REPUBLICA DE COLOMBIA

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 15-291029- -00000-0000

Fecha: 2015-12-07 13:29:17 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra: 11 PATENTE(YII Eve: 378 FASENACIONAL!
Act: 411 PRESENTACION Folios: 8

PATENTE INVENCION

EXPEDIENTE No. _____

Contiene los documentos relativos a la solicitud de Patente de invención de:

Título: COMPOSICIONES DE ARNi DE SERPINA1 Y SUS MÉTODOS DE USO

Solicitante: ALNYLAM PHARMACEUTICALS, INC

De: Massachusetts, Estados Unidos

Apoderado: MAURICIO JARAMILLO C.

Bogotá, D.C., Diciembre de 2015

WF- 9630

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO — de radicación
No. 15-291029- -00000-0000
Fecha: 2015-12-07 13:29:17 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 8

DIRECCIÓN DE SOLICITUD FASE NACIONAL -PCT

1	TIPO DE SOLICITUD	X Patente de invención X Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capitulo II

2 DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT

Solicitud Internacional No.	PCT/US2014/039109	Fecha	22.05.2014
Publicación Internacional No.	WO/2014/190137	Fecha	27.11.2014

3 TÍTULO DE LA INVENCIÓN (200 caracteres o espacios máximos)

COMPOSICIONES DE ARNi DE SERPINA1 Y SUS MÉTODOS DE USO

4 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP)

C12N 15/113 (2010.01), **A61K 31/712** (2006.01), **A61K 31/713** (2006.01), **A61P 1/16** (2006.01), **A61P 11/00** (2006.01),**A61P 35/00** (2006.01)

5 SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. X Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria

APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL	NOMBRE	IDENTIFICACIÓN	TIPO
1. ALNYLAM PHARMACEUTICALS, INC			

6 DATOS DEL SOLICITANTE

DIRECCIÓN	300 Third Street, 3rd Floor,	No. TELÉFONO	
CIUDAD	Cambridge	CORREO ELECTRÓNICO	
DEPARTAMENTO/ESTADO	Massachusetts, 02142	NACIONALIDAD O LUGAR DE CONSTITUCIÓN	
PAÍS DE RESIDENCIA	Estados Unidos		

7 INVENTOR (ES) X Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria

APELLIDOS	NOMBRES	NACIONALIDAD
1. SEHGAL	Alfica	India
2. CHARISSE	Klaus	Alemania
3. BETTENCOURT	Brian	Estados Unidos
4. MAIER	Martin	Alemania
5. RAJEEV	Kallanthottathil G.	Estados Unidos

DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:

8 DATOS INVENTOR (ES)

PAÍS RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
1.Estados Unidos	Massachusetts, 02142	Cambridge	300 Third Street, 3rd Floor
2. Estados Unidos	Massachusetts, 02142	Cambridge	300 Third Street, 3rd Floor
3. Estados Unidos	Massachusetts, 02142	Cambridge	300 Third Street, 3rd Floor
4. Estados Unidos	Massachusetts, 02142	Cambridge	300 Third Street, 3rd Floor
5. Estados Unidos	Massachusetts, 02142	Cambridge	300 Third Street, 3rd Floor

OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)

X Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en hoja de información complementaria.

9 ☐ **REPRESENTANTE LEGAL** X **APODERADO**

APELLIDOS	NOMBRES	IDENTIFICACIÓN
JARAMILLO CAMPUZANO	MAURICIO	C.C . 80.421.942 T.P . 74.555

DIRECCIÓN	Calle 67 NO. 7 – 35, oficina 1204	No. TELÉFONO	3192900 Ext. 214
CIUDAD	Bogotá D.C.	CORREO ELECTRÓNICO	dbotero@gpzlegal.com
PAÍS	Colombia	No. RADICACIÓN DE PROTOCOLO DE PODER GENERAL	

10 DECLARACIÓN(ES) DE PRIORIDAD X SI ☐ NO

(33) PAÍS DE ORIGEN	CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO	(32) FECHA (AAAA/MM/DD)
1. Estados Unidos	US	61/979,727	2014.04.15
2. Estados Unidos	US	61/989,028	2014.05.06
3. Estados Unidos	US	61/898,695	2013.11.01
4. Estados Unidos	US	61/826,125	2013.05.22

11 DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS

Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.

☐ SI X NO

Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.

12 DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES

Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.

☐ SI X NO

Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.

13 REDUCCIÓN DE TASAS

Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.

☐ SI X NO

Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.

Micro, pequeñas y medianas empresas ☐

Universidades públicas o privadas ☐

Entidades sin ánimo de lucro ☐

Si aplica, debe aportar los soportes de acuerdo a lo que se indica en el numeral 18 - Documentos que acompañan la solicitud

14 RESUMEN

La invención se relaciona con agentes de ARNi, por ejemplo, agentes de ARNi de doble hebra, que se dirigen contra el gen de Serpina1, y métodos para usar dichos agentes de ARNi para inhibir la expresión de Serpina1 y métodos para tratar a sujetos que tienen una enfermedad asociada a Serpina1, tal como un trastorno de hígado.

15	FIGURA CARACTERISTICA

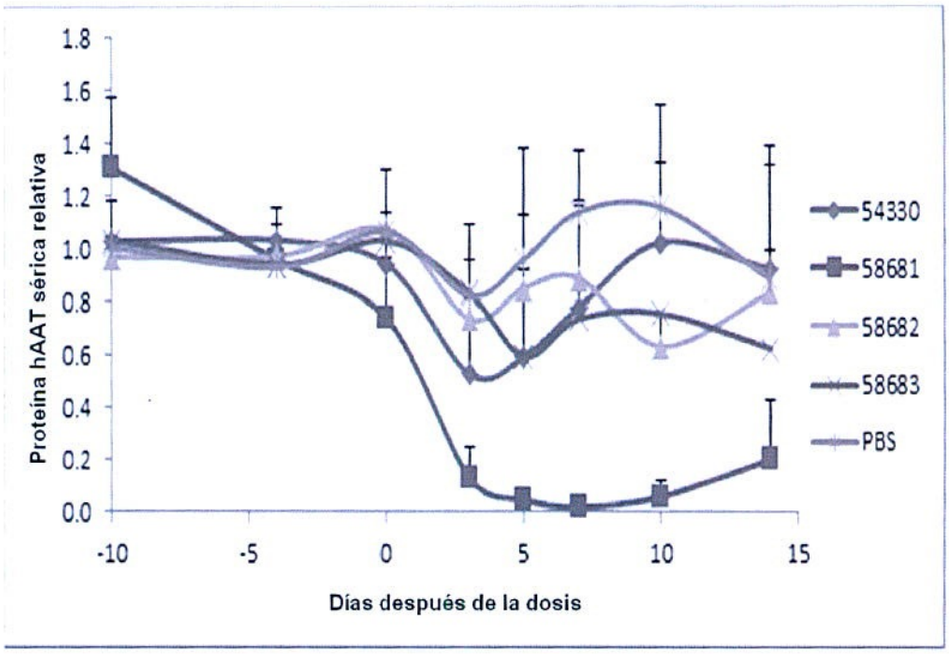


Figura 1

16	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	N°	Fecha

17	FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL *Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)*



18	DOCUMENTOS QUE ACOMPAÑAN LA SOLICITUD

Documentación Técnica
Solicitud Internacional en castellano

1. X Descripción — N° de folios: 436
2. X Reivindicaciones — N° Reivindicaciones: 134
3. X Dibujos y/o figuras — N° folios: 45
4. X Resumen.
5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso.
6. X Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso.
7. ☐ Arte final 12 x 12.
8. X Anexo formato digital.

Documentación Jurídica

9. ☐ Poderes, si fuera el caso.
10. ☐ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante.
11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso.
12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso.
13. **Reducción de tasas**

Micro, pequeñas o medianas empresas

☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea.

☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.

Universidades públicas o privadas

☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación

Entidades sin ánimo de lucro

☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio.
☐ Hoja de información complementaria.
☐ Otros, especificar

14. X Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
15. X Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

HOJA DE INFORMACIÓN COMPLEMENTARIA PCT

1	(12) TIPO DE SOLICITUD	NUMERO DE RADICACIÓN
X Patente de invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad		FECHA DE PRESENTACIÓN

4 (71) SOLICITANTE (S)

	APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL	NOMBRE	IDENTIFICACIÓN	TIPO
2.				
3.				
4.				

5 DATOS DEL SOLICITANTE

	PAÍS DE RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
2.				
3.				
4.				

	TELÉFONO	FAX	E-MAIL	NACIONALIDAD
2.				
3.				
4.				

6 (72) INVENTOR (ES)

	APELLIDOS	NOMBRE	NACIONALIDAD
6.	HINKLE	Gregory	Estados Unidos
7.	MANOHARAN	Muthiah	Estados Unidos
8.			
9.			
10.			
11.			
12.			

7 DATOS INVENTOR (ES)

	DIRECCIÓN	CIUDAD	DEPARTAMENTO/ESTADO	PAÍS RESIDENCIA
6.	300 Third Street, 3rd Floor	Massachusetts, 02142	Cambridge	Estados Unidos
7.	300 Third Street, 3rd Floor	Massachusetts, 02142	Cambridge	Estados Unidos
8.				
9.				
10.				
11.				
12.				

9 (30) DECLARACIONES DE PRIORIDAD

	PAÍS DE ORIGEN	CÓDIGO PAÍS	NÚMERO	FECHA (AAAA/MM/DD)
5.				
6.				
7.				
8.				
9.				
10.				

uf 9630 (1) 5

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 15 - 127293

Bogotá D.C., Noviembre 24 de 2015 - 16:37:00

RECIBIDO DE : GOMEZ PINZON ASEMARCAS S.A. NI 830.121.797 RE

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
RECIBO DE CA	SIC ** RECIBO **	999999999	127265	24/11/2015	89.410.00
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	702606413	24/11/2015	7.300.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCION	530.000.00	530.000.00
				$530.000.00

SON: **QUINIENTOS TREINTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
-****-

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 15-291029- -00000-0000
Fecha: 2015-12-07 13:29:17 Dep. 2020 DIR NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve. 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 8

UF 9630 (2) 6

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 15 - 127295

Bogotá D.C., Noviembre 24 de 2015 - 16:37:00

RECIBIDO DE : GOMEZ PINZON ASEMARCAS S.A. NI 830.121.797 RE

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
RECIBO DE CA	SIC ** RECIBO **	999999999	127265	24/11/2015	89.410.00
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	702606413	24/11/2015	7.300.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
124	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	32.000.00	3.968.000.00
				$3.968.000.00

SON: **TRES MILLONES NOVECIENTOS SESENTA Y OCHO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
-******-

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 15-291029- -00000-0000

Fecha: 2015-12-07 13:29:17 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 8

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	**TESTIGO DOCUMENTAL**	Folio: 7

Dependencia Jerárquica: DEL PROPIEDAD INDUSTRIAL	**Código**	2000
Dependencia Productora: GRUPO DE NUEVAS CREACIONES	**Código**	2020
Tipo de Radicación: Entrada: **X** Salida: □ Traslado: □ Convenio: □		
Radicador:		

DESCRIPCIÓN DE LA PRUEBA

Nombre de la Serie / Subserie:	Código:
Expediente: 15-291022-0	Solicitante / ***Quejoso / Demandante / otros.***
Prueba excluida: cd	
N°. de Pruebas excluidas: 1	
Fecha de emisión de la Prueba:	

UBICACIÓN DE LA PRUEBA EN LA SECCIÓN DE MATERIAL GRÁFICO

N°. de bloque:		Otras especificaciones:
Nº. de rodante:		
Nº. de estante:		
N°. de archivador:		
Nº. de entrepaño:		
Nº. de gaveta:		
N°. de caja:		

IMPORTANTE:

- El material gráfico ***o especial*** que se encuentra ***dentro o anexo a*** las unidades documentales o expedientes, debe extraerse y llevarse a aquella sección del archivo que se haya dispuesto para conservar documentos en distintos formatos.
- Entiéndase por material gráfico todos aquellos dibujos, croquis, mapas, planos, fotografías, ilustraciones, pictografías, códices, prensa, objetos tridimensionales, entre otros.

Observaciones:

El cd contiene: 5 archivos en formato pdf, procesados y cargados al sistema.

MQ fda

JV

Unidad de Conservación

- ○ Bolsa
- ○ Caja
- ○ Libro
- ○ Sobre
- ○ Tomo
- ○ Otro

Soporte Documental

- ✓ CD
- ○ Disquete
- ○ DVD
- ○ Folleto
- ○ Periódico
- ○ Plano
- ○ Publicación Periódica
- ○ USB
- ○ Otro

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

ADMISIĆ

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 15-291029- -00000-0000
Fecha: 2015-12-07 13:29:17 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 8

PATENTE DE INVENCIÓN ☐ MODELO DE UTILIDAD ☐

- ☐ Indicación que se solicita una patente.
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Descripción de la invención
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCIÓN PCT ☐ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

- ☐ Indicación que se solicita una PCT
- ☐ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ (Art. 119 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita Diseño industrial
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ (Art. 92 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado.
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

COMPOSICIONES DE ARNi DE SERPINA1 Y SUS MÉTODOS DE USO

Solicitudes relacionadas

Esta Solicitud invoca el beneficio de prioridad de la Solicitud Provisional de Patente de los EE.UU. N°: 61/826.125, presentada el 22 de mayo, 2013, de la Solicitud Provisional de Patente de los EE.UU. N°: 61/898.695, presentada el 1 de noviembre, 2013, de la Solicitud Provisional de Patente de los EE.UU. N°: 61/979.727, presentada el 15 de abril, 2014, y de la Solicitud de Patente de los EE.UU. N°: 61/989.028, presentada el 6 de mayo, 2014. Esta solicitud está relacionada con la Solicitud Provisional de Patente de los EE.UU. N°: 61/561.710, presentada el 18 de noviembre, 2011, y de la PCT/US2012/065601, presentada el 16 de noviembre, 2012. El contenido completo de cada una de las solicitudes precedentes se incorpora en la presente a modo de referencia.

Listado de secuencias

La presente solicitud contiene un Listado de secuencias presentado en formato ASCII por vía electrónica y se incorpora por completo en la presente a modo de referencia. Dicha copia en ASCII fue creada el 20 de mayo, 2014, se denomina 121301-00620_SL.txt y su tamaño es de 199.204 bytes.

Antecedentes de la invención

La Serpinal codifica la alfa-1-antitripsina que predominantemente forma complejos e inhibe la actividad de la elastasa de neutrófilos producida por hepatocitos, monocitos mononucleares, macrófagos alveolares, enterocitos y células mieloides. Los sujetos que presentan variaciones en una o ambas copias del gen de Serpinal pueden sufrir de deficiencia de alfa-1-antitripsina y

tienen riesgo de desarrollar enfisema pulmonar y/o enfermedad hepática crónica debido a una actividad elastasa mayor la que normal en los pulmones y el hígado.

En los sujetos afectados, la deficiencia de la alfa-1-antitripsina es una deficiencia de la alfa-1-antitripsina funcional, de tipo salvaje. En algunos casos, un sujeto que presenta una variación en una o ambas copias del gen de Serpina1 es portador de un alelo nulo. En otros casos, un sujeto que presenta una variación en una o ambas copias del gen Serpina1 es portador de un alelo deficiente.

Por ejemplo, un sujeto que tiene un alelo deficiente de Serpina1, tal como el alelo PIZ, posiblemente produce proteínas mal plegadas que no pueden ser transportadas apropiadamente desde el sitio de síntesis hasta el sitio de acción dentro del cuerpo. Estos sujetos típicamente tienen riesgo de desarrollar una enfermedad de pulmón y/o de hepática. Los sujetos que tienen un alelo nulo de Serpina1, tal como el PINULL (Granite Falls), típicamente sólo tienen riesgo de desarrollar una enfermedad de pulmón.

La enfermedad hepática que resulta de una deficiencia de alfa-1 antitripsina es el resultado de formas variantes de la alfa-1-antitripsina producidas en las células hepáticas, que no se pliegan bien y que, por consiguiente, no son transportadas fácilmente fuera de las células. Esto conduce a acumulación de la proteína mal plegada en las células hepáticas y pueda causar una o más enfermedades o trastornos del hígado incluyendo, pero en un sentido no taxativo, una enfermedad hepática crónica, inflamación del hígado, cirrosis, fibrosis hepática y/o carcinoma hepatocelular.

Actualmente son muy limitadas las opciones de tratamiento de los

pacientes con una enfermedad hepática debida a la deficiencia de alfa-1-antitripsina, inclusive vacunas contra hepatitis, cuidados suplementarios y omisión de agentes nocivos (por ejemplo, alcohol y NSAID). Aunque las terapias de reemplazo de alfa-1-antitripsina se encuentran disponibles, dichos tratamientos no tienen efecto sobre la enfermedad hepática en estos sujetos y, si bien un transplante hepático puede ser eficaz, es un procedimiento difícil, costoso y de riesgo y no es fácil obtener un órgano hepático.

Por lo tanto, persiste la necesidad en el arte de tratamientos efectivos para las enfermedades asociadas a la Serpina1, tal como una enfermedad hepática crónica, inflamación hepática, cirrosis, fibrosis hepática y/o carcinoma hepatocelular.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

Según se describirá con mayor detalle más adelante, en la presente se divulgan composiciones que comprenden agentes, por ejemplo, polinucleótidos de hebra simple y de hebra doble, por ejemplo, agentes de ARNi, por ejemplo, agentes de ARNi de hebra doble, dirigidos a Serpina1. También se divulgan métodos que emplean las composiciones de la invención para inhibir la expresión de Serpina1 y para tratar las enfermedades asociadas con Serpina1, por ejemplo, la enfermedad hepática crónica, una inflamación hepática, cirrosis, fibrosis hepática y/o carcinoma hepatocelular.

Por lo tanto, en un aspecto, la presente invención provee agentes de ARNi de hebra doble para inhibir la expresión de Serpina1 en una célula. Los agentes de ARNi de hebra doble comprenden una hebra sentido y una hebra antisentido que forman una región de hebra doble, en donde dicha hebra sentido comprende por lo menos 15 nucleótidos contiguos que no difieren en

más de 3 nucleótidos de cualquiera de las secuencias de nucleótidos de la SEQ ID N°: 1, la SEQ ID N°: 2 o la SEQ ID N°: 3, la SEQ ID N°: 4, la SEQ ID N°: 5, la SEQ ID N°: 6, la SEQ ID N°: 7, la SEQ ID N°: 8, la SEQ ID N°: 9, la SEQ ID N°: 10 o la SEQ ID N°: 11, y la hebra antisentido comprende por lo menos 15 nucleótidos contiguos que no difieren en más de 3 nucleótidos de cualquiera de las secuencias de nucleótidos de la SEQ ID N°: 15, la SEQ ID N°: 16 o la SEQ ID N°: 17, la SEQ ID N°: 18, la SEQ ID N°: 19, la SEQ ID N°: 20, la SEQ ID N°: 21, la SEQ ID N°: 22, la SEQ ID N°: 23, la SEQ ID N°: 24 o la SEQ ID N°: 25,

en donde sustancialmente todos los nucleótidos de la hebra sentido y sustancialmente todos los nucleótidos de la hebra antisentido son nucleótidos modificados, y en donde la hebra sentido está conjugada a un ligando unida por el extremo 3' terminal.

En una forma de realización, una de las diferencias de 3 nucleótidos en la secuencia de nucleótidos de la hebra antisentido es una coincidencia errónea de nucleótidos en la región de siembra de la hebra antisentido. En una forma de realización, la hebra antisentido comprende una base universal en el nucleótido no coincidente.

En una forma de realización, todos los nucleótidos de la hebra sentido y todos los nucleótidos de la hebra antisentido son nucleótidos modificados.

En una forma de realización, la hebra sentido y la hebra antisentido comprenden una región de complementariedad que comprende por lo menos 15 nucleótidos contiguos que no difieren en más de 3 nucleótidos de cualquiera de las secuencias enumeradas en cualquiera de las Tablas 1, 2, 5, 7, 8 y 9.

En una forma de realización, por lo menos uno de los nucleótidos

modificados se selecciona del grupo que consiste en un nucleótido desoxi-timina (dT) 3’ terminal, un nucleótido modificado con 2'-O-metilo, un nucleótido modificado con 2'-fluoro, un nucleótido modificado con 2'-deoxi, un nucleótido cerrado, un nucleótido abásico, un nucleótido modificado con 2’-amino, un nucleótido modificado con 2’-alquilo, un nucleótido con morfolino, un fosforamidato, un nucleótido que comprende una base no natural, un nucleótido que comprende un grupo 5'-fosforotioato y un nucleótido terminal unido a un derivado colesterilo o un grupo bisdecilamida del ácido dodecanoico.

En una forma de realización, por lo menos una hebra comprende una sobreextensión 3’ de por lo menos 1 nucleótido.

En otra forma de realización, por lo menos una hebra comprende una sobreextensión 3’ de por lo menos 2 nucleótidos.

En otro aspecto, la presente invención provee agentes de ARNi, por ejemplo agentes de ARNi de hebra doble, que pueden inhibir la expresión de Serpina1 en una célula, en donde dicho agente de ARNi de hebra doble comprende una hebra sentido que es sustancialmente complementaria de una hebra antisentido, donde dicha hebra antisentido comprende una región que es sustancialmente complementaria de una parte de un ARNm que codifica Serpina1, donde cada hebra tiene una longitud de entre aproximadamente 14 y aproximadamente 30 nucleótidos, donde dicho agente de ARNi de hebra doble está representado en la fórmula (III):

hebra orientada en sentido del marco de lectura:

5' n_p -N_a -(X X X) $_i$-N_b -Y Y Y -N_b -(Z Z Z)$_j$ -N_a - n_q 3'

hebra antisentido:

3' n_p'-N_a'-(X′X′X′)$_k$-N_b'-Y′Y′Y′-N_b'-(Z′Z′Z′)$_l$-N_a'- n_q' 5' (III)

en donde:

i, j, k y l son cada uno de manera independiente 0 ó 1;

p, p', q y q′ son cada uno de manera independiente 0-6;

cada Na y Na′ representa de manera independiente una secuencia de oligonucleótidos que comprende 0-25 nucleótidos que están modificados o no modificados, o combinaciones de los mismos, donde cada secuencia comprende por lo menos dos nucleótidos modificados de manera diferente;

cada N_b y N_b′ representa de manera independiente una secuencia de oligonucleótidos que comprende 0-10 nucleótidos que están modificados o no modificados, o combinaciones de los mismos;

cada uno de n_p, n_p', n_q y n_q', que puede estar presente o no, representa de manera independiente un nucleótido sobreextendido;

XXX, YYY, ZZZ, X′X′X′, Y′Y′Y′ y Z′Z′Z′ representan cada uno de manera independiente un motivo de tres modificaciones idénticas en tres nucleótidos consecutivos;

las modificaciones de N_b difieren de la modificación de Y y las modificaciones de N_b′ difieren de la modificación de Y′; y

en donde la hebra sentido está conjugada a por lo menos un ligando.

En una forma de realización, Na' comprende 1-25 nucleótidos, y en donde uno de dichos 1-25 nucleótidos en una de las posiciones 2-9 desde el extremo 5' es un nucleótido no coincidente. En una forma de realización, la base no coincidente es una base universal.

En una forma de realización, i es 0 y j es 0, i es 1 y j es 1, i y j son 0 o i y j son 1. En otra forma de realización, k es 0 y l es 0, k es 1 y l es 1, k y l son 0 o k y l son 1.

En una forma de realización, XXX es complementaria de X′X′X′, YYY es complementaria de Y′Y′Y′ y ZZZ es complementaria de Z′Z′Z′.

En una formas de realización, el motivo YYY se encuentra en o cerca del sitio de clivaje de la hebra sentido.

En una forma de realización, el motivo Y′Y′Y′ se encuentra en las posiciones 11, 12 y 13 de la hebra antisentido desde el extremo 5'.

En una forma de realización, Y' es 2'-O-metilo.

En una forma de realización, la fórmula (III) está representada por la fórmula (IIIa).

hebra orientada en sentido del marco de lectura:

5' n_p -N_a -Y Y Y -N_a - n_q 3'

hebra antisentido:

3' $n_{p'}$-$N_{a'}$- Y′Y′Y′- $N_{a'}$- $n_{q'}$ 5' (IIIa).

En otra forma de realización, la fórmula (III) está representada por la fórmula (IIIb)

hebra orientada en sentido del marco de lectura:

5' n_p -N_a -Y Y Y -N_b -Z Z Z -N_a - n_q 3'

hebra antisentido:

3' $n_{p'}$-$N_{a'}$- Y′Y′Y′-$N_{b'}$-Z′Z′Z′- $N_{a'}$- $n_{q'}$ 5' (IIIb)

en donde cada N_b y N_b′ representa de manera independiente una secuencia de oligonucleótidos que comprende 1-5 nucleótidos modificados.

En aun otra forma de realización, la fórmula (III) está representada por la fórmula (IIIc)

hebra orientada en sentido del marco de lectura:

5' n_p -N_a –X X X -N_b -Y Y Y -N_a - n_q 3'

hebra antisentido:

3' $n_{p'}$-$N_{a'}$- X′X′X′-$N_{b'}$- Y′Y′Y′- $N_{a'}$- $n_{q'}$ 5' (IIIc)

en donde cada N_b y N_b' representa de manera independiente una secuencia de oligonucleótidos que comprende 1-5 nucleótidos modificados.

En una forma de realización, la fórmula (III) está representada por la fórmula (IIId)

hebra orientada en sentido del marco de lectura:

5' n_p -N_a –X X X- N_b -Y Y Y -N_b -Z Z Z -N_a - n_q 3'

hebra antisentido:

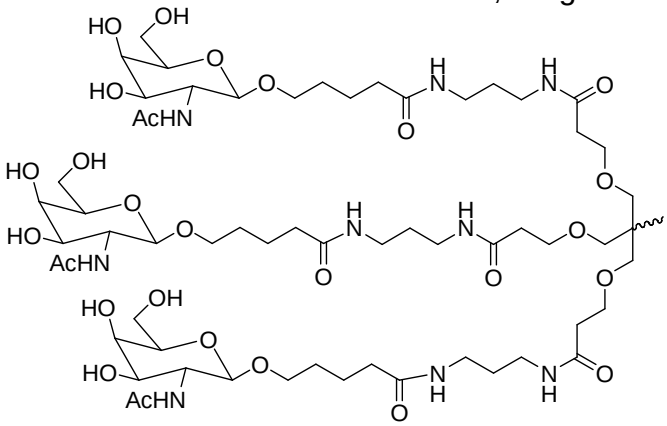
3' $n_{p'}$-$N_{a'}$- X′X′X′- $N_{b'}$-Y′Y′Y′-$N_{b'}$-Z′Z′Z′- $N_{a'}$- $n_{q'}$ 5' (IIId)

en donde cada N_b y N_b' representa de manera independiente una secuencia de oligonucleótidos que comprende 1-5 nucleótidos modificados y cada N_a y N_a' representa de manera independiente una secuencia de oligonucleótidos que comprende 2-10 nucleótidos modificados.

En una forma de realización, la región de hebra doble tiene una longitud de 15-30 pares de nucleótidos. En otra forma de realización, la región de hebra doble tiene una longitud de 17-23 pares de nucleótidos. En aún otra forma de realización, la región de hebra doble tiene una longitud de 17-25 pares de nucleótidos. En una forma de realización, la región de hebra doble tiene una longitud de 23-27 pares de nucleótidos. En otra forma de realización, la región de hebra doble tiene una longitud de 19-21 pares de nucleótidos. En otra forma de realización, la región de hebra doble tiene una longitud de 21-23 pares de nucleótidos. En una forma de realización, cada una de las hebras comprende 15-30 nucleótidos. En otra forma de realización, cada una de las hebras comprende 19-30 nucleótidos.

En una forma de realización, las modificaciones en los nucleótidos se seleccionan del grupo que consiste en LNA, HNA, CeNA, 2'-metoxietilo, 2'-O-alquilo, 2'-O-alilo, 2'-C-alilo, 2'-fluoro, 2'-desoxilo y 2'-hidroxilo, así como combinaciones de las mismas. En otra forma de realización, las modificaciones en los nucleótidos comprenden modificaciones de 2'-O-metilo o 2'-fluoro.

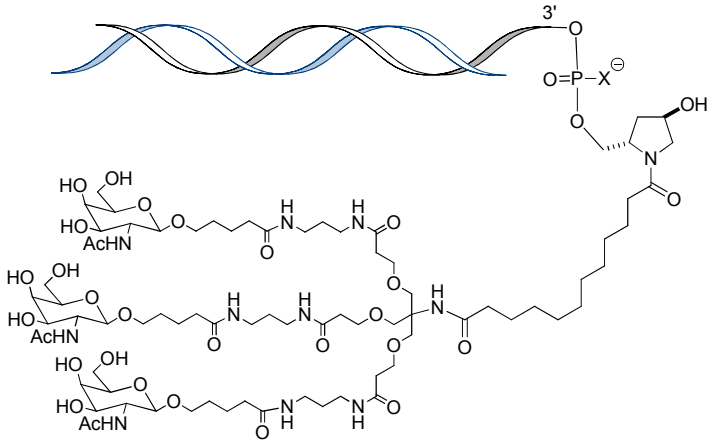
En una forma de realización, el ligando está compuesto por uno o más derivados de GalNAc que están unidos por medio de un conector bivalente o trivalente ramificado. En otra forma de realización, el ligando es



.

En una forma de realización, el ligando está unido al extremo 3' de la hebra sentido.

En una forma de realización, el agente de ARNi está conjugado con el ligando representado en el siguiente esquema:



donde X es O o S. En una forma de realización específica, X es O.

En una forma de realización, el agente también comprende por lo menos un enlace fosforotioato o metilfosfonato entre los nucleótidos.

En una forma de realización, el enlace fosforotioato o metilfosfonato entre los nucleótidos se encuentra en el extremo 3’ de una hebra. En una forma de realización, la hebra es la hebra antisentido. En otra forma de realización, la hebra es la hebra sentido.

En una forma de realización, el enlace fosforotioato o metilfosfonato entre los nucleótidos se encuentra en el extremo 5’ de una hebra. En una forma de realización, la hebra es la hebra antisentido. En otra forma de realización, la hebra es la hebra sentido.

En una forma de realización, hay enlaces fosforotioato o metilfosfonato entre los nucleótidos de ambos extremos 5’ y 3’ de una de las hebras. En una forma de realización, la hebra es la hebra antisentido.

En una forma de realización, el agente de ARNi comprende 6-8 enlaces fosforotioato entre nucleótidos. En una forma de realización, la hebra antisentido comprende dos enlaces fosforotioato entre nucleótidos por el extremo 5’ terminal y dos enlaces fosforotioato entre nucleótidos por el extremo 3’ terminal, y la hebra sentido comprende por lo menos dos enlaces fosforotioato entre nucleótidos por cualquiera de los extremo 5’ terminal o 3’ terminal.

En una forma de realización, el par de bases en la posición 1 del extremo 5’ de la hebra antisentido de la dupla es un par de bases AU.

En una forma de realización, los nucleótidos Y contienen una modificación de 2’-fluoro.

En una forma de realización, los nucleótidos Y' comprenden una modificación de 2'-O-metilo.

En una forma de realización, p′>0. En otra forma de realización, p′=2.

En una forma de realización, q'=0, p=0, q=0 y los nucleótidos sobreextendidos p' son complementarios del ARNm blanco. En otra forma de realización, q'=0, p=0, q=0 y los nucleótidos sobreextendidos p' no son complementarios del ARNm blanco.

En una forma de realización, la hebra sentido comprende un total de 21 nucleótidos y la hebra antisentido comprende un total de 23 nucleótidos.

En una forma de realización, por lo menos un n_p' está unido a un nucleótido cercano por medio de un enlace de fosforotioato.

En una forma de realización, todos los n_p' están unidos a los nucleótidos cercanos por medio de enlaces de fosforotioato.

En una forma de realización, el agente de ARNi se selecciona del grupo de agentes de ARNi enumerados en cualquiera de las Tablas 1, 2, 5, 7, 8 y 9.

En una forma de realización, el agente de ARNi se selecciona del grupo que consiste en AD-58681, AD-59054, AD-61719 y AD-61444.

En otro aspecto, la presente invención provee un agente de ARNi de hebra doble para inhibir la expresión de Serpina1 en una célula. Los agentes de ARNi de hebra doble comprenden una hebra sentido y una hebra antisentido que forman una región de hebra doble, en donde la hebra sentido comprende por lo menos 15 nucleótidos contiguos que no difieren en más de 3 nucleótidos de cualquiera de las secuencias de nucleótidos de la SEQ ID N°: 1, la SEQ ID N°: 2 o la SEQ ID N°: 3, la SEQ ID N°: 4, la SEQ ID N°: 5, la SEQ ID N°: 6, la SEQ ID N°: 7, la SEQ ID N°: 8, la SEQ ID N°: 9, la SEQ ID N°: 10 o la

SEQ ID N°: 11, y la hebra antisentido comprende por lo menos 15 nucleótidos contiguos que no difieren en más de 3 nucleótidos de cualquiera de las secuencias de nucleótidos de SEQ ID N°: 15, la SEQ ID N°: 16 o la SEQ ID N°: 17, la SEQ ID N°: 18, la SEQ ID N°: 19, la SEQ ID N°: 20, la SEQ ID N°: 21, la SEQ ID N°: 22, la SEQ ID N°: 23, la SEQ ID N°: 24 o la SEQ ID N°: 25 , en donde sustancialmente todos los nucleótidos de la hebra sentido comprenden una modificación seleccionada del grupo que consiste en una modificación de 2'-O-metilo y una modificación de 2'-fluoro, en donde la hebra sentido comprende dos enlaces fosforotioato entre nucleótidos por el extremo 5' terminal, en donde sustancialmente todos los nucleótidos de la hebra antisentido comprenden una modificación seleccionada del grupo que consiste en una modificación de 2'-O-metilo y una modificación 2'-fluoro, en donde la hebra antisentido comprende dos enlaces fosforotioato entre nucleótidos por el extremo 5' terminal y dos enlaces fosforotioato entre nucleótidos por el extremo 3' terminal, y en donde la hebra sentido está conjugatda con uno o más derivados de GalNAc unidos por medio de un conector bivalente o trivalente ramificado por el extremo 3' terminal.

En una forma de realización, una de las diferencias de 3 nucleótidos en la secuencia de nucleótidos de la hebra antisentido es una coincidencia errónea de nucleótidos en la región de siembra de la hebra antisentido. En una forma de realización, la hebra antisentido comprende una base universal en el nucleótido no coincidente.

En una forma de realización, todos los nucleótidos de dicha hebra sentido y todos los nucleótidos de dicha hebra antisentido comprenden una modificación.

En otro aspecto, la presente invención provee agentes de ARNi, por ejemplo agentes de ARNi de hebra doble, que pueden inhibir la expresión de Serpina1 en una célula, en donde dicho agente de ARNi de hebra doble comprende una hebra sentido que es sustancialmente complementaria de una hebra antisentido, donde dicha hebra antisentido comprende una región que es sustancialmente complementaria de una parte de un ARNm que codifica Serpina1, donde cada hebra tiene una longitud de entre aproximadamente 14 y aproximadamente 30 nucleótidos, donde dicho agente de ARNi de hebra doble está representado en la fórmula (III):

hebra orientada en sentido del marco de lectura:

5' n_p -N_a -(X X X) $_i$-N_b -Y Y Y -N_b -(Z Z Z)$_j$ -N_a - n_q 3'

hebra antisentido:

3' n_p′-N_a′-(X′X′X′)$_k$-N_b′-Y′Y′Y′-N_b′-(Z′Z′Z′)$_l$-N_a′- n_q′ 5’ (III)

en donde:

i, j, k y l son cada uno de manera independiente 0 ó 1;

p, p’, q y q′ son cada uno de manera independiente 0-6;

cada Na y Na′ representa de manera independiente una secuencia de oligonucleótidos que comprende 0-25 nucleótidos que están modificados o no modificados, o combinaciones de los mismos, donde cada secuencia comprende por lo menos dos nucleótidos modificados de manera diferente;

cada N_b y N_b′ representa de manera independiente una secuencia de oligonucleótidos que comprende 0-10 nucleótidos que están modificados o no modificados, o combinaciones de los mismos;

cada n_p, n_p’, n_q y n_q’, que puede estar presente o no, representa de manera independiente un nucleótido sobreextendido;

XXX, YYY, ZZZ, X'X'X', Y'Y'Y' y Z'Z'Z' representan de manera independiente un motivo compuesto por tres nucleótidos consecutivos que presentan modificaciones idénticas; las modificaciones son modificaciones de 2'-O-metilo o de 2'-fluoro;

las modificaciones de N_b difieren de la modificación de Y y las modificaciones de N_b' difieren de la modificación de Y'; y

en donde la hebra sentido está conjugada a por lo menos un ligando.

En aún otro aspecto, la presente invención provee agentes de ARNi, por ejemplo agentes de ARNi de hebra doble, que pueden inhibir la expresión de Serpina1 en una célula, en donde dicho agente de ARNi de hebra doble comprende una hebra sentido que es sustancialmente complementaria de una hebra antisentido, donde dicha hebra antisentido comprende una región que es sustancialmente complementaria de una parte de un ARNm que codifica Serpina1, donde cada hebra tiene una longitud de entre aproximadamente 14 y aproximadamente 30 nucleótidos, donde dicho agente de ARNi de hebra doble está representado en la fórmula (III):

hebra orientada en sentido del marco de lectura:

5' n_p -N_a -(X X X) $_i$-N_b -Y Y Y -N_b -(Z Z Z)$_j$ -N_a - n_q 3'

hebra antisentido:

3' n_p'-N_a'-(X'X'X')$_k$-N_b'-Y'Y'Y'-N_b'-(Z'Z'Z')$_l$-N_a'- n_q' 5' (III)

en donde:

i, j, k y l son cada uno de manera independiente 0 ó 1;

cada n_p, n_q y n_q', que puede estar presente o no, representa de manera independiente un nucleótido sobreextendido;

p, q y q' son de manera independiente 0-6;

n_p' >0 y por lo menos un n_p' está unido a un nucleótido cercano por medio de un enlace de fosforotioato;

cada Na y Na′ representa de manera independiente una secuencia de oligonucleótidos que comprende 0-25 nucleótidos que están modificados o no modificados, o combinaciones de los mismos, donde cada secuencia comprende por lo menos dos nucleótidos modificados de manera diferente;

cada N_b y N_b′ representa de manera independiente una secuencia de oligonucleótidos que comprende 0-10 nucleótidos que están modificados o no modificados, o combinaciones de los mismos;

XXX, YYY, ZZZ, X'X'X', Y'Y'Y' y Z'Z'Z' representan de manera independiente un motivo compuesto por tres nucleótidos consecutivos que presentan modificaciones idénticas; las modificaciones son modificaciones de 2'-O-metilo o de 2'-fluoro;

las modificaciones de N_b difieren de la modificación de Y y las modificaciones de N_b′ difieren de la modificación de Y′; y

en donde la hebra sentido está conjugada a por lo menos un ligando.

En un aspecto adicional, la presente invención provee agentes de ARNi, por ejemplo, agentes de ARNi de hebra doble, que pueden inhibir la expresión de Serpina1 en una célula, en donde dicho agentes de ARNi de hebra doble comprende una hebra sentido que es sustancialmente complementaria de una hebra antisentido, en donde dicha hebra antisentido comprende una región que es sustancialmente complementaria de una parte de un ARNm que codifica Serpina1, en donde cada hebra comprende entre aproximadamente 14 y aproximadamente 30 nucleótidos de longitud, en donde dicho agente de ARNi de hebra doble está representado por la fórmula (III):

hebra orientada en sentido del marco de lectura:

5' n_p -N_a -(X X X) $_i$-N_b -Y Y Y -N_b -(Z Z Z)$_j$ -N_a - n_q 3'

hebra antisentido:

3' n_p′-N_a′-(X′X′X′)$_k$-N_b′-Y′Y′Y′-N_b′-(Z′Z′Z′)$_l$-N_a′- n_q′ 5’ (III)

en donde:

i, j, k y l son cada uno de manera independiente 0 ó 1;

cada n_p, n_q y n_q’, que puede estar presente o no, representa de manera independiente un nucleótido sobreextendido;

p, q y q’ son de manera independiente 0-6;

n_p’ >0 y por lo menos un n_p’ está unido a un nucleótido cercano por medio de un enlace de fosforotioato;

cada Na y Na′ representa de manera independiente una secuencia de oligonucleótidos que comprende 0-25 nucleótidos que están modificados o no modificados, o combinaciones de los mismos, donde cada secuencia comprende por lo menos dos nucleótidos modificados de manera diferente;

cada N_b y N_b′ representa de manera independiente una secuencia de oligonucleótidos que comprende 0-10 nucleótidos que están modificados o no modificados, o combinaciones de los mismos;

XXX, YYY, ZZZ, X’X’X’, Y’Y’Y’ y Z’Z’Z’ representan de manera independiente un motivo compuesto por tres nucleótidos consecutivos que presentan modificaciones idénticas; las modificaciones son modificaciones de 2’-O-metilo o de 2’-fluoro;

las modificaciones de N_b difieren de la modificación de Y y las modificaciones de N_b′ difieren de la modificación de Y′; y

en donde la hebra oritentada en el sentido del marco de lectura está

conjugada con por lo menos un ligando; y en donde el ligando está compuesto por uno o más derivados de GalNAc que están unidos por medio de un conector bivalente o trivalente ramificado.

En otro aspecto, la presente invención provee agentes de ARNi, por ejemplo agentes de ARNi de hebra doble, que pueden inhibir la expresión de Serpina1 en una célula, en donde dicho agente de ARNi de hebra doble comprende una hebra sentido que es sustancialmente complementaria de una hebra antisentido, donde dicha hebra antisentido comprende una región que es sustancialmente complementaria de una parte de un ARNm que codifica Serpina1, donde cada hebra tiene una longitud de entre aproximadamente 14 y aproximadamente 30 nucleótidos, donde dicho agente de ARNi de hebra doble está representado en la fórmula (III):

hebra orientada en sentido del marco de lectura:

5' n_p -N_a -(X X X) $_i$-N_b -Y Y Y -N_b -(Z Z Z)$_j$ -N_a - n_q 3'

hebra antisentido:

3' n_p'-N_a'-(X′X′X′)$_k$-N_b'-Y′Y′Y′-N_b'-(Z′Z′Z′)$_l$-N_a'- n_q' 5’ (III)

en donde:

i, j, k y l son cada uno de manera independiente 0 ó 1;

cada n_p, n_q y n_q’, que puede estar presente o no, representa de manera independiente un nucleótido sobreextendido;

p, q y q’ son de manera independiente 0-6;

n_p’ >0 y por lo menos un n_p’ está unido a un nucleótido cercano por medio de un enlace de fosforotioato;

cada Na y Na′ representa de manera independiente una secuencia de oligonucleótidos que comprende 0-25 nucleótidos que están modificados o no

modificados, o combinaciones de los mismos, donde cada secuencia comprende por lo menos dos nucleótidos modificados de manera diferente;

cada N_b y N_b' representa de manera independiente una secuencia de oligonucleótidos que comprende 0-10 nucleótidos que están modificados o no modificados, o combinaciones de los mismos;

XXX, YYY, ZZZ, X'X'X', Y'Y'Y' y Z'Z'Z' representan de manera independiente un motivo compuesto por tres nucleótidos consecutivos que presentan modificaciones idénticas; las modificaciones son modificaciones de 2'-O-metilo o de 2'-fluoro;

las modificaciones en N_b difieren de la modificación en Y y las modificaciones en N_b' difieren de la modificación en Y';

la hebra sentido comprende por lo menos un enlace de fosforotioato; y

en donde la hebra oritentada en el sentido del marco de lectura está conjugada con por lo menos un ligando; y en donde el ligando está compuesto por uno o más derivados de GalNAc que están unidos por medio de un conector bivalente o trivalente ramificado.

En aún otro aspecto, la presente invención provee agentes de ARNi, por ejemplo agentes de ARNi de hebra doble, que pueden inhibir la expresión de Serpina1 en una célula, en donde dicho agente de ARNi de hebra doble comprende una hebra sentido que es sustancialmente complementaria de una hebra antisentido, donde dicha hebra antisentido comprende una región que es sustancialmente complementaria de una parte de un ARNm que codifica Serpina1, donde cada hebra tiene una longitud de entre aproximadamente 14 y aproximadamente 30 nucleótidos, donde dicho agente de ARNi de hebra doble está representado en la fórmula (III):

hebra orientada en sentido del marco de lectura:

5' n_p -N_a -Y Y Y - N_a - n_q 3'

hebra antisentido:

3' n_p′-N_a′- Y′Y′Y′- N_a′- n_q′ 5’ (IIIa)

en donde:

cada n_p, n_q y n_q’, que puede estar presente o no, representa de manera independiente un nucleótido sobreextendido;

p, q y q’ son de manera independiente 0-6;

n_p’ >0 y por lo menos un n_p’ está unido a un nucleótido cercano por medio de un enlace de fosforotioato;

cada Na y Na′ representa de manera independiente una secuencia de oligonucleótidos que comprende 0-25 nucleótidos que están modificados o no modificados, o combinaciones de los mismos, donde cada secuencia comprende por lo menos dos nucleótidos modificados de manera diferente;

cada YYY e Y’Y’Y’ representa de manera independiente un motivo compuesto por tres nucleótidos consecutivos que presentan modificaciones idénticas; y en donde las modificaciones son modificaciones de 2’-O-metilo o de 2’-fluoro;

en donde la hebra sentido comprende por lo menos un enlace de fosforotioato;

en donde la hebra oritentada en el sentido del marco de lectura está conjugada con por lo menos un ligando; y en donde el ligando está compuesto por uno o más derivados de GalNAc que están unidos por medio de un conector bivalente o trivalente ramificado.

En una forma de realización, Na’ comprende 1-25 nucleótidos, y en

donde uno de dichos 1-25 nucleótidos en una de las posiciones 2-9 desde el extremo 5’ es un nucleótido no coincidente. En una forma de realización, la base no coincidente es una base universal.

La presente invención también provee células, vectores, células huésped y composiciones farmacéuticas que comprenden los agentes de ARNi de hebra doble de la invención.

En una forma de realización, la presente invención provee un agente de ARNi seleccionado del grupo de agentes de ARNi enumerados en cualquiera de las Tablas 1, 2, 5, 7, 8 y 9.

La presente invención también provee una composición que comprende un agente de polinucleótidos antisentido modificado. El agente puede inhibir la expresión de Serpina1 en una célula, y comprende una secuencia complementaria de una secuencia orientada en el sentido del marco de lectura seleccionada del grupo de secuencias enumeradas en cualquiera de las Tablas 1, 2, 5, 7, 8 y 9, en donde el polinucleótido es de entre aproximadamente 14 y aproximadamente 30 nucleótidos de longitud.

En otro aspecto, la presente invención provee una célula que contiene al agente de ARNi de hebra doble de la invención.

En algunas formas de realización, el agente de ARNi se administra mediante el uso de una composición farmacéutica.

En formas de realización preferidas, el agente de ARNi se administra en una solución. En algunas de estas formas de realización, el agente de ARNi se administra en una solución no amortiguada. En una forma de realización, el agente de ARNi se administra en agua. En otras formas de realización, el agente de ARNi se administra con una solución amortiguadora, tal como una

solución amortiguadora de acetato, una solución amortiguadora de citrato, una solución amortiguadora de prolamina, una solución amortiguadora de carbonato o una solución amortiguadora de fosfato de cualquier combinación de los mismos. En algunas formas de realización, la solución amortiguadora es una solución amortiguadora salina fosfato (PBS).

En una forma de realización, las composiciones farmacéuticas también comprenden una formulación lipídica. En un aspecto, en la presente invención se proveen métodos para inhibir la expresión de Serpina1 en una célula. Los métodos incluyen poner la célula en contacto con un agente de ARNi, por ejemplo un agente de ARNi de hebra doble, una composición, un vector o una composición farmacéutica de acuerdo con la invención; y mantener la célula producida en el paso (a) durante un período de tiempo suficiente como para degrader los transcriptos de ARNm de Serpina1, de manera tal de inhibir la expresión del gen de Serpina1 en dicha célula.

En una forma de realización, la célula está presente en un sujeto.

En una forma de realización, el sujeto es un ser humano.

En una forma de realización, la expresión de Serpina1 se inhibe en por lo menos aproximadamente un 30% 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% o 95%.

En otro aspecto, la presente invención provee métodos de tratamiento de un sujeto que sufre de una enfermedad asociada con Serpina1. Los métodos incluyen administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente de ARNi, por ejemplo, un agente de ARNi de hebra doble, una composición, unvector o una composición farmacéutica de la invención, proporcionando así tratamiento al sujeto.

En otro aspecto, la presente invención provee métodos de tratamiento de un sujeto que sufre de un trastorno asociado con Serpina1. Los métodos incluyen administrar por vía subcutánea al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente de ARNi de hebra doble, en donde dicho agente de ARNi de hebra doble comprende una hebra sentido y una hebra antisentido que forman una región de hebra doble, en donde la hebra sentido comprende por lo menos 15 nucleótidos contiguos que no difieren en más de 3 nucleótidos de cualquiera de las secuencias de nucleótidos de la SEQ ID N°: 1, la SEQ ID N°: 2 o la SEQ ID N°: 3, la SEQ ID N°: 4, la SEQ ID N°: 5, la SEQ ID N°: 6, la SEQ ID N°: 7, la SEQ ID N°: 8, la SEQ ID N°: 9, la SEQ ID N°: 10 o la SEQ ID N°: 11, y la hebra antisentido comprende por lo menos 15 nucleótidos contiguos que no difieren en más de 3 nucleótidos de cualquiera de las secuencias de nucleótidos de la SEQ ID N°: 15, la SEQ ID N°: 16 o la SEQ ID N°: 17, la SEQ ID N°: 18, la SEQ ID N°: 19, la SEQ ID N°: 20, la SEQ ID N°: 21, la SEQ ID N°: 22, la SEQ ID N°: 23, la SEQ ID N°: 24 o la SEQ ID N°: 25, en donde sustancialmente todos los nucleótidos de la hebra antisentido comprenden una modificación seleccionada del grupo que consiste en una modificación de 2’-O-metilo y una modificación de 2’-fluoro, en donde la hebra antisentido comprende dos enlaces fosforotioato entre nucleótidos por el extremo 5’ terminal y dos enlaces fosforotioato entre nucleótidos por el extremo 3’ terminal,en donde sustancialmente todos los nucleótidos de la hebra sentido comprenden una modificación seleccionada del grupo que consiste en una modificación de 2’-O-metilo y una modificación de 2’-fluoro, en donde la hebra sentido comprende dos enlaces fosforotioato entre nucleótidos por el extremo 5’ terminal y, en donde la hebra sentido está conjugada a uno o más derivados

de GalNAc unidos por medio de un conector bivalente o trivalente ramificado por el extremo 3' terminal, proporcionando de esa manera tratamiento al sujeto.

En una forma de realización, una de las diferencias de 3 nucleótidos en la secuencia de nucleótidos de la hebra antisentido es una coincidencia errónea de nucleótidos en la región de siembra de la hebra antisentido. En una forma de realización, la hebra antisentido comprende una base universal en el nucleótido no coincidente.

En una forma de realización, todos los nucleótidos de la hebra sentido y todos los nucleótidos de la hebra antisentido comprenden una modificación.

En una forma de realización, la enfermedad asociada a Serpina1 es un trastorno hepático, por ejemplo, una enfermedad hepática crónica, una inflamación hepática, cirrosis, fibrosis hepática y/o carcinoma hepatocelular.

En una forma de realización, la administración del agente de ARNi al sujeto da como resultado una disminución de la cirrosis hepática, la fibrosis hepática y/o la acumulación de la proteína Serpina1 en el hígado. En otra forma de realización, la administración del agente de ARNi al sujeto resulta, por ejemplo, también resulta, en una disminución de la inflamación de pulmón.

En una forma de realización, el sujeto es un ser humano.

En una forma de realización, el agente de ARNi, por ejemplo un agente de ARNi de hebra doble, se administra en una dosis de entre aproximadamente 0,01 mg/kg y aproximadamente 10 mg/kg, entre aproximadamente 0,5 mg/kg y aproximadamente 50 mg/kg, entre aproximadamente 10 mg/kg y aproximadamente 30 mg/kg, entre aproximadamente 10 mg/kg y aproximadamente 20 mg/kg, entre aproximadamente 15 mg/kg y aproximadamente 20 mg/kg, entre aproximadamente 15 mg/kg y

aproximadamente 25 mg/kg, entre aproximadamente 15 mg/kg y aproximadamente 30 mg/kg o entre aproximadamente 20 mg/kg y aproximadamente 30 mg/kg.

En una forma de realización, el agente de ARNi, por ejemplo un agente de ARNi de hebra doble, se administra por vía subcutánea o intravenosa.

En aún otro aspecto, la presente invención provee métodos para inhibir el desarrollo de un carcinoma hepatocelular en un sujeto que presenta una variante de la deficiencia de Serpina1. Los métodos incluyen administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente de ARNi, por ejemplo, un agente de ARNi de hebra doble, una composición, unvector o una composición farmacéutica de la invención, inhibiendo así el desarrollo de carcinoma hepatocelular en el sujeto.

En otro aspecto, la presente invención provee métodos para inhibir el desarrollo de un carcinoma hepatocelular en un sujeto que presenta una variante de la deficiencia de Serpina1. Los métodos incluyen administrar por vía subcutánea al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente de ARNi de hebra doble, en donde el agente de ARNi de hebra doble comprende una hebra sentido y una hebra antisentido que forman una región de hebra doble, en donde la hebra sentido comprende por lo menos 15 nucleótidos contiguos que no difieren en más de 3 nucleótidos de cualquiera de las secuencias de nucleótidos de la SEQ ID N°: 1, la SEQ ID N°: 2 o la SEQ ID N°: 3, la SEQ ID N°: 4, la SEQ ID N°: 5, la SEQ ID N°: 6, la SEQ ID N°: 7, la SEQ ID N°: 8, la SEQ ID N°: 9, la SEQ ID N°: 10 o la SEQ ID N°: 11, y la hebra antisentido comprende por lo menos 15 nucleótidos contiguos que no difieren en más de 3 nucleótidos de cualquiera de las secuencias de nucleótidos de la

SEQ ID N°: 15, la SEQ ID N°: 16 o la SEQ ID N°: 17, la SEQ ID N°: 18, la SEQ ID N°: 19, la SEQ ID N°: 20, la SEQ ID N°: 21, la SEQ ID N°: 22, la SEQ ID N°: 23, la SEQ ID N°: 24 o la SEQ ID N°: 25, en donde sustancialmente todos los nucleótidos de la hebra antisentido comprenden una modificación seleccionada del grupo que consiste en una modificación de 2'-O-metilo y una modificación de 2'-fluoro, en donde la hebra antisentido comprende dos enlaces fosforotioato entre nucleótidos por el extremo 5' terminal y dos enlaces fosforotioato entre nucleótidos por el extremo 3' terminal, en donde sustancialmente todos los nucleótidos de la hebra sentido comprenden una modificación seleccionada del grupo que consiste en una modificación de 2'-O-metilo y una modificación 2'-fluoro, en donde la hebra sentido comprende dos enlaces fosforotioato entre nucleótidos por el extremo 5' terminal y, en donde la hebra sentido está conjugada a uno o más derivados de GalNAc unidos por medio de un conector bivalente o trivalente ramificado por el extremo 3' terminal, inhibiendo así el desarrollo de carcinoma hepatocelular en el sujeto que presenta una variante de la deficiencia de Serpina1.

En una forma de realización, una de las diferencias de 3 nucleótidos en la secuencia de nucleótidos de la hebra antisentido es una coincidencia errónea de nucleótidos en la región de siembra de la hebra antisentido. En una forma de realización, la hebra antisentido comprende una base universal en el nucleótido no coincidente.

En una forma de realización, todos los nucleótidos de la hebra sentido y todos los nucleótidos de la hebra antisentido comprenden una modificación.

En una forma de realización, el sujeto es un primate o un roedor. En otra forma de realización, el sujeto es un ser humano.

En una forma de realización, el agente de ARNi, por ejemplo, un agente de ARNi de hebra doble, se administra a una dosis de entre aproximadamente 0,01 mg/kg y aproximadamente 10 mg/kg o entre aproximadamente 0,5 mg/kg y aproximadamente 50 mg/kg. En otra forma de realización, el agente de ARNi de hebra doble se administra a una dosis de entre aproximadamente 10 mg/kg y aproximadamente 30 mg/kg.

En una forma de realización, el agente de ARNi, por ejemplo, un agente de ARNi de hebra doble, se administra a una dosis de aproximadamente 3 mg/kg. En otra forma de realización, el agente de ARNi de hebra doble se administra a una dosis de aproximadamente 10 mg/kg. En aún otra forma de realización, el agente de ARNi de hebra doble se administra a una dosis de aproximadamente 0,5 mg/kg dos veces por semana. En aún otra forma de realización, el agente de ARNi de hebra doble se administra a una dosis de aproximadamente 10 mg/kg semana por medio. En aún otra forma de realización, el agente de ARNi de hebra doble se administra a una dosis de entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 1 mg/kg una vez por semana.

En una forma de realización, el agente de ARNi, por ejemplo un agente de ARNi de hebra doble, se administra dos veces por semana. En otra forma de realización, el agente de ARNi se administra cada dos semanas.

En una forma de realización, el agente de ARNi, por ejemplo un agente de ARNi de hebra doble, se administra por vía subcutánea o intravenosa.

En otro aspecto, la presente invención provee métodos para reducir la acumulación de Serpina1 mal plegada en el hígado de un sujeto que presenta una variante de la deficiencia de Serpina1. Los métodos incluyen administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente de ARNi, por

ejemplo, un agente de ARNi de hebra doble, una composición, unvector o una composición farmacéutica de la invención, reduciendo así la acumulación de Serpina1 mal plegada en el hígado del sujeto.

En otro aspecto, la presente invención provee métodos para reducir la acumulación de Serpina1 mal plegada en el hígado de un sujeto que presenta una variante de la deficiencia de Serpina1. Los métodos incluyen administrar por vía subcutánea al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente de ARNi de hebra doble, en donde dicho agente de ARNi de hebra doble comprende una hebra sentido y una hebra antisentido que forman una región de hebra doble, en donde dicha hebra sentido comprende por lo menos 15 nucleótidos contiguos que no difieren en más de 3 nucleótidos de cualquiera de las secuencias de nucleótidos de la SEQ ID N°: 1, la SEQ ID N°: 2 o la SEQ ID N°: 3, la SEQ ID N°: 4, la SEQ ID N°: 5, la SEQ ID N°: 6, la SEQ ID N°: 7, la SEQ ID N°: 8, la SEQ ID N°: 9, la SEQ ID N°: 10 o la SEQ ID N°: 11, y la hebra antisentido comprende por lo menos 15 nucleótidos contiguos que no difieren en más de 3 nucleótidos de cualquiera de las secuencias de nucleótidos de la SEQ ID N°: 15, la SEQ ID N°: 16 o la SEQ ID N°: 17, la SEQ ID N°: 18, la SEQ ID N°: 19, la SEQ ID N°: 20, la SEQ ID N°: 21, la SEQ ID N°: 22, la SEQ ID N°: 23, la SEQ ID N°: 24 o la SEQ ID N°: 25, en donde sustancialmente todos los nucleótidos de la hebra antisentido comprenden una modificación seleccionada del grupo que consiste en una modificación de 2’-O-metilo y una modificación de 2’-fluoro, en donde dicha hebra antisentido comprende dos enlaces fosforotioato entre nucleótidos por el extremo 5’ terminal y dos enlaces fosforotioato entre nucleótidos por el extremo 3’ terminal, en donde sustancialmente todos los nucleótidos de la hebra sentido comprenden una

modificación seleccionada del grupo que consiste en una modificación de 2'-O-metilo y una modificación de 2'-fluoro, en donde la hebra sentido comprende dos enlaces fosforotioato entre nucleótidos por el extremo 5' terminal y, en donde la hebra sentido está conjugada a uno o más derivados de GalNAc unidos por medio de un conector bivalente o trivalente ramificado por el extremo 3' terminal, reduciendo así la acumulación de Serpina1 mal plegada en el hígado del sujeto que presenta una variante de la deficiencia de Serpina1.

En una forma de realización, una de las diferencias de 3 nucleótidos en la secuencia de nucleótidos de la hebra antisentido es una coincidencia errónea de nucleótidos en la región de siembra de la hebra antisentido. En una forma de realización, la hebra antisentido comprende una base universal en el nucleótido no coincidente.

En una forma de realización, todos los nucleótidos de la hebra sentido y todos los nucleótidos de la hebra antisentido comprenden una modificación.

En una forma de realización, el sujeto es un primate o un roedor. En otra forma de realización, el sujeto es un ser humano.

En una forma de realización, el agente de ARNi, por ejemplo, un agente de ARNi de hebra doble, se administra a una dosis de entre aproximadamente 0,01 mg/kg y aproximadamente 10 mg/kg o entre aproximadamente 0,5 mg/kg y aproximadamente 50 mg/kg. En otra forma de realización, el agente de ARNi de hebra doble se administra a una dosis de entre aproximadamente 10 mg/kg y aproximadamente 30 mg/kg.

En una forma de realización, el agente de ARNi, por ejemplo un agente de ARNi de hebra doble, se administra por vía subcutánea o intravenosa.

La presente invención se ilustra además en la siguiente descripción

detallada y en las figuras.

Descripción breve de las figuras

La Figura 1 es un gráfico que representa la eficacia y la duración de respuestas *in vivo* para los ARNpi indicados en ratones transgénicos que expresan la forma Z-AAT de la AAT humana.

Las Figuras 2A-2B representan la eficacia *in vivo* de cinco ARNpi con valores bajos de IC50. Los ratones transgénicos que expresan el alelo Z-AAT humano recibieron inyecciones de 10 mg/kg de ARNpi doble el día 0 y se efectuó un seguimiento de AAT humana en suero durante 21 días después de la dosis (Figura 2A). Cada punto representa el promedio de tres ratones y las barras de error muestran la desviación estándar. La Figura 2B representa los niveles de ARNm de hAAT en hígado normalizados para GAPDH correspondientes a cada grupo. Las barras representan el promedio y las barras de error muestran la desviación estándar.

Las Figuras 3A-3C representan la supresión durable de AAT de una manera de respuesta-dosis. La Figura 3A representa específicamente la curva de eficacia que muestra el noqueo máximo de los niveles de la proteína hAAT en suero logrado a diferentes dosis de AD-59054 administrado por vía subcutánea a ratones transgénicos. Cada punto es el promedio de tres animales y las barras de error representan la desviación estándar. La duración del noqueo después de una sola dosis de ARNpi de AAT a 0,3, 1, 3 ó 10 mg/kg se muestra en la Figura 3B. Los niveles de hAAT se normalizaron con el promedio de tres presangrados de cada animal. El grupo de PBS sirve como control para reflejar la variabilidad de los niveles de hAAT en suero. Cada punto de datos es el promedio de tres animales y las barras de error muestran la

desviación estándar. En la Figura 3C, a los animales se les administró AD-59054 a una dosis de 0,5 mg/kg dos veces por semana. Cada punto de datos es un promedio de hAAT relativo en suero de cuatro animales y las barras de error muestran la desviación estándar.

Las Figuras 4A-4D representan la incidencia reducida de tumores con la reducción de Z-AAT. La Figura 4A representa el diseño del estudio en el cual ratones envejecidos con hígados fibróticos recibieron dosis por vía subcutánea una vez cada dos semanas (Q2W) con PBS o 10 mg/kg de ARNpi doble AD58681 por un total de 11 dosis y fueron sacrificados 7 días después de la última dosis. En la Figura 4B se muestran los niveles en hígado de ARNm de hAAT en los grupos control y tratados. En la Figura 4C se muestran los niveles en hígado de ARNm de Col1a2 en los grupos control y tratados.C En la Figura 4D se muestran los niveles en hígado de ARNm de PtPrc en los grupos control y tratados.

Las Figuras 5A-5C representan la incidencia reducida de tumores con la reducción de Z-AAT. Se recolectaron muestras de suero de los ratones tratados de acuerdo con el diseño de estudio de la Figura 4A para monitorear la extensión de la supresión de hAAT. La Figura 5A representa los niveles de la proteína hAAT en suero después de la primera dosis. La Figura 5B y la Figura 5C representan una tinción PAS de secciones de hígado de dos camadas tratadas con PBS o ARNpi de AAT. Los puntos de color más oscuro representan glóbulos o agregados de Z-AAT.

La Figura 6 representa la eficacia *in vivo* de los compuestos indicados.

Las Figuras 7A y 7B son gráficos que representan la duración del noqueo de AAT en primates no humanos después de una sola dosis de AD-

59054, AD-61719 o AD-61444, a una dosis de 1 mg/kg (7A) o 3 mg/kg (7B). Cada punto de datos es el promedio de tres animales y las barras de error muestran la desviación estándar.

En la Figura 8A se muestra la secuencia de nucleótidos de Serpina1 de *Homo sapiens*, variante de transcripto 1 (SEQ ID N°: 1); en la Figura 8B se muestra la secuencia de nucleótidos de Serpina1 de *Homo sapiens*, variante de transcripto 3 (SEQ ID N°: 2); en la Figura 8C se muestra la secuencia de nucleótidos de Serpina1 de *Homo sapiens*, variante de transcripto 2 (SEQ ID N°: 3); en la Figura 8D se muestra la secuencia de nucleótidos de Serpina1 de *Homo sapiens*, variante de transcripto 4 (SEQ ID N°: 4); en la Figura 8E se muestra la secuencia de nucleótidos de Serpina1 de *Homo sapiens*, variante de transcripto 5 (SEQ ID N°: 5); en la Figura 8F se muestra la secuencia de nucleótidos de Serpina1 de *Homo sapiens*, variante de transcripto 6 (SEQ ID N°: 6); en la Figura 8G se muestra la secuencia de nucleótidos de Serpina1 de *Homo sapiens*, variante de transcripto 7 (SEQ ID N°: 7); en la Figura 8H se muestra la secuencia de nucleótidos de Serpina1 de *Homo sapiens*, variante de transcripto 8 (SEQ ID N°: 8); en la Figura 8I se muestra la secuencia de nucleótidos de Serpina1 de *Homo sapiens*, variante de transcripto 9 (SEQ ID N°: 9); en la Figura 8J se muestra la secuencia de nucleótidos de Serpina1 de *Homo sapiens*, variante de transcripto 10 (SEQ ID N°: 10); en la Figura 8K se muestra la secuencia de nucleótidos de Serpina1 de *Homo sapiens*, variante de transcripto 11 (SEQ ID N°: 11); en la Figura 8L se muestra la secuencia de nucleótidos de Serpina1 de *Macaca mulatta* (SEQ ID N°: 12); en la Figura 8M se muestra la secuencia de nucleótidos de Serpina1 de *Macaca mulatta*, variante de transcripto 6 (SEQ ID N°: 13); en la Figura 8N se muestra la

secuencia de nucleótidos de Serpina1 de *Macaca mulatta*, variante de transcripto 4 (SEQ ID N°: 14); en la Figura 8O se muestra el complemento inverso de la SEQ ID N°: 1 (SEQ ID N°: 15); en la Figura 8P se muestra el complemento inverso de la SEQ ID N°: 2 (SEQ ID N°: 16); en la Figura 8Q se muestra el complemento inverso de la SEQ ID N°: 3 (SEQ ID N°: 17); en la Figura 8R se muestra el complemento inverso de la SEQ ID N°: 4 (SEQ ID N°: 18); en la Figura 8S se muestra el complemento inverso de la SEQ ID N°: 5 (SEQ ID N°: 19); en la Figura 8T se muestra el complemento inverso de la SEQ ID N°: 6 (SEQ ID N°: 20); en la Figura 8U se muestra el complemento inverso de la SEQ ID N°: 7 (SEQ ID N°: 21); en la Figura 8V se muestra el complemento inverso de la SEQ ID N°: 8 (SEQ ID N°: 22); en la Figura 8W se muestra el complemento inverso de la SEQ ID N°: 9 (SEQ ID N°: 23); en la Figura 8X se muestra el complemento inverso de la SEQ ID N°: 10 (SEQ ID N°: 24); en la Figura 8Y se muestra el complemento inverso de la SEQ ID N°: 11 (SEQ ID N°: 25); en la Figura 8Z se muestra el complemento inverso de la SEQ ID N°: 12 (SEQ ID N°: 26); en la Figura 8AA se muestra el complemento inverso de la SEQ ID N°: 13 (SEQ ID N°: 27); y en la Figura 8AB se muestra el complemento inverso de la SEQ ID N°: 14 (SEQ ID N°: 28).

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

La presente invención provee composiciones que comprende agentes, por ejemplo, de oligonucleótidos de hebra simple y de hebra doble, por ejemplo, agentes de ARNi, tales como agentes de ARNi de hebra doble, dirigidos contra la Serpina1. También se divulgan métodos usando las composiciones de la invención para inhibir la expresión de Serpina1 y para tratar enfermedades asociadas a Serpina1, tales como trastornos hepáticos,

por ejemplo, una enfermedad hepática crónica, una inflamación hepática, cirrosis, una fibrosis hepática y/o carcinoma hepatocelular.

I. Definiciones

Para que se pueda comprender más fácilmente la presente invención, primero se definirán algunos términos. Además, se debería destacar que siempre que se menciona un valor o un rango de valores de un parámetro, los valores y los rangos intermedios de los valores mencionados también forman parte de esta invención.

El artículo "un" y "una" se usan en la presente para hacer referencia a uno o a más de uno (es decir, a por lo menos uno) del objeto gramatical del artículo. A modo de ejemplo, “un elemento” significa un elemento o más de un elemento, por ejemplo, una pluralidad de elementos.

El término "incluyendo" se emplea en la presente para hacer referencia y para usar indistintamente con la frase "incluyendo, pero en un sentido no taxativo".

El término "o" se emplea en la presente para hacer referencia y para usar indistintamente con el término "y/o" a menos que el contexto claramente indique de otra manera.

Según se usa en la presente, "Serpina1" se refiere al gen o proteína del miembro 1 del clado A del inhibidor de la serpina peptidasa. La Serpina1 también se conoce como alfa-1-antitripsina, □-1-antitripsina, AAT, inhibidor de proteasa1, PI, PI1, anti-elastasa y antitripsina.

El término Serpina1 incluye la Serpina1 humana, cuyas secuencias de aminoácidos y de nucleótidos se pueden consultar, por ejemplo, en GenBank con los N° de Acceso GI:189163524 (SEQ ID N°: 1), GI:189163525 (SEQ ID

N°: 2), GI:189163526 (SEQ ID N°: 3), GI:189163527 (SEQ ID N°: 4), GI:189163529 (SEQ ID N°: 5), GI:189163531 (SEQ ID N°: 6), GI:189163533 (SEQ ID N°: 7), GI:189163535 (SEQ ID N°: 8), GI:189163537 (SEQ ID N°: 9), GI:189163539 (SEQ ID N°: 10) y/o GI:189163541 (SEQ ID N°: 11); la Serpina1 rhesus, cuyas secuencias de aminoácidos y nucleótidos se encuentran, por ejemplo, en GenBank con los N° de Acceso GI:402766667 (SEQ ID N°: 12), GI:297298519 (SEQ ID N°: 13) y/o GI:297298520 (SEQ ID N°: 14); la Serpina1 de ratón, cuyas secuencias de aminoácidos y nucleótidos se encuentran, por ejemplo, en GenBank con los N° de Acceso GI:357588423 y/o GI:357588426; y de rata, cuya secuencia de aminoácidos y nucleótidos se encuentra, por ejemplo, en GenBank con el N° de Acceso GI:77020249. Ejemplos adicionales de las secuencias de ARNm de Serpina1 se encuentran fácilmente disponibles usando, por ejemplo, GenBank y OMIM.

Se han identificado más de 120 alelos de Serpina1 y se considera que los alelos "M" son alelos de tipo salvaje o "normales" (por ejemplo, “PIM1-ALA213” (también conocido como PI, M1A), “PIM1-VAL213” (también conocido como PI, MIV), “PIM2”, “PIM3” y PIM4”). Se pueden encontrar variantes adicionales, por ejemplo, en la base de datos A(1)ATVar (véase, por ejemplo, Zaimidou, S., *et al.,* (2009) *Hum Mutat.,* 230(3): 308-13 y www.goldenhelix.org/A1ATVar).

Según se usa en la presente, el término “alelo de deficiencia de Serpina1” se refiere a una variante de alelo que produce proteínas que no se pliegan apropiadamente y se pueden agregar intracelularmente y por lo cual no son transportadas apropiadamente desde el sitio de síntesis en el hígado hasta el sitio de acción dentro del cuerpo.

Los ejemplos de alelos de deficiencia de Serpina1 incluyen, el “alelo Z”, el “alelo S”, el “alelo PIM(Malton)” y el “alelo PIM(Procida)”.

Según se usa en la presente, los términos “alelo Z”, “PIZ” y "Z-AAT" se refieren a variantes de alelos de Serpinal en las cuales el aminoácido en la posición 342 de la proteína ha cambiado de glutamina por una lisina porque el codón relevante ha cambiado de GAG a AAG. Un sujeto homocigota para un alelo Z se conoce como "PIZZ." Las mutaciones Z-AAT representan un 95% de los pacientes con deficiencia de Serpinal y se estima que están presentes en 100.000 norteamericanos y en aproximadamente 3 millones de individuos en todo el mundo. El alelo Z alcanza frecuencias polimórficas en caucásicos y es raro o no existe en individuos asiáticos y de color. El fenotipo homocigota ZZ está asociado con un alto riesgo de ambos enfisema y enfermedad hepática. La proteína Z-AAT no se pliega correctamente en el retículo endoplasmático, lo cual conduce a polímeros de bucle-lámina que se agregan y reducen la secreción, generación de la respuesta de la proteína no plegada, apoptosis, respuesta de sobrecarga del retículo endoplasmático, autofagia, estrés mitocondrial y función alterada de hepatocitos.

Según se usa en la presente, los términos “PIM(Malton)” y "M(Malton)-AAT" se refieren a una variante de alelo de Serpinal en la cual se ha suprimido uno de los residuos adyacentes de fenilalanina en la posición 51 ó 52 de la proteína madura. La supresión de dicho un aminoácido acorta una hebra de la lamina beta, B6, lo cual impide el procesamiento y la secreción normales en el hígado que están asociados con con inclusiones en hepatocitos y secreción deteriorada de la proteína desde el hígado.

Según se usa en la presente, el término “PIS” se refiere a una variante

de alelo de Serpina1 en la cual el ácido glutámico en la posición 264 está sustituido por valina. Si bien la mayor parte de esta variante de proteína es degradada intracelularmente, existe un frecuencia elevada del alelo PIS en la población caucásica y, por consiguiente, son frecuentes los heterocigotas compuestos con un alelo Z o alelo nulo.

Según se usa en la presente, una “secuencia blanco” se refiere a una porción contigua de la secuencia de nucleótidos de una molécula de ARNm formada durante la transcripción de un gen Serpina1, incluyendo un ARNm que es producto del procesamiento de ARN de un producto de transcripción primario.

Según se usa en la presente, el término “secuencia que comprende una hebra” se refiere a un oligonucleótido que comprende una hebra de nucleótidos descrita por la secuencia de referencia usando la nomenclatura estándar de nucleótidos.

"G”, "C”, "A" y "U" generalmente representan, cada uno, un nucleótido que contiene guanina, citosina, adenina y uracilo como base, respectivamente. “T” y “dT” se usan indistintamente en la presente y hacen referencia a un desoxirribonucleótido en donde la nucleobase es timina, por ejemplo, desoxirribotimina, 2’-desoxitimidina o timidina. Sin embargo, se comprenderá que el término “ribonucleótido” o “nucleótido” o “desoxirribonucleótido” también puede hacer referencia a un nucleótido modificado, tal como se detalla adicionalmente más adelante, o un grupo de reemplazo sustituto. El especialista sabe que la guanina, citosina, adenina y uracilo se pueden reemplazar por otras porciones sin alterar sustancialmente las propiedades de apareamiento de bases de un oligonucleótido que comprende un nucleótido

que contiene dicha porción de reemplazo. Por ejemplo, en un sentido no taxativo, un nucleótido que comprende inosina como base puede aparearse por sus bases con nucleótidos que contienen adenina, citosina o uracilo. Por ende, se pueden reemplazar los nucleótidos que contienen uracilo, guanina o adenina en las secuencias de nucleótidos de la invención por un nucleótido que contiene, por ejemplo, inosina. Las secuencias que comprenden dichos grupos de reemplazo son formas de realización de la invención. Los términos “ARNi”, “agente de ARNi”, “agente de ARNi”, “agente de interferencia de ARN”, usados indistintamente en la presente, se refieren a un agente que contiene ARN tal como se define dicho término en la presente, y que interviene en el clivaje dirigido de un ARN transcripto por medio de una vía de un complejo de silenciamiento inducido por ARN (RISC). El ARNi dirige la degradación de ARNm específica de la secuencia por un proceso conocido como interferencia de ARN (ARNi). El ARNi modula, por ejemplo, inhibe, la expresión de Serpina1 en una célula, por ejemplo, una célula en un sujeto, tal como un sujeto mamífero.

En una forma de realización, un agente de ARNi de la invención incluye un ARN de hebra simple que interactúa con una secuencia de ARN blanco, por ejemplo, una secuencia de ARNm blanco de Serpina1, para dirigir el clivaje del ARN blanco. Sin considerar la teoría, se cree que los ARN de hebra doble largos introducidos en las células son degradados en ARNpi por una endonucleasa de Tipo III conocida como Dicer (Sharp *et al.,* (2001) *Genes Dev.,* 15: 485). 15:485). Dicer, una enzima tipo ribonucleasa III, procesa el ARNcd en ARNi cortos de 19-23 pares de bases con dos sobreextensiones de bases 3' (Bernstein, *et al*., (2001) *Nature* 409: 363). Los ARNsi se incorporan

luego en un complejo de silenciamiento inducido por ARN (RISC) donde una o más helicasas desenrolla la dupla de ARNsi, permitiendo que la hebra antisentido complementaria guíe el reconocimiento buscado (Nykanen, *et al*., (2001) *Cell* 107: 309). Al unirse al ARNm blanco apropiado, una o más endonucleasas en el RISC clivan al blanco para así inducir silenciamiento (Elbashir, *et al*., (2001) *Genes Dev.,* 15: 188). Por consiguiente, en un aspecto la invención se relaciona con un ARN de hebra simple (ARNsi) generado en la célula y que promueve la formación de un complejo RISC para efectuar el silenciamiento del gen blanco, es decir, un gen Serpina1. Por lo tanto, el término “ARNsi” también se usa en la presente para hacer referencia a un ARNi descrito previamente.

En otra forma de realización, el agente de ARNi puede ser un ARNsi de hebra simple que se introduce en una célula u organismo para inhibir un ARNm blanco. Los agentes de ARNi de hebra simple se une a la endonucleasa RISC, Argonauta 2, que luego cliva al ARNm blanco. Los ARNsi de hebra simple generalmente comprenden 15-30 nucleótidos y están modificados químicamente. El diseño y las pruebas con los ARNsi de hebra simple se describen en la Patente de los EE.UU. N°: 8.101.348 y en Lima *et al.*, (2012) *Cell* 150: 883-894, cuyos contenidos se incorporan por completo en la presente a modo de referencia. Se puede emplear cualquiera de las secuencias de nucleótidos antisentido descritas en la presente como un ARNsi de hebra simple como se describe en la presente o modificados químicamente mediante los métodos descritos en Lima *et al.*, (2012) *Célula* 150: 883-894.

En aún otra forma de realización, la presente invención provee moléculas de oligonucleótidos antisentido de hebra simple dirigidas contra

Serpina1. Una “molécula de oligonucleótido antisentido de hebra simple” es complementaria de una secuencia dentro del ARNm blanco (es decir, Serpina1). Las moléculas de oligonucleótidos antisentido de hebra simple pueden inhibir la traducción de una manera estequiométrica por apareamiento de bases con el ARNm y obstruir físicamente la maquinaria de traducción, véase Dias, N. *et al.*, (2002) *Mol Cancer Ther* 1: 347-355. Como alternativa, las moléculas de oligonucleótidos antisentido de hebra simple inhiben al ARNm blanco por hibridación con el blanco y clivaje del blanco en un evento de clivaje con RNasa H. La molécula de ARN antisentido de hebra simple puede ser de entre aproximadamente 15 y aproximadamente 30 nucleótidos de longitud y tener una secuencia que es complementaria de una secuencia blanco. Por ejemplo, la molécula de oligonucleótido antisentido de hebra simple puede comprender una secuencia que es de por lo menos aproximadamente 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 o más nucleótidos contiguos de cualquiera de las secuencias antisentido de nucleótidos que se describen en la presente, por ejemplo, las secuencias provistas en cualquiera de las Tablas, 1, 2, 5, 7, 8 ó 9 o se une a cualquiera de los sitios blanco descritos en la presente. Las moléculas de oligonucleótidos antisentido de hebra simple pueden comprender ARN modificado, ADN o una combinación de los mismos.

En otra forma de realización, un “ARNi” para su uso en las composiciones, los usos y los métodos de la invención es un ARN de hebra doble y en la presente se denomina “agente de ARNi de hebra doble”, “molécula de ARN de hebra doble (ARNcd)”, “agente de ARNcd” o “ARNcd”. El término “ARNcd”, se refiere a un complejo de moléculas de ácido ribonucleico, que tiene una estructura de dupla que comprende dos hebras de ácido nucleico

anti-paralelas y sustancialmente complementarias, conocidas por tener orientaciones “en el sentido del marco de lectura” y “antisentido” con respecto a un ARN blanco, es decir, un gen Serpina1. En algunas formas de realización de la invención, un ARN de hebra doble (ARNcd) desenhebra la degradación de un ARN blanco, por ejemplo, un ARNm, por medio de un mecanismo de silenciamiento de genes de post-transcripción conocido en la presente como interferencia de ARN o ARNi.

En general, la mayoría de los nucleótidos de cada hebra de una molécula de ARNcd son ribonucleótidos, pero como se describe con detalle en la presente, cada una o ambas hebras también pueden incluir uno o más no ribonucleótidos, por ejemplo, un desoxirribonucleótido y/o un nucleótido modificado. Adicionalmente, según se usa en esta descripción, un “agente de ARNi” puede incluir ribonucleótidos con modificaciones químicas; un agente de ARNi puede incluir modificaciones sustanciales en múltiples nucleótidos. Dichas modificaciones pueden incluir todos los tipos de modificaciones divulgados en la presente o conocidos en el arte.Cualquiera de dichas modificaciones, tal como se usan en una molécula tipo ARNpi, están comprendidas por el “agente de ARNi” a los efectos de esta descripción y las reivindicaciones.

Las dos hebras que forman la estructura en dupla pueden ser porciones diferentes de una molécula de ARN más grande o pueden ser moléculas de ARN separadas. Cuando las dos hebras forman parte de una molécula más grande, y por ende están conectadas por una hebra ininterrumpida de nucleótidos entre el extremo 3’ de una hebra y el extremo 5’ de la otra hebra respectiva que forma la estructura en dupla, la hebra de ARN conectora se

conoce como “bucle en horquilla”. Cuando las dos hebras están conectadas de manera covalente pero por un medio distinto de una hebra ininterrumpida de nucleótidos entre el extremo 3’ de una hebra y el extremo 5’ de la otra hebra respectiva que forma la estructura en dupla, la estructura de conexión se conoce como un “conector”. Las hebras de ARN pueden contener la misma cantidad, o una cantidad diferente, de nucleótidos. La cantidad máxima de pares de bases es la cantidad de nucleótidos en la hebra más corta del ARNcd menos cualquier sobreextensión presente en la dupla. Además de la estructura en dupla, un agente de ARNi puede comprender una o más sobreextensiones de nucleótidos.

En una forma de realización, un agente de ARNi de la invención comprende un ARNcd de de 24-30 nucleótidos, que interactúa con una secuencia de ARN blanco, por ejemplo, una secuencia de ARNm blanco de Serpina1, para dirigir el clivaje del ARN blanco. Sin considerar la teoría, los ARN de hebra doble largos introducidos en las células son degradados en ARNpi por una endonucleasa de Tipo III conocida como Dicer (Sharp *et al.,* (2001) *Genes Dev.,* 15: 485). 15:485). Dicer, una enzima tipo ribonucleasa III, procesa el ARNcd en ARNi cortos de 19-23 pares de bases con dos sobreextensiones de bases 3' (Bernstein, *et al*., (2001) *Nature* 409: 363). Los ARNsi se incorporan luego en un complejo de silenciamiento inducido por ARN (RISC) donde una o más helicasas desenrolla la dupla de ARNsi, permitiendo que la hebra antisentido complementaria guíe el reconocimiento buscado (Nykanen, *et al*., (2001) *Cell* 107: 309). Al unirse al ARNm blanco apropiado, una o más endonucleasas en el RISC clivan al blanco para así inducir silenciamiento (Elbashir, *et al*., (2001) *Genes Dev.,* 15: 188). Según se usa en

la presente, una “sobreextensión de nucleótidos” hace referencia al nucleótido o nucleótidos desapareados que sobresalen de la estructura doble de un agente de ARNi cuando un extremo 3' de una hebra del agente de ARNi se extiende más allá del extremo 5' de la otra hebra, o viceversa. Los términos “romo” o “extremo romo” hacen referencia a que no hay nucleótidos desapareados en el extremo del agente de ARNi de hebra doble, es decir, no hay sobreextensión de nucleótidos. Un agente de ARNi “con extremos romos” es un ARNcd que es de hebra doble en toda su longitud, es decir, sin sobreextensión de nucleótidos en ninguno de los extremos de la molécula. Los agentes de ARNi de la invención incluyen agentes de ARNi con sobreextensiones de nucleótidos en un extremo (es decir, agentes con una sobreextensión y un extremo romo) o con sobreextensiones de nucleótidos en ambos extremos.

El término “hebra antisentido” hace referencia a la hebra de un agente de ARNi de hebra doble que incluye una región que es sustancialmente complementaria de una secuencia blanco (por ejemplo, un ARNm de Serpina1 humano). Según se usa en la presente, el término “región complementaria de una parte de un ARNm que codifica Serpina!” hace referencia a una región en la hebra antisentido que es sustancialmente complementaria a una parte de la secuencia de ARNm de Serpina1. Cuando la región de complementariedad no es completamente complementaria de una secuencia blanco, las faltas coincidencias son más toleradas en las regiones terminales y, si están presentes, generalmente están en una o más regiones terminales, por ejemplo, dentro de los 8,7, 6, 5, 4, 3 ó 2 nucleótidos del extremo 5’ y/o 3’.

Como se demostrará más adelante en los ejemplos de trabajo, se ha

descubierto sorprendentemente que una falta de coincidencia de un solo nucleótido en la región de siembra de la hebra antisentido de los agentes de ARNi divulgados en la presente era tolerada en todas las bases excepto C. La “región de siembra” es la región en la hebra antisentido de un agente de ARNi responsable del reconocimiento del ARNm blanco y corresponde, por ejemplo, a los nucleótidos 2-8 desde el extremo 5’ de la hebra antisentido. Después de alinear la región de siembra, se usa Argonaute para degrader nucleóliticamente las secuencias de ARNm complementario a 10 nucleótidos desde el extreme 5' de la hebra antisentido incorporada, lo que da como resultado el clivaje del ARNm blanco. Por lo tanto, en una forma de realización, la hebra antisentido de un agente de ARNi de la invención comprende una falta de coincidencia de un nucleótido en la región de siembra de la hebra antisentido, por ejemplo, una falta de coincidencia en cualquiera de las posiciones 2-8 desde el extreme 5' de la hebra antisentido.

El término “hebra sentido”, según se usa en la presente, hace referencia a la hebra de un ARNcd que incluye una región que es sustancialmente complementaria de una región de la hebra antisentido.

Según se usa en la presente, el término “región de clivaje” hace referencia a una región localizada inmediatamente adyacente al sitio de clivaje. El sitio de clivaje es el sitio en el blanco en donde se produce el clivaje. En algunas formas de realización, la región de clivaje comprende tres bases en cualquier extremo e inmediatamente adyacente al sitio de clivaje. En algunas formas de realización, la región de clivaje comprende dos bases en cualquier extremo e inmediatamente adyacente al sitio de clivaje. En algunas formas de realización, el sitio de clivaje se encuentra específicamente en el sitio donde se

unen los nucleótidos 10 y 11 de la hebra antisentido, y la región de clivaje comprende los nucleótidos 11, 12 y 13.

Según se usa en la presente, y a menos que se indique de otra manera, el término “complementaria”, cuando se usa para describir una primera secuencia de nucleótidos con relación a una segunda secuencia de nucleótidos, se refiere a la capacidad de un oligonucleótido o polinucleótido que comprende a la primera secuencia de nucleótidos de hibridizarse y formar una estructura en dupla bajo determinadas condiciones con un oligonucleótido o polinucleótido que comprende a la segunda secuencia de nucleótidos, como comprenderá el especialista. Dichas condiciones pueden ser, por ejemplo, ser condiciones severas, en donde dicas condiciones severas puede incluir: NaCl 400 mM, PIPES 40 mM pH 6,4, EDTA 1 mM, a 50°C o 70°C durante entre 12 y 16 horas seguido de lavado. Se pueden aplicar otras condiciones, tales como las condiciones fisiológicamente relevantes que se pueden encontrar dentro de un organismo. Por ejemplo, una secuencia complementaria es suficiente para permitir la función relevante del ácido nucleico, por ejemplo, el ARNi. El especialista podrá determinar el conjunto de condiciones más apropiadas para la prueba de complementariedad de dos secuencias de acuerdo con la aplicación final de los nucleótidos hibridizados.

Las secuencias pueden ser “completamente complementarias” entre sí cuando hay apareamiento de bases de los nucleótidos de la primera secuencia de nucleótidos con los nucleótidos de la segunda secuencia de nucleótidos sobre toda la extensión de la primera y segunda secuencias de nucleótidos. Sin embargo, cuando se indica que la primera secuencia es “sustancialmente complementaria” con respecto a una segunda secuencia en la presente, las

dos secuencias pueden ser completamente complementarias, o pueden formar una o más, pero generalmente no más de 5, 4, **3** ó 2 pares de bases no coincidentes con la hibridación, reteniendo al mismo tiempo la capacidad para hibridizarse bajo las condiciones más relevantes para su aplicación final. Sin embargo, cuando se diseñan dos oligonucleótidos para formar, luego de la hibridación, una o más sobreextensiones de hebra simple, dichas sobreextensiones no serán consideradas como faltas de coincidencia con respecto a la determinación de complementariedad. Por ejemplo, un ARNcd que comprende un oligonucleótido de 21 nucleótidos de longitud y otro oligonucleótido de 23 nucleótidos de longitud, en donde el oligonucleótido más largo comprende una secuencia de 21 nucleótidos que es completamente complementaria del oligonucleótido más cortos, aún puede denominarse como "completamente complementario" para los fines que se describen en la presente.

Las secuencias "complementarias", según se usan en la presente, también pueden incluir o pueden estar formadas completamente pares de bases que no son Watson-Crick y/o pares de bases formados a partir de nucleótidos no naturales y modificados, en tanto se cumpla con los requisitos anteriores con respecto a su capacidad para hibridizarse. Dichos pares de bases que no son Watson-Crick incluyen, pero en un sentido no taxativo, Bamboleo G:U o apareamiento de bases de Hoogstein.

Los términos "complementario", "completamente complementario" y "sustancialmente complementario" se pueden usar en la presente con respecto a la coincidencia de bases entre la hebra sentido y la hebra antisentido de un ARNcd, o entre la hebra antisentido de un ARNcd y una secuencia blanco,

como se comprenderá a partir del contexto de su uso.

Según se usa en la presente, un polinucleótido que es “sustancialmente complementario a por lo menos una parte de un ARN mensajero (ARNm) se refiere a un polinucleótido que es sustancialmente complementario de una porción contigua del ARNm de interés (por ejemplo, un ARNm que codifica Serpina1) que incluye una UTR 5’, un marco de lectura abierto (ORF) o una UTR 3’. Por ejemplo, un polinucleótido es complementario de por lo menos una parte de un ARNm Serpina1 si la secuencia es sustancialmente complementaria de una porción no interrumpida de un ARNm que codifica Serpina1**.**

El término “inhibición”, según se usa en la presente, se usa indistintamente con “reducción”, “silenciamiento”, “subregulación”, “supresión” y otros términos similares, e incluye cualquier nivel de inhibición.

La frase “inhibición de la expresión de un Serpina1”, según se usa en la presente, incluye la inhibición de la expresión de cualquier gen Serpina1 (tal como, por ejemplo, un gen Serpina1 de ratón, un gen Serpina1 de rata, un gen Serpina1 de mono o un gen Serpina1 humano) así como variantes (por ejemplo, variantes naturales), o mutantes de un gen Serpina1. Por consiguiente, el gen de Serpina1 puede ser un gen de Serpina1 de tipo salvaje, una variante de un gen de Serpina1, un gen de Serpina1 mutante o un gen de Serpina1 transgénico en el contexto de una célula, un grupo de células o un organismo manipulado genéticamente.

La “inhibición de la expresión de un gen Serpina1” incluye cualquier nivel de la inhibición de un gen Serpina1, por ejemplo, por lo menos una supresión parcial de la expresión de un gen Serpina1, tal como una inhibición de por lo

menos aproximadamente 5%, por lo menos aproximadamente 10%, por lo menos aproximadamente 15%, por lo menos aproximadamente 20%, por lo menos aproximadamente 25%, por lo menos aproximadamente 30%, por lo menos aproximadamente 35%,por lo menos aproximadamente 40%, por lo menos aproximadamente 45%, por lo menos aproximadamente 50%, por lo menos aproximadamente 55%, por lo menos aproximadamente 60%, por lo menos aproximadamente 65%, por lo menos aproximadamente 70%, por lo menos aproximadamente 75%, por lo menos aproximadamente 80%, por lo menos aproximadamente 85%, por lo menos aproximadamente 90%, por lo menos aproximadamente 91%, por lo menos aproximadamente 92%, por lo menos aproximadamente 93%, por lo menos aproximadamente 94%, por lo menos aproximadamente 95%, por lo menos aproximadamente 96%, por lo menos aproximadamente 97%, por lo menos aproximadamente 98% o por lo menos aproximadamente 99%.

La expresión de un gen de Serpina1 se puede evaluar en base al nivel de cualquier variable asociada con la expresión del gen de Serpina1, por ejemplo, el nivel de ARNm de Serpina1, el nivel de proteína Serpina1 o los niveles de AAT en suero. La inhibición se puede evaluar por una disminución en el nivel absoluto o relativo de una o más de estas variables en comparación con un nivel control. El nivel control puede ser cualquier tipo de nivel control que se utilice en el arte, por ejemplo, un nivel basal de predosis, o un nivel determinado de un sujeto, célula o muestra similar no tratado o tratado con un control (tal como, por ejemplo, un control de solución amortiguadora solamente o un control con un agente inactivo).

La expresión “poner una célula en contacto con un agente de ARNi de

hebra doble", según se usa en la presente, incluye el contacto de una célula utilizando cualquier medio posible. El contacto de una célula con un agente de ARNi de hebra doble incluye poner una célula en contacto con el agente de ARNi *in vitro* o poner una célula en contacto con el agente de ARNi *in vivo*. El contacto puede ser directo o indirecto. Así, por ejemplo, la persona que ejecuta el método puede poner el agente de ARNi en contacto físico con la célula o, como alternativa, el agente de ARNi puede situarse en una posición que permitirá o hará que subsiguientemente tomará contacto con la célula.

El contacto con una célula *in vitro* puede efectuarse, por ejemplo, por incubación de la célula con el agente de ARNi. El contacto con una célula *in vivo* puede efectuarse, por ejemplo, por inyección del agente de ARNi en o cerca del tejido donde se encuentra la célula o por inyección del agente de ARNi en otro área, en el torrente sanguíneo o en el espacio subcutáneo, de manera tal que el agente llegará posteriormente al tejido donde se encuentra la célula para el contacto. Por ejemplo, el agente de ARNi puede contener y/o puede estar acoplado a un ligando, tal como un ligando GalNAc3, que dirigirá al agente de ARNi al sitio de interés, por ejemplo, el hígado. También es posible combinar los métodos de contacto *in vitro* e *in vivo*. Con relación a los métodos de la invención, la célula también se puede poner en contacto con un agente de ARNi *in vitro* y posteriormente puede ser trasplantada en un sujeto.

Un "paciente" o un "sujeto", según se usa en la presente, incluye a un ser humano o un animal no humano, preferentemente un mamífero, por ejemplo, un mono. Con mayor preferencia, la el sujeto o paciente es un ser humano.

Una "enfermedad asociada a Serpina1," según se usa en la presente,

incluye cualquier enfermedad, trastorno o condición asociada con el gen o la proteína Serpina1. Dicha enfermedad puede ser causada, por ejemplo, por el mal plegamiento de una proteína Serpina1, por acumulación intracelular de una proteína Serpina1 (por ejemplo, una proteína Serpina1 mal plegada), por una producción excesiva de la proteína Serpina1, por variantes del gen de Serpina1, por mutaciones del gen de Serpina1, por un clivaje anormal de la proteína Serpina1, por interacciones anormales entre Serpina1 y otras proteínas u otras sustancias endógenas o exógenas. Una enfermedad asociada a Serpina1 puede ser una enfermedad hepática y/o una enfermedad de pulmón.

Una “enfermedad hepática”, según se usa en la presente, incluye una enfermedad, un trastorno o una condición que afecta al hígado y/o a su función. Un trastorno hepático puede ser el resultado de la acumulación de la proteína Serpinal en el hígado y/o en las células hepáticas. Los ejemplos de trastorno hepáticos incluyen aquellos trastornos hepáticos que resultan de infecciones virales, infecciones por parásitos, predisposición genética, enfermedades autoinmunes, exposición a radiación, exposición a compuestos hepatotóxicos, lesiones mecánicas, diversas toxinas ambientales, alcohol, acetaminofeno, una combinación de alcohol y acetaminofeno, anestésicos por inhalación, niacina, sustancias quimioterapéuticas, antibióticos, analgésicos, antieméticos y el suplemento de hierbas kava, y combinaciones de los mismos.

Por ejemplo, un trastorno hepático asociado con una deficiencia de Serpina1 aparece más a menudo en sujetos con una o más copias de determinados alelos (por ejemplo, los alelos PIZ, PiM(Malton) y/o PIS). Sin considerer la teoría, se considera que los alelos asociados con un mayor riesgo

de desarrollar una enfermedad hepática anti-tripsina alfa-1 codifican formas de Serpinal mal plegadas y no son secretadas apropiadamente de los hepatocitos. Las respuestas celulares a estas proteínas mal plegadas pueden incluir la respuesta de proteína desplegada (UPR), degradación asociada al retículo endoplasmático (ERAD), apoptosis, respuesta de sobrecarga de ER, autofagia, estrés mitocondrial y función alterada de hepatocitos. Las lesiones de los hepatocitos pueden conducer a síntomas tales como, pero en un sentido no taxativo, inflamación, colestasis, fibrosis, cirrosis, ictericia obstructiva prolongada, incremento de transaminasas, hipertensión portal y/o carcinoma hepatocelular. Sin considerar la teoría, el transcurso clínico altamente variable de esta enfermedad sugiere la presencia de modificadores o "segundos aciertos" que contribuyen en el desarrollo de los síntomas o del progreso de la severidad.

Por ejemplo, los sujetos con un alelo PIZ puede ser más sensible a las infecciones por hepatitis C o abuso de alcohol y tienen mayor probabilidad de desarrollar un trastorno hepático si se los expone a tales factores. Adicionalmente los sujetos con fibrosis quística (CF) que son portadores de un alelo PIZ tienen mayor riesgo de desarrollar una enfermedad hepática severa con hipertensión portal. La deficiencia de Serpina1 también puede causaro o contribuir en el desarrollo del comienzo temprano de enfisema, paniculitis necrotizante, bronquiectasis y/o ictericia neonatal prolongada. Algunos pacientes que tienen o con riesgo de tener una deficiencia de alfa-1-antitripsina se identifican con el examen que se efectúa cuando tienen miembros de familia afectados por una deficiencia de alfa-1-antitripsina.

Los ejemplos de trastornos hepáticos incluyen, pero en un sentido no

taxativo, inflamación del hígado, enfermedad hepática crónica, cirrosis, fibrosis hepática, carcinoma hepatocelular, necrosis hepática, esteatosis, colestasis y/o reducción y/o pérdida de la función de los hepatocitos.

La “cirrosis” es una condición patológica asociado con el daño hepático crónico que incluye una fibrosis extensa y nódulos regenerativos en el hígado.

La "fibrosis" es la proliferación de fibroblasts y la formación de tejido cicatricial en el hígado.

La frase "función hepática" se refiere a una o más de las muchas funciones fisiológicas del hígado. Dichas funcciones incluyen, pero en un sentido no taxativo, regulación de los niveles de azúcar en sangre, regulación endócrina, sistemas enzimáticos, interconversión de metabolitos (por ejemplo, cuerpos cetónicos, esteroles y esteroides y aminoácidos); elaboración de proteínas sanguíneas tal como fibrinógeno, albúmina de suero y colinesterasa, función eritropoyética, detoxificación, formación de bilis y almacenamiento de vitaminas. Se conocen varias pruebas para examinar la función hepatica en el arte, incluyendo, por ejemplo, mediciones de alanina amino transferasa (ALT), fosfatasa alcalina, bilirrubina, protrombina y albúmina.

Una "cantidad terapéuticamente eficaz”, según se usa en la presente, pretende incluir la cantidad de un agente de ARNi que, cuando es administrada a un paciente para tratar una enfermedad asociada a Serpina1, es suficiente para el tratamiento de la enfermedad (por ejemplo, por disminución, alivio o mantenimiento de la enfermedad existente o de uno o más síntomas de la enfermedad). La "cantidad terapéuticamente eficaz" puede variar dependiendo del agente de ARNi, de la manera en que se administra el agente, la enfermedad y su severidad y los antecedentes, edad, peso, historia familiar,

constitución genética, etapa de los procesos patológicos mediado por expresión de Serpina1, los tipos de tratamientos precedentes o concomitantes, si hubiera alguno, y otras características individuales del paciente a tratar.

Una “cantidad profilácticamente eficaz”, según se usa en la presente, tiene como intención incluir la cantidad de un agente de ARNi que, cuando se administra a un sujeto que aún no ha experimentado o presentado síntomas de una enfermedad asociada a Serpina1, pero el cual puede estar predispuesto a la enfermedad, es suficiente para prevenir o mejorar la enfermedad o uno o más síntomas de la enfermedad. El alivio de la enfermedad incluye demorar el transcurso de la enfermedad o reducir la severidad de una enfermedad desarrollada posteriormente. La "cantidad profilácticamente efectiva" puede variar dependiendo del ARNi, de la manera en que se administra el agente, del grado de riesgo de enfermedad y los antecedentes, edad, peso, historia familiar, constitución genética, los tipos de tratamientos precedentes o concomitantes, si hubiera alguno, y otras características individuales del paciente a tratar.

Una "cantidad terapéuticamente eficaz" o “cantidad profilácticamente eficaz” también incluye una cantidad de un agente de ARNi que produce algo del efecto local o sistémico deseado con una relación beneficio/riesgo razonable que se puede aplicar a cualquier tratamiento. Los agentes de ARNi empleados en los métodos de la presente invención pueden ser administradas en una cantidad suficiente como para producir una relación de beneficio/riesgo razonable aplicable a dicho tratamiento..

El término “muestra”, según se usa en la presente, incluye una colección de fluidos, células o tejidos similares aislados de un sujeto, así como fluidos,

células o tejidos presentes en un sujeto. Los ejemplos de fluidos biológicos incluyen sangre, suero y fluidos serosos, plasma, orina, líquido cerebroespinal, fluidos oculares, saliva y semejantes. Las muestras de tejido pueden incluir muestras de tejidos, de órganos o de regiones localizadas. Por ejemplo, las muestras pueden derivar de órganos particulares, de partes de órganos o de fluidos o de células de dichos órganos. En determinadas formas de realización, las muestras pueden derivar del hígado (por ejemplo, de todo el hígado o de determinados segmentos del hígado o determinados tipos de células en el hígado, tal como, por ejemplo, hepatocitos). En formas de realización preferidas, una “muestra derivada de un sujeto” se refiere a sangre o plasma extraída del sujeto. En otras formas de realización, una “muestra derivada de un sujeto” hace referencia a tejido hepático (o subcomponentes del mismo) derivado del sujeto.

II. ARNi de la invención

En la presente se describen agentes de ARNi de hebra doble mejorados que inhiben la expresión de un gen de Serpina1 en una célula, tal como una célula en un sujeto, por ejemplo, un mamífero, tal como un ser humano, que sufre de una enfermedad asociada a Serpina1, por ejemplo, una enfermedad hepática, tal como una enfermedad hepática crónica, una inflamación hepática, cirrosis, fibrosis hepática y/o carcinoma hepatocelular.

Por lo tanto, la invención provee agentes de ARNi de hebra doble con modificaciones químicas que pueden inhibir la expresión de un gen blanco (es decir, un gen de Serpina1) *in vivo*.

En determinados aspectos de la invención, están modificados sustancialmente todos los nucleótidos de un ARNi de la invención. En otras

formas de realización de la invención, están modificados todos los nucleótidos de un ARNi de la invención. Los ARNi de la invención en donde "sustancialmente todos los nucleótidos están modificados", están mayormente modificados pero no completamente modificados y pueden incluir no más que 5, 4, 3, 2 ó 1 nucleótidos no modificados.

El agente de ARNi comprende una hebra sentido y una hebra antisentido. Cada hebra del agente de ARNi puede variar entre 12 y 30 nucleótidos de longitud. Por ejemplo, cada hebra puede tener entre 14 y 30 nucleótidos de longitud, entre 17 y 30 nucleótidos de longitud, entre 25 y 30 nucleótidos de longitud, entre 27 y 30 nucleótidos de longitud, entre 17 y 23 nucleótidos de longitud, entre 17 y 21 nucleótidos de longitud, entre 17 y 19 nucleótidos de longitud, entre 19 y 25 nucleótidos de longitud, entre 19 y 23 nucleótidos de longitud, entre 19 y 21 nucleótidos de longitud, entre 21 y 25 nucleótidos de longitud, o entre 21 y 23 nucleótidos de longitud.

La hebra sentido y la hebra antisentido típicamente forman un ARN dúplex de hebra doble ("ARNcd"), también referido en la presente como un "agente de ARNi". La región dúplex de un agente de ARNi puede tener entre 12 y 30 pares de nucleótidos de longitud. Por ejemplo, la región dúplex puede tener entre 14 y 30 pares de nucleótidos de longitud, entre 17 y 30 pares de nucleótidos de longitud, entre 27 y 30 pares de nucleótidos de longitud, entre 17 y 23 pares de nucleótidos de longitud, entre 17 y 21 pares de nucleótidos de longitud, entre 17 y 19 pares de nucleótidos de longitud, entre 19 y 25 pares de nucleótidos de longitud, entre 19 y 23 pares de nucleótidos de longitud, entre 19 y 21 pares de nucleótidos de longitud, entre 21 y 25 pares de nucleótidos de longitud o entre 21 y 23 pares de nucleótidos de longitud. En otro ejemplo, la

región dúplex se selecciona entre 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26 y 27 nucleótidos de longitud.

En una forma de realización, el agente de ARNi puede contener una o más regiones sobreextendidas y/o grupos protectores en el extremo 3', o extremo 5' o ambos extremos de una o ambas hebras. La sobreextensión puede tener entre 1 y 6 nucleótidos de longitud, por ejemplo entre 2 y 6 nucleótidos de longitud, entre 1 y 5 nucleótidos de longitud, entre 2 y 5 nucleótidos de longitud, entre 1 y 4 nucleótidos de longitud, entre 2 y 4 nucleótidos de longitud, entre 1 y 3 nucleótidos de longitud, entre 2 y 3 nucleótidos de longitud o entre 1 y 2 nucleótidos de longitud. Las sobreextensiones pueden ser el resultado de que una hebra sea más larga que la otra, o el resultado de dos hebras de la misma longitud que estén escalonadas. La sobreextensión puede formar una no coincidencia con el ARNm blanco o puede ser complementaria con las secuencias del gen que es blanco o puede ser otra secuencia. La primera y segunda hebra también pueden estar unidas, por ejemplo, por bases adicionales para formar una horquilla, o por otros conectores no bases.

En una forma de realización, los nucleótidos en la región sobreextendida del agente de ARNi pueden ser de manera independiente cada uno un nucleótido modificado o no modificado que incluye, a título enunciativo no taxativo 2'-azúcar modificado, tal como, 2-F, 2'-O-metilo, timidina (T), 2`-O-metoxietil-5-metiluridina (Teo), 2`-O-metoxietiladenosina (Aeo), 2`-O-metoxietil-5-metilcitidina (m5Ceo), y cualquier combinación de los mismos. Por ejemplo, TT puede ser una secuencia sobreextendida para cada extremo en cualquier hebra. La sobreextensión puede formar una no coincidencia con el ARNm

blanco o puede ser complementaria con las secuencias del gen que es blanco o puede ser otra secuencia.

Las sobreextensiones 5’ o 3’ en la misma hebra sentido, hebra antisentido o ambas hebras del agente de ARNi pueden estar fosforiladas. En algunas formas de realización, la región sobreextendida contiene dos nucleótidos con un fosforotioato entre los dos nucleótidos, en donde los dos nucleótidos pueden ser iguales o diferentes. En una forma de realización, la sobreextensión está presente en el extremo 3’ de la hebra sentido, hebra antisentido o ambas hebras. En una forma de realización, esta sobreextensión 3’ está presente en la hebra antisentido. En una forma de realización, esta sobreextensión 3’ está presente en la hebra sentido.

El agente de ARNi puede contener sólo una sobreextensión simple, que puede fortalecer la actividad de interferencia del ARNi, sin afectar su estabilidad global. Por ejemplo, la sobreextensión de hebra simple puede estar localizada en el extremo terminal 3' de la hebra sentido o, como alternativa, en el extremo terminal 3' de la hebra antisentido. El ARNi también puede tener un extremo romo, localizado en el extremo 5’ de la hebra antisentido (o el extremo 3’ de la hebra sentido) o viceversa. Generalmente, la hebra antisentido del ARNi tiene una sobreextensión de nucleótidos en el extremo 3’, y el extremo 5’ es romo. Si bien no se desea considerar ninguna teoría, el extremo romo asimétrico en el extremo 5’ de la hebra antisentido y la sobreextensión del extremo 3’ de la hebra antisentido favorece la carga de la hebra guía en el proceso de RISC.

Cualquiera de los ácidos nucleicos presentados en la invención se pueden sintetizar y/o modificar mediante métodos bien establecidos en el arte,

tales como los que se describen en “Current protocols in nucleic acid chemistry”, Beaucage, S.L. *et al.,* (Editores.), John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, NY, EE.UU., que se incorpora en la presente a modo de referencia. Las modificaciones incluyen, por ejemplo, modificaciones de los extremos, por ejemplo, modificaciones del extremo 5’ (fosforilación, conjugación, ligamientos invertidos) o modificaciones del extremo 3’ (conjugación, nucleótidos de ADN, ligamientos invertidos, *etc*.); modificaciones de bases, por ejemplo, reemplazo por bases estabilizantes, bases desestabilizantes o bases que se aparean con un repertorio expandido de miembros, eliminación de bases (nucleótidos abásicos) o bases conjugadas; modificaciones con azúcares (por ejemplo, en la posición 2’ o en la posición 4’) o reemplazo del azúcar; y/o modificaciones del esqueleto, incluyendo la modificación o el reemplazo de los enlaces fosfodiéster. Los ejemplos específicos de compuestos de ARNi de utilidad en las formas de realización que se describen en la presente incluyen, pero en un sentido no taxativo, los ARN que contienen esqueletos modificados o enlaces internucleósido no naturales. Los ARN que tienen esqueletos modificados incluyen, entre otros, aquellos que no tienen un átomo de fósforo en el esqueleto. A los efectos de esta Descripción, y como en ocasiones se menciona en el arte, los ARN modificados que no tienen un átomo de fósforo en su esqueleto internucleósido también se pueden considerar como oligonucleósidos. En algunas formas de realización, el ARNi modificado tendrá un átomo de fósforo en su esqueleto internucleósido.

Los esqueletos de ARN modificados incluyen, por ejemplo, fosforotioatos, fosforotioatos quirales, fosforoditioatos, fosfotriésteres, aminoalquilfosfotriésteres, metilo y otros alquilfosfonatos incluyendo 3'-

alquilenfosfonatos y fosfonatos quirales, fosfinatos, fosforamidatos incluyendo 3'-aminofosforamidato y aminoalquilfosforamidatos, tionofosforamidatos, tionoalquilfosfonatos, tionoalquilfosfotriésteres y boranofosfatos que tienen enlaces 3'-5' normales, análogos unidos 2'-5' de los mismos, y aquellos que tienen una polaridad invertida, en donde los pares adyacentes de unidades de nucleósidos están unidos 3'-5' a 5'-3' o 2'-5' a 5'-2'. También se incluyen diversas sales, sales mixtas y formas de ácidos libres.

Las Patentes de los EE.UU. representativas que divulgan la preparación de los enlaces que contienen fósforo anteriores incluyen, pero en un sentido no taxativo, las Patentes de los EE.UU. N°: 3.687.808; 4.469.863; 4.476.301; 5.023.243; 5.177.195; 5.188.897; 5.264.423; 5.276.019; 5.278.302; 5.286.717; 5.321.131; 5.399.676; 5.405.939; 5.453.496; 5.455.233; 5.466.677; 5.476.925; 5.519.126; 5.536.821; 5.541.316; 5.550.111; 5.563.253; 5.571.799; 5.587.361; 5.625.050; 6.028.188; 6.124.445; 6.160.109; 6.169.170; 6.172.209; 6. 239.265; 6.277.603; 6.326.199; 6.346.614; 6.444.423; 6.531.590; 6.534.639; 6.608.035; 6.683.167; 6.858.715; 6.867.294; 6.878.805; 7.015.315; 7.041.816; 7.273.933; 7.321.029; y la Patente de los EE.UU. N°: RE39464, cuyos contenidos completos se incorporan en la presente a modo de referencia.

Los esqueletos de ARN modificados que no incluyen un átomo de fósforo son esqueletos formados por enlaces internucleósido de alquilo o cicloalquilo de hebra corta, heteroátomos mixtos y enlaces internucleósido de alquilo o cicloalquilo, o uno o más enlaces internucleósido heteroatómicos o heterocíclicos de hebra corta. Estos incluyen aquellos que tienen enlaces morfolino (formados en parte a partir de la porción de azúcar de un nucleósido); esqueletos de siloxano; esqueletos de sulfuro, sulfóxido y sulfona; esqueletos

de formacetilo y tioformacetilo; esqueletos de metilenformacetilo y tioformacetilo; esqueletos que contienen alqueno; esqueletos de sulfamato; esqueletos de metilenimino y metilenhidrazino; esqueletos de sulfonato y sulfonamida; esqueletos de amida; y otros que tienen partes componentes mixtos de N, O, S y CH_2.

Las Patentes de los EE.UU. representativas que divulgan la preparación de los oligonucleósidos anteriores incluyen, pero en un sentido no taxativo, las Patentes de los EE.UU. N°: 5.034.506; 5.166.315; 5.185.444; 5.214.134; 5.216.141; 5.235.033; 5.64.562; 5.264.564; 5.405.938; 5.434.257; 5.466.677; 5.470.967; 5.489.677; 5.541.307; 5.561.225; 5.596.086; 5.602.240; 5.608.046; 5.610.289; 5.618.704; 5.623.070; 5.663.312; 5.633.360; 5.677.437; y. 5.677.439, cuyos contenidos completos se incorporan en la presente a modo de referencia.

En otras formas de realización, se contemplan miméticos de ARN adecuados para su uso en los ARNi, en donde tanto el azúcar como el enlace internucleósido, es decir, el esqueleto, de las unidades de nucleótidos se reemplazan por grupos nuevos. Las unidades de bases se mantienen para su hibridación con un compuesto de ácido nucleico blanco apropiado. Un compuesto oligomérico tal, un mimético de ARN que ha demostrado excelentes propiedades hibridación, se conoce como un ácido nucleico peptídico (PNA). En los compuestos PNA, el esqueleto de azúcar de un ARN es reemplazado por un esqueleto que contiene amida, en particular un esqueleto de aminoetilglicina. Las nucleobases se retienen y se unen de manera directa o indirecta a los átomos de nitrógeno aza de la porción amida del esqueleto. Las Patentes de los EE.UU. representativas que divulgan la preparación de

compuestos PNA incluyen, pero en un sentido no taxativo, las Patentes de los EE.UU. N°: 5.539.082; 5.714.331; y 5.719.262, cuyos contenidos completos se incorporan en la presente a modo de referencia. Otros compuestos PNA adecuados para su uso en los ARNi de la invención se describen, por ejemplo, en Nielsen *et al*., *Science*, 1991, 254, 1497-1500.

Algunas formas de realización presentadas en la invención incluyen ARN con esqueletos de fosforotioato y oligonucleósidos con esqueletos de heteroátomos y, en particular, --CH_2--NH--CH_2-, --CH_2--N(CH_3)--O--CH_2-- [conocido como un esqueleto de metileno (metilimino) o MMI], --CH_2--O--N(CH_3)--CH_2--, --CH_2--N(CH_3)--N(CH_3)--CH_2-- y --N(CH_3)--CH_2--CH_2-- [en donde el esqueleto fosfodiéster nativo está representado como --O--P--O--CH_2--] de la Patente de los EE.UU. N°: 5.489.677 ya mencionada, y los esqueletos de amida de la Patente de los EE.UU. N°: 5.602.240 ya mencionada. En algunas formas de realización, los ARN presentados en la presente tienen las estructuras de esqueletos de morfolino de la Patente de los EE.UU. N°: 5.034.506 ya mencionada.

Los ARN modificados también pueden contener una o más grupos de azúcares sustituidos. Los ARNi, por ejemplo, los ARNcd, presentados en la presente pueden incluir uno de los siguientes en la posición 2': OH; F; O-, S- o N-alquilo; O-, S- o N-alquenilo; O-, S- o N-alquinilo; u O-alquilo-O-alquilo, en donde el alquilo, el alquenilo y el alquinilo pueden ser C_1 a C_{10} alquilo o C_2 a C_{10} alquenilo y alquinilo sustituidos o no sustituidos. Los ejemplos de modificaciones adecuadas incluyen O[(CH_2)$_n$O] $_m$$CH_3$, O($CH_2$).$_nOCH_3$, O($CH_2$)$_n$$NH_2$, O($CH_2$)$_n$$CH_3$, O($CH_2$)$_nONH_2$ y O(CH_2)$_n$ON[(CH_2)$_n$$CH_3$)]$_2$, donde n y m comprenden entre 1 y 10 aproximadamente. En otras formas de realización,

los ARNcd incluyen uno de los siguientes en la posición 2': C_1 a C_{10} alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, alcarilo, aralquilo, O-alcarilo o O-aralquilo, SH, SCH_3, OCN, Cl, Br, CN, CF_3, OCF_3, $SOCH_3$, SO_2CH_3, ONO_2, NO_2, N_3, NH_2, heterocicloalquilo, heterocicloalcarilo, aminoalquilamino, polialquilamino, sililo sustituido, un grupo de clivaje de ARN, un grupo informante, un intercalador, un grupo para mejorar las propiedades farmacocinéticas de un ARNi o un grupo para mejorar las propiedades farmacodinámicas de un ARNi y otros sustituyentes que tienen propiedades similares. En algunas formas de realización, la modificación incluye un grupo 2'-metoxietoxi (2'-O--$CH_2CH_2OCH_3$, también conocido como 2'-O-(2-metoxietilo) o 2'-MOE) (Martin *et al*., *Helv. Chim. Acta*, 1995, 78: 486-504), es decir, un grupo alcoxi-alcoxi. Otro ejemplo de modificación es el grupo 2'-dimetilaminooxietoxi, es decir, un grupo $O(CH_2)_2ON(CH_3)_2$, también conocido como 2'-DMAOE, como se describe más adelante en los ejemplos de la presente, y 2'-dimetilaminoetoxietoxi (también conocido en el arte como 2'-O-dimetilaminoetoxietilo o 2'-DMAEOE), es decir, 2'-O--CH_2--O--CH_2--$N(CH_2)_2$.

Otras modificaciones incluyen 2'-metoxi (2'-OCH_3), 2'-aminopropoxi (2'-$OCH_2CH_2CH_2NH_2$) y 2'-fluoro (2'-F). También se pueden efectuar modificaciones similares en otras posiciones del ARN de un ARNi, en particular en la posición 3' del azúcar en el nucleótido 3' terminal o en ARNcd unidos en 2'-5' y en la posición 5' del nucleótido 5' terminal. Los ARNi también pueden contener miméticos de azúcar, tales como grupos ciclobutilo, en lugar del azúcar pentofuranosilo. Las Patentes de los EE.UU. representativas que divulgan la preparación de dichas estructuras de azúcares modificados incluyen, pero en un sentido no taxativo, las Patentes de los EE.UU. N°:

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; 5.658.873; 5.670.633; y 5.700.920, algunas de las cuales son del mismo solicitante que la presente solicitud. El contenido completo de cada una de las publicaciones precedentes se incorpora en la presente a modo de referencia.

Un ARNi también puede incluir modificaciones o substituciones de la nucleobase (a menudo denominado simplemente “base” en el arte). Según se usa en la presente, las nucleobases “no modificadas” o “naturales” incluyen las bases de purina, adenina (A) y guanina (G), y las bases de pirimidina, timina (T), citosina (C) y uracilo (U). Las nucleobases modificadas incluyen otras nucleobases sintéticas y naturales, tales como deoxi-timina (dT), 5-metilcitosina (5-me-C), 5-hidroximetilcitosina, xantina, hipoxantina, 2-aminoadenina, 6-metilo y otros derivados alquilo de adenina y guanina, 2-propilo y otros derivados alquilo de adenina y guanina, 2-tiouracilo, 2-tiotimina y 2-tiocitosina, 5-halouracilo y citosina, 5-propiniluracilo y citosina, 6-azo-uracilo, citosina y timina, 5-uracilo (pseudouracilo), 4-tiouracilo, 8-halo, 8-amino, 8-tiol, 8-tioalquilo, 8-hidroxil anal y otras adeninas y guaninas 8-sustituidas, 5-halo, en particular 5-bromo, 5-trifluorometilo y otros uracilos y citosinas 5-sustituidos, 7-metilguanina y 7-metiladenina, 8-azaguanina y 8-aza-adenina, 7-deazaguanina y 7-deazaadenina y 3-deazaguanina y 3-deazaadenina. Otras nucleobases incluyen las que se divulgan en la Patente de los EE.UU. N°: 3.687.808; las que se divulgan en *Modified Nucleosides in Biochemistry, Biotechnology and Medicine*, Herdewijn, P. ed. Wiley-VCH, 2008; las que se divulgan en *The Concise Encyclopedia Of Polymer Science And Engineering*, páginas 858-859,

Kroschwitz, J. L, ed. John Wiley & Sons, 1990; las que divulgan Englisch *et al*., *Angewandte Chemie*, Edición Internacional, 1991, 30, 613; y las divulgadas por Sanghvi, Y S., Capítulo 15, *dsRNA Research and Applications*, páginas 289-302, Crooke, S. T. y Lebleu, B., Ed., CRC Press, 1993. Algunas de estas nucleobases son de particular utilidad para aumentar la afinidad de unión de los compuestos oligoméricos presentados en la invención. Estas incluyen pirimidinas 5-sustituidas, 6-azapirimidinas y purinas N-2, N-6 y 0-6 sustituidas, incluyendo 2-aminopropiladenina, 5-propiniluracilo y 5-propinilcitosina. Se ha demostrado que las sustituciones 5-metilcitosina aumentan la estabilidad de la dupla de ácidos nucleicos en 0,6-1,2°C (Sanghvi, Y. S., Crooke, S. T. y Lebleu, B., Eds., *dsRNA Research and Applications*, CRC Press, Boca Raton, 1993, páginas 276-278) y son ejemplos de sustituciones de la base, aún más particularmente cuando se combinan con modificaciones 2'-O-metoxietilo de los azúcares.

Las Patentes de los EE.UU. representativas que divulgan la preparación de algunas de las nucleobases modificadas indicadas previamente, así como otras nucleobases modificadas incluyen, pero en un sentido no taxativo, las Patentes de los EE.UU. N°: 3.687.808. 4.845.205; 5.130.30; 5.134.066; 5.175.273; 5.367.066; 5.432.272; 5.457.187; 5.459.255; 5.484.908; 5.502.177; 5.525.711; 5.552.540; 5.587.469; 5.594.121. 5.596.091; 5.614.617; 5.681.941; 5.750.692; 6.015.886; 6.147.200; 6.166.197; 6.222.025; 6.235.887; 6.380.368; 6.528.640; 6.639.062; 6.617.438; 7.045.610; 7.427.672; y 7.495.088 indicadas previamente y cuyos contenidos completos se incorporan en la presente a modo de referencia.

El ARN de un ARNi también se puede modificar para que incluya uno o

más ácidos nucleicos cerrados (LNA). Un ácido nucleico cerrado es un nucleótido que contiene una porción ribosa modificada, en donde dicha porción ribosa comprende un puente adicional que conecta los carbonos 2' y 4'. Esta estructura "cierra" la ribosa de manera efectiva en la conformación estructural 3'-endo. Se ha demostrado que la adición de ácidos nucleicos cerrados a los ARNsi aumenta la estabilidad en suero del ARNsi y reduce los efectos fuera del blanco (Elmen, J. *et al.*, (2005) *Nucleic Acids Research* 33(1): 439-447; Mook, O. *et al.*, (2007) *Mol Canc Ther* 6(3): 833-843; Grunweller, A. *et al.*, (2003) *Nucleic Acids Research* 31(12): 3185-3193).

Las Patentes de los EE.UU. representativas que divulgan la preparación de nucleótidos de ácidos nucleicos cerrados incluyen, pero en un sentido no taxativo, las siguientes Patentes de los EE.UU. N°: 6.268.490; 6.670.461; 6.794.499; 6.998.484; 7.053.207; 7.084.125; y 7.399.845, cuyos contenidos completos se incorporan en la presente a modo de referencia.

Las modificaciones potencialmente estabilizantes de los extremos de las moléculas de ARN pueden incluir N-(acetilaminocaproil)-4-hidroxiprolinol (Hip-C6-NHAc), N-(caproil-4-hidroxiprolinol (Hip-C6), N-(acetil-4-hidroxiprolinol (Hip-NHAc), timidina-2'-0-desoxitimidina (éter), N-(aminocaproil)-4-hidroxiprolinol (Hip-C6-amino), 2-docosanoil-uridina-3"-fosfato, base dT(idT) invertida y otras. La divulgación de esta modificación se puede consultar en la publicación PCT N°: WO 2011/005861.

A. ARNi modificados que comprenden motivos de la invención

En determinados aspectos de la invención, los agentes de ARNi de hebra doble de la invención incluyen agentes con las modificaciones químicas divulgadas, por ejemplo, en la Solicitud de Patente Provisional de los EE.UU.

N°: 61/561.710, presentada el 18 de noviembre, 2011, o en PCT/US2012/065691, presentada el 16 de noviembre, 2012, cuyos contenidos completos se incorporan en la presente a modo de referencia.

Según se muestra en la presente y en la Solicitud Provisional de Patente de los EE.UU. N°: 61/561.710, se puede obtener una resultado superior con la introducción de uno o más motivos de tres modificaciones idénticas en tres nucleótidos consecutivos en una hebra sentido y/o en una hebra antisentido de un agente de ARNi, en particular en o cerca del sitio de clivaje. En algunas formas de realización, por lo demás la hebra sentido y la hebra antisentido del agente de ARNi pueden modificarse por completo. La introducción de estos motivos interrumpe el patron de modificación, si está presente, de la hebra sentido y/o de la hebra antisentido. El agente de ARNi se puede conjugar opcionalmente con un ligando derivado de GalNAc, por ejemplo en la hebra sentido. Los agentes de ARNi resultantes presentan una actividad superior de silenciamiento de genes.

Más específicamente, se ha descubierto sorprendentemente que cuando la hebra sentido y la hebra antisentido del agente de ARNi de hebra doble se modifican para contener uno o más motivos de tres modificaciones idénticas en tres consecutive nucleótidos en o cerca del sitio de clivaje de por lo menos una de las hebras de un agente de ARNi, la actividad de silenciamiento de genes del agente de ARNi era definitivamente superior.

En una forma de realización, el agente de ARNi es un oligómero de extremos romos con extremos dobles de 19 nucleótidos de longitud, en donde la hebra sentido contiene por lo menos un motivo de tres modificaciones 2’-F en tres nucleótidos consecutivos en las posiciones 7, 8, 9 del extremo 5’. La

hebra antisentido contiene por lo menos un motivo de tres modificaciones 2'-O-metilo en tres nucleótidos consecutivos en las posiciones 11, 12, 13 del extremo 5'.

En otra forma de realización, el agente de ARNi es un oligómero de extremos romos con extremos dobles de 20 nucleótidos de longitud, en donde la hebra sentido contiene por lo menos un motivo de tres modificaciones 2'-F en tres nucleótidos consecutivos en las posiciones 8, 9, 10 del extremo 5'. La hebra antisentido contiene por lo menos un motivo de tres modificaciones 2'-O-metilo en tres nucleótidos consecutivos en las posiciones 11, 12, 13 del extremo 5'.

En otra forma de realización, el agente de ARNi es un oligómero de extremos romos con extremos dobles de 21 nucleótidos de longitud, en donde la hebra sentido contiene por lo menos un motivo de tres modificaciones 2'-F en tres nucleótidos consecutivos en las posiciones 9, 10, 11 del extremo 5'. La hebra antisentido contiene por lo menos un motivo de tres modificaciones 2'-O-metilo en tres nucleótidos consecutivos en las posiciones 11, 12, 13 del extremo 5'.

En otra forma de realización, el agente de ARNi comprende una hebra sentido de 21 nucleótidos y una hebra antisentido de 23 nucleótidos, en donde la hebra sentido contiene por lo menos un motivo de tres modificaciones 2'-F en tres nucleótidos consecutivos en las posiciones 9, 10, 11 del extremo 5'; la hebra antisentido contiene por lo menos un motivo de tres modificaciones 2'-O-metilo en tres nucleótidos consecutivos en las posiciones 11, 12, 13 del extremo 5', en donde un extremo del agente de ARNi es romo, mientras que el otro extremo comprende una sobreextensión de 2 nucleótidos.

Preferiblemente, la sobreextensión de 2 nucleótidos se encuentra en el extremo 3’ de la hebra antisentido. En este contexto, cuando la sobreextensión de 2 nucleótidos se encuentra en el extremo 3’ de la hebra antisentido, puede haber dos enlaces de fosforotioato entre los tres nucleótidos en el extremo, dos de los cuales pueden constituir la sobreextensión, mientras que el tercero puede estar unido a uno de los nucleótidos de salientes. En una forma de realización, el agente de ARNi también comprende dos enlaces de fosforotioato entre los tres nucleótidos en el extremo 5’ de la hebra sentido y entre los tres nucleótidos en el extremo 5’ de la hebra antisentido. En una forma de realización, todos los nucleótidos en la hebra sentido y la hebra antisentido del agente de ARNi, incluyendo los nucleótidos que forman parte de los motivos, están modificados. En una forma de realización, todos los residuos están modificados de manera independiente con una unidad de 2’-O-metilo o de 3’-fluoro, por ejemplo, de manera alternada. Opcionalmente, el agente de ARNi también comprende un ligando (preferiblemente $GalNAc_3$).

En una forma de realización, el agente de ARNi comprende hebras sentido y antisentido, en donde el agente de ARNi comprende una primera hebra que tiene una longitud que es por lo menos 25 y como máximo 29 nucleótidos y una segunda hebra que tiene una longitud que es como máximo 30 nucleótidos con por lo menos un motivo de tres modificaciones 2’-O-metilo en tres nucleótidos consecutivos en las posiciones 11, 12, 13 del extremo 5’; en donde el extremo 3’ de la primera hebra y el extremo 5’ de la segunda hebra forman un extremo romo y la segunda hebra es entre 1 y 4 nucleótidos más larga en su extremo 3’ que la primera hebra, en donde la región dúplex que tiene por lo menos 25 nucleótidos de longitud, y la segunda hebra es

suficientemente complementaria con un ARNm blanco a lo largo de por lo menos 19 nucleótidos de longitud de la segunda hebra para reducir la expresión del gen blanco cuando el agente de ARNi se introduce en una célula de mamífero, y en donde el clivaje por *dicer* del agente de ARNi preferencialmente da como resultado un ARNip que comprende el extremo 3' de la segunda hebra, reduciendo de este modo la expresión del gen blanco en el mamífero. Opcionalmente, el agente de ARNi además comprende un ligando.

En una forma de realización, la hebra sentido del agente de ARNi contiene por lo menos un motivo de tres modificaciones idénticas en los tres nucleótidos consecutivos, en donde uno de los motivos puede estar en el sitio de clivaje en la hebra sentido.

En una forma de realización, la hebra antisentido del agente de ARNi también puede contener por lo menos un motivo de tres modificaciones idénticas en los tres nucleótidos consecutivos, en donde uno de los motivos puede estar en o cerca del sitio de clivaje en la hebra antisentido.

Para el agente de ARNi que tiene una región dúplex de entre 17 y 23 nucleótidos de longitud, el sitio de clivaje de la hebra antisentido está típicamente alrededor de 10, 11 y 12 posiciones del extremo 5'. Por lo tanto los motivos de tres modificaciones idénticas pueden estar en las posiciones 9, 10, 11; posiciones 10, 11, 12; posiciones 11, 12, 13; posiciones 12, 13, 14; o posiciones 13, 14, 15 de la hebra antisentido, iniciando el conteo a partir del 1er nucleótido del extremo 5' de la hebra antisentido, o, iniciando el conteo a partir del 1er nucleótido apareado en la región dúplex del extremo 5' de la hebra antisentido. El sitio de clivaje en la hebra antisentido también puede cambiar

de acuerdo a la longitud de la región dúplex del ARNi del extremo 5’.

La hebra sentido del agente de ARNi puede contener por lo menos un motivo de tres modificaciones idénticas en tres nucleótidos consecutivos en el sitio de clivaje de la hebra; y la hebra antisentido puede tener por lo menos un motivo de tres modificaciones idénticas en tres nucleótidos consecutivos en o cerca del sitio de clivaje de la hebra. Cuando la hebra sentido y la hebra antisentido forman un ARNcd dúplex, la hebra sentido y la hebra antisentido pueden estar tan alineadas que un motivo de los tres nucleótidos en la hebra sentido y un motivo de los tres nucleótidos en la hebra antisentido tienen por lo menos una superposición de un nucleótido, es decir, por lo menos uno de los tres nucleótidos del motivo en la hebra sentido forma un par de bases con por lo menos uno de los tres nucleótidos del motivo en la hebra antisentido. Como alternativa, por lo menos dos nucleótidos pueden superponerse, o los tres nucleótidos pueden superponerse.

En una forma de realización, la hebra sentido del agente de ARNi puede contener más de un motivo de tres modificaciones idénticas en tres nucleótidos consecutivos. El primer motivo puede estar en o cerca del sitio de clivaje de la hebra y los otros motivos pueden ser modificaciones por extensión. El término “modificación por extensión” en la presente hace referencia a un motivo que puede estar en otra porción de la hebra que está separada del motivo en o cerca del sitio de clivaje de la misma hebra. La modificación por extensión está adyacente al primer motivo o está separada por por lo menos uno o más. Cuando los motivos son inmediatamente adyacentes entre sí, la química de los motivos es diferente una de la otra y cuando los motivos están separados por uno o más nucleótidos, las químicas pueden ser las mismas o diferentes.

Puede haber dos o más modificaciones por extensión. Por ejemplo, cuando hay dos modificaciones por extensión, cada modificación por extensión puede estar en un extremo con relación al primer motivo que está en o cerca del sitio de clivaje o en cualquier lado del motivo líder.

Al igual que la hebra sentido, la hebra antisentido del agente de ARNi puede contener más de un motivo de tres modificaciones idénticas en tres nucleótidos consecutivos, donde por lo menos uno de los motivos presentes en o cerca del sitio de clivaje de la hebra. Esta hebra antisentido también puede contener una o más modificaciones por extensión con un alineamiento similar a las modificaciones por extensión que pueden estar presentes en la hebra sentido.

En una forma de realización, la modificación por extensión en la hebra sentido o hebra antisentido del agente de ARNi típicamente no incluye los primeros uno o dos nucleótidos terminales en el extremo 3', 5' o ambos extremos de la hebra.

En otra forma de realización, la modificación por extensión en la hebra sentido o hebra antisentido del agente de ARNi típicamente no incluye el primero o dos nucleótidos apareados en la región dúplex en el extremo 3', extremo 5' o ambos extremos de la hebra.

Cuando la hebra sentido y la hebra antisentido del agente de ARNi contienen cada una por lo menos una modificación por extensión, las modificaciones por extensión pueden caer en el mismo extremo de la región dúplex, y pueden tener una superposición de uno, dos o tres nucleótidos.

Cuando la hebra sentido y la hebra antisentido del agente de ARNi contienen cada una por lo menos dos modificaciones por extensión, la hebra

sentido y la hebra antisentido pueden ser alineadas tanto que dos modificaciones cada una de una hebra caigan en un extremo de la región dúplex, que tiene una superposición de uno, dos o tres nucleótidos; dos modificaciones una de cada hebra caiga en el otro extremo de la región dúplex, que tiene una superposición de uno, dos o tres nucleótidos; dos modificaciones en una hebra caen a cada lado del motivo líder, que tiene una superposición de uno, dos o tres nucleótidos en la región dúplex.

En una forma de realización, cada nucleótido en la hebra sentido y hebra antisentido del agente de ARNi, que incluye los nucleótidos que son parte de los motivos, puede ser modificado. Cada nucleótido se puede modificar con la misma modificación o diferente que puede incluir una o más alteraciones de uno o ambos de los oxígenos de fosfato que no se une y/o de uno o más oxígenos de fosfato que se une; alteración de un constituyente del azúcar ribosa, por ejemplo, del hidroxilo 2' en el azúcar ribosa; el reemplazo general del grupo fosfato por conectores "desfosfo"; modificación o reemplazo de una base de origen natural; y reemplazo o modificación de la estructura ribosa-fosfato.

Debido a que los ácidos nucleicos son polímeros de subunidades, muchas de las modificaciones se producen en una posición que se repite en un ácido nucleico, por ejemplo, una modificación de una base, o un grupo fosfato, o un O no conector de un grupo fosfato. En algunos casos la modificación se producirá en todas las posiciones del sujeto en el ácido nucleico pero en muchos casos no ocurrirá. A modo de ejemplo, una modificación puede sólo ocurrir en una posición 3' o 5' terminal, puede sólo ocurrir en una región terminal, por ejemplo, en una posición en un nucleótido terminal o en los

últimos 2, 3, 4, 5, o 10 nucleótidos de una hebra. Una modificación puede ocurrir en una región de hebra doble, una región de simple hebra, o en ambas. Una modificación puede ocurrir sólo en la región de hebra doble de un ARN o puede sólo ocurrir en una región de simple hebra de un ARN. Por ejemplo, una modificación fosforotioato en una posición de O no conector puede sólo ocurrir en uno o ambos extremos, puede sólo ocurrir en una región terminal, por ejemplo, en una posición en un nucleótido terminal o en los últimos 2, 3, 4, 5, o 10 nucleótidos de una hebra, o puede ocurrir en las regiones de hebra doble o simple hebra, particularmente en el extremo terminal. Los extremos 5' pueden estar fosforilados.

Sería posible, por ejemplo, mejorar la estabilidad, incluir bases particulares en sobreextensiones, o incluir nucleótidos modificados o nucleótidos sustitutos, en sobreextensiones de simple hebra, por ejemplo, en una sobreextensión 5' o 3', o en ambas. Por ejemplo, puede ser deseable incluir nucleótidos de purina en las sobreextensiones. En algunas formas de realización todas o algunas de las bases en una sobreextensión 3' o 5' pueden ser modificadas, por ejemplo, con una modificación descrita en la presente. Las modificaciones pueden incluir, por ejemplo, el uso de modificaciones en la posición 2' del azúcar ribosa con modificaciones que son conocidas en el arte, por ejemplo, el uso de desoxirribonucleótidos, 2'-desoxi-2'-fluoro (2'-F) o 2'-O-metilo modificados en lugar del riboazúcar de la nucleobase, y modificaciones en el grupo fosfato, por ejemplo, modificaciones fosforotioato. Las sobreextensiones no necesitan ser homólogas con la secuencia blanco.

En una forma de realización, cada residuo de la hebra sentido y hebra antisentido se modifica de manera independiente con LNA, HNA, CeNA, 2'-

metoxietilo, 2’- O-metilo, 2’-O-alilo, 2’-C- alilo, 2’-desoxi, 2’-hidroxilo o 2’-fluoro. Las hebras pueden contener más de una modificación. En una forma de realización, cada residuo de la hebra sentido y hebra antisentido está modificada de manera independiente con 2’- O-metilo o 2’-fluoro.

Típicamente hay por lo menos dos modificaciones diferentes en la hebra sentido y hebra antisentido. Aquellas dos modificaciones pueden ser las modificaciones 2’- O-metilo o 2’-fluoro, u otras.

En una forma de realización, la N_a y/o N_b comprenden modificaciones de un patrón alternante. El término “motivo alternante” según se usa en la presente hace referencia a un motivo que tiene una o más modificaciones, en donde cada modificación se produce en nucleótidos alternados de una hebra. El nucleótido alternado puede hacer referencia a uno cada otro nucleótido o uno cada tres nucleótidos, o un patrón similar. Por ejemplo, si A, B y C representan cada uno un tipo de modificación del nucleótido, el motivo alternante puede ser “ABABABABABAB…”, “AABBAABBAABB…”, “AABAABAABAAB…”, “AAABAAABAAAB…”, “AAABBBAAABBB…”, o “ABCABCABCABC…”, etc.

El tipo de modificaciones contenidas en el motivo alternante puede ser el mismo o diferente. Por ejemplo, si cada uno de A, B, C, D representa un tipo de modificación en el nucleótido, el patrón alternante, es decir, modificaciones en los nucleótidos por medio, pueden ser las mismas, pero cada una de las hebra sentido o hebra antisentido se pueden seleccionar de varias posibilidades de modificaciones en el motivo alternante tal como “ABABAB…”, “ACACAC…” “BDBDBD…” o “CDCDCD…”, etc.

En una forma de realización, el agente de ARNi de la invención

comprende el patrón de modificación para el motivo alternante en la hebra sentido está desplazado en relación al patrón de modificación para el motivo alternante en la hebra antisentido. El desplazamiento puede ser tal que el grupo modificado de nucleótidos de la hebra sentido corresponde a un grupo diferencialmente modificado de nucleótidos de la hebra antisentido y viceversa. Por ejemplo, cuando se aparea la hebra sentido con la hebra antisentido en el dúplex de ARNcd, el motivo alternante en la hebra sentido puede comenzar con “ABABAB” de 5’-3’ de la hebra y el motivo alternante en la hebra antisentido puede comenzar con “BABABA” de 5’-3’ de la hebra en la región dúplex. Como otro ejemplo, el motivo alternante en la hebra sentido puede comenzar con “AABBAABB” de 5’-3’ de la hebra y el motivo alternante en la hebra antisentido puede comenzar con “BBAABBAA” de 5’-3’ de la hebra en la región dúplex, de modo que hay un desplazamiento completo o parcial de los patrones de modificación entre la hebra sentido y la hebra antisentido.

En una forma de realización, el agente de ARNi comprende el patrón del motivo alternante de la modificación 2'-O-metilo y modificación 2’-F en la hebra sentido inicialmente que tiene un desplazamiento en relación al patrón del motivo alternante de la modificación 2'-O-metilo y la modificación 2’-F en la hebra antisentido inicialmente, es decir, el nucleótido modificado con 2'-O-metilo en la hebra sentido tiene un apareamiento de bases con un nucleótido modificado con 2'-F en la hebra antisentido y viceversa. La posición 1 de la hebra sentido puede comenzar con la modificación 2'-F, y la posición 1 de la hebra antisentido puede comenzar con la modificación 2'-O-metilo.

La introducción de uno o más motivos de tres modificaciones idénticas en tres nucleótidos consecutivos en la hebra sentido y/o hebra antisentido

interrumpe el patrón de modificación inicial presente en la hebra sentido y/o hebra antisentido. Esta interrupción del patrón de modificación de la hebra sentido y/o antisentido por introducción de uno o más motivos de tres modificaciones idénticas en tres nucleótidos consecutivos en la hebra sentido y/o antisentido sorprendentemente mejora la actividad silenciadora de genes sobre el gen blanco.

En una forma de realización, cuando se introduce el motivo de tres modificaciones idénticas en tres nucleótidos consecutivos a cualquiera de las hebras, la modificación del nucleótido siguiente al motivo es una modificación diferente de la modificación del motivo. Por ejemplo, la porción de la secuencia que contiene el motivo es "…N_aYYYN_b…", en donde "Y" representa la modificación del motivo de tres modificaciones idénticas en tres nucleótidos consecutivos, y "N_a" y "N_b" representan una modificación del nucleótido siguiente al motivo "YYY" que es diferente de la modificación de Y, y en donde N_a y N_b pueden ser las mismas o diferentes. Como alternativa, N_a y/o N_b pueden estar presentes o ausentes cuando hay presente una modificación por extensión.

El agente de ARNi además puede comprender por lo menos una unión internucleótido fosforotioato o metilfosfonato. La modificación de la unión internucleótido fosforotioato o metilfosfonato puede ocurrir en cualquier nucleótido de la hebra sentido o hebra antisentido o ambas en cualquier posición de la hebra. Por ejemplo, la modificación de la unión internucleótido puede ocurrir en cualquier nucleótido en la hebra sentido y/o hebra antisentido; cada modificación de unión internucleótido puede ocurrir en un patrón alternante sobre la hebra sentido o hebra antisentido; y/o la hebra sentido o

hebra antisentido pueden contener las dos modificaciones de unión internucleótido en un patrón alternante. El patrón alternante de la modificación de unión internucleótido en la hebra sentido puede ser el mismo o diferente de la hebra antisentido, y el patrón alternante de la modificación de unión internucleótido en la hebra sentido puede tener un desplazamiento en relación al patrón alternante de la modificación de unión internucleótido en la hebra antisentido.

En una forma de realización, el ARNi comprende la modificación de unión internucleótido fosforotioato o metilfosfonato en la región sobreextendida. Por ejemplo, la región sobreextendida puede contener dos nucleótidos que tiene una unión internucleótido fosforotioato o metilfosfonato entre los dos nucleótidos. Las modificaciones de unión Internucleótido también pueden ser hechas para unir los nucleótidos de la sobreextensión con los nucleótidos apareados terminales en la región dúplex. Por ejemplo, por lo menos 2, 3, 4, o todos los nucleótidos de la sobreextensión pueden estar unidos por medio de una unión internucleótido fosforotioato o metilfosfonato, y opcionalmente, puede haber uniones adicionales internucleótido fosforotioato o metilfosfonato que unan el nucleótido de la sobreextensión con un nucleótido apareado que es próximo al nucleótido de la sobreextensión. Por ejemplo, puede haber por lo menos dos uniones internucleótido fosforotioato entre los tres nucleótidos terminales, en donde dos de los tres nucleótidos son nucleótidos sobreextendidos, y el tercero es un nucleótido apareado próximo al nucleótido de la sobreextensión. Estos tres nucleótidos terminales pueden estar en el extremo 3’ de la hebra antisentido, en el extremo 5’ de la hebra antisentido y/o en el extremo 5’ de la hebra sentido.

En una forma de realización, la sobreextensión de 2 nucleótidos se encuentra en el extremo 3’ de la hebra antisentido y hay dos enlaces de fosforotioato entre los tres nucleótidos en el extremo, dos de los cuales pueden constituir la sobreextensión, mientras que el tercero puede estar unido a uno de los nucleótidos de salientes. Opcionalmente, el agente de ARNi también puede comprender dos enlaces de fosforotioato entre los tres nucleótidos en el extremo 5’ de la hebra sentido y entre los tres nucleótidos en el extremo 5’ de la hebra antisentido.

En una forma de realización, el agente de ARNi comprende no coincidencia(s) con el blanco, con el dúplex, o combinaciones de los mismos. Una “coincidencia errónea” puede comprender un apareamiento de bases no canónico o un apareamiento de nucleótidos distinto del canónico. La no coincidencia se puede producir en la región de sobreextensión o la región dúplex. El par de bases puede ser clasificado en base a su tendencia para promover la disociación o fusión (por ejemplo, en la energía libre de asociación o disociación de un apareamiento particular, la estrategia más simple es examinar los pares en base a un par individual, aunque también se puede usar análisis del vecino próximo o similar). En términos de promover la disociación: se prefiere A:U respecto a G:C; se prefiere G:U respecto a G:C; y se prefiere I:C respecto a G:C (I=inosina). Se prefieren las no coincidencias, por ejemplo, apareamientos no canónicos u otros diferentes de los canónicos (como se describe en otra parte en la presente) respecto a apareamientos canónicos (A:T, A:U, G:C); y se prefieren los apareamientos que incluyen una base universal respecto a apareamientos canónicos. Una “base universal” es una base que puede reemplazar cualquiera de las cuatro bases normales (G, C, A y

U) sin desestabilizar significativamente las interacciones de pares de bases vecinos o sin interrumpir la utilidad bioquímica funcional esperada del oligonucleótido modificado. Los ejemplos no limitantes de bases universales incluyen 2'-deoxiinosina (hipoxantina desoxinucleótido) o sus derivados, análogos nitroazole y bases hidrofóbicas, aromáticas que no forman puentes de hidrógeno.

En una forma de realización, el agente de ARNi comprende por lo menos uno de los primeros 1, 2, 3, 4 ó 5 pares de bases en las regiones dúplex del extremo 5’ de la hebra antisentido que se pueden seleccionar de manera independiente del grupo de: A:U, G:U, I:C, y pares de no coincidencias, por ejemplo, apareamientos no canónicos u otros diferentes de los canónicos o apareamientos que incluyen una base universal, para promover la disociación de la hebra antisentido en el extremo 5’ del dúplex.

En una forma de realización, el nucleótido en la posición 1 en la región dúplex del extremo 5’ en la hebra antisentido se selecciona del grupo que consiste en A, dA, dU, U, y dT. Como alternativa, por lo menos uno de los primeros 1, 2 ó 3 pares de bases en la región dúplex del extremo 5’ de la hebra antisentido es un par de bases AU. Por ejemplo, el primer par de bases en la región dúplex del extremo 5’ de la hebra antisentido es un par de bases AU.

En otra forma de realización, el nucleótido del extremo 3’ de la hebra sentido es deoxi-timina (dT). En otra forma de realización, el nucleótido del extremo 3’ de la hebra antisentido es deoxi-timina (dT). En una forma de realización, hay una secuencia corta de nucleótidos con deoxi-timina, por ejemplo, dos nucleótidos dT en el extremo 3’ de la hebra sentido y/o de la hebra antisentido.

En una forma de realización, la secuencia de la hebra sentido se puede representar por la fórmula (I):

5' n_p-N_a-(X X X)$_i$-N_b-Y Y Y -N_b-(Z Z Z)$_j$-N_a-n_q 3' (I)

en donde:

i y j son cada uno de manera independiente 0 ó 1;

p y q son cada uno de manera independiente 0-6;

cada N_a representa de manera independiente una secuencia de oligonucleótidos que comprende entre 0 y 25 nucleótidos modificados, en donde cada secuencia comprende por lo menos dos nucleótidos diferentemente modificados;

cada N_b representa de manera independiente una secuencia de oligonucleótidos que comprende entre 0 y 10 nucleótidos modificados;

cada n_p y n_q representan de manera independiente un nucleótido de sobreextensión;

en donde Nb e Y no tienen la misma modificación; y

XXX, YYY y ZZZ representan cada uno de manera independiente un motivo de tres modificaciones idénticas en tres nucleótidos consecutivos. Preferentemente, YYY son todos nucleótidos modificados con 2'-F.

En una forma de realización, los N_a y/o N_b comprenden modificaciones de patrón alternante.

En una forma de realización, el motivo YYY se encuentra en o cerca del sitio de clivaje de la hebra sentido. Por ejemplo, cuando el agente de ARNi tiene una región dúplex de entre 17 y 23 nucleótidos de longitud, el motivo YYY se puede encontrar en o en la vecindad del sitio de clivaje (por ejemplo: se puede encontrar en las posiciones 6, 7, 8, 7, 8, 9, 8, 9, 10, 9, 10, 11, 10, 11,12

u 11, 12, 13) de la hebra sentido, donde el conteo comienza a partir del 1er nucleótido, del extremo 5'; u opcionalmente, el conteo comienza a partir del 1er nucleótido apareado en la región dúplex, del extremo 5'.

En una forma de realización, i es 1 y j es 0, o i es 0 y j es 1, o ambos i y j son 1. La hebra sentido puede estar representada entonces por las siguientes fórmulas:

5' n_p-N_a-YYY-N_b-ZZZ-N_a-n_q 3' (Ib);

5' n_p-N_a-XXX-N_b-YYY-N_a-n_q 3' (Ic); o

5' n_p-N_a-XXX-N_b-YYY-N_b-ZZZ-N_a-n_q 3' (Id).

Cuando la hebra sentido está representada por la fórmula (Ib), N_b representa una secuencia de oligonucleótidos que comprende entre 0 y 10, entre 0 y 7, entre 0 y 5, entre 0 y 4, entre 0 y 2 ó 0 nucleótidos modificados. Cada N_a puede representar de manera independiente una secuencia de oligonucleótidos que comprende entre 2 y 20, entre 2 y 15, o entre 2 y 10 nucleótidos modificados.

Cuando la hebra sentido está representada por la fórmula (Ic), N_b representa una secuencia oligonucleotídica que comprende entre 0 y 10, entre 0 y 7, entre 0 y 10, entre 0 y 7, entre 0 y 5, entre 0 y 4, entre 0 y 2 ó 0 nucleótidos modificados. Cada N_a puede representar de manera independiente una secuencia oligonucleotídica que comprende entre 2 y 20, entre 2 y 15, o entre 2 y 10 nucleótidos modificados.

Cuando la hebra sentido está representada por la fórmula (Id), cada N_b representa de manera independiente una secuencia oligonucleotídica que comprende entre 0 y 10, entre 0 y 7, entre 0 y 5, entre 0 y 4, entre 0 y 2 ó 0 nucleótidos modificados. Preferentemente, N_b es 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6. Cada N_a

puede representar de manera independiente una secuencia oligonucleotídica que comprende entre 2 y 20, entre 2 y 15, o entre 2 y 10 nucleótidos modificados.

Cada uno de X, Y y Z pueden ser iguales o diferentes entre sí.

En otras formas de realización, i es 0 y j es 0, y la hebra sentido puede tener la fórmula:

5' n_p-N_a-YYY- N_a-n_q 3’ (Ia).

Cuando la hebra sentido tiene la fórmula (Ia), cada N_a puede representar de manera independiente una secuencia oligonucleotídica que comprende 2-20, 2-15 ó 2-10 nucleótidos modificados.

En una forma de realización, la secuencia de la hebra antisentido del ARNi puede estar representada por la fórmula (II):

5' $n_{q'}$-N_a′-(Z’Z′Z′)$_k$-N_b′-Y′Y′Y′-N_b′-(X′X′X′)$_l$-N′$_a$-n_p′ 3' (II)

en donde:

k y l son cada uno de manera independiente 0 ó 1;

p’ y q’ son cada uno de manera independiente 0-6;

cada N_a′ representa de manera independiente una secuencia oligonucleotídica que comprende entre 0 y 25 nucleótidos modificados, en donde cada secuencia comprende por lo menos dos nucleótidos diferentemente modificados;

cada N_b′ representa de manera independiente una secuencia oligonucleotídica que comprende entre 0 y 10 nucleótidos modificados;

cada n_p′ y n_q′ representa de manera independiente un nucleótido de sobreextensión;

en donde N_b’ e Y’ no tienen la misma modificación;

y

XXX, YYY, ZZZ, X′X′X′, Y′Y′Y′ y Z′Z′Z′ representan cada uno de manera independiente un motivo de tres modificaciones idénticas en tres nucleótidos consecutivos;

En una forma de realización, los N_a' y/o N_b' comprenden modificaciones de patrón alternado.

El motivo Y′Y′Y′ puede estar en o cerca del sitio de clivaje de la hebra antisentido. Por ejemplo, cuando el agente de ARNi tiene una región dúplex de entre 17 y 23 nucleótidos de longitud, el motivo Y′Y′Y′ puede estar en las posiciones 9, 10, 11;10, 11, 12; 11, 12, 13; 12, 13, 14; o 13, 14, 15 de la hebra antisentido, con el conteo comenzando a partir del 1er nucleótido, del extremo 5'; u opcionalmente, donde el conteo comienza a partir del 1er nucleótido apareado en la región dúplex, del extremo 5'. Preferentemente, el motivo Y′Y′Y′ puede estar en las posiciones 11, 12, 13.

En una forma de realización, el motivo Y′Y′Y′ son todos nucleótidos modificados con 2'-OMe.

En una forma de realización, k es 1 y l es 0, o k es 0 y l es 1, o ambos k y l son 1.

La hebra antisentido puede estar representada entonces por las siguientes fórmulas:

5' $n_{q'}$-N_a′-Z′Z′Z′-N_b′-Y′Y′Y′-N_a′-$n_{p'}$ 3'(IIb);

5' $n_{q'}$-N_a′-Y′Y′Y′-N_b′-X′X′X′-$n_{p'}$ 3' (IIc); o

5' $n_{q'}$-N_a′- Z′Z′Z′-N_b′-Y′Y′Y′-N_b′- X′X′X′-N_a′-$n_{p'}$ 3' (IId).

Cuando la hebra antisentido está representada por la fórmula (IIb), N_b' representa una secuencia oligonucleotídica que comprende entre 0 y 10, entre

0 y 7, entre 0 y 10, entre 0 y 7, entre 0 y 5, entre 0 y 4, entre 0 y 2 ó 0 nucleótidos modificados. Por otro lado, cada N_a' puede representar de manera independiente una secuencia oligonucleotídica que comprende 2-20, 2-15 ó 2-10 nucleótidos modificados.

Cuando la hebra antisentido tiene la fórmula (IIc), N_b' representa una secuencia oligonucleotídica que comprende 0-10, 0-7, 0-10, 0-7, 0-5, 0-4, 0-2 ó 0 nucleótidos modificados. Por otro lado, cada N_a' puede representar de manera independiente una secuencia oligonucleotídica que comprende 2-20, 2-15 ó 2-10 nucleótidos modificados.

Cuando la hebra antisentido está representada por la fórmula (IId), cada N_b' representa de manera independiente una secuencia oligonucleotídica que comprende 0-10, 0-7, 0-10, 0-7, 0-5, 0-4, 0-2 ó 0 nucleótidos modificados. Por otro lado, cada N_a' puede representar de manera independiente una secuencia oligonucleotídica que comprende 2-20, 2-15 ó 2-10 nucleótidos modificados. Preferiblemente, N_b es 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6.

En otras formas de realización, k es 0, l es 0 y la hebra antisentido se puede representar con la fórmula:

5' $n_{p'}$-$N_{a'}$-Y'Y'Y'- $N_{a'}$-$n_{q'}$ 3' (Ia).

Cuando la hebra sentido tiene la fórmula (Ia), cada N_a' puede representar de manera independiente una secuencia oligonucleotídica que comprende 2-20, 2-15 ó 2-10 nucleótidos modificados.

Cada uno de X′, Y′ y Z′ puede ser iguales o diferentes entre sí.

Cada nucleótido de la hebra sentido y la hebra antisentido puede estar modificado de manera independiente con LNA, HNA, CeNA, 2'-metoxietilo, 2'-O-metilo, 2'-O-alilo, 2'-C- alilo, 2'-hidroxilo o 2'-fluoro. Por ejemplo, cada

nucleótido de la hebra sentido y hebra antisentido está modificado de manera independiente con 2’-O-metilo o 2’-fluoro. Cada X, Y, Z, X′, Y′ y Z′, en particular, puede representar una modificación 2’-O-metilo o una modificación 2’-fluoro.

En una forma de realización, la hebra sentido del agente de ARNi puede contener el motivo YYY ocurriendo en las posiciones 9, 10 y 11 de la hebra cuando la región dúplex tiene 21 nucleótidos, el conteo comenzando a partir del 1er nucleótido del extremo 5’, u opcionalmente, el conteo comenzando a partir del 1er nucleótido apareado en la región dúplex, del extremo 5’; e Y representa la modificación 2’-F. La hebra sentido puede contener además un motivo XXX o motivos ZZZ como modificaciones por extensión en el extremo opuesto de la región dúplex; y XXX y ZZZ representan cada uno en forma independiente una modificación 2’-OMe o una modificación 2’-F.

En una forma de realización la hebra antisentido puede contener un motivo Y′Y′Y′ en las posiciones 11, 12, 13 de la hebra, comenzando la cuenta a partir del 1° nucleótido desde el extremo 5’, opcionalmente, comenzando la cuenta a partir del 1° nucleótido apareado dentro de la región dúplex, desde el extremo 5’; e Y′ representa una modificación 2’-O-metilo. La hebra antisentido además puede contener un motivo X′X′X′ o motivos Z′Z′Z′ como modificaciones por extensión en el extremo opuesto de la región dúplex; y cada X′X′X′ y Z′Z′Z′ representa en forma independiente una modificación 2’-OMe o una modificación 2’-F.

La hebra sentido representada por una de las fórmulas anteriores (Ia), (Ib), (Ic) y (Id) forma un dúplex con una hebra antisentido representada por cualquiera de las fórmulas (IIa), (IIb), (IIc) y (IId), respectivamente.

Por consiguiente, los agentes de ARNi que se pueden usar en los métodos de la invención pueden comprender una hebra sentido y una hebra antisentido, en donde cada hebra tiene entre 14 y 30 nucleótidos, en donde el dúplex de ARNi está representado por la fórmula (III):

hebra orientada en sentido del marco de lectura:

5' n_p -N_a-(X X X)$_i$ -N_b- Y Y Y -N_b -(Z Z Z)$_j$-N_a-n_q 3'

hebra antisentido:

3' n_p'-N_a'-(X'X'X')$_k$-N_b'-Y'Y'Y'-N_b'-(Z'Z'Z')$_l$-N_a'-n_q' 5'

(III)

en donde:

i, j, k y l son cada uno de manera independiente 0 ó 1;

p, p', q y q' son cada uno de manera independiente 0-6;

cada N_a y N_a' representan de manera independiente una secuencia oligonucleotídica que comprende entre 0 y 25 nucleótidos modificados, en donde cada secuencia comprende por lo menos dos nucleótidos modificados de manera diferente;

cada uno de N_b y N_b' representa en forma independiente una secuencia oligonucleotídica que comprende entre 0 y 10 nucleótidos modificados;

en donde

cada uno de n_p', n_p, n_q', y n_q, uno de los cuales puede o no estar presente, representa en forma independiente un nucleótido sobreextendido; y

XXX, YYY, ZZZ, X'X'X', Y'Y'Y' y Z'Z'Z' representan cada uno de manera independiente un motivo de tres modificaciones idénticas en tres nucleótidos consecutivos;

En una forma de realización, i es 0 y j es 0; o i es 1 y j es 0; o i es 0 y j

es 1; o tanto i como j son 0; o ambos i y j son 1. En otra forma de realización, k es 0 y l es 0; o k es 1 y l es 0; k es 0 e l es 1; o tanto k como l son 0; o ambos k y l son 1.

Los ejemplos de combinaciones de la hebra sentido y de la hebra antisentido que forman un dúplex de ARNi incluyen las siguientes fórmulas:

5' n_p - N_a -Y Y Y -N_a-n_q 3'

3' n_p'-N_a'-Y′Y′Y′ -$N_a'$$n_q'$ 5'

(IIIa)

5' n_p -N_a -Y Y Y -N_b -Z Z Z -N_a-n_q 3'

3' n_p'-N_a'-Y′Y′Y′-N_b'-Z′Z′Z′-$N_a'$$n_q'$ 5'

(IIIb)

5' n_p-N_a- X X X -N_b -Y Y Y - N_a-n_q 3'

3' n_p'-N_a'-X′X′X′-N_b'-Y′Y′Y′-N_a'-n_q' 5'

(IIIc)

5' n_p-N_a-X X X -N_b-Y Y Y -N_b-Z Z Z -N_a-n_q 3'

3' n_p'-N_a'-X′X′X′-N_b'-Y′Y′Y′-N_b'-Z′Z′Z′-N_a-n_q' 5'

(IIId)

Cuando el agente de ARNi está representado por la fórmula (IIIa), cada N_a representa en forma independiente una secuencia oligonucleotídica que comprende entre 2 y 20, entre 2 y 15, o entre 2 y 10 nucleótidos modificados.

Cuando el agente de ARNi se representa con la fórmula (IIIb), cada N_b, representa en forma independiente una secuencia oligonucleotídica que comprende entre 1 y 10, entre 1 y 7, entre 1 y 5, o entre 1 y 4 nucleótidos modificados. Cada N_a representa de manera independiente una secuencia oligonucleotídica que comprende 2-20, 2-15 ó 2-10 nucleótidos modificados.

Cuando el agente de ARNi se representa como la fórmula (IIIc), cada N_b, N_b' representa en forma independiente una secuencia oligonucleotídica que comprende entre 0 y 10, entre 0 y 7, entre 0 y 10, entre 0 y 7, entre 0 y 5, entre 0 y 4, entre 0 y 2 o 0 nucleótidos modificados. Cada N_a representa de manera independiente una secuencia oligonucleotídica que comprende 2-20, 2-15 ó 2-10 nucleótidos modificados.

Cuando el agente de ARNi tiene la fórmula (IIId), cada uno de N_b y N_b' representa de manera independiente una secuencia oligonucleotídica que comprende 0-10, 0-7, 0-10, 0-7, 0-5, 0-4, 0-2 ó 0 nucleótidos modificados. Cada uno de N_a, N_a' representa en forma independiente una secuencia oligonucleotídica que comprende entre 2 y 20, entre 2 y 15, o entre 2 y 10 nucleótidos modificados. Cada uno de N_a, N_a', N_b y N_b' comprende en forma independiente modificaciones de patrón alternante.

Cada uno de X, Y y Z en las fórmulas (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc) y (IIId) puede ser igual o diferente uno del otro.

Cuando el agente de ARNi está representado por la fórmula (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc) y (IIId), por lo menos uno de los nucleótidos Y puede formar un par de bases con uno de los nucleótidos Y′. Como alternativa, por lo menos dos de los nucleótidos Y forma pares de bases con los correspondientes nucleótidos Y′; o los tres nucleótidos Y forman todos pares de bases con los correspondientes nucleótidos Y′.

Cuando el agente de ARNi está representado por la fórmula (IIIb) o (IIId), por lo menos uno de los nucleótidos Z puede formar un par de bases con uno de los nucleótidos Z′. Como alternativa, por lo menos dos de los nucleótidos Z forman pares de bases con los correspondientes nucleótidos Z′; o los tres

nucleótidos Z forman todos pares de bases con los correspondientes nucleótidos Z′.

Cuando el agente de ARNi se representa como la fórmula (IIIc) o (IIId), por lo menos uno de los nucleótidos X puede formar un par de bases con uno de los nucleótidos X′. Como alternativa, por lo menos dos de los nucleótidos X forman pares de bases con los correspondientes nucleótidos X′; o los tres nucleótidos X forman todos pares de bases con los correspondientes nucleótidos X′.

En una forma de realización, la modificación del nucleótido Y es diferente de la modificación sobre el nucleótido Y', la modificación sobre el nucleótido Z es diferente de la modificación sobre el nucleótido Z', y/o la modificación sobre le nucleótido X es diferente de la modificación sobre el nucleótido X'.

En una forma de realización, cuando el agente de ARNi tiene la fórmula (IIId), las modificaciones en N_a son modificaciones de 2'-O-metilo o de 2'-fluoro. En otra forma de realización, cuando el agente de ARNi tiene la fórmula (IIId), las modificaciones en N_a son modificaciones de 2'-O-metilo o de 2'-fluoro, n_p' tiene un valor superior a 0 y por lo menos un n_p' está unido a un nucleótido cercano a través de un enlace de fosforotioato. En aun otra forma de realización, cuando el agente de ARNi tiene la fórmula (IIId), las modificaciones en N_a son modificaciones de 2'-O-metilo o de 2'-fluoro, n_p' tiene un valor superior a 0, por lo menos un n_p' está unido a un nucleótido cercano a través de un enlace de fosforotioato y la hebra sentido está conjugada con uno o más derivados de GalNAc, que están unidos por medio de conectores bivalentes o trivalentes ramificados. En otra forma de realización, cuando el agente de

ARNi tiene la fórmula (IIId), las modificaciones en N_a son modificaciones de 2'-O-metilo o de 2'-fluoro, n_p' tiene un valor superior a 0, por lo menos un n_p' está unido a un nucleótido cercano a través de un enlace de fosforotioato y la hebra sentido comprende por lo menos un enlace fosforotioato y está conjugada con uno o más derivados de GalNAc, que están unidos por medio de conectores bivalentes o trivalentes ramificados.

En una forma de realización, cuando el agente de ARNi tiene la fórmula (IIIa), las modificaciones en N_a son modificaciones de 2'-O-metilo o de 2'-fluoro, n_p' tiene un valor superior a 0, por lo menos un n_p' está unido a un nucleótido cercano a través de un enlace de fosforotioato y la hebra sentido está conjugada con uno o más derivados de GalNAc, que están unidos por medio de conectores bivalentes o trivalentes ramificados.

En una forma de realización, el agente de ARNi es un multímero que contiene por lo menos dos dúplex que están representados por la fórmula (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc) y (IIId), en donde los dúplex se conectan mediante un conector. El conector puede ser clivable o no clivable. Opcionalmente, el multímero además comprende un ligando. Cada uno de los dúplex se puede dirigir al mismo gen o a dos genes diferentes; o cada uno de los dúplex puede dirigirse al mismo gen en dos sitios blanco diferentes.

En una forma de realización, el agente de ARNi es un multímero que contiene tres, cuatro, cinco, seis o más dúplex que están representados por la fórmula (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc) y (IIId), en donde los dúplex se conectan mediante un conector. El conector puede ser clivable o no clivable. Opcionalmente, el multímero además comprende un ligando. Cada uno de los dúplex se puede dirigir al mismo gen o a dos genes diferentes; o cada uno de

los dúplex puede dirigirse al mismo gen en dos sitios blanco diferentes.

En una forma de realización, dos agentes de ARNi que están representados por la fórmula (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc) y (IIId) se conectan entre sí en el extremo 5', y uno o ambos de los extremos 3' están opcionalmente conjugados a un ligando. Cada uno de los agentes se puede dirigir al mismo gen o a dos genes diferentes; o cada uno de los agentes puede dirigirse al mismo gen en dos sitios blanco diferentes.

Diferentes publicaciones describen agentes de ARNi multiméricos que pueden usarse en los métodos de la invención. Dichas publicaciones incluyen a WO2007/091269, Patente de los EE.UU. No. 7858769, WO2010/141511, WO2007/117686, WO2009/014887 y WO2011/031520 los contenidos completos de cada una de las cuales se incorporan a la presente como referencia.

El agente de ARNi que contiene conjugaciones de uno o más grupos de hidrato de carbono a un agente de ARNi puede optimizar una o más propiedades del agente de ARNi. En muchos casos, el grupo de hidrato de carbono se unirá a una subunidad modificada del agente de ARNi. Por ejemplo, el azúcar ribosa de una o más subunidades de ribonucleótido de un agente ARNdh se puede reemplazar por otro grupo, por ejemplo, un vehículo no hidrato de carbono (preferentemente cíclico) al que se une un ligando de hidrato de carbono. Una subunidad de ribonucleótido en la que se ha reemplazado el azúcar ribosa de la subunidad se denomina en la presente como a subunidad con modificación de reemplazo de ribosa (RRMS). Un vehículo cíclico puede ser un sistema de anillo carbocíclico, o sea, en donde todos los átomos de anillo son átomos de carbono, o un sistema de anillo

heterocíclico, *o sea*, en donde uno o más átomos de anillo pueden ser un heteroátomo, por ejemplo, nitrógeno, oxígeno, azufre. El vehículo cíclico puede ser un sistema de anillo monocíclico, o puede contener dos o más anillos, por ejemplo anillos fusionados. El vehículo cíclico puede ser un sistema de anillo totalmente saturado, o el mismo puede contener uno o más enlaces dobles.

El ligando puede estar unido al polinucleótido a través de un vehículo. Los vehículos incluyen a (i) por lo menos un "punto de unión a esqueleto," preferentemente dos "puntos de unión a esqueleto" y (ii) por lo menos un "punto de unión de amarre." Un "punto de unión a esqueleto" tal según se usa en la presente se refiere a un grupo funcional, por ejemplo un grupo hidroxilo, o en general, un enlace disponible para, y que es apropiado para la incorporación del vehículo en el esqueleto, por ejemplo, el fosfato, o fosfato modificado, por ejemplo, esqueleto que contiene azufre, de un ácido ribonucleico. Un "punto de unión de amarre" (TAP) en algunas formas de realización se refiere a un átomo constituyente del anillo del vehículo cíclico, por ejemplo, un átomo de carbono o un heteroátomo (distitnto de un átomo que provee un punto de unión a esqueleto), que conecta a un grupo seleccionado. El grupo puede ser, por ejemplo, un hidrato de carbono, por ejemplo monosacárido, disacárido, trisacárido, tetrasacárido, oligosacárido y polisacárido. Opcionalmente, el grupo seleccionado se conecta mediante un amarre interpuesto al vehículo cíclico. Por consiguiente, el vehículo cíclico con frecuencia incluirá un grupo funcional, por ejemplo, un grupo amino, o en general, proveerá un enlace, que es adecuado para la incorporación o amarre de otra entidad química, por ejemplo, un ligando para el anillo constituyente.

Los agentes de ARNi se pueden conjugar a un ligando a través de un

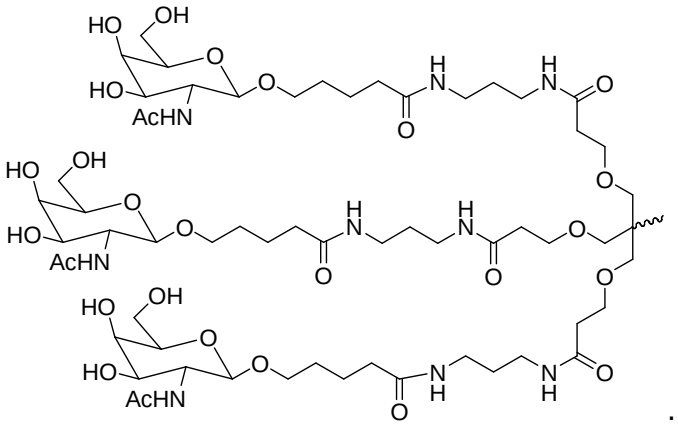
vehículo, en donde el vehículo puede ser un grupo cíclico o grupo no cíclico; preferentemente, el grupo cíclico se elige de pirrolidinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, [1,3]dioxolano, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, quinoxalinilo, piridazinonilo, tetrahidrofurilo y decalina; preferentemente, el grupo no cíclico se elige de esqueleto de serinol o esqueleto de dietanolamina.

En determinados formas de realización específicas, el agente de ARNi de utilidad en los métodos de la invención es un agente seleccionado del grupo de agentes enumerados en cualquiera de las Tablas 1, 2, 5 y 7.

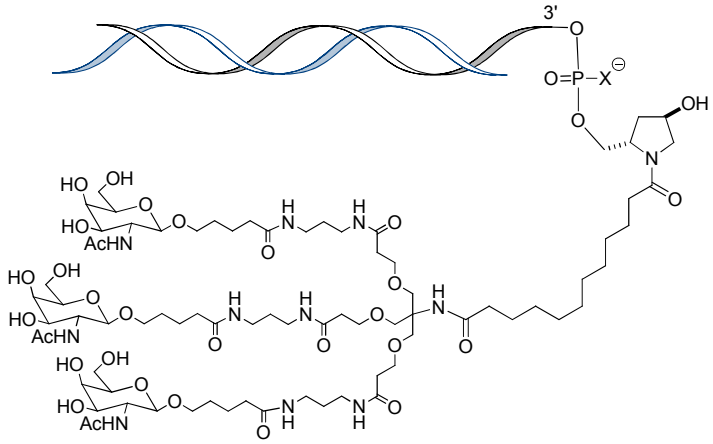
Estos agentes pueden comprender además un ligando.

A. Ligandos

Los agentes de ARN de hebra doble (ARNcd) de la invención pueden estar conjugados opcionalmente con uno o más ligandos. El ligando puede estar unido a la hebra sentido, la hebra antisentido o a ambas hebras, en el extremo 3', el extremo 5' o ambos extremos. Por ejemplo, el ligando puede estar conjugado a la hebra sentido. En las formas de realización preferidas, el ligando está conjugado al extremo 3' de la hebra sentido. En una forma de realización preferida, el ligando es un ligando GalNAc. En algunas formas de realización particularmente preferidas, el ligando es $GalNAc_3$:



En algunas formas de realización, el ligando, que puede ser una unidad GalNAc, está unido al extremo 3' del agente de ARNi. En una forma de realización, el agente de ARNi está conjugado con un ligando, que puede ser una unidad GalNAc como la que se representa en el esquema a continuación:



donde X es O o S. En una forma de realización, X es O.

Hay una amplia variedad de entidades que se pueden acoplar a los agentes de ARNi de la presente invención. Las unidades preferidas son ligandos, que están acoplados, preferiblemente covalentemente, ya sea directa o indirectamente a través de un conector intermedio.

En las formas de realización preferidas, un ligando altera la distribución, direccionamiento hacia un blanco o el tiempo de vida de las molécula a las que se incorpora. En las formas de realización preferidas, un ligando provee una

mayor afinidad por un blanco seleccionado, por ejemplo, molécula, célula o tipo de célula, compartimiento, receptor por ejemplo, un compartimiento celular o de un órgano, tejido, órgano o región del cuerpo, en comparación, por ejemplo, con una especie ausente, tal como un ligando. Los ligandos que proveen mayor afinidad por un blanco seleccionado también se denominan ligandos de direccionamiento hacia un blanco.

Algunos ligandos pueden tener propiedades endosomolíticas. Los ligandos endosomolíticos promueven la lisis del endosoma y/o el transporte de la composición de la invención, o sus componentes, desde el endosoma hacia el citoplasma de la célula. El ligando endosomolítico puede ser un péptido polianiónico o peptidomimético que muestra actividad de membrana dependiente del pH y fusogenicidad. En una forma de realización, el ligando endosomolítico asume sus conformación activa al pH endosómico. La conformación “activa” es la conformación en la cual el ligando endosomolítico promueves la lisis del endosoma y/o el transporte de la composición de la invención, o sus componentes, desde el endosoma hacia el citoplasma de la célula. Algunos ligandos endosomolíticos indicativos incluyen al péptido GALA (Subbarao *et al.*, *Biochemistry*, 1987, 26: 2964-2972), al péptido EALA (Vogel *et al*., *J. Am. Chem. Soc*., 1996, 118: 1581-1586), y sus derivados (Turk *et al.*, *Biochem. Biophys. Acta*, 2002, 1559: 56-68). En una forma de realización, el componente endosomolítico puede contener un grupo químico (por ejemplo, un aminoácido) que sufrirá un cambio de carga o protonación en respuesta a un cambio de pH. El componente endosomolítico puede ser lineal o ramificado.

Los ligandos pueden mejorar las propiedades de transporte, la hibridización, y especificidad y también pueden mejorar la resistencia a

nucleasas del oligoribonucleótido natural o modificado que se obtiene como resultado, o una molécula polimérica que comprende cualquier combinación de los monómeros descritos aquí y/o ribonucleótidos naturales o modificados.

Los ligandos en general pueden incluir modificadores terapéuticos, por ejemplo, para intensificar la absorción; compuestos de diagnóstico o grupos informadores por ejemplo, para monitorear la distribución; agentes reticulantes; y unidades que confieren resistencia a nucleasas. Los ejemplos generales incluyen lípidos, esteroides, vitaminas, azúcares, proteínas, péptidos, poliaminas, y péptido miméticos.

Los ligandos pueden incluir una sustancia natural, tal como una proteína (por ejemplo, albúmina de suero humano (HSA), una lipoproteína de baja densidad (LDL), una lipoproteína de alta densidad (HDL) o globulina); un carbohidrato (por ejemplo, un dextrano, pululano, quitina, quitosán, inulina, ciclodextrina o ácido hialurónico); o un lípido. El ligando también puede ser una molécula recom binante o sintética, tal como un polímero sintético, por ejemplo, un poliaminoácido sintético (por ejemplo, un aptámero). Los ejemplos de poliaminoácidos incluyen una polilisina (PLL), ácido poli-L-aspártico, ácido poli L-glutámico, copolímero de estireno-anhídrido del ácido maleico, copolímero de poli(L-láctido-co-glicólido), copolímero de divinil éter-anhídrido maleico, copolímero de N-(2-hidroxipropil)metacrilamida (HMPA), polietilenglicol (PEG), alcohol polivinílico (PVA), poliuretano, ácido poli(2-etilacrílico), polímeros de N-isopropilacrilamida o polifosfazina. Los ejemplos de poliaminas incluyen: polietilenimina, polilisina (PLL), espermina, espermidina, poliamina, pseudopéptido-poliamina, poliamina peptidomimético, poliamina dendrímero, arginina, amidina, protamina, lípido catiónico, porfirina catiónica, sal cuaternaria

de una poliamina o un alfa-péptido helicoidal.

Los ligandos también pueden incluir grupos de direccionamiento, por ejemplo, un agente de direccionamiento hacia una célula o un tejido, por ejemplo, una lectina, una glicoproteína, un lípido o una proteína, por ejemplo, un anticuerpo, que se unirá a un tipo celular específico, tal como una célula de riñón. El grupo de direccionamiento puede ser una tirotropina, melanotropina, lectina, glicoproteína, proteína A tensioactiva, carbohidrato de mucina, lactosa multivalente, galactosa multivalente, N-acetil-galactosamina, N-acetil-glucosamina manosa multivalente, fucosa multivalente, poliaminoácidos glicosilados, galactosa multivalente, transferrina, bifosfonato, poliglutamato, poliaspartato, un lípido, colesterol, un esteroide, ácido biliar, folato, vitamina B12, biotina o un péptido RGD, un péptido mimético RGD o un aptámero.

Otros ejemplos de ligandos incluyen colorantes, agentes intercaladores (por ejemplo, acridinas), conectores cruzados (por ejemplo, psoraleno, mitomicina C), porfirinas (TPPC4, texafirina, sapfirina), hidrocarburos aromáticos policíclicos (por ejemplo, fenazina, dihidrofenazina), endonucleasas artificiales o un quelador (por ejemplo, EDTA), moléculas lipofílicas, por ejemplo, colesterol, ácido cólico, ácido adamantanacético, ácido 1-pirenbutírico, dihidrotestosterona, 1,3-bi-O(hexadecil)glicerol, un grupo geraniloxihexilo, hexadecilglicerol, borneol, mentol, 1,3-propandiol, un grupo heptadecilo, ácido palmítico, ácido mirístico, ácido O3-(oleoil)litocólico, ácido O3-(oleoil)colénico, dimetoxitritilo o fenoxazina) y conjugados de péptido (por ejemplo, el péptido antenapedia, el péptido Tat), agentes alquilantes, fosfato, amino, mercapto, PEG (por ejemplo, PEG-40K), MPEG, $[MPEG]_2$, poliamino, alquilo, alquilo sustituido, marcadores radiomarcados, enzimas, haptenos (por ejemplo,

biotina), facilitadores de transporte/absorción (por ejemplo, aspirina, vitamina E, ácido fólico), ribonucleasas sintéticas (por ejemplo, imidazol, bisimidazol, histamina, agrupaciones de imidazol, conjugados de acridina-imidazol, complejos Eu3+ de tetra-azamacrociclos), dinitrofenilo, HRP o AP.

Los ligandos pueden ser proteínas, por ejemplo, glicoproteínas, o péptidos, por ejemplo, moléculas que tienen una afinidad específica por un co-ligando, o anticuerpos por ejemplo, un anticuerpo, que se unen a un tipo celular específico, tal como una célula cancerosa, una célula endotelial o una célula ósea. Los ligandos también pueden incluir hormonas y receptores de hormonas. También pueden incluir especies no peptídicas, tales como lípidos, lectinas, carbohidratos, vitaminas, cofactores, lactosa multivalente, galactosa multivalente, N-acetil-galactosamina, N-acetil-glucosamina manosa multivalente, fucosa multivalente o aptámeros. El ligando puede ser, por ejemplo, un lipopolisacárido, un activador de la p38 MAP quinasa o un activador de NF-êB.

El ligando puede ser una sustancia, por ejemplo, una droga, que puede aumentar la captación del agente de ARNi en la célula, por ejemplo, por ruptura del citoesqueleto de la célula, por ejemplo, por ruptura de los microtúbulos de la célula, microfilamentos y/o filamentos intermedios. La droga puede ser, por ejemplo, taxona, vincristina, vinblastina, citocalasina, nocodazol, japlaquinolida, latrunculina A, faloidina, swinholida A, indanocina o mioservina.

El ligando puede incrementar la absorción del oligonucleótido hacia el interior de la célula, por ejemplo, por activación de una respuesta inflamatoria. Algunos ligandos indicativos que pueden tener un efecto con dichas características incluyen al factor alfa de necrosis tumoral (TNFalfa),

interleuquina-1 beta, o interferón gamma.

En un aspecto, el ligando es un lípido o una molécula basada en un lípido. Dicha molécula de lípido o molécula basada en lípidos preferiblemente se une a una proteína de suero, por ejemplo, albúmina de suero humano (HSA). Un ligando que se une a HSA permite distribuir el conjugado en un tejido blanco, por ejemplo, un tejido corporal blanco distinto del renal. Por ejemplo, el tejido blanco puede ser el hígado, incluyendo las células parenquimáticas del hígado. También se pueden usar otras moléculas que se pueden unir a HSA. Por ejemplo, se puede usar naproxeno o aspirina. Un ligando de lípido o un ligando basado en lípidos puede (a) aumentar la resistencia a la degradación del conjugado, (b) aumentar el direccionamiento o el transporte en la célula o la membrana celular blanco y/o (c) usarse para ajustar la unión a una proteína del suero, por ejemplo, HSA.

El ligando basado en lípidos se puede usar para modular, por ejemplo, para controlar la unión del conjugado con un tejido blanco. Por ejemplo, es menos probable que un ligando de lípido o un ligando basado en lípidos que se une a HSA más fuertemente sea dirigido al riñón y por ello es menos probable que sea depurado del cuerpo. Un ligando de lípidos o un ligando basado en lípidos que se une a HSA menos fuertemente se puede usar para dirigir el conjugado al riñón.

En una forma de realización preferida, el ligando basado en lípidos se une a HSA. Preferiblemente, se une a HSA con una afinidad suficiente de modo tal que el conjugado preferiblemente se administrará en un tejido distinto del riñón. Sin embargo, se prefiere que la afinidad no sea tan fuerte como para que no se pueda revertir la unión de HSA-ligando.

En otra forma de realización preferida, el ligando basado en lípidos se une débilmente HSA o no se une a HSA, de modo tal que el conjugado preferiblemente se administrará en el riñón. También se pueden usar otros grupos en lugar de o además del ligando basado en lípidos.

En otro aspecto, el ligando es un grupo, por ejemplo, una vitamina, que es captada por una célula blanco, por ejemplo, una célula en proliferación. Estos son particularmente útiles para tratar trastornos caracterizados por la proliferación celular no deseada, por ejemplo, del tipo maligno o no maligno, por ejemplo, células cancerosas. Algunas vitaminas indicativas incluyen a las vitaminas A, E, y K. Otras ejemplos de vitaminas incluyen las vitaminas del grupo B, por ejemplo, ácido fólico, B12, riboflavina, biotina, piridoxal u otras vitaminas o nutrientes que son absorbidos por las células cancerosas. También incluyen HAS, lipoproteína de baja densidad (LDL) y lipoproteína de alta densidad (HDL).

En otro aspecto, el ligando es un agente de permeación celular, preferiblemente una agente de permeación celular helicoidal. Preferiblemente, el agente es anfipático. Un ejemplo de una agente es un péptido tal como tat o antenapedia. Si el agente es un péptido, puede ser un péptido modificado, incluyendo un peptidilmimético, invertómeros, con enlaces no peptídicos o pseudopeptídicos y con el uso de D-aminoácidos. El agente helicoidal preferiblemente es un agente alfa-helicoidal, que preferiblemente tiene una fase lipofílica y una fase lipofóbica.

El ligando puede ser un péptido o un peptidomimético. Un peptidomimético (también denominado oligopeptidomimético en la presente) es una molécula capaz de plegarse en una estructura tridimensional definida

similar a un péptido natural. El péptido o la porción de peptidomimético puede ser de aproximadamente 5-50 aminoácidos de longitud, por ejemplo, de aproximadamente 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 ó 50 aminoácidos de longitud.Un péptido o un peptidomimético puede ser, por ejemplo, una péptido de permeación celular, un péptido catiónico, un péptido anfipático o un péptido hidrofóbico (por ejemplo, que consiste primariamente de Tyr, Trp o Phe). La porción peptídica puede ser un péptido dendrímero, un péptido restringido o un péptido entrecruzado. En otra alternativa, la porción peptídica puede incluir una secuencia de traslocación de membrana hidrofóbica (MTS). Un ejemplo de péptido que contiene una MTS hidrofóbica es RFGF cuya secuencia de aminoácidos es AAVALLPAVLLALLAP (SEQ ID N°: 29). Un análogo de RFGF (por ejemplo, la secuencia de aminoácidos AALLPVLLAAP (SEQ ID N°: 30) que contiene una MTS hidrofóbica también puede ser una porción de direccionamiento. La porción peptídica puede ser un péptido de “administración”, que puede llevar grandes moléculas polares incluyendo péptidos, oligonucleótidos y proteínas a través de las membranas celulares. Por ejemplo, se ha encontrado que las secuencias de la proteína Tat VIH (GRKKRRQRRRPPQ (SEQ ID N°: 31) y la proteína antenapedia de *Drosophila* (RQIKIWFQNRRMKWKK (SEQ ID N°: 32) pueden funcionar como péptidos de administración. Un péptido o peptidomimético puede estar codificado por una secuencia al azar de ADN, como por ejemplo un péptido identificado en una biblioteca de presentación de fagos, o una biblioteca combinatoria una-cuenta-un-compuesto (OBOC) (Lam *et al.*, *Nature*, 354: 82-84, 1991). Preferiblemente el péptido o peptidomimético conectado a un agente de ARNi a través de una unidad de monómero incorporado es un péptido de direccionamiento hacia una

célula tal como un péptido arginina-glicina-ácido aspártico (RGD), o mimético de RGD. La longitud de la porción peptídica puede variar en un rango de entre aproximadamente 5 aminoácidos y aproximadamente 40 aminoácidos. Los grupos peptídicos pueden presentar una modificación estructural, tal como para aumentar la estabilidad o para dirigir las propiedades de conformación. Se puede utilizar cualquiera de las modificaciones estructurales que se describen a continuación. Se puede utilizar una unidad péptido RGD para dirigir hacia una célula tumoral, como por ejemplo una célula tumoral del endotelio o una célula tumoral de cáncer de mama (Zitzmann *et al.*, *Cancer Res.*, 62: 5139-43, 2002). Un péptido RGD puede facilitar el direccionamiento hacia un blanco de un agente de ARNi hacia tumores de una variedad de otros tejidos, incluyendo pulmón, riñón, bazo, o hígado (Aoki *et al.*, *Cancer Gene Therapy* 8: 783-787, 2001). Preferiblemente, el péptido RGD facilitará el direccionamiento de un agente de ARNi al riñón. El péptido RGD puede ser lineal o cíclico y se puede modificar, por ejemplo, glicosilar o metilar para facilitar el direccionamiento a tejidos específicos. Por ejemplo, un péptido RGD glicosilado puede administrar un agente de ARNi en una célula tumoral que expresa $\alpha_V ß_3$ (Haubner *et al*., *Jour. Nucl. Med*., 42: 326-336, 2001). Se pueden utilizar péptidos dirigidos hacia células proliferativas enriquecidas en marcadores. Por ejemplo, se pueden dirigir péptidos y peptidomiméticos que contienen RGD hacia células cancerosas, en particular células que exhiben una integrina. Por lo tanto, se pueden utilizar péptidos RGD, péptidos cíclicos que contienen RGD, péptidos RGD que incluyen D-aminoácidos, así como RGD miméticos sintéticos. Además de RGD, se pueden usar otros grupos dirigidos al ligando de integrina. Generalmente, dichos ligandos se pueden utilizar para controlar célula

proliferativas y angiogénesis. Los conjugados preferidos de este tipo de ligando se dirigen hacia PECAM-1, VEGF, u otro gen de cáncer, por ejemplo, un gen de cáncer descrito aquí.

Un “péptido de permeación celular” es capaz de permear una célula, por ejemplo, una célula microbiana, como por ejemplo una célula bacteriana o fúngica, o una célula de mamífero, como por ejemplo una célula humana. Un péptido que permea una célula microbiana puede ser, por ejemplo, un péptido lineal α-helicoidal (por ejemplo, LL-37 o Ceropina P1), un péptido que contiene un enlace disulfuro (por ejemplo, α-defensina, β-defensina o bactenecina), o un péptido que solamente contiene uno o dos aminoácidos dominantes (por ejemplo, PR-39 o indolicidina). El péptido de permeación celular también puede incluir una señal de localización nuclear (NLS). Por ejemplo, el péptido de permeación celular puede ser un péptido anfipático bipartito, tal como MPG, que deriva del dominio del péptido de fusión de VIH-1 gp41 y la NLS del antígeno T grande SV40 (Simeoni *et al*., *Nucl. Acids Res*., 31: 2717-2724, 2003).

En una forma de realización, un péptido de direccionamiento hacia un blanco puede ser un péptido anfipático α-helicoidal. Los péptidos anfipáticos α-helicoidales indicativos incluyen, pero de manera no taxativa, cecropinas, licotoxinas, paradaxinas, buforina, CPF, péptido similar a bombinina (BLP), catelicidinas, ceratotoxinas, péptidos de S. clava, péptidos antimicrobianos intestinales de lamprea (HFIAPs), magaininas, brevininas-2, dermaseptinas, melitinas, pleurocidina, péptidos H_2A, péptidos de Xenopus, esculentinas-1, y caerinas. Con preferencia se tomarán en consideración varios factores para mantener la integridad de la estabilidad de la hélice. Por ejemplo, se utilizará

un máximo número de residuos estabilizadores de la hélice (por ejemplo, leu, ala, o lys), y se utilizará un mínimo número residuos desestabilizadores de la hélice (por ejemplo, prolina, o unidades monoméricas cíclicas. El residuo terminal se tomará en consideración (por ejemplo Gli es un residuo N terminal indicativo y/o se puede utilizar amidación C terminal para proveer una unión por puente H adicional para estabilizar la hélice. La formación de puentes salinos entre residuos con cargas opuestas, separados por i ± 3, o i ± 4 posiciones pueden proveer estabilidad. Por ejemplo, los residuos catiónicos tales como lisina, arginina, homo-arginina, ornitina o histidina pueden formar puentes salinos con los residuos aniónicos glutamato o aspartato.

Los ligandos de péptidos y peptidomiméticos incluyen a aquellos con péptidos de origen natural o modificados, por ejemplo, péptidos D o L; péptidos α, β, o γ; péptidos N-metilados; azapéptidos; péptidos con una o más amidas, *es decir*, conectores péptidos, reemplazados por una o más conexiones urea, tiourea, carbamato, o sulfonil urea; o péptidos cíclicos.

El ligando de direccionamiento hacia un blanco puede ser cualquier ligando que sea capaz de direccionar hacia un receptor específico. Los ejemplos son: folato, GalNAc, galactosa, manosa, manosa-6P, agrupamientos de azúcares tales como agrupamiento GalNAc, agrupamiento de manosa, agrupamiento de galactosa, o un aptámero. Un agrupamiento es una combinación de dos o más unidades de azúcar. Los ligandos de direccionamiento hacia un blanco también incluyen a los ligandos del receptor de integrina, ligandos del receptor de quimioquina, ligandos de los receptores de transferrina, biotina, serotonina, ligandos de PSMA, endotelina, GCPII, somatostatina, LDL y HDL. Los ligandos también pueden ser basados en

ácidos nucleicos, por ejemplo, un aptámero. El aptámero puede no estar modificado o puede tener cualquier combinación de modificaciones que se divulgan aquí.

Los agentes de liberación endosómica incluyen imidazoles, poli o oligoimidazoles, PEIs, péptidos, péptidos fusogénicos, policaboxilatos, policationes, oligo o poli cationes o aniones enmascarados, acetales, poliacetales, cetales/policetales, ortoésteres, polímeros con cargas catiónicas o aniónicas enmascaradas o no enmascaradas, dendrímeros con cargas catiónicas o aniónicas enmascaradas o no enmascaradas.

Un “modulador de la PK” significa un modulador de la farmacocinética. Los moduladores de la PK incluyen lipófilos, ácidos biliares, esteroides, análogos de fosfolípidos, péptidos, agentes de unión a proteínas, PEG, vitaminas etc.Los ejemplos de moduladores PK incluyen, pero en un sentido no taxativo, colesterol, ácidos grasos, ácido cólico, ácido litocólico, dialquilglicéridos, diacilglicérido, fosfolípidos, esfingolípidos, naproxeno, ibuprofeno, vitamina E, biotina, *etc*. Los oligonucleótidos que comprenden numerosos enlaces fosforotioato también se unen a las proteínas séricas, por lo cual los oligonucleótidos cortos, por ejemplo, oligonucleótidos de aproximadamente 5 bases, 10 bases, 15 bases o 20 bases, que comprenden múltiples de enlaces fosforotioato en el esqueleto también son adecuados en la presente invención como ligandos (por ejemplo, como ligandos moduladores de la PK).

Además, en la presente invención también se pueden utilizar aptámeros que se unen a componentes del suero (por ejemplo, proteínas del suero) como ligandos moduladores de la PK.

Otros ligando conjugados que se pueden utilizar en la presente invención se describen en la Solicitudes de Patente de los EE.UU. N°: USSN: 10/916.185, presentada el 10 de agosto de 2004; USSN: 10/946.873, presentada el 21 de septiembre de 2004; USSN: 10/833.934, presentada el 3 de agosto de 2007; USSN: 11/115.989 presentada el 27 de abril de 2005 y USSN: 11/944.227 presentada el 21 de noviembre de 2007, que se incorporan como referencia en su totalidad para todo fin.

Cuando hay dos o más ligandos, todos los ligandos pueden tener las mismas propiedades, todos pueden tener diferentes propiedades o algunos ligandos pueden tener las mismas propiedades mientras que otros tienen propiedades diferentes. Por ejemplo, un ligando puede tener propiedades de direccionamiento hacia un blanco, puede tener actividad endosomolítica o puede tener propiedades de modulador de la PK. En una forma de realización preferida, todos los ligandos tienen propiedades diferentes.

Los ligandos se pueden acoplar a los oligonucleótidos en diversos lugares, por ejemplo, en el extremo 3', el extremo 5', y/o en una posición interna. En las formas de realización preferidas, el ligando se une a los oligonucleótidos a través de un conector intermedio, por ejemplo, un vehículo descrito aquí. El ligando o el ligando conectado puede estar presente en un monómero cuando el monómero se incorpora a la hebra en crecimiento. En algunas formas de realización, el ligando se puede incorporar por acoplamiento a un monómero "precursor" luego de que el monómero "precursor" se ha incorporado a la hebra en crecimiento. Por ejemplo, se puede incorporar un monómero que tiene, por ejemplo, un conector terminado en amino (*es decir*, sin un ligando asociado), por ejemplo, TAP-$(CH_2)_nNH_2$ a una hebra de

oligonucelótido en crecimiento. En una operación subsiguiente, *es decir*, luego de la incorporación del monómero precursor a la hebra, un ligando con un grupo electrofílico, por ejemplo, un éster pentafluorofenílico o un grupo aldehído, se puede unir subsiguientemente al monómero precursor por acoplamiento del grupo electrofílico del ligando con el grupo nucleofílico terminal del conector del monómero precursor.

En otro ejemplo, se puede incorporar un monómero con un grupo químico apropiado para formar parte de una reacción de Química Click, por ejemplo, un conector terminado en azida o alquino. En una operación subsiguiente, *es decir*, luego de la incorporación del monómero precursor a la hebra, se puede unir un ligando con un grupo químico complementario, por ejemplo un alquino o azida al monómero precursor acoplando al alquino y la azida entre sí.

Para los oligonucleótidos de hebra doble, los ligandos pueden estar unidos a una o a ambas hebras. En algunas formas de realización, un agente de ARNi de hebra doble contiene un ligando conjugado a la hebra sentido. En otras formas de realización, un agente de ARNi de hebra doble contiene un ligando conjugado a la hebra antisentido.

En algunas formas de realización, el ligando puede estar conjugado una nucleobases, unidades de azúcar, o conexiones internucleosídica de moléculas de ácidos nucleicos. La conjugación una nucleobases purina o derivados de las mismas puede ocurrir en cualquier posición incluyendo a los átomos endocíclicos y exocíclicos. En algunas formas de realización, las posiciones 2-, 6-, 7-, u 8- de una nucleobase purina están unidas a una unidad conjugada. La conjugación una nucleobases pirimidina o derivados de las mismas también

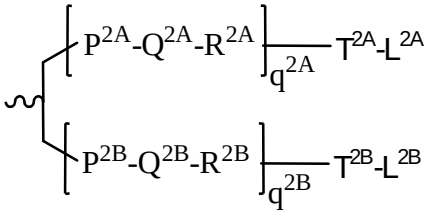
pueden ocurrir en cualquier posición. En algunas formas de realización, las posiciones - 2-, 5-, y 6 de una nucleobase pirimidina pueden estar sustituidas con una unidad conjugada. La conjugación con unidades azúcar de los nucleósidos puede ocurrir en cualquier átomo de carbono. Los ejemplos de átomos de carbono de una unidad azúcar que pueden estar unidos a una unidad conjugada incluyen a los átomos de carbono 2', 3' y 5'. La posición 1' también se puede unir a una unidad conjugada, como por ejemplo en un residuo abásico. Las conexiones internucleosídicas también pueden tener unidades conjugadas. Para conexiones que contienen fósforo (por ejemplo, fosfodiéster, fosforotioato, fosforoditiotato, fosforoamidato, y otros similares), la unidad conjugada puede estar unida directamente al átomo de fósforo o a un átomo de O, N o S unido al átomo de fósforo. Para las conexiones internucleosídicas que contienen amina o amida (por ejemplo, PNA), la unidad conjugada puede estar unida al átomo de nitrógeno de la amina o amida o a un átomo de carbono adyacente.

Se puede utilizar cualquier ligando apropiado en el campo de la interferencia de ARN, aunque el ligando es típicamente un carbohidrato por ejemplo, un monosacárido (tal como GalNAc), disacárido, trisacárido, tetrasacárido, polisacárido.

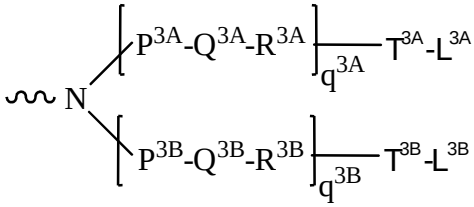
Los conectores que conjugan el ligando al ácido nucleico incluyen a aquellos que se expusieron anteriormente. Por ejemplo, el ligando puede ser uno o más derivados GalNAc (*N*-acetilglucosamina) unidos por medio de un conector ramificado bivalente o trivalente.

En una forma de realización, el ARNcd de la invención está conjugado a conectores ramificados bivalentes y trivalentes que incluyen a las estructuras

que se muestran en cualquiera de las fórmulas (IV) – (VII):

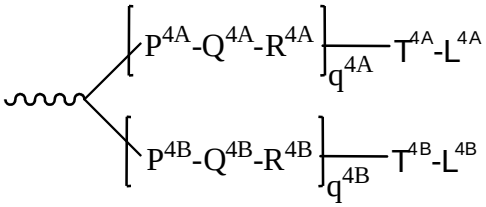


Fórmula (IV)



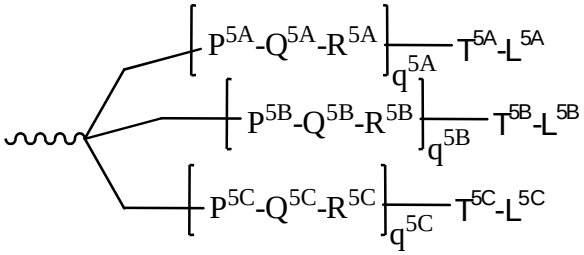
Fórmula (V)

,



Fórmula (VI)

o



Fórmula (VII)

,

,

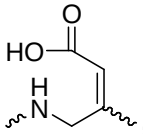
.

en donde:

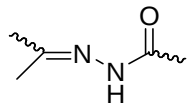
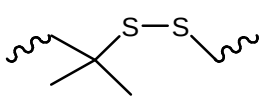
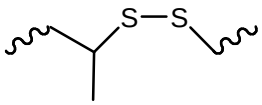
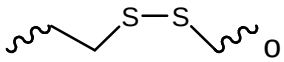
q2A, q2B, q3A, q3B, q4A, q4B, q5A, q5B y q5C representan de manera independiente en cada oportunidad 0-20 y en donde la unidad repetitiva puede ser igual o diferente;

P^{2A}, P^{2B}, P^{3A}, P^{3B}, P^{4A}, P^{4B}, P^{5A}, P^{5B}, P^{5C}, T^{2A}, T^{2B}, T^{3A}, T^{3B}, T^{4A}, T^{4B}, T^{4A}, T^{5B}, T^{5C}, cada uno de manera independiente en cada oportunidad, están ausentes, o son CO, NH, O, S, OC(O), NHC(O), CH_2, CH_2NH o CH_2O;

Q^{2A}, Q^{2B}, Q^{3A}, Q^{3B}, Q^{4A}, Q^{4B}, Q^{5A}, Q^{5B}, Q^{5C}, de manera independiente en cada oportunidad, están ausentes, o son alquileno, alquileno sustituido en donde uno o más de los metilenos se puede interrumpir o terminar con uno o más de O, S, S(O), SO_2, $N(R^N)$, C(R')=C(R''), C≡C o C(O);

R^{2A}, R^{2B}, R^{3A}, R^{3B}, R^{4A}, R^{4B}, R^{5A}, R^{5B}, R^{5C}, cada uno de manera independiente en cada oportunidad, están ausente, o son NH, O, S, CH_2, C(O)O, C(O)NH, $NHCH(R^a)C(O)$, $-C(O)-CH(R^a)-NH-$, CO, CH=N-O, 

,

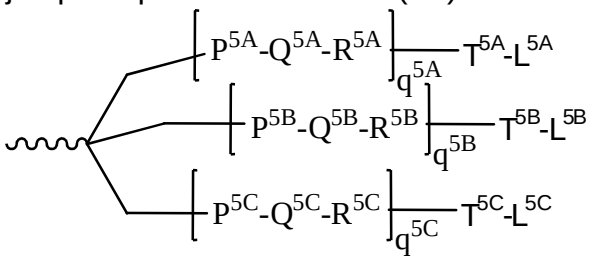





heterociclilo;

L^{2A}, L^{2B}, L^{3A}, L^{3B}, L^{4A}, L^{4B}, L^{5A}, L^{5B} y L^{5C} representa al ligando; *es decir* de manera independiente para cada vez que aparecen es un monosacárido (tal como GalNAc), disacárido, trisacárido, tetrasacárido, oligosacárido, o polisacárido; y

R^a es H o una hebra lateral de aminoácido.

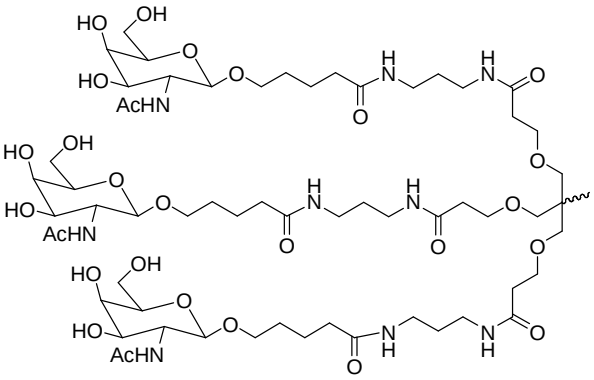
Los derivados trivalentes que conjugan GalNAc son particularmente útiles para utilizar con agentes de ARNi para inhibir la expresión de un gen blanco, como por ejemplo aquellos de fórmula (VII):



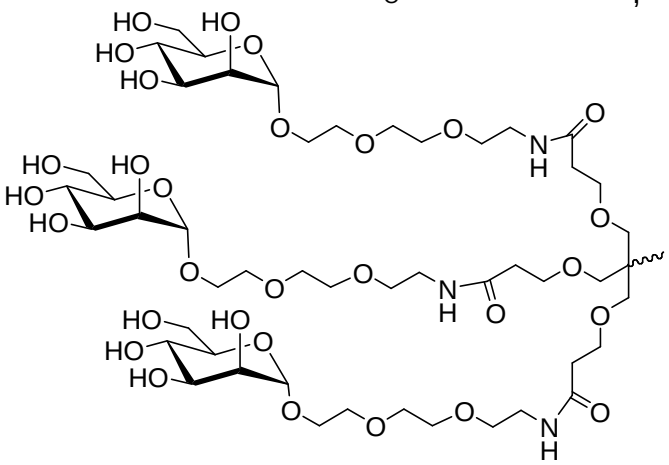
Fórmula (VII)

en donde L^{5A}, L^{5B} y L^{5C} representan un monosacárido, tal como un derivado GalNAc.

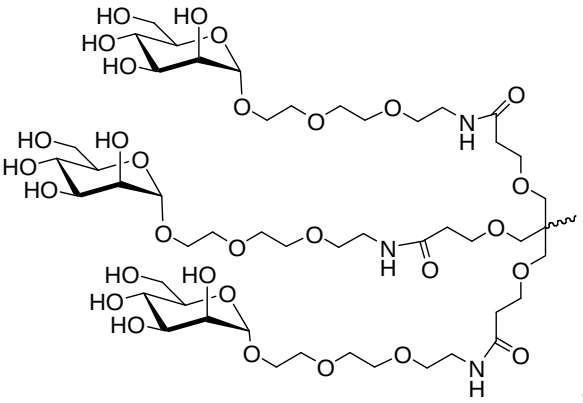
Los ejemplos de grupos conectores ramificados bivalentes y trivalentes apropiados que conjugan derivados GalNAc incluyen, pero de manera no taxativa, a los siguientes compuestos:



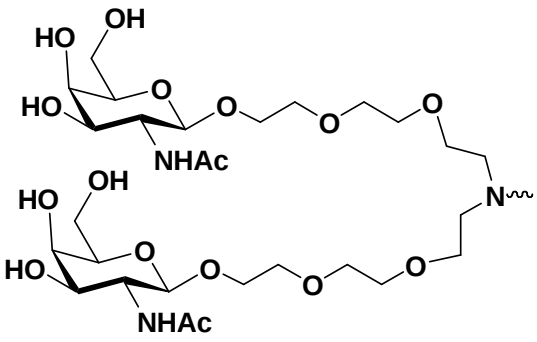
,



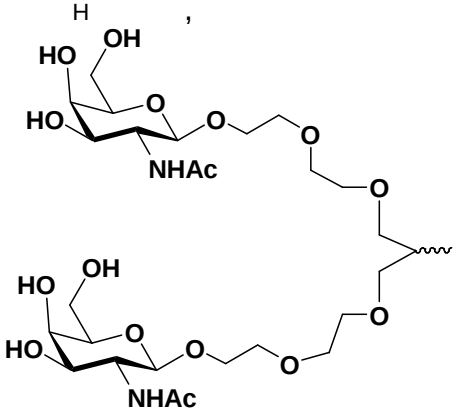
,



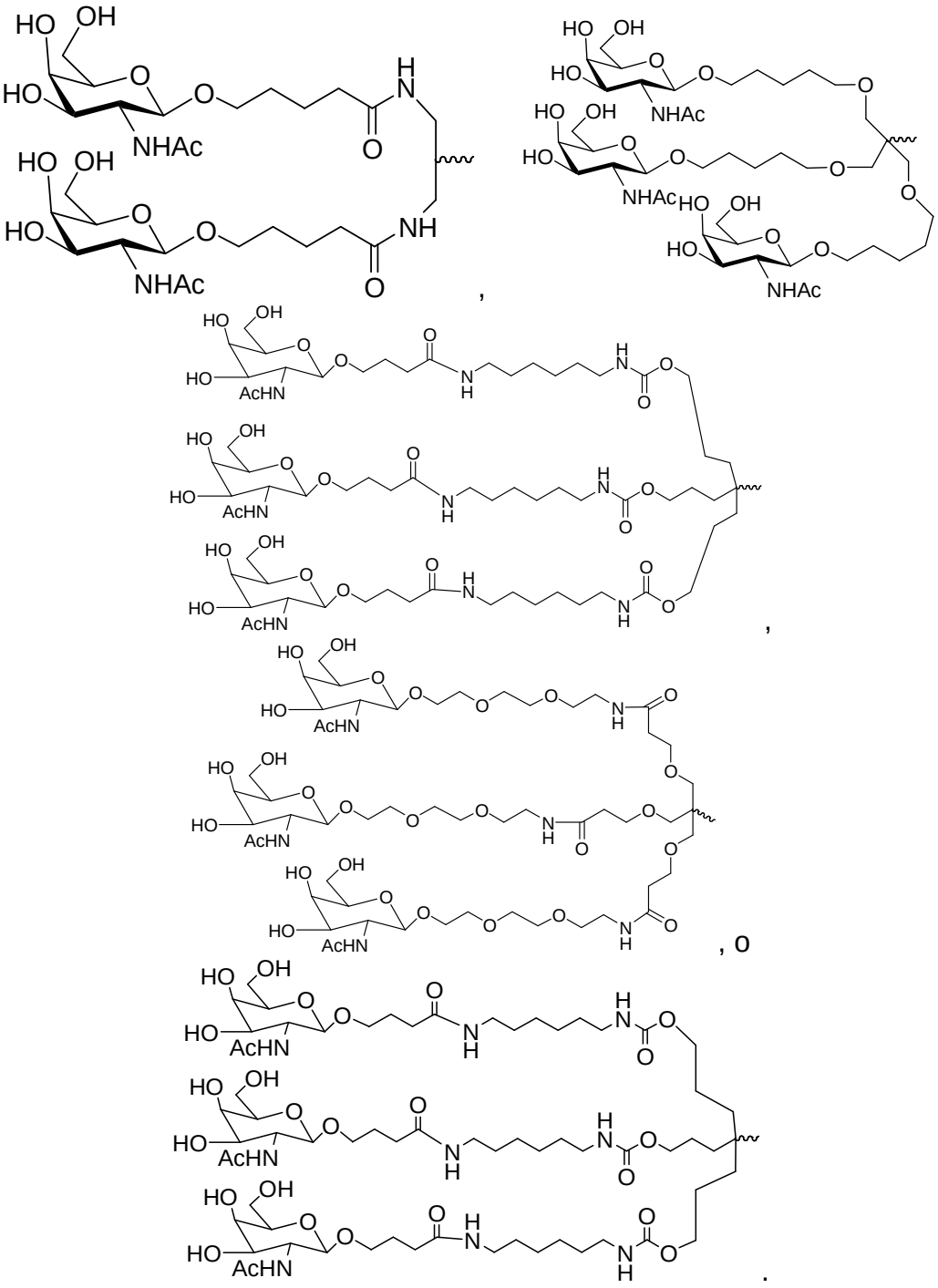
,



,



,



Las Patentes de los EE.UU. representativas que divulgan la preparación de conjugados de ARN incluyen, pero en un sentido no taxativo, las Patentes de los EE.UU. N°: 4.828.979; 4.948.882; 5.218.105; 5.525.465; 5.541.313;

5.545.730; 5.552.538; 5.578.717. 5.580.731; 5.591.584; 5.109.124; 5.118.802; 5.138.045; 5.414.077; 5.486.603; 5.512.439; 5.578.718; 5.608.046; 4.587.044; 4.605.735; 4.667.025; 4.762.779; 4.789.737; 4.824.941; 4.835.263; 4.876.335; 4.904.582; 4.958.013; 5.082.830; 5.112.963; 5.214.136; 5.082.830; 5.112.963; 5.214.136; 5.245.022; 5.254.469; 5.258.506; 5.262.536; 5.272.250; 5.292.873; 5.317.098; 5.371.241. 5.391.723; 5.416.203. 5.451.463; 5.510.475; 5.512.667; 5.514.785; 5.565.552; 5.567.810; 5.574.142; 5.585.481; 5.587.371; 5.595.726; 5.597.696; 5.599.923; 5.599.928 y 5.688.941; 6.294.664; 6.320.017; 6.576.752; 6.783.931; 6.900.297; 7.037.646; 8.106.022, cuyos contenidos completos se incorporan en la presente a modo de referencia.

No es necesario que todas las posiciones en un compuesto dado se modifiquen de manera uniforme y de hecho más de uno de las modificaciones mencionadas previamente pueden incorporarse en un solo compuesto o aún en un solo nucleósido en un ARNi. La presente invención también incluye compuestos de ARNi que son compuestos quiméricos.

Los compuestos de ARNi “quiméricos” o “quimeras”, en el contexto de esta invención, son compuestos de ARNi, preferiblemente ARNcd, que contienen dos o más regiones químicamente distintas, cada una conformada por por lo menos una unidad monomérica, es decir, un nucleótido en el caso de un compuesto de ARNcd. Estos ARNi contienen típicamente por lo menos una región en donde el ARN está modificado para poder conferirle al ARNi una mayor resistencia a la degradación por nucleasas, una mayor captación celular y/o una mayor afinidad de unión por el ácido nucleico blanco. Una región adicional del ARNi puede servir como sustrato para las enzimas capaces de clivar híbridos de ARN:ADN o de ARN:ARN. A modo de ejemplo, la RNasa H

es una endonucleasa celular que cliva la hebra de ARN de una dupla de ARN:ADN. Por ello, la activación de la RNasa H da como resultado el clivaje del blanco de ARN, mejorando así la eficiencia de la inhibición por ARNi de la expresión del gen. En consecuencia, a menudo se pueden obtener resultados comparables con ARNi más cortos cuando se usan ARNcd quiméricos, en comparación con los desoxi-fosforotioato ARNcd que se hibridizan con la misma región blanco. El clivaje del blanco de ARN puede detectarse de manera rutinaria mediante electroforesis en gel y, si fuera necesario, mediante las técnicas de hibridación de ácidos nucleicos asociadas que son conocidas en el arte.

En determinados casos, el ARN de un ARNi se puede modificar con un grupo no ligando. Se ha conjugado numerosas moléculas de no ligandos con los ARNi con el fin de mejorar la actividad, la administración celular o la captación celular del ARNi, y los procedimientos para efectuar dichas conjugaciones se encuentran disponibles en la literatura científica. Tales grupos no ligando han incluido porciones de lípidos, tal como el colesterol (Kubo, T. *et al., Biochem. Biophys. Res., Comm*., 2007, 365(1): 54-61; Letsinger *et al*., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1989, 86: 6553), ácido cólico (Manoharan *et al*., *Bioorg. Med. Chem. Lett*., 1994, 4: 1053), un tioéter, por ejemplo, hexil-S-tritiltiol (Manoharan *et al*., *Ann. N.Y. Acad. Sci*., 1992, 660: 306; Manoharan *et al*., *Bioorg. Med. Chem. Let*., 1993, 3: 2765), un tiocolesterol (Oberhauser *et al*., *Nucl. Acids Res*., 1992, 20: 533), una hebra alifática, por ejemplo, residuos dodecandiol o undecilo (Saison-Behmoaras *et al*., *EMBO J*., 1991, 10: 111; Kabanov *et al*., *FEBS Lett*., 1990, 259: 327; Svinarchuk *et al*., *Biochimie*, 1993, 75: 49), un fosfolípido, por ejemplo, di-hexadecil-rac-glicerol o

1,2-di-O-hexadecil-rac-glicero-3-H-fosfonato de trietilamonio (Manoharan *et al*., *Tetrahedron Lett*., 1995, 36: 3651; Shea *et al*., *Nucl. Acids Res*., 1990, 18: 3777), una hebra de poliamina o polietilenglicol (Manoharan *et al*., *Nucleosides & Nucleotides*, 1995, 14: 969) o ácido adamantanacético (Manoharan *et al*., *Tetrahedron Lett*., 1995, 36: 3651), un grupo palmitilo (Mishra *et al*., *Biochim. Biophys. Acta*, 1995, 1264: 229) o un grupo octadecilamina o hexilamino-carbonil-oxicolesterol (Crooke *et al*., *J. Pharmacol. Exp. Ther*., 1996, 277: 923). Las Patentes de los EE.UU. representativas que divulgan la preparación de dichos conjugados de ARN ya se enumeraron precedentemente. Los típicos protocolos de conjugación comprenden la síntesis de ARN que contienen un conector amino en una o más posiciones de la secuencia. El grupo amino se hace reaccionar luego con la molécula que se está conjugando usando reactivos apropiados de acoplamiento o de activación. La reacción de conjugación se puede efectuar ya sea con el ARN aún unido al soporte sólido o después del clivaje del ARN, en fase solución. La purificación del conjugado de ARN por HPLC típicamente permite obtener el conjugado puro.

En algunas formas de realización, el agente de ARNi de hebra doble del método de la invención se selecciona del grupo que consiste en AD-58681, AD-59054, AD-61719 y AD-61444.

III. Administración de un ARNi de la invención

La administración de un ARNi de la invención a una célula, por ejemplo, una célula en un sujeto, tal como un sujeto humano (por ejemplo, un sujeto que lo necesita, tal como un sujeto que sufre de un trastorno asociado con la deficiencia de Serpina1, por ejemplo, un trastorno hepático por deficiencia de Serpina1) se puede efectuar de numerosas maneras diferentes. Por ejemplo,

la administración se puede efectuar poniendo una célula en contacto con un ARNi de la invención, ya sea *en vitro* o *in vivo*. La administración *in vivo* también se puede efectuar directamente administrando una composición que comprende un ARNi, por ejemplo, un ARNcd, a un sujeto. Como alternativa, la administración *in vivo* se puede efectuar indirectamente administrando uno o más vectores que codifican y dirigen la expresión del ARNi. Estas alternativas se describirán más adelante.

En general, para administrar un agente de ARNi de acuerdo con la invención, podrá recurrirse al uso de cualquier método que resulte apropiado para administrar un ácido nucleico, tanto in vitro como in vivo (véase, por ejemplo, Akhtar, S., y Julian, R. L. (1992), Trends Cell. Biol., 2(5): 139-144 y WO94/02595, que se incorporan en la presente a modo de referencia en su totalidad). Para la administración *in vivo*, los factores a considerar con el fin de administrar una molécula de ARNi incluyen, por ejemplo, la estabilidad biológica de la molécula administrada, la prevención de efectos no específicos, y la acumulación de la molécula administrada en el tejido blanco. Los efectos no específicos de un ARNi se pueden minimizar por administración local, por ejemplo, por inyección o implantación directa en un tejido o por administración tópica de la preparación. La administración local en el sitio de tratamiento maximiza la concentración local del agente, limita la exposición del agente a los tejidos sistémicos que de lo contrario podrían sufrir daños debido al agente o que pueden degradar al agente y permite administrar una dosis total más baja de la molécula de ARNi. Diversos estudios han demostrado un noqueo exitoso de los productos genéticos cuando un ARNi se administra localmente. Por ejemplo, la administración intraocular de un ARNcd del VEGF por inyección

intravítrea en monos cinomolgos (Tolentino, MJ., *et al* (2004) *Retina* 24: 132-138) y por inyecciones subretinales en ratones (Reich, SJ., *et al* (2003) *Mol. Vis*. 9: 210-216) demostraron en ambos casos que se prevenía la neovascularización en un modelo experimental de degeneración macular relacionada con la edad. Por otra parte, una inyección intratumoral directa de un ARNcd en ratones puede dar como resultado una disminución en el volumen de los tumores (Pille, J., et al. (2005), Mol. Ther., 11: 267-274) y la prolongación de la supervivencia de los ratones que los padecen (Kim, W. J., et al. (2006), Mol. Ther., 14: 343-350; Li, S., et al. (2007), Mol. Ther., 15: 523). También ha sido posible recurrir a una administración basada en una inyección local para introducir agentes de ARNi de manera exitosa en el SNC de un sujeto (Dorn, G., et al. (2004), Nucleic Acids, 32: e49; Tan, P. H., et al. (2005), Gene Ther., 12: 59-66; Makimura, H., et al. (2002), BMC Neurosci., 3: 18; Shishkina, G. T., et al. (2004), Neuroscience, 129: 521-528; Thakker, E. R., et al. (2004), Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 101: 17270-17275; Akaneya, Y., et al. (2005), J. Neurophysiol., 93: 594-602), y ha sido posible recurrir a una administración intranasal para introducir agentes de ARNi en los pulmones (Howard, K. A., et al. (2006), Mol. Ther. 14: 476-484; Zhang, X., et al. (2004), J. Biol. Chem., 279: 10677-10684; Bitko, V., et al. (2005), Nat. Med., 11:50-55). Para administrar un ARNi por vía sistémica para el tratamiento de una enfermedad, el ARN se puede modificar o, como alternativa, se puede administrar usando un sistema de administración de drogas; ambos métodos previenen la rápida degradación del ARNcd por las endo- y exo-nucleasas *in vivo*. La modificación del ARN o del vehículo farmacéutico, también permite dirigir una composición que comprende un agente de ARNi hasta el tejido

blanco y pueden evitarse los efectos fuera del blanco. Las moléculas de ARNi se pueden modificar mediante conjugación química a grupos lipofílicos, tal como el colesterol, para mejorar la captación celular y prevenir su degradación. Por ejemplo, se inyectó un ARNi dirigido contra ApoB conjugado a un grupo de colesterol lipofílico por vía sistémica en ratones y dio como resultado el noqueo del ARNm de apoB tanto en hígado como yeyuno (Soutschek, J., *et al* (2004) *Nature* 432: 173-178). Se ha demostrado que la conjugación de un ARNi a un aptámero inhibe el crecimiento tumoral e interviene en la regresión tumoral en un modelo de ratón de cáncer de próstata (McNamara, JO., *et al* (2006) *Nat. Biotechnol*. 24: 1005-1015). En una forma de realización alternativa, el ARNi se puede administrar usando sistemas de administración de drogas, tales como una nanopartícula, un dendrímero, un polímero, liposomas o un sistema de administración catiónico. Los sistemas de administración catiónicos de carga positiva facilitan la unión de una molécula de ARNi (de carga negativa) y también mejoran las interacciones en la membrana celular de carga negativa para permitir una captación eficiente de un ARNi por la célula. Los lípidos, dendrímeros o polímeros catiónicos se pueden unir a un ARNi o inducir para formar una vesícula o micela (véase, por ejemplo, Kim SH., *et al* (2008) *Journal of Controlled Release* 129(2): 107-116) que encierra a un ARNi. La formación de vesículas o micelas previene además la degradación del ARNi cuando es administrado por vía sistémica. Los métodos para elaborar y administrar complejos de ARNi catiónicos son conocidos y propios del especialista en el arte (véase, por ejemplo, Sorensen, DR., *et al* (2003) *J. Mol. Biol* 327: 761-766; Verma, UN., *et al* (2003) Clin. Cancer *Res.,* 9: 1291-1300; Arnold, AS *et al* (2007) *J. Hypertens*. 25: 197-205, que se incorporan por completo en la

presente a modo de referencia). Algunos ejemplos no taxativos de sistemas de administración de drogas que son de utilidad para una administración sistémica de los ARNi incluyen DOTAP (Sorensen, DR., *et al* (2003), *supra*; Verma, UN., *et al* (2003), *supra*), oligofectamina, "partículas sólidas de lípido-ácido nucleico" (Zimmermann, TS., *et al* (2006) *Nature* 441: 111-114), cardiolipina (Chien, PY., *et al* (2005) *Cancer Gene Ther.,* 12: 321-328; Pal, A., *et al* (2005) *Int J. Oncol*. 26: 1087-1091), polietilenimina (Bonnet ME., *et al* (2008) *Pharm. Res.,* 16 de agosto, publicación en medio electrónico anterior a la impresión; Aigner, A. (2006) *J. Biomed. Biotechnol*. 71659), péptidos Arg-Gly-Asp (RGD) (Liu, S. (2006) *Mol. Pharm*. 3: 472-487) y poliamidoaminas (Tomalia, DA., *et al* (2007) *Biochem. Soc. Trans.* 35: 61-67; Yoo, H., *et al* (1999) *Pharm. Res.,* 16: 1799-1804). En algunas formas de realización, el ARNi forma un complejo con ciclodextrina para la administración sistémica. Los métodos de administración y las composiciones farmacéuticas de los ARNi y ciclodextrinas se pueden consultar en la Patente de los EE.UU. N°: 7.427.605, que se incorpora por completo en la presente a modo de referencia.

A. ARNi codificados por vectores de la invención

El ARNi dirigido al ARNm que codifica la Serpina1 puede expresarse a partir de unidades de transcripción presentes en vectores compuestos por ADN o por ARN (véase, por ejemplo, Couture, A., et al., TIG. 5-10; Skillern, A., et al., Publicación Internacional PCT Nº WO 00/22113, Conrad, Publicación Internacional PCT Nº WO 00/22114, y Conrad, Patente de los EE.UU. N°: 6054299). La expresión puede ser transitoria (en el orden de horas a semanas) o sostenida (semanas a meses o más), dependiendo de la construcción específica usada y el tejido o tipo celular blanco. Estos

transgenes se pueden introducir como una construcción lineal, un plásmido circular o un vector viral, que puede ser un vector de integración o de no integración. El transgen también se puede construir para permitir que sea heredado como un plásmido extracromosómico (Gassmann, *et al*., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* (1995) 92: 1292).

La o las hebras individuales de un ARNi se pueden transcribir a partir de un promotor en un vector de expresión. Cuando se expresarán dos hebras separadas para generar, por ejemplo, un ARNcd, se pueden co-introducir dos vectores de expresión separados (por ejemplo, por transfección o infección) en una célula blanco. Como alternativa, cada hebra individual de un ARNcd puede transcribirse por promotores, ambas localizadas en el mismo plásmido de expresión. En una forma de realización, el ARNcd se expresa como una repetición invertida de polinucleótidos unidos por una secuencia de polinucleótidos conectora de modo tal que el ARNcd tiene una estructura de tallo y bucle.

Los vectores de expresión de ARNi generalmente son ADN plasmídicos o vectores virales. Los vectores de expresión compatibles con células eucariotas, preferiblemente los que son compatibles con células de vertebrados, se pueden usar para producir construcciones recombinantes para la expresión de un ARNi descrito en la presente. Los vectores de expresión en células eucariotas son bien conocidos en la técnica y se encuentran disponibles de numerosas fuentes comerciales. Típicamente, dichos vectores están provistos de sitios de restricción convenientes para la inserción del segmento de ácido nucleico deseado. La administración de vectores que expresan puede ser sistémica, tal como por administración intravenosa o intramuscular, por

administración a las células blanco ex-plantadas del paciente seguido por reintroducción en el paciente o mediante cualquier otro medio que permita su introducción en una célula blanco deseada.

Los plásmidos de expresión de ARNi pueden transfectarse en las células blanco como un complejo con vehículos de lípidos catiónicos (por ejemplo, Oligofectamina) o vehículos de lípidos no catiónicos (por ejemplo, Transit-TKO^{TM}). La invención también contempla múltiples transfecciones de lípidos para el noqueo mediado por ARNi dirigido a diferentes regiones de un ARN blanco sobre un período de una semana o más. La introducción exitosa de vectores en las células huésped se puede monitorear usando diversos métodos conocidos. Por ejemplo, la transfección transitoria puede ser señalizada con un informante, tal como un marcador fluorescente, tal como la proteína fluorescente verde (GFP). Se puede asegurar una transfección estable de células *ex vivo* usando marcadores que proporcionan resistencia a la célula transfectada a factores específicos del entorno (por ejemplo, antibióticos y drogas), tal como resistencia a higromicina B.

Los sistemas de vectores virales que se pueden utilizar con los métodos y las composiciones que se describen en la presente incluyen, pero en un sentido no taxativo, (a) vectores de adenovirus; (b) vectores de retrovirus incluyendo, pero en un sentido no limitativo, vectores lentivirales, virus de leucemia murino Moloney, *etc*.; (c) vectores de virus adeno-asociados; (d) vectores del virus *Herpes simplex*; (e) vectores de SV 40; (f) vectores del virus polioma; (g) vectores del virus papiloma; (h) vectores del picornavirus; (i) vectores del virus pox, tal como un ortopox, por ejemplo, vectores del virus vaccinia o avipox, por ejemplo pox de canario o pox de aves de corral; y (j) un

adenovirus dependiente de un ayudante o cobarde. También puede ser ventajoso emplear virus de replicación defectuosa. Los diferentes vectores se incorporarán, o no, en el genoma de la célula. Las construcciones pueden incluir secuencias virales para la transfección, si se desea. Como alternativa, la construcción se puede incorporar en vectores capaces de una replicación episómica, por ejemplo los vectores EPV y EBV. Las construcciones para la expresión recombinante de un ARNi generalmente necesitan elementos reguladores, por ejemplo, promotores, potenciadores, *etc*., para asegurar la expresión del ARNi en las células blanco. Otros aspectos a considerar con los vectores y las construcciones se describirán a continuación.

Los vectores de utilidad para la administración de un ARNi incluirán elementos reguladores (promotor, mejorador, *etc*.) que sean suficientes para la expresión del ARNi en la célula o tejido blanco deseado. Los elementos reguladores se pueden seleccionar para que proporcionen una expresión constitutiva o regulada/inducible.

La expresión del ARNi se puede regular de manera precisa, por ejemplo, usando una secuencia reguladora inducible que sea sensible a determinados reguladores fisiológicos, por ejemplo, los niveles de glucosa en circulación, o de hormonas (Docherty *et al*., 1994, *FASEB J*. 8: 20-24). Dichos sistemas de expresión inducibles, adecuados para controlar la expresión del ARNcd en células o en mamíferos incluyen, por ejemplo, regulación por ecdisona, por estrógenos, progesterona, tetraciclina, inductores químicos de dimerización e isopropil-beta-D1-tiogalactopiranósido (IPTG). Un especialista en el arte podrá seleccionar la secuencia reguladora/promotora apropiada basado en el uso pretendido del transgen de ARNi.

Se pueden usar vectores virales que contienen secuencias de ácido nucleico que codifican un ARNi. Por ejemplo, se puede usar un vector retroviral (véase Miller *et al.*, *Meth. Enzymol*. 217: 581-599 (1993)). Estos vectores retrovirales contienen los componentes necesarios para el empaquetamiento correcto del genoma viral y la integración en el ADN de la célula huésped. Las secuencias de ácidos nucleicos que codifican un ARNi se clonan en uno o más vectores, lo cual facilita la administración del ácido nucleico en un paciente. Se pueden consultar más detalles acerca de vectores retrovirales, por ejemplo, en Boesen *et al.*, *Biotherapy* 6: 291-302 (1994), donde se describe el uso de un vector retroviral para administrar el gen mdr1 en células madre hematopoyéticas para que las células madre se vuelvan más resistentes a una quimioterapia. Otras referencias que ilustran el uso de vectores retrovirales en una terapia génica son: Clowes *et al.*, *J. Clin. Invest*. 93: 644-651 (1994); Kiem *et al.*, *Blood* 83: 1467-1473 (1994); Salmons y Gunzberg, *Humane Gene Therapy* 4: 129-141 (1993); y Grossman y Wilson, *Curr. Opin. in Genetics and Devel*., 3: 110-114 (1993). Los vectores lentivirales contemplados para su uso incluyen, por ejemplo, los vectores basados en VIH que se describen en las Patentes de los EE.UU. N°: 6.143.520; 5.665,.557; y 5.981.276, que se incorporan en la presente a modo de referencia.

Los adenovirus también se contemplan para su uso en la administración de los ARNi de la invención. Los adenovirus son vehículos especialmente atractivos, por ejemplo, para administrar genes en el epitelio respiratorio. Los adenovirus infectan naturalmente el epitelio respiratorio, donde causan una enfermedad leve. Otros blancos de los sistemas de administración basados en adenovirus con el hígado, el sistema nervioso central, las células endoteliales y

los músculos. Los adenovirus ofrecen la ventaja de poder infectar células que no están en división. Kozarsky y Wilson, *Current Opinion in Genetics and Development* 3: 499-503 (1993) presentan una revisión de la terapia génica basada en adenovirus. Bout *et al.*, *Human Gene Therapy* 5: 3-10 (1994) demostraron el uso de vectores de adenovirus para transferir genes al epitelio respiratorio de monos *Rhesus*. Otros casos del uso de adenovirus en terapias génicas se pueden consultar en Rosenfeld *et al.*, *Science* 252: 431-434 (1991); Rosenfeld *et al.*, *Cell* 68: 143-155 (1992); Mastrangeli *et al.*, *J. Clin. Invest*. 91: 225-234 (1993); publicación PCT WO94/12649; y Wang, *et al.*, *Gene Therapy* 2: 775-783 (1995). En Xia H *et al.,* (2002), *Nat. Biotech*. 20: 1006-1010 se describe un vector AV adecuado para expresar un ARNi presentado en la invención, un método para construir el vector AV recombinante y un método para administrar el vector en las células blanco.

También se pueden usar vectores de virus adeno-asociados (AAV) para administrar un ARNi de la invención (Walsh *et al.*, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med*. 204: 289-300 (1993); Patente de los EE.UU. N°: 5.436.146). En una forma de realización, el ARNi se puede expresar como dos moléculas de ARN de hebra simple separadas, complementarias, a partir de un vector de AAV recombinante que contiene, por ejemplo, promotores de ARN U6 o H1 o el promotor de citomegalovirus (CMV). Los vectores de AAV adecuados para expresar el ARNcd presentado en la invención, los métodos para construir el vector de AV recombinante y los métodos para administrar los vectores en las células blanco se describen en Samulski R *et al.,* (1987), *J. Virol.* 61: 3096-3101; Fisher K J *et al.,* (1996), *J. Virol*, 70: 520-532; Samulski R *et al.,* (1989), *J. Virol.* 63: 3822-3826; Patente de los EE.UU. N°: 5,252,479; Patente de los

EE.UU. N°: 5,139,941; Solicitud de Patente Internacional N°: WO 94/13788; y Solicitud de Patente Internacional N°: WO 93/24641, cuyas divulgaciones completas se incorporan en la presente a modo de referencia.

Otro vector viral adecuado para la administración de un ARNi de la invención es un virus pox, tal como un virus vaccinia, por ejemplo un vaccinia atenuado, tal como el virus Ankara modificado (MVA) o NYVAC, un avipox tal como el pox de aves de corral o pox de canaria.

El tropismo de los vectores virales se puede modificar mediante pseudotipificación de los vectores con proteínas de la envoltura u otros antígenos de la superficie de otros virus o mediante sustitución de diferentes proteínas de la cápside viral, según corresponda. Por ejemplo, los vectores lentivirales se pueden pseudotipificar con proteínas de la superficie del virus de estomatitis vesicular (VSV), de la rabia, de Ebola, de Mokola y semejantes. Los vectores AAV se pueden adaptar para dirigirlos a diferentes células mediante manipulación de los vectores para que expresen diferentes serotipos de las proteínas de la cápside; véase, por ejemplo, Rabinowitz J E *et al.,* (2002), *J Virol* 76: 791-801, cuya divulgación completa se incorpora en la presente a modo de referencia.

La preparación farmacéutica de un vector puede incluir al vector en un diluyente aceptable o puede incluir una matriz de liberación lenta en la cual se embebe el vehículo de administración del gen. Como alternativa, cuando el vector de administración del gen completo se puede producir intacto a partir de células recombinantes, por ejemplo, vectores retrovirales, la preparación farmacéutica puede incluir una o más células que producen al sistema de administración del gen.

III. Composiciones farmacéuticas de la invención

La presente invención también incluye composiciones farmacéuticas y formulaciones que incluyen a los ARNi de la invención. En una forma de realización, en la presente se proveen composiciones farmacéuticas que contienen un ARNi, descrito en la presente, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Las composiciones farmacéuticas que contienen al ARNi son de utilidad para tratar una enfermedad o trastorno asociado con la expresión o la actividad de un gen de Serpina1, por ejemplo, un trastorno asociado con una deficiencia de Serpina1, por ejemplo, un trastorno hepático por deficiencia de Serpina1. Dichas composiciones farmacéuticas se formulan sobre la base del modo de administración. Un ejemplo comprende composiciones que se formulan para una administración sistémica mediante una administración parenteral, por ejemplo, mediante una administración intravenosa (IV). Otro ejemplo comprende composiciones que se formulan para una administración directa en el parénquima de cerebro, por ejemplo, por infusión en el cerebro, tal como mediante infusión con una bomba continua.

Las composiciones farmacéuticas que comprenden los agentes de ARNi de acuerdo con la invención pueden tomar la forma, por ejemplo, de soluciones, que pueden comprender o no amortiguadores, o de composiciones que comprenden vehículos farmacéuticamente aceptables. A modo de ejemplo, estas composiciones pueden ser composiciones acuosas o cristalinas, formulaciones liposomales, formulaciones micelares, emulsiones o vectores apropiados para la terapia génica.

En los métodos de la invención, el agente de ARNi puede administrarse en una solución. Un agente de ARNi libre puede administrarse en una solución

no amortiguada, por ejemplo, en una solución salina o en agua. Como alternativa, el ARNpi libre también se puede administrar en una solución amortiguadora adecuada. La solución amortiguadora puede comprender acetato, citrato, prolamina, carbonato o fosfato, o cualquier combinación de los mismos. En una forma de realización preferida, la solución amortiguadora es una solución amortiguadora salina fosfato (PBS). Se puede ajustar el pH y la osmolaridad de la solución amortiguadora que contiene al agente de ARNi de modo tal que sean adecuados para la administración a un sujeto.

En algunas formas de realización, la solución amortiguadora también comprende un agente que es apropiado para controlar su osmolaridad en un valor deseado, por ejemplo, en el valor que puede presentar el plasma humano bajo condiciones fisiológicas. Los solutos que pueden agregársele a la solución amortiguadora para controlar la osmolaridad incluyen, sin limitaciones, las proteínas, los péptidos, los aminoácidos, los polímeros que no pueden ser metabolizados, las vitaminas, los iones, los azúcares, los metabolitos, los ácidos orgánicos, los lípidos y las sales. En algunas formas de realización, el agente apropiado para controlar la osmolaridad de la solución es una sal. En determinadas formas de realización, el agente para controlar la osmolaridad de la solución es cloruro de sodio o cloruro de potasio.

Las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden administrar en dosificaciones suficientes como para inhibir la expresión de un gen Serpina1. En general, una dosis adecuada de un ARNi de la invención será en el rango de entre aproximadamente 0,001 y aproximadamente 200,0 miligramos por kilogramo de peso corporal del receptor por día, en general en el rango de entre aproximadamente 1 y 50 mg por kilogramo de peso corporal

por día. Por ejemplo, el ARNcd se puede administrar a razón de aproximadamente 0,01 mg/kg, aproximadamente 0,05 mg/kg, aproximadamente 0,5 mg/kg, aproximadamente 1 mg/kg, aproximadamente 1,5 mg/kg, aproximadamente 2 mg/kg, aproximadamente 3 mg/kg, aproximadamente 10 mg/kg, aproximadamente 20 mg/kg, aproximadamente 30 mg/kg, aproximadamente 40 mg/kg o aproximadamente 50 mg/kg por dosis individual.

En este contexto, el agente de ARNi, por ejemplo, un ARNcd, puede administrarse en una dosis de aproximadamente 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 2,7, 2,8, 2,9, 3, 3,1, 3,2, 3,3, 3,4, 3,5, 3,6, 3,7, 3,8, 3,9, 4, 4,1, 4,2, 4,3, 4,4, 4,5, 4,6, 4,7, 4,8, 4,9, 5, 5,1, 5,2, 5,3, 5,4, 5,5, 5,6, 5,7, 5,8, 5,9, 6, 6,1, 6,2, 6,3, 6,4, 6,5, 6,6, 6,7, 6,8, 6,9, 7, 7,1, 7,2, 7,3, 7,4, 7,5, 7,6, 7,7, 7,8, 7,9, 8, 8,1, 8,2, 8,3, 8,4, 8,5, 8,6, 8,7, 8,8, 8,9, 9, 9,1, 9,2, 9,3, 9,4, 9,5, 9,6, 9,7, 9,8, 9,9 ó 10 mg/kg.Los valores y rangos intermedios de los valores indicados también se consideran como parte de esta invención.

En otra forma de realización, el agente de ARNi, por ejemplo un ARNcd, se administra en una dosis de entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 50 mg/kg, entre aproximadamente 0,25 y aproximadamente 50 mg/kg, entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 50 mg/kg, entre aproximadamente 0,75 y aproximadamente 50 mg/kg, entre aproximadamente 1 y aproximadamente 50 mg/mg, entre aproximadamente 1,5 y aproximadamente 50 mg/kg, entre aproximadamente 2 y aproximadamente 50 mg/kg, entre aproximadamente 2,5 y aproximadamente 50 mg/kg, entre aproximadamente 3 y aproximadamente 50 mg/kg, entre aproximadamente 3,5 y aproximadamente

50 mg/kg, entre aproximadamente 4 y aproximadamente 50 mg/kg, entre aproximadamente 4,5 y aproximadamente 50 mg/kg, entre aproximadamente 5 y aproximadamente 50 mg/kg, entre aproximadamente 7,5 y aproximadamente 50 mg/kg, entre aproximadamente 10 y aproximadamente 50 mg/kg, entre aproximadamente 15 y aproximadamente 50 mg/kg, entre aproximadamente 20 y aproximadamente 50 mg/kg, entre aproximadamente 20 y aproximadamente 50 mg/kg, entre aproximadamente 25 y aproximadamente 50 mg/kg, entre aproximadamente 25 y aproximadamente 50 mg/kg, entre aproximadamente 30 y aproximadamente 50 mg/kg, entre aproximadamente 35 y aproximadamente 50 mg/kg, entre aproximadamente 40 y aproximadamente 50 mg/kg, entre aproximadamente 45 y aproximadamente 50 mg/kg, entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 45 mg/kg, entre aproximadamente 0,25 y aproximadamente 45 mg/kg, entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 45 mg/kg, entre aproximadamente 0,75 y aproximadamente 45 mg/kg, entre aproximadamente 1 y aproximadamente 45 mg/mg, entre aproximadamente 1,5 y aproximadamente 45 mg/kg, entre aproximadamente 2 y aproximadamente 45 mg/kg, entre aproximadamente 2,5 y aproximadamente 45 mg/kg, entre aproximadamente 3 y aproximadamente 45 mg/kg, entre aproximadamente 3,5 y aproximadamente 45 mg/kg, entre aproximadamente 4 y aproximadamente 45 mg/kg, entre aproximadamente 4,5 y aproximadamente 45 mg/kg, entre aproximadamente 5 y aproximadamente 45 mg/kg, entre aproximadamente 7,5 y aproximadamente 45 mg/kg, entre aproximadamente 10 y aproximadamente 45 mg/kg, entre aproximadamente 15 y aproximadamente 45 mg/kg, entre aproximadamente 20 y aproximadamente 45 mg/kg, entre aproximadamente 20 y aproximadamente 45 mg/kg, entre aproximadamente 25 y aproximadamente

45 mg/kg, entre aproximadamente 25 y aproximadamente 45 mg/kg, entre aproximadamente 30 y aproximadamente 45 mg/kg, entre aproximadamente 35 y aproximadamente 45 mg/kg, entre aproximadamente 40 y aproximadamente 45 mg/kg, entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 40 mg/kg, entre aproximadamente 0,25 y aproximadamente 40 mg/kg, entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 40 mg/kg, entre aproximadamente 0,75 y aproximadamente 40 mg/kg, entre aproximadamente 1 y aproximadamente 40 mg/mg, entre aproximadamente 1,5 y aproximadamente 40 mg/kg, entre aproximadamente 2 y aproximadamente 40 mg/kg, entre aproximadamente 2,5 y aproximadamente 40 mg/kg, entre aproximadamente 3 y aproximadamente 40 mg/kg, entre aproximadamente 3,5 y aproximadamente 40 mg/kg, entre aproximadamente 4 y aproximadamente 40 mg/kg, entre aproximadamente 4,5 y aproximadamente 40 mg/kg, entre aproximadamente 5 y aproximadamente 40 mg/kg, entre aproximadamente 7,5 y aproximadamente 40 mg/kg, entre aproximadamente 10 y aproximadamente 40 mg/kg, entre aproximadamente 15 y aproximadamente 40 mg/kg, entre aproximadamente 20 y aproximadamente 40 mg/kg, entre aproximadamente 20 y aproximadamente 40 mg/kg, entre aproximadamente 25 y aproximadamente 40 mg/kg, entre aproximadamente 25 y aproximadamente 40 mg/kg, entre aproximadamente 30 y aproximadamente 40 mg/kg, entre aproximadamente 35 y aproximadamente 40 mg/kg, entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 30 mg/kg, entre aproximadamente 0,25 y aproximadamente 30 mg/kg, entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 30 mg/kg, entre aproximadamente 0,75 y aproximadamente 30 mg/kg, entre aproximadamente 1 y aproximadamente 30 mg/mg, entre aproximadamente 1,5 y aproximadamente 30 mg/kg, entre aproximadamente 2

y aproximadamente 30 mg/kg, entre aproximadamente 2,5 y aproximadamente 30 mg/kg, entre aproximadamente 3 y aproximadamente 30 mg/kg, entre aproximadamente 3,5 y aproximadamente 30 mg/kg, entre aproximadamente 4 y aproximadamente 30 mg/kg, entre aproximadamente 4,5 y aproximadamente 30 mg/kg, entre aproximadamente 5 y aproximadamente 30 mg/kg, entre aproximadamente 7,5 y aproximadamente 30 mg/kg, entre aproximadamente 10 y aproximadamente 30 mg/kg, entre aproximadamente 15 y aproximadamente 30 mg/kg, entre aproximadamente 20 y aproximadamente 30 mg/kg, entre aproximadamente 20 y aproximadamente 30 mg/kg, entre aproximadamente 25 y aproximadamente 30 mg/kg, entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 20 mg/kg, entre aproximadamente 0,25 y aproximadamente 20 mg/kg, entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 20 mg/kg, entre aproximadamente 0,75 y aproximadamente 20 mg/kg, entre aproximadamente 1 y aproximadamente 20 mg/mg, entre aproximadamente 1,5 y aproximadamente 20 mg/kg, entre aproximadamente 2 y aproximadamente 20 mg/kg, entre aproximadamente 2,5 y aproximadamente 20 mg/kg, entre aproximadamente 3 y aproximadamente 20 mg/kg, entre aproximadamente 3,5 y aproximadamente 20 mg/kg, entre aproximadamente 4 y aproximadamente 20 mg/kg, entre aproximadamente 4,5 y aproximadamente 20 mg/kg, entre aproximadamente 5 y aproximadamente 20 mg/kg, entre aproximadamente 7,5 y aproximadamente 20 mg/kg, entre aproximadamente 10 y aproximadamente 20 mg/kg o entre aproximadamente 15 y aproximadamente 20 mg/kg. Los valores y rangos intermedios de los valores indicados también se consideran como parte de esta invención.

A modo de ejemplo, el agente de ARNi, por ejemplo, un ARNcd, puede

administrarse en una dosis de aproximadamente 0,01, 0,02, 0,03, 0,04, 0,05, 0,06, 0,07, 0,08, 0,09, 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 2,7, 2,8, 2,9, 3, 3,1, 3,2, 3,3, 3,4, 3,5, 3,6, 3,7, 3,8, 3,9, 4, 4,1, 4,2, 4,3, 4,4, 4,5, 4,6, 4,7, 4,8, 4,9, 5, 5,1, 5,2, 5,3, 5,4, 5,5, 5,6, 5,7, 5,8, 5,9, 6, 6,1, 6,2, 6,3, 6,4, 6,5, 6,6, 6,7, 6,8, 6,9, 7, 7,1, 7,2, 7,3, 7,4, 7,5, 7,6, 7,7, 7,8, 7,9, 8, 8,1, 8,2, 8,3, 8,4, 8,5, 8,6, 8,7, 8,8, 8,9, 9, 9,1, 9,2, 9,3, 9,4, 9,5, 9,6, 9,7, 9,8, 9,9 ó 10 mg/kg. Los valores y rangos intermedios de los valores indicados también se consideran como parte de esta invención.

En otra forma de realización, el agente de ARNi, por ejemplo un ARNcd, se administra en una dosis de entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 50 mg/kg, entre aproximadamente 0,75 y aproximadamente 50 mg/kg, entre aproximadamente 1 y aproximadamente 50 mg/mg, entre aproximadamente 1,5 y aproximadamente 50 mg/kg, entre aproximadamente 2 y aproximadamente 50 mg/kg, entre aproximadamente 2,5 y aproximadamente 50 mg/kg, entre aproximadamente 3 y aproximadamente 50 mg/kg, entre aproximadamente 3,5 y aproximadamente 50 mg/kg, entre aproximadamente 4 y aproximadamente 50 mg/kg, entre aproximadamente 4,5 y aproximadamente 50 mg/kg, entre aproximadamente 5 y aproximadamente 50 mg/kg, entre aproximadamente 7,5 y aproximadamente 50 mg/kg, entre aproximadamente 10 y aproximadamente 50 mg/kg, entre aproximadamente 15 y aproximadamente 50 mg/kg, entre aproximadamente 20 y aproximadamente 50 mg/kg, entre aproximadamente 20 y aproximadamente 50 mg/kg, entre aproximadamente 25 y aproximadamente 50 mg/kg, entre aproximadamente 25 y aproximadamente 50 mg/kg, entre aproximadamente 30 y aproximadamente 50 mg/kg, entre aproximadamente 35

y aproximadamente 50 mg/kg, entre aproximadamente 40 y aproximadamente 50 mg/kg, entre aproximadamente 45 y aproximadamente 50 mg/kg, entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 45 mg/kg, entre aproximadamente 0,75 y aproximadamente 45 mg/kg, entre aproximadamente 1 y aproximadamente 45 mg/mg, entre aproximadamente 1,5 y aproximadamente 45 mg/kg, entre aproximadamente 2 y aproximadamente 45 mg/kg, entre aproximadamente 2,5 y aproximadamente 45 mg/kg, entre aproximadamente 3 y aproximadamente 45 mg/kg, entre aproximadamente 3,5 y aproximadamente 45 mg/kg, entre aproximadamente 4 y aproximadamente 45 mg/kg, entre aproximadamente 4,5 y aproximadamente 45 mg/kg, entre aproximadamente 5 y aproximadamente 45 mg/kg, entre aproximadamente 7,5 y aproximadamente 45 mg/kg, entre aproximadamente 10 y aproximadamente 45 mg/kg, entre aproximadamente 15 y aproximadamente 45 mg/kg, entre aproximadamente 20 y aproximadamente 45 mg/kg, entre aproximadamente 20 y aproximadamente 45 mg/kg, entre aproximadamente 25 y aproximadamente 45 mg/kg, entre aproximadamente 25 y aproximadamente 45 mg/kg, entre aproximadamente 30 y aproximadamente 45 mg/kg, entre aproximadamente 35 y aproximadamente 45 mg/kg, entre aproximadamente 40 y aproximadamente 45 mg/kg, entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 40 mg/kg, entre aproximadamente 0,75 y aproximadamente 40 mg/kg, entre aproximadamente 1 y aproximadamente 40 mg/mg, entre aproximadamente 1,5 y aproximadamente 40 mg/kg, entre aproximadamente 2 y aproximadamente 40 mg/kg, entre aproximadamente 2,5 y aproximadamente 40 mg/kg, entre aproximadamente 3 y aproximadamente 40 mg/kg, entre aproximadamente 3,5 y aproximadamente 40 mg/kg, entre aproximadamente 4 y aproximadamente 40 mg/kg, entre

aproximadamente 4,5 y aproximadamente 40 mg/kg, entre aproximadamente 5 y aproximadamente 40 mg/kg, entre aproximadamente 7,5 y aproximadamente 40 mg/kg, entre aproximadamente 10 y aproximadamente 40 mg/kg, entre aproximadamente 15 y aproximadamente 40 mg/kg, entre aproximadamente 20 y aproximadamente 40 mg/kg, entre aproximadamente 20 y aproximadamente 40 mg/kg, entre aproximadamente 25 y aproximadamente 40 mg/kg, entre aproximadamente 25 y aproximadamente 40 mg/kg, entre aproximadamente 30 y aproximadamente 40 mg/kg, entre aproximadamente 35 y aproximadamente 40 mg/kg, entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 30 mg/kg, entre aproximadamente 0,75 y aproximadamente 30 mg/kg, entre aproximadamente 1 y aproximadamente 30 mg/mg, entre aproximadamente 1,5 y aproximadamente 30 mg/kg, entre aproximadamente 2 y aproximadamente 30 mg/kg, entre aproximadamente 2,5 y aproximadamente 30 mg/kg, entre aproximadamente 3 y aproximadamente 30 mg/kg, entre aproximadamente 3,5 y aproximadamente 30 mg/kg, entre aproximadamente 4 y aproximadamente 30 mg/kg, entre aproximadamente 4,5 y aproximadamente 30 mg/kg, entre aproximadamente 5 y aproximadamente 30 mg/kg, entre aproximadamente 7,5 y aproximadamente 30 mg/kg, entre aproximadamente 10 y aproximadamente 30 mg/kg, entre aproximadamente 15 y aproximadamente 30 mg/kg, entre aproximadamente 20 y aproximadamente 30 mg/kg, entre aproximadamente 20 y aproximadamente 30 mg/kg, entre aproximadamente 25 y aproximadamente 30 mg/kg, entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 20 mg/kg, entre aproximadamente 0,75 y aproximadamente 20 mg/kg, entre aproximadamente 1 y aproximadamente 20 mg/mg, entre aproximadamente 1,5 y aproximadamente 20 mg/kg, entre aproximadamente 2 y aproximadamente 20

mg/kg, entre aproximadamente 2,5 y aproximadamente 20 mg/kg, entre aproximadamente 3 y aproximadamente 20 mg/kg, entre aproximadamente 3,5 y aproximadamente 20 mg/kg, entre aproximadamente 4 y aproximadamente 20 mg/kg, entre aproximadamente 4,5 y aproximadamente 20 mg/kg, entre aproximadamente 5 y aproximadamente 20 mg/kg, entre aproximadamente 7,5 y aproximadamente 20 mg/kg, entre aproximadamente 10 y aproximadamente 20 mg/kg o entre aproximadamente 15 y aproximadamente 20 mg/kg.Los valores y rangos intermedios de los valores indicados también se consideran como parte de esta invención.

Por ejemplo, a los sujetos se les puede administrar una cantidad terapéutica de ARNi, tal como de aproximadamente 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 2,7, 2,8, 2,9, 3, 3,1, 3,2, 3,3, 3,4, 3,5, 3,6, 3,7, 3,8, 3,9, 4, 4,1, 4,2, 4,3, 4,4, 4,5, 4,6, 4,7, 4,8, 4,9, 5, 5,1, 5,2, 5,3, 5,4, 5,5, 5,6, 5,7, 5,8, 5,9, 6, 6,1, 6,2, 6,3, 6,4, 6,5, 6,6, 6,7, 6,8, 6,9, 7, 7,1, 7,2, 7,3, 7,4, 7,5, 7,6, 7,7, 7,8, 7,9, 8, 8,1, 8,2, 8,3, 8,4, 8,5, 8,6, 8,7, 8,8, 8,9, 9, 9,1, 9,2, 9,3, 9,4, 9,5, 9,6, 9,7, 9,8, 9,9, 10, 10,5, 11, 11,5, 12, 12,5, 13, 13,5, 14, 14,5, 15, 15,5, 16, 16,5, 17, 17,5, 18, 18,5, 19, 19,5, 20, 20,5, 21, 21,5, 22, 22,5, 23, 23,5, 24, 24,5, 25, 25,5, 26, 26,5, 27, 27,5, 28, 28,5, 29, 29,5, 30, 31, 32, 33, 34, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49 o aproximadamente 50 mg/kg.Los valores y rangos intermedios de los valores indicados también se consideran como parte de esta invención.

En determinadas formas de realización, por ejemplo, cuando una composición de la invención comprende un ARNcd descrito en la presente y un lípido, a los sujetos se les puede administrar una cantidad terapéutica de ARNi, tal como entre aproximadamente 0,01 mg/kg y aproximadamente 5 mg/kg,

entre aproximadamente 0,01 mg/kg y aproximadamente 10 mg/kg, entre aproximadamente 0,05 mg/kg y aproximadamente 5 mg/kg, entre aproximadamente 0,05 mg/kg y aproximadamente 10 mg/kg, entre aproximadamente 0,1 mg/kg y aproximadamente 5 mg/kg, entre aproximadamente 0,1 mg/kg y aproximadamente 10 mg/kg, entre aproximadamente 0,2 mg/kg y aproximadamente 5 mg/kg, entre aproximadamente 0,2 mg/kg y aproximadamente 10 mg/kg, entre aproximadamente 0,3 mg/kg y aproximadamente 5 mg/kg, entre aproximadamente 0,3 mg/kg y aproximadamente 10 mg/kg, entre aproximadamente 0,4 mg/kg y aproximadamente 5 mg/kg, entre aproximadamente 0,4 mg/kg y aproximadamente 10 mg/kg, entre aproximadamente 0,5 mg/kg y aproximadamente 5 mg/kg, entre aproximadamente 0,5 mg/kg y aproximadamente 10 mg/kg, entre aproximadamente 1 mg/kg y aproximadamente 5 mg/kg, entre aproximadamente 1 mg/kg y aproximadamente 10 mg/kg, entre aproximadamente 1,5 mg/kg y aproximadamente 5 mg/kg, entre aproximadamente 1,5 mg/kg y aproximadamente 10 mg/kg, entre aproximadamente 2 mg/kg y aproximadamente 2,5 mg/kg, entre aproximadamente 2 mg/kg y aproximadamente 10 mg/kg, entre aproximadamente 3 mg/kg y aproximadamente 5 mg/kg, entre aproximadamente 3 mg/kg y aproximadamente 10 mg/kg, entre aproximadamente 3,5 mg/kg y aproximadamente 5 mg/kg, entre aproximadamente 4 mg/kg y aproximadamente 5 mg/kg, entre aproximadamente 4,5 mg/kg y aproximadamente 5 mg/kg, entre aproximadamente 4 mg/kg y aproximadamente 10 mg/kg, entre

aproximadamente 4,5 mg/kg y aproximadamente 10 mg/kg, entre aproximadamente 5 mg/kg y aproximadamente 10 mg/kg, entre aproximadamente 5,5 mg/kg y aproximadamente 10 mg/kg, entre aproximadamente 6 mg/kg y aproximadamente 10 mg/kg, entre aproximadamente 6,5 mg/kg y aproximadamente 10 mg/kg, entre aproximadamente 7 mg/kg y aproximadamente 10 mg/kg, entre aproximadamente 7,5 mg/kg y aproximadamente 10 mg/kg, entre aproximadamente 8 mg/kg y aproximadamente 10 mg/kg, entre aproximadamente 8,5 mg/kg y aproximadamente 10 mg/kg, entre aproximadamente 9 mg/kg y aproximadamente 10 mg/kg, o aproximadamente 9,5 mg/kg y aproximadamente 10 mg/kg. Los valores y rangos intermedios de los valores indicados también se consideran como parte de esta invención.

Por ejemplo, el ARNcd se puede administrar a una dosis de aproximadamente 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 2,7, 2,8, 2,9, 3, 3,1, 3,2, 3,3, 3,4, 3,5, 3,6, 3,7, 3,8, 3,9, 4, 4,1, 4,2, 4,3, 4,4, 4,5, 4,6, 4,7, 4,8, 4,9, 5, 5,1, 5,2, 5,3, 5,4, 5,5, 5,6, 5,7, 5,8, 5,9, 6, 6,1, 6,2, 6,3, 6,4, 6,5, 6,6, 6,7, 6,8, 6,9, 7, 7,1, 7,2, 7,3, 7,4, 7,5, 7,6, 7,7, 7,8, 7,9, 8, 8,1, 8,2, 8,3, 8,4, 8,5, 8,6, 8,7, 8,8, 8,9, 9, 9,1, 9,2, 9,3, 9,4, 9,5, 9,6, 9,7, 9,8, 9,9 o de aproximadamente 10 mg/kg. Los valores y rangos intermedios de los valores indicados también se consideran como parte de esta invención.

En determinadas formas de realización de la invención, por ejemplo, cuando un agente de ARNi de hebra doble incluye modificaciones (por ejemplo, uno o más motivos de tres modificaciones idénticas en tres nucleótidos consecutivos, incluyendo un motivo en o cerca del sitio de clivaje del agente,

seis enlaces fosforotioato y un ligando, dicho ARNcd se administra a una dosis de entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 0,5 mg/kg, entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 0,4 mg/kg, entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 0,3 mg/kg, entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 0,2 mg/kg, entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 0,1 mg/kg, entre aproximadamente 0,01 mg/kg y aproximadamente 0,09 mg/kg, entre aproximadamente 0,01 mg/kg y aproximadamente 0,08 mg/kg, entre aproximadamente 0,01 mg/kg y aproximadamente 0,07 mg/kg, entre aproximadamente 0,01 mg/kg y aproximadamente 0,06 mg/kg, entre aproximadamente 0,01 mg/kg y aproximadamente 0,05 mg/kg, entre aproximadamente 0,02 y aproximadamente 0,5 mg/kg, entre aproximadamente 0,02 y aproximadamente 0,4 mg/kg, entre aproximadamente 0,02 y aproximadamente 0,3 mg/kg, entre aproximadamente 0,02 y aproximadamente 0,2 mg/kg, entre aproximadamente 0,02 y aproximadamente 0,1 mg/kg, entre aproximadamente 0,02 mg/kg y aproximadamente 0,09 mg/kg, entre aproximadamente 0,02 mg/kg y aproximadamente 0,08 mg/kg, entre aproximadamente 0,02 mg/kg y aproximadamente 0,07 mg/kg, entre aproximadamente 0,02 mg/kg y aproximadamente 0,06 mg/kg, entre aproximadamente 0,02 mg/kg y aproximadamente 0,05 mg/kg, entre aproximadamente 0,03 y aproximadamente 0,5 mg/kg, entre aproximadamente 0,03 y aproximadamente 0,4 mg/kg, entre aproximadamente 0,03 y aproximadamente 0,3 mg/kg, entre aproximadamente 0,03 y aproximadamente 0,2 mg/kg, entre aproximadamente 0,03 y aproximadamente 0,1 mg/kg, entre aproximadamente 0,03 mg/kg y aproximadamente 0,09 mg/kg, entre aproximadamente 0,03 mg/kg y aproximadamente 0,08 mg/kg, entre

aproximadamente 0,03 mg/kg y aproximadamente 0,07 mg/kg, entre aproximadamente 0,03 mg/kg y aproximadamente 0,06 mg/kg, entre aproximadamente 0,03 mg/kg y aproximadamente 0,05 mg/kg, entre aproximadamente 0,04 y aproximadamente 0,5 mg/kg, entre aproximadamente 0,04 y aproximadamente 0,4 mg/kg, entre aproximadamente 0,04 y aproximadamente 0,3 mg/kg, entre aproximadamente 0,04 y aproximadamente 0,2 mg/kg, entre aproximadamente 0,04 y aproximadamente 0,1 mg/kg, entre aproximadamente 0,04 mg/kg y aproximadamente 0,09 mg/kg, entre aproximadamente 0,04 mg/kg y entre aproximadamente 0,08 mg/kg, aproximadamente 0,04 mg/kg y aproximadamente 0,07 mg/kg, entre aproximadamente 0,04 mg/kg y aproximadamente 0,06 mg/kg, entre aproximadamente 0,05 y aproximadamente 0,5 mg/kg, entre aproximadamente 0,05 y aproximadamente 0,4 mg/kg, entre aproximadamente 0,05 y aproximadamente 0,3 mg/kg, entre aproximadamente 0,05 y aproximadamente 0,2 mg/kg, entre aproximadamente 0,05 y aproximadamente 0,1 mg/kg, entre aproximadamente 0,05 mg/kg y aproximadamente 0,09 mg/kg, entre aproximadamente 0,05 mg/kg y aproximadamente 0,08 mg/kg o entre aproximadamente 0,05 mg/kg y aproximadamente 0,07 mg/kg. Los valores y rangos intermedios de los valores indicados precedentemente también se consideran como parte de esta invención, por ejemplo, el agente de ARNi se puede administrar al sujeto a una dosis de entre aproximadamente 0,015 mg/kg y aproximadamente 0,45 mg/mg.

Por ejemplo, el agente de ARNi, por ejemplo, el agente de ARNi en una composición farmacéutica, se puede administrar a una dosis de entre aproximadamente 0,01 mg/kg, 0,0125 mg/kg, 0,015 mg/kg, 0,0175 mg/kg, 0,02

mg/kg, 0,0225 mg/kg, 0,025 mg/kg, 0,0275 mg/kg, 0,03 mg/kg, 0,0325 mg/kg, 0,035 mg/kg, 0,0375 mg/kg, 0,04 mg/kg, 0,0425 mg/kg, 0,045 mg/kg, 0,0475 mg/kg, 0,05 mg/kg, 0,0525 mg/kg, 0,055 mg/kg, 0,0575 mg/kg, 0,06 mg/kg, 0,0625 mg/kg, 0,065 mg/kg, 0,0675 mg/kg, 0,07 mg/kg, 0,0725 mg/kg, 0,075 mg/kg, 0,0775 mg/kg, 0,08 mg/kg, 0,0825 mg/kg, 0,085 mg/kg, 0,0875 mg/kg, 0,09 mg/kg, 0,0925 mg/kg, 0,095 mg/kg, 0,0975 mg/kg, 0,1 mg/kg, 0,125 mg/kg, 0,15 mg/kg, 0,175 mg/kg, 0,2 mg/kg, 0,225 mg/kg, 0,25 mg/kg, 0,275 mg/kg, 0,3 mg/kg, 0,325 mg/kg, 0,35 mg/kg, 0,375 mg/kg, 0,4 mg/kg, 0,425 mg/kg, 0,45 mg/kg, 0,475 mg/kg o aproximadamente 0,5 mg/kg. Los valores y rangos intermedios de los valores indicados precedentemente también se consideran como parte de esta invención.

La composición farmacéutica se puede administrar una vez por día o el ARNi se puede administrar como dos, tres o más subdosis a intervalos apropiados durante el día o aún usando una infusión continua o administración mediante una formulación de liberación controlada. En tal caso, el ARNi contenido en cada subdosis debe ser correspondientemente menor con el fin de obtener la dosificación diaria total. La unidad de dosificación también se puede adaptar para su administración sobre varios días, por ejemplo, usando una formulación de liberación sostenida convencional que provee una liberación sostenida del ARNi sobre un período de varios días. Las formulaciones de liberación sostenida son bien conocidas en el arte y son de particular utilidad para la administración de agentes en un sitio particular, tal como el caso de los agentes de la presente invención. En esta forma de realización, la unidad de dosificación contiene un múltiplo correspondiente de la dosis diaria.

En otras formas de realización, una sola dosis de las composiciones farmacéuticas puede ser de duración prolongada, de manera tal que las dosis subsiguientes se administran a intervalos de no más de 3, 4 ó 5 días, o a intervalos de no más de 1, 2, 3 ó 4 semanas. En algunas formas de realización de la invención, la dosis individual de las composiciones farmacéuticas de la invención se administra una vez por semana. En otras formas de realización de la invención, la dosis individual de las composiciones farmacéuticas de la invención se administra bimestralmente.

El especialista podrá apreciar que existen determinados factores que pueden afectar la dosificación y el tiempo requeridos para tratar efectivamente a un sujeto, incluyendo pero en un sentido no limitativo la severidad de la enfermedad o el trastorno, tratamientos anteriores, el estado de salud general y/o la edad del sujeto, y la presencia de otras enfermedades. Aún más, el tratamiento de un sujeto con una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición puede incluir un tratamiento único o una serie de tratamientos. Se pueden efectuar estimaciones de las dosificaciones efectivas y la vida media *in vivo* para los ARNi individuales comprendidos por la invención usando metodologías convencional o sobre la base de pruebas *in vivo* usando un modelo en animales apropiado, según se describe en otra parte en la presente.

Los avances en la genética de ratones han generado numerosos modelos en ratón para el estudio de diversas enfermedades humanas, tal como un trastorno hepático, que pudieran verse beneficiadas con la reducción en la expresión de Serpina1. Dichos modelos se pueden usar para evaluar el ARNi *in vivo*, así como para determinar la dosis terapéuticamente eficaz. En el arte se conocen numerosos modelos basados en el ratón, entre los que pueden

mencionarse los ratones que comprenden transgenes apropiados para expresar la Serpina1 humana.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden administrar de numerosas maneras dependiendo de si se desea un tratamiento local o sistémico y del área a tratar. La administración puede ser tópica (por ejemplo, mediante un parche transdérmico), pulmonar, por ejemplo, por inhalación o insuflación de polvos o aerosoles, incluyendo con un nebulizador; intratraqueal, intranasal, epidérmica y transdérmica, oral o parenteral. La administración parenteral incluye una administración intravenosa, intraarterial, subcutánea, intraperitoneal intramuscular o por inyección o infusión; subdérmica, por ejemplo, por medio de un dispositivo implantado; o intracraneal, por ejemplo, por administración intraparenquimática, intratecal o intraventricular. El ARNi se puede de una manera tal que permita tratar un tejido particular, tal como el hígado (por ejemplo, los hepatocitos del hígado).

Las composiciones y las formulaciones farmacéuticas para una administración tópica pueden incluir parches transdérmicos, ungüentos, lociones, cremas, geles, gotas, supositorios, rocíos, líquidos y polvos. Puede ser necesario o deseable emplear vehículos farmacéuticos convencionales, bases acuosas, en polvo u oleosas, espesantes y semejantes. También pueden ser útiles los condones y los guantes recubiertos, y semejantes. Las formulaciones tópicas adecuadas incluyen aquellas en donde los ARNi presentados en la invención se encuentran en una mezcla con un agente de administración tópica tales como lípidos, liposomas, ácidos grasos, ésteres de ácidos grasos, esteroides, agentes quelantes y agentes tensioactivos. Se consideran adecuados los lípidos y liposomas neutros (por ejemplo,

dioleoilfosfatidilo DOPE etanolamina, dimiristoilfosfatidilcolina DMPC, diestearoilfosfatidilcolina), negativos (por ejemplo, dimiristoilfosfatidilglicerol DMPG) y catiónicos (por ejemplo, dioleoiltetrametilaminopropilo DOTAP y dioleoilfosfatidiletanolamina DOTMA). Los ARNi presentados en la invención se puede encapsular en liposomas o pueden formar complejos con los mismos, en particular con los liposomas catiónicos. Como alternativa, los ARNi se pueden acomplejar con lípidos, en particular con lípidos catiónicos. Los ácidos grasos y ésteres adecuados incluyen, pero en un sentido no taxativo, ácido araquidónico, ácido oleico, ácido eicosanoico, ácido láurico, ácido caprílico, ácido cáprico, ácido mirístico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido linoleico, ácido linolénico, dicaprato, tricaprato, monooleína, dilaurina, 1-monocaprato de glicerilo, 1-dodecilazaciclohéptan-2-ona, una acilcarnitina, una acilcolina o un C_{1-20} alquil éster (por ejemplo, isopropilmiristato IPM), monoglicérido, diglicérido o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos). Las formulaciones tópicas se describen con detalle en la Patente de los EE.UU. Nº: 6.747.014, que se incorpora en la presente a modo de referencia.

A. Formulaciones de ARNi que comprenden ensamblajes moleculares membranosos

El ARNi de utilidad en las composiciones y los métodos de la invención se puede formular para su administración en un ensamblaje molecular membranoso, por ejemplo, un liposoma o una micela. Según se usa en la presente, el término “liposoma” se refiere a una vesícula compuesta por lípidos anfifílicos dispuestos en por lo menos una bicapa, por ejemplo, una bicapa o una pluralidad de bicapas. Los liposomas incluyen vesículas unilamelares y multilamelares que poseen una membrana formada a partir de un material

lipofílico y un interior acuoso. La porción acuosa contiene a la composición de ARNi. El material lipofílico aísla al interior acuoso de un exterior acuoso, que típicamente no incluye a la composición de ARNi, aunque en algunos ejemplos de hecho puede hacerlo. Los liposomas son de utilidad para la transferencia y administración de ingredientes activos en el sitio de acción. Dado que la membrana liposómica es estructuralmente similar a las membranas biológicas, cuando los liposomas se aplican a un tejido, la bicapa liposómica se funde con la bicapa de las membranas celulares. A medida que avanza la fusión del liposoma y la célula, el contenido acuoso interno que incluye al ARNi es suministrado en la célula, donde el ARNi se puede unir específicamente a un ARN blanco y puede mediar al ARNi. En algunos casos los liposomas también se emplean específicamente, por ejemplo, para dirigir el ARNi hacia tipos celulares particulares.

El liposoma que contiene un agente de ARNi se puede preparar mediante una variedad de métodos. En un ejemplo, el componente lipídico del liposoma se disuelve en un detergente de modo tal que se forman micelas con el componente lipídico. Por ejemplo, el componente lipídico puede ser un lípido catiónico anfipático o un conjugado de lípidos. El detergente puede tener una concentración alta crítica de micelas y puede ser no iónico. Los ejemplos de detergentes incluyen colato, CHAPS, octilglucósido, desoxicolato y lauroil sarcosina. La preparación del agente de ARNi se agrega luego a las micelas que incluyen al componente lipídico. Los grupos catiónicos en el lípido interactúan con el agente de ARNi y se condensan alrededor del agente de ARNi para formar un liposoma. Después de la condensación, se eliminar el detergente, por ejemplo, mediante diálisis, para obtener una preparación

liposómica de un agente de ARNi.

Si fuera necesario se puede agregar un compuesto de vehículo que ayude en la condensación durante la reacción de condensación, por ejemplo, mediante una adición controlada. Por ejemplo, el compuesto de vehículo puede ser un polímero distinto de un ácido nucleico (por ejemplo, espermina o espermidina). También se puede ajustar el pH para favorecer la condensación.

Los métodos para producir vehículos estables para la administración de polinucleótidos, que incorporan un complejo de polinucleótido/lípido catiónico como componentes estructurales del vehículo de administración, se describen además, por ejemplo, en WO 96/37194, cuyos contenidos completos se incorporan en la presente a modo de referencia. La formación de los liposomas también puede incluir uno o más aspectos de los ejemplos de métodos que se describen en Felgner, P. L. *et al., Proc. Natl. Acad. Sci., USA* 8: 7413-7417, 1987; en la Patente de los EE.UU. N°: 4,897,355; en la Patente de los EE.UU. N°: 5,171,678; Bangham, *et al., M. Mol. Biol*. 23: 238, 1965; Olson, *et al., Biochim. Biophys. Acta* 557: 9, 1979; Szoka, *et al., Proc. Natl. Acad. Sci*. 75: 4194, 1978; Mayhew, et al., *Biochim. Biophys. Acta* 775: 169, 1984; Kim, *et al., Biochim. Biophys. Acta* 728: 339, 1983; y Fukunaga, *et al., Endocrinol.,* 115: 757, 1984. Las técnicas usadas comúnmente para preparar agregados de lípido del tamaño apropiado para su uso como vehículos de administración incluyen sonicación y congelamiento-descongelamiento más extrusión (véase, por ejemplo*,* Mayer, *et al., Biochim. Biophys. Acta* 858: 161, 1986). Se puede usar microfluidización cuando se desea obtener agregados consistentemente pequeños (50 a 200 nm) y relativamente uniformes (Mayhew, *et al., Biochim. Biophys. Acta* 775: 169, 1984). Estos métodos se adaptan fácilmente al

empaquetamiento de las preparaciones del agente de ARNi en liposomas.

Los liposomas se dividen en dos grandes clases. Los liposomas catiónicos son liposomas de carga positiva que interactúan con las moléculas de ácidos nucleicos de carga negativa para formar un complejo estable. El complejo de ácido nucleico/liposoma de carga positiva se une a la superficie celular de carga negativa y es internalizado en un endosoma. Debido al pH ácido dentro del endosoma, los liposomas se rompen liberando así su contenido hacia el citoplasma de la célula (Wang *et al*., *Biochem. Biophys. Res., Commun*., 1987, 147, 980-985).

Los liposomas que son sensibles al pH o de carga negativa, en realidad atrapan a los ácidos nucleicos en lugar de formar complejos con ellos. Dado que tanto el ácido nucleico como el lípido son carga similar, se produce una repulsión en lugar de formación de complejos. Sin embargo, parte de los ácidos nucleicos queda atrapada en el interior acuoso de estos liposomas. Los liposomas sensibles al pH se han usado para administrar ácidos nucleicos que codifican al gen de la timidina quinasa en monocapas celulares en cultivo. La expresión del gen exógeno se detectó en las células blanco (Zhou *et al*., *Journal of Controlled Release*, 1992, 19, 269-274).

Un tipo importante de composición liposómica incluye fosfolípidos distintos de la fosfatidilcolina natural. Las composiciones de liposomas neutros, por ejemplo, se pueden formar a partir de dimiristoil fosfatidilcolina (DMPC) o dipalmitoil fosfatidilcolina (DPPC). Las composiciones de liposomas aniónicos generalmente se forman a partir de dimiristoil fosfatidilglicerol, en tanto los liposomas aniónicos fusogénicos se forman primariamente a partir de dioleoil fosfatidiletanolamina (DOPE). Otro tipo de composición liposómica se forma a

partir de fosfatidilcolina (PC) tal como, por ejemplo, PC de soja y PC de huevo. Otro tipo se forma a partir de mezclas de fosfolípido y/o fosfatidilcolina y/o colesterol.

Los ejemplos de otros métodos para introducir liposomas en células *in vitro* e *in vivo* se describen en la Patente de los EE.UU. N°: 5.283.185; la Patente de los EE.UU. N°: 5.171.678; WO 94/00569; WO 93/24640; WO 91/16024; Felgner, *J. Biol. Chem.* 269: 2550, 1994; Nabel, *Proc. Natl. Acad. Sci.* 90: 11307, 1993; Nabel, *Humano Gene Ther.,* 3: 649, 1992; Gershon, *Biochem*., 32: 7143, 1993; y Strauss *EMBO J.,* 11: 417, 1992.

También se han examinado sistemas liposómicos no iónicos para determinar su utilidad en la administración de drogas sobre la piel, en particular sistemas que comprenden un tensioactivo no iónico y colesterol. Las formulaciones liposómicas no iónicas que comprenden Novasome™ I (dilaurato de glicerilo/colesterol/polioxietilen-10-estearil éter) y Novasome™ II (diestearato de glicerilo/colesterol/polioxietilen-10-estearil éter) se usaron para administrar ciclosporina-A en la dermis de la piel de ratón. Los resultados indicaron que dichos sistemas liposómicos no iónicos eran efectivos para facilitar la deposición de la ciclosporina A en las diferentes capas de la piel (Hu *et al., S.T.P. Pharma. Sci*., 1994, 4(6) 466).

Los liposomas también incluyen liposomas “estéricamente estabilizados”, un término que, según se usa en la presente, se refiere a liposomas que comprenden uno o más lípidos especializados que, cuando se incorporan en los liposomas, dan como resultado un aumento de la vida media en circulación con relación a los liposomas que no contienen dichos lípidos especializados. Los ejemplos de liposomas estéricamente estabilizados son

aquellos en los cuales parte de la porción de lípido formadora vesículas del liposoma (A) comprende uno o más glucolípidos, tal como monosialoganglíosido G_{M1}, o (B) se derivatiza con uno o más polímeros hidrofílicos, tal como una porción de polietilenglicol (PEG). Sin considerar ninguna teoría particular, se cree en el arte que, por lo menos para los liposomas estéricamente estabilizados que contienen gangliósidos, esfingomielina o lípidos derivatizados con PEG, la mayor vida media en circulación de estos liposomas estéricamente estabilizados deriva de una menor captación por las células del sistema reticuloendotelial (RES) (Allen *et al*., *FEBS Letters*, 1987, 223, 42; Wu *et al*., *Cancer Research*, 1993, 53, 3765).

En el arte se conocen diversos liposomas que comprenden uno o más glucolípidos. Papahadjopoulos *et al.,* (*Ann. N.Y. Acad. Sci*., 1987, 507, 64) informaron de la capacidad del monosialoganglíosido G_{M1}, sulfato de galactocerebrósido y fosfatidilinositol para mejorar la vida media en sangre de los liposomas. Estos hallazgos fueron abordados por Gabizon *et al.,* (*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*., 1988, 85, 6949). En la Patente de los EE.UU. N°: 4.837.028 y en WO 88/04924, ambas de Allen *et al*., se divulgan liposomas que comprenden (1) esfingomielina y (2) el gangliósido G_{M1} o un éster del sulfato de galactocerebrósido. En la Patente de los EE.UU. N°: 5.543.152 (Webb *et al*.) se divulgan liposomas que comprenden esfingomielina. Los liposomas que comprende 1,2-sn-dimiristoilfosfatidilcolina se divulgan en WO 97/13499 (Lim *et al*).

En una forma de realización, se usan liposomas catiónicos. Los liposomas catiónicos presentan la ventaja de poder fusionarse con la membrana celular. Los liposomas no catiónicos, si bien no se pueden fusionar

tan eficientemente con la membrana plasmática, son captados por los macrófagos *in vivo* y se pueden usar para administrar los agentes de ARNi a los macrófagos.

Otras ventajas de los liposomas incluyen: los liposomas obtenidos de fosfolípidos naturales son biocompatibles y biodegradables; los liposomas pueden incorporar un amplio rango de drogas solubles en agua y lípidos; los liposomas pueden proteger a los agentes de ARNi encapsulados en sus compartimentos internos contra el metabolismo y la degradación (Rosoff, en "*Pharmaceutical Dosage Forms*", Lieberman, Rieger y Banker (Eds.), 1988, volumen 1, página 245). Las consideraciones más importantes en la preparación de formulaciones de liposomas son la carga en la superficie del lípido, el tamaño de la vesícula y el volumen acuoso de los liposomas.

Se puede usar el lípido catiónico sintético de carga positiva, cloruro de N-[1-(2,3-dioleiloxi)propil]-N,N,N-trimetilamonio (DOTMA) para formar liposomas pequeños que interactúan espontáneamente con el ácido nucleico para formar complejos de lípido-ácido nucleico que tienen la capacidad de fusionarse con los lípidos de carga negativa de las membranas celulares de células en cultivo tisular, lo que resulta en la administración del agente de ARNi (véase, por ejemplo, Felgner, P.L. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 8: 7413-7417, 1987 y la Patente de los EE.UU. N°: 4.897.355 por una descripción de DOTMA y su uso con ADN).

Se puede usar un análogo de DOTMA, 1,2-bi(oleoiloxi)-3-(trimetilamonio)propano (DOTAP), en combinación con un fosfolípido para formar vesículas que forman complejos con ADN. El producto Lipofectin™ Bethesda Research Laboratories, Gaithersburg, Md.) es un agente efectivo

para la administración de ácidos nucleicos altamente aniónicos a células vivas de cultivos de tejidos, que comprende liposomas de DOTMA cargados positivamente que interactúan espontáneamente con los polinucleótidos cargados negativamente para formar complejos. Cuando se usan suficientes liposomas de carga positiva, la carga neta sobre los complejos resultantes también es positiva. Los complejos de carga positiva preparados de esta manera se unen espontáneamente a las superficies celulares de carga negativa, se fusionan con la membrana plasmática y suministran eficazmente a los ácidos nucleicos funcionales, por ejemplo, en las células en cultivo tisular. Otro lípido catiónico disponible comercialmente, 1,2-bi(oleoiloxi)-3,3-(trimetilamonio)propano ("DOTAP") (Boehringer Mannheim, Indianápolis, Indiana) difiere de DOTMA en que las porciones oleoílo están unidas por un éster, en lugar de enlaces éter.

Otros compuestos de lípidos catiónicos informados incluyen aquellos que fueron conjugados a una variedad de grupos incluyendo, por ejemplo, carboxiespermina que fue conjugado a uno de dos tipos de lípidos e incluye compuestos tales como 5-carboxiespermilglicina dioctaoleoilamida ("DOGS") (Transfectam™, Promega, Madison, Wisconsin) y dipalmitoilfosfatidiletanolamina 5-carboxiespermil-amida ("DPPES") (véase, por ejemplo, la Patente de los EE.UU. N°: 5.171.678).

Otro lípido catiónico conjugado incluye derivatización del lípido con colesterol ("DC-Chol") que se ha formulado en los liposomas en combinación con DOPE (Véase, Gao, X. y Huang, L., *Biochim. Biophys. Res., Commun*., 179: 280, 1991). Se ha informado que la lipopolilisina, elaborada por conjugación de polilisina con DOPE, es efectiva para la transfección en la

presencia de suero (Zhou, X. et al., *Biochim. Biophys. Acta* 1065: 8, 1991). En determinadas líneas celulares, estos liposomas que contienen lípidos catiónicos conjugados exhiben una menor toxicidad y provee una transfección más eficiente que las composiciones que contienen DOTMA. Otros productos de lípidos catiónicos disponibles comercialmente incluyen DMRIE y DMRIE-HP (Vical, La Jolla, California) y Lipofectamina (DOSPA) (Life Technology, Inc., Gaithersburg, Maryland). Otros lípidos catiónicos adecuados para la administración de oligonucleótidos se describen en WO 98/39359 y WO 96/37194.

Las formulaciones liposómicas son particularmente adecuadas para la administración tópica, ya que los liposomas presentan diversas ventajas ante otras formulaciones. Dichas ventajas incluyen menos efectos secundarios relacionados con una elevada absorción sistémica de la droga administrada, una mayor acumulación de la droga administrada en el blanco deseado y la capacidad para administrar al agente de ARNi en la piel. En algunas implementaciones, los liposomas se usan para administrar al agente de ARNi en células epidérmicas y también para mejorar la penetración del agente de ARNi en los tejidos dérmicos, por ejemplo, en la piel. Por ejemplo, los liposomas se pueden aplicar de manera tópica. Se ha documentado la administración tópica de drogas formuladas como liposomas en la piel (véase, por ejemplo, Weiner *et al., Journal of Drug Targeting,* 1992, vol. 2,405-410 y du Plessis *et al., Antiviral Research*, 18, 1992, 259-265; Mannino, R. J. y Fould-Fogerite, S., *Biotechniques* 6: 682-690, 1988; Itani, T. *et al., Gene* 56: 267-276. 1987; Nicolau, C. *et al., Meth. Enz.* 149: 157-176, 1987; Straubinger, R. M. y Papahadjopoulos, D. *Meth. Enz*. 101: 512-527, 1983; Wang, C. Y. y Huang, L.,

P*roc. Natl. Acad. Sci. USA* 84: 7851-7855, 1987).

También se han examinado sistemas liposómicos no iónicos para determinar su utilidad en la administración de drogas sobre la piel, en particular sistemas que comprenden un tensioactivo no iónico y colesterol. Las formulaciones liposómicas no iónicas que comprenden Novasome I (dilaurato de glicerilo/colesterol/polioxietilen-10-estearil éter) y Novasome II (diestearato de glicerilo/colesterol/polioxietilen-10-estearil éter) se usaron para administrar una droga en la dermis de la piel de ratón. Dichas formulaciones con un agente de ARNi son de utilidad para tratar un trastorno dermatológico.

Los liposomas que incluyen ARNi pueden elaborarse para que sean altamente deformables. Dicha deformabilidad permite a los liposomas penetrar poros que son menores que el radio promedio del liposoma. Por ejemplo, los transfersomas son un tipo de liposoma deformable. Los transferosomas se pueden elaborar por adición de activadores de los bordes de las superficies, habitualmente agentes tensioactivos, a una composición liposómica estándar. Los transferosomas que incluyen un agente de ARNi se pueden administrar, por ejemplo, por vía subcutánea por infección con el fin de suministrar el agente de ARNi en los queratinocitos en la piel. Para poder atravesar la piel intacta de mamífero, las vesículas de lípidos deben pasar por una serie de poros finos, cada uno con un diámetro menor que 50 nm, bajo el efecto de un gradiente transdérmico adecuado. Además, debido a las propiedades del lípido, estos transferosomas se pueden auto-optimizar (adaptándose a la forma de los poros, por ejemplo, en la piel), auto-reparar y con frecuencia pueden alcanzar a sus blancos sin fragmentarse y a menudo se pueden auto-cargar.

Otras formulaciones adecuadas para la presente invención se describen

en las Solicitudes de Patente Provisional de los EE.UU. N°: 61/018.616, presentada el 2 de enero, 2008; 61/018.611, presentada el 2 de enero, 2008; 61/039.748, presentada el 26 de marzo, 2008; 61/047.087, presentada el 22 de abril, 2008 y 61/051.528, presentada el 8 de mayor, 2008. En la Solicitud PCT N°: PCT/US2007/080331, presentada el 3 de octubre, 2007, también se describen formulaciones que se pueden aplicar en la presente invención.

Los transfersomas constituyen aún otro tipo de liposoma, y son agregados de lípidos altamente deformables que son candidatos atractivos como vehículos para la administración de drogas. Los transfersomas se pueden describir como gotas de lípidos que son tan deformables que pueden penetrar fácilmente los poros que son menores que la gota. Los transfersomas son adaptables al entorno en el cual se utilizan, por ejemplo, son auto-optimizantes (se adaptan a la forma de los poros en la piel), auto-reparantes, con frecuencia alcanzan a sus blancos sin fragmentarse y a menudo se pueden auto-cargar. Para elaborar los transfersomas se pueden agregar activadores de los bordes de las superficies, habitualmente agentes tensioactivos, a una composición liposómica estándar. Los transfersomas se han usado para administrar albúmina de suero en la piel. Se ha mostrado que la administración mediada por transfersomas de albúmina de suero es tan efectiva como la inyección subcutánea de una solución que contiene albúmina de suero.

Los agentes tensioactivos son de amplia aplicación en formulaciones tales como emulsiones (incluyendo microemulsiones) y liposomas. La manera más común de clasificar y categorizar las propiedades de los numerosos tipos diferentes de agentes tensioactivos, tanto naturales como sintéticos, comprende emplear el balance hidrófilo/lipófilo (HLB). La naturaleza del grupo

hidrofílico (también conocido como la "cabeza") proporciona el medio de mayor utilidad para clasificar los diferentes agentes tensioactivos usados en las formulaciones (Rieger, en *Pharmaceutical Dosage Forms*, Marcel Dekker, Inc., Nueva York, N.Y., 1988, página 285).

Si la molécula de agente tensioactivo no está ionizada, se clasifica como un agente tensioactivo no iónico. Los agentes tensioactivos no iónicos son de amplia aplicación en los productos farmacéuticos y cosméticos y se pueden utilizar sobre un amplio rango de valores de pH. En general, sus valores de HLB varían en un rango de entre 2 y 18 aproximadamente, dependiendo de su estructura. Los agentes tensioactivos no iónicos incluyen ésteres no iónicos tales como ésteres de etilenglicol, ésteres de propilenglicol, ésteres de glicerilo, ésteres de poliglicerilo, ésteres de sorbitán, ésteres de sacarosa y ésteres etoxilados. Las alcanolamidas y los éteres no iónicos, tales como etoxilatos de alcoholes grasos, alcoholes propoxilados y polímeros de bloques etoxilados/propoxilados, también están incluidos en esta clase. Los agentes tensioactivos de polioxietileno son los miembros más populares de la clase de agentes tensioactivos no iónicos.

Si la molécula de agente tensioactivo tiene carga negativa cuando se disuelve o dispersa en agua, el agente tensioactivo se clasifica como aniónico. Los agentes tensioactivos aniónicos incluyen carboxilatos tales como jabones, lactilatos de acilo, acilamidas de aminoácidos, ésteres de ácido sulfúrico tal como alquilsulfatos y alquilsulfatos etoxilados, sulfonatos tales como sulfonatos de alquilbenceno, isetionatos de acilo, tauratos de acilo y sulfosuccinatos y fosfatos. Los miembros más importantes de la clase de agentes tensioactivos aniónicos son los alquilsulfatos y los jabones.

Si la molécula de agente tensioactivo tiene carga positiva cuando se disuelve o dispersa en agua, el agente tensioactivo se clasifica como catiónico. Los agentes tensioactivos catiónicos incluyen sales de amonio cuaternario y aminas etoxiladas. Las sales de amonio cuaternario son los miembros más usados de esta clase.

Si la molécula de agente tensioactivo tienen la capacidad para llevar una positiva o una carga negativa, el agente tensioactivo se clasifica como anfotérico. Los agentes tensioactivos anfotéricos incluyen derivados de ácido acrílico, alquilamidas sustituidas, N-alquilbetaínas y fosfátidos.

Se ha revisado el uso de agentes tensioactivos en fármacos, formulaciones y en emulsiones (Rieger, en *Pharmaceutical Dosage Forms*, Marcel Dekker, Inc., Nueva York, N.Y., 1988, página 285).

El ARNi para su uso en los métodos de la invención también se puede proveer como formulaciones micelares. Las “micelas” se definen en la presente como un tipo particular de ensamblaje molecular en el cual se disponen moléculas anfipáticas en una estructura esférica de manera tal que todas las porciones hidrofóbicas de las moléculas están dirigidas hacia dentro, dejando las porciones hidrofílicas en contacto con la fase acuosa circundante. Si el entorno es hidrofóbico hay una disposición inversa.

Una formulación micelar mixta adecuada para su administración a través de las membranas transdérmicas se pueden preparar mezclando una solución acuosa de la composición de ARNsi, un C_8 a C_{22} alquilsulfato de un metal alcalino y un compuesto formador de micelas. Los ejemplos de compuestos formadores de micelas incluyen lecitina, ácido hialurónico, sales farmacéuticamente aceptables del ácido hialurónico, ácido glicólico, ácido

láctico, extracto de manzanilla, extracto de pepino, ácido oleico, ácido linoleico, ácido linolénico, monooleína, monooleatos, monolauratos, aceite de borraja, aceite de prímula, mentol, trihidroxi oxo colanil glicina y sales farmacéuticamente aceptables de la misma, glicerina, poliglicerina, lisina, polilisina, trioleína, polioxietilen éteres y análogos de los mismos, polidecanol alquil éteres y análogos de los mismos, quenodesoxicolato, desoxicolato y mezclas de los mismos. Los compuestos formadores de micelas se pueden agregar al mismo tiempo o después de la adición del alquilsulfato de metal alcalino. Las micelas mixtas se formarán con sustancialmente cualquier tipo de mezclado de los ingredientes pero un mezclado vigoroso proporcionará micelas de menor tamaño.

En un método, se prepara una primera composición micelar que contiene a la composición de ARNsi y por lo menos al alquilsulfato de un metal alcalino. La primera composición micelar se mezcla luego con por lo menos tres compuestos formadores de micelas para formar una composición micelar mixta. En otro método, la composición micelar se prepara mezclando la composición de ARNsi, el alquilsulfato de metal alcalino y por lo menos uno de los compuestos formadores de micelas, seguido por adición de los compuestos formadores de micelas remanentes, bajo mezclado vigoroso.

Se puede agregar fenol y/o m-cresol a la composición micelar mixta para estabilizar a la formulación y protegerla contra el crecimiento bacteriano. Como alternativa, se puede agregar fenol y/o m-cresol con los ingredientes formadores de micelas. También se puede agregar un agente isotónico, tal como glicerina, después de la formación de la composición micelar mixta.

Para la administración de la formulación micelar como un aerosol, la

formulación se puede introducir en un recipiente de aerosol y luego se carga el recipiente con un propelente. El propelente, que se encuentra bajo presión, se encuentra en forma líquida en el recipiente. Las relaciones de los ingredientes se ajustan de manera tal que las fases acuoso y de propelente se convierten en uno, es decir, hay una fase. Si hay dos fases, es necesario agitar el recipiente antes de administrar una porción del contenido, por ejemplo, mediante una válvula dosificadora. La dosis administrada del agente farmacéutico es impulsada con la válvula dosificadora como un rocío fino.

Los propelentes pueden incluir clorofluorocarburos que contienen hidrógeno, fluorocarburos que contienen hidrógeno, dimetil éter y dietil éter. En determinadas formas de realización, se puede usar HFA 134a (1,1,1,2-tetrafluoroetano).

Las concentraciones específicas de los ingredientes esenciales se pueden determinar mediante una experimentación relativamente sencilla. Para la absorción por las cavidades orales, a menudo resulta deseable aumentar, por ejemplo, por lo menos dos o tres veces, la dosificación mediante inyección o administración por el tracto gastrointestinal.

B. *Partículas de lípidos*

Los agentes de ARNi de acuerdo con la invención, por ejemplo un ARNcd, se pueden encapsular por completo en una formulación lipídica, por ejemplo, en una LNP o en otra partícula compuesta por lípidos y ácidos nucleicos.

Según se emplea en la presente, el término “LNP” hace referencia a una partícula estable que comprende lípidos y ácidos nucleicos. En particular, las LNP comprenden un lípido catiónico, un lípido no catiónico y un lípido útil para

inhibir la agregación de las partículas (por ejemplo, un conjugado de PEG y un lípido). Las LNP son extremadamente útiles para las aplicaciones sistémicas, ya que se caracterizan por una vida media considerablemente prolongada después de una inyección intravenosa y pueden acumularse en sitios distantes (por ejemplo, en sitios físicamente apartados del sitio donde efectúa la administración). Las LNP abarcan las pSPLP, que comprenden un complejo formado por un agente de condensación y un ácido nucleico, según se divulga en la Publicación PCT Nº WO 00/03683.Las partículas de acuerdo con la presente invención suelen presentar un diámetro medio de entre aproximadamente 50 nm y aproximadamente 150 nm, típicamente de entre aproximadamente 60 nm y aproximadamente 130 nm, más típicamente de entre aproximadamente 70 nm y aproximadamente 110 nm y aun más típicamente de entre aproximadamente 70 nm y aproximadamente 90 nm, y carecen sustancialmente de toxicidad. Además, los ácidos nucleicos, cuando están presentes en las partículas de ácido nucleico-lípidos de la presente invención, son resistentes en solución acuosa a la degradación con una nucleasa. Las partículas de ácido nucleico-lípido y su método de preparación se divulgan, por ejemplo, en la Patente de los EE.UU. N°: 5.976.567; 5.981.501; 6.534.484; 6.586.410; 6.815.432; la publicación de Patente de los EE.UU. N°: 2010/0324120 y la publicación PCT N°: WO 96/40964.

En una forma de realización, la relación de lípido a droga (relación masa/masa) (por ejemplo, la relación de lípido a ARNcd) se encuentra en el rango de entre aproximadamente 1:1 y aproximadamente 50:1, entre aproximadamente 1:1 y aproximadamente 25:1, entre aproximadamente 3:1 y aproximadamente 15:1, entre aproximadamente 4:1 y aproximadamente 10:1,

entre aproximadamente 5:1 y aproximadamente 9:1 o entre aproximadamente 6:1 y aproximadamente 9:1. Los rangos intermedios de los rangos indicados previamente también se contemplan como parte de esta invención.

El lípido catiónico puede ser, por ejemplo, cloruro de N,N-dioleil-N,N-dimetilamonio (DODAC), bromuro de N,N-diestearil-N,N-dimetilamonio (DDAB), cloruro de N-(1-(2,3-dioleoiloxi)propil)-N,N,N-trimetilamonio (DOTAP), cloruro de N-(1-(2,3-dioleiloxi)propil)-N,N,N-trimetilamonio (DOTMA), N,N-dimetil-2,3-dioleiloxi)propilamina (DODMA), 1,2-dilinoleiloxi-N,N-dimetilaminopropano (DLinDMA), 1,2-dilinoleniloxi-N,N-dimetilaminopropano (DLenDMA), 1,2-dilinoleilcarbamoiloxi-3-dimetilaminopropano (DLin-C-DAP), 1,2-dilinoleiloxi-3-(dimetilamino)acetoxipropano (DLin-DAC), 1,2-dilinoleiloxi-3-morfolinpropano (DLin-MA), 1,2-dilinoleoil-3-dimetilaminopropano (DLinDAP), 1,2-dilinoleiltio-3-dimetilaminopropano (DLin-S-DMA), 1-linoleoil-2-linoleiloxi-3-dimetilaminopropano (DLin-2-DMAP), sal de cloruro de 1,2-dilinoleiloxi-3-trimetilaminopropano (DLin-TMA.Cl), sal de cloruro de 1,2-dilinoleoil-3-trimetilaminopropano (DLin-TAP.Cl), 1,2-dilinoleiloxi-3-(N-metilpiperazin)propano (DLin-MPZ) o 3-(N,N-dilinoleilamino)-1,2-propandiol (DLinAP), 3-(N,N-dioleilamino)-1,2-propandiol (DOAP), 1,2-dilinoleiloxo-3-(2-N,N-dimetilamino)etoxipropano (DLin-EG-DMA), 1,2-dilinoleniloxi-N,N-dimetilaminopropano (DLinDMA), 2,2-dilinoleil-4-dimetilaminometil-[1,3]-dioxolano (DLin-K-DMA) o análogos de los mismos, (3aR,5s,6aS)-N,N-dimetil-2,2-di((9Z,12Z)-octadeca-9,12-dienil)tetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-5-amina (ALN100), 4-(dimetilamino)butanoato de (6Z,9Z,28Z,31Z)-heptatriaconta-6,9,28,31-tetraen-19-ilo (MC3), 1,1'-(2-(4-(2-((2-(bi(2-hidroxidodecil)amino)etil)(2-hidroxidodecil)amino)etil)piperazin-1-

il)etilazandiil)didodecan-2-ol (Tech G1) o una mezcla de los mismos. El lípido catiónico puede comprender entre aproximadamente 20% mol y aproximadamente 50% mol o aproximadamente 40% mol de los lípidos totales presentes en la partícula.

En otra forma de realización, se puede usar el compuesto 2,2-dilinoleil-4-dimetilaminoetil-[1,3]-dioxolano para preparar nanopartículas de lípido-ARNsi. La síntesis de 2,2-dilinoleil-4-dimetilaminoetil-[1,3]-dioxolano se describe en la Solicitud de Patente Provisional de los EE.UU. N°: 61/107.998 presentada el 23 de octubre, 2008, que se incorpora en la presente a modo de referencia.

En una forma de realización, la partícula de lípido-ARNsi incluye un 40% de 2,2-dilinoleil-4-dimetilaminoetil-[1,3]-dioxolano : 10% de DSPC : 40% de colesterol : 10% de PEG-C-DOMG (por ciento molar) con un tamaño de partícula de 63,0 ± 20 nm y una relación de ARNsi/lípido de 0,027.

El lípido ionizable/no catiónico puede ser un lípido aniónico o un lípido neutro incluyendo, pero en un sentido no limitativo, diestearoilfosfatidilcolina (DSPC), dioleoilfosfatidilcolina (DOPC), dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC), dioleoilfosfatidilglicerol (DOPG), dipalmitoilfosfatidilglicerol (DPPG), dioleoil-fosfatidiletanolamina (DOPE), palmitoiloleoilfosfatidilcolina (POPC), palmitoiloleoilfosfatidiletanolamina (POPE), 4-(N-maleimidometil)-ciclohexan-1-carboxilato de dioleoil-fosfatidiletanolamina (DOPE-mal), dipalmitoil fosfatidil etanolamina (DPPE), dimiristoilfosfoetanolamina (DMPE), diestearoil-fosfatidil-etanolamina (DSPE), 16-O-monometil PE, 16-O-dimetil PE, 18-1-trans PE, 1-estearoil-2-oleoil-fosfatidiletanolamina (SOPE), colesterol o una mezcla de los mismos. El lípido no catiónico puede constituir entre aproximadamente 5% mol y aproximadamente 90% mol, aproximadamente 10% mol o aproximadamente

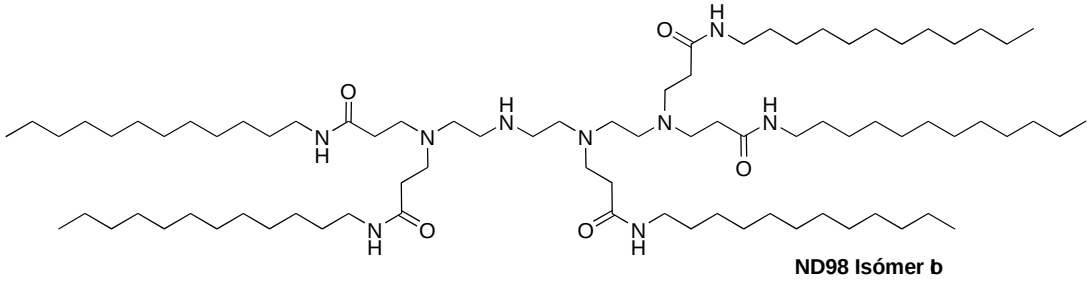
58% mol si se incluye colesterol, de los lípidos totales presentes en la partícula.

El lípido conjugado que inhibe la agregación de partículas puede ser, por ejemplo, un polietilenglicol (PEG)-lípido incluyendo, en un sentido no taxativo, un PEG-diacilglicerol (DAG), un PEG-dialquiloxipropilo (DAA), un PEG-fosfolípido, una PEG-ceramida (Cer) o una mezcla de los mismos. El conjugado de PEG-DAA puede ser, por ejemplo, un PEG-dilauriloxipropilo (Ci_2), un PEG-dimiristiloxipropilo (Ci_4), un PEG-dipalmitiloxipropilo (Ci_6) o un PEG-diestheariloxipropilo ($C]_8$). El lípido conjugado que previene la agregación de partículas puede constituir entre 0% mol y aproximadamente 20% mol o aproximadamente un 2% mol de los lípidos totales presentes en la partícula.

En algunas formas de realización, la partícula de ácido nucleico-lípido incluye además colesterol, por ejemplo, a entre aproximadamente 10% mol y aproximadamente 60% mol o aproximadamente un 48% mol de los lípidos totales presentes en la partícula.

En una forma de realización, se puede usar el lipoide ND98·4HCl (PM 1487) (véase la Solicitud de Patente de los EE.UU. N°: 12/056.230, presentada el 26/3/2008, que se incorpora en la presente a modo de referencia), colesterol (Sigma-Aldrich) y PEG-ceramida C16 (Avanti Polar Lipids) para preparar las nanopartículas de lípido-ARNcd (es decir, partículas LNP01). Las soluciones madre de cada uno en etanol se pueden preparar de la siguiente manera: ND98, 133 mg/ml; colesterol, 25 mg/ml, PEG-ceramida C16, 100 mg/ml. Las soluciones madre de ND98, colesterol y PEG-ceramida C16 se pueden combinar luego, por ejemplo, a una relación molar de 42:48:10. La solución de lípido combinada se puede mezclar con el ARNcd acuoso (por ejemplo, en acetato de sodio a pH 5) de modo tal que la concentración final de etanol es de

aproximadamente un 35-45% y la concentración final de acetato de sodio es de aproximadamente 100-300 mM. Las nanopartículas de lípido-ARNcd típicamente se forman espontáneamente con el mezclado. Según la distribución de tamaño de partículas deseada, la mezcla de nanopartículas resultante se puede extrudir a través de una membrana de policarbonato (por ejemplo, un valor de corte de 100 nm) usando, por ejemplo, la extrusora de tipo termobarril, tal como Lipex Extruder (Northern Lipids, Inc). En algunos casos, se puede omitir el paso de extrusión. La eliminación de etanol y el intercambio simultáneo de solución amortiguadora se puede llevar a cabo, por ejemplo, mediante diálisis o filtración de flujo tangencial. La solución amortiguadora se puede intercambiar, por ejemplo, por amortiguadora salina fosfato (PBS) a pH 7 aproximadamente, por ejemplo, a pH 6,9 aproximadamente, a pH 7,0 aproximadamente, a pH 7,1 aproximadamente, a pH 7,2 aproximadamente, a pH 7,3 aproximadamente o a pH 7,4 aproximadamente.



Fórmula 1

Las formulaciones de LNP01 se describen, por ejemplo, en la publicación de Solicitud Internacional N°: WO 2008/042973, que se incorpora en la presente a modo de referencia.

En la Tabla A se describen ejemplos adicionales de formulaciones de lípido-ARNcd.

Tabla A.

	Lípido ionizable/catiónico	**lípido catiónico/lípido no catiónico/colesterol/conjugado PEG-lípido Relación de lípido:ARNsi**
LNP-1	1,2-dilinoleniloxi-N,N-dimetilaminopropano (DLinDMA)	DLinDMA/DPPC/Colesterol/PEG-cDMA (57,1/7,1/34,4/1,4) lípido:ARNsi ~ 7:1
2-XTC	2,2-dilinoleil-4-dimetilaminoetil-[1,3]-dioxolano (XTC)	XTC/DPPC/Colesterol/PEG-cDMA 57,1/7,1/34,4/1,4 lípido:ARNsi ~ 7:1
LNP05	2,2-dilinoleil-4-dimetilaminoetil-[1,3]-dioxolano (XTC)	XTC/DSPC/Colesterol/PEG-DMG 57,5/7,5/31,5/3,5 lípido:ARNsi ~ 6:1
LNP06	2,2-dilinoleil-4-dimetilaminoetil-[1,3]-dioxolano (XTC)	XTC/DSPC/Colesterol/PEG-DMG 57,5/7,5/31,5/3,5 lípido:ARNsi ~ 11:1
LNP07	2,2-dilinoleil-4-dimetilaminoetil-[1,3]-dioxolano (XTC)	XTC/DSPC/Colesterol/PEG-DMG 60/7,5/31/1,5, lípido:ARNsi ~ 6:1
LNP08	2,2-dilinoleil-4-dimetilaminoetil-[1,3]-dioxolano (XTC)	XTC/DSPC/Colesterol/PEG-DMG 60/7,5/31/1,5, lípido:ARNsi ~ 11:1
LNP09	2,2-dilinoleil-4-	XTC/DSPC/Colesterol/PEG-DMG

	dimetilaminoetil-[1,3]-dioxolano (XTC)	50/10/38,5/1,5 Lípido:ARNsi 10:1
LNP10	(3aR,5s,6aS)-N,N-dimetil-2,2-di((9Z,12Z)-octadeca-9,12-dienil)tetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-5-amina (ALN100)	ALN100/DSPC/Colesterol/PEG-DMG 50/10/38,5/1,5 Lípido:ARNsi 10:1
LNP11	4-(dimetilamino)butanoato de (6Z,9Z,28Z,31Z)-heptatriaconta-6,9,28,31-tetraen-19-ilo (MC3)	MC-3/DSPC/Colesterol/PEG-DMG 50/10/38,5/1,5 Lípido:ARNsi 10:1
LNP12	1,1'-(2-(4-(2-((2-(bi(2-hidroxidodecil)amino)etil)(2-hidroxidodecil)amino)etil)piperazin-1-il)etilazandiil)didodecan-2-ol (Tech G1)	Tech G1/DSPC/Colesterol/PEG-DMG 50/10/38,5/1,5 Lípido:ARNsi 10:1
LNP13	XTC	XTC/DSPC/Col/PEG-DMG 50/10/38,5/1,5 Lípido:ARNsi: 33:1
LNP14	MC3	MC3/DSPC/Col/PEG-DMG 40/15/40/5 Lípido:ARNsi: 11:1
LNP15	MC3	MC3/DSPC/Col/PEG-DSG/GalNAc-PEG-DSG

		50/10/35/4,5/0,5 Lípido:ARNsi: 11:1
LNP16	MC3	MC3/DSPC/Col/PEG-DMG 50/10/38,5/1,5 Lípido:ARNsi: 7:1
LNP17	MC3	MC3/DSPC/Col/PEG-DSG 50/10/38,5/1,5 Lípido:ARNsi: 10:1
LNP18	MC3	MC3/DSPC/Col/PEG-DMG 50/10/38,5/1,5 Lípido:ARNsi: 12:1
LNP19	MC3	MC3/DSPC/Col/PEG-DMG 50/10/35/5 Lípido:ARNsi: 8:1
LNP20	MC3	MC3/DSPC/Col/PEG-DPG 50/10/38,5/1,5 Lípido:ARNsi: 10:1
LNP21	C12-200	C12-200/DSPC/Col/PEG-DSG 50/10/38,5/1,5 Lípido:ARNsi: 7:1
LNP22	XTC	XTC/DSPC/Col/PEG-DSG 50/10/38,5/1,5 Lípido:ARNsi: 10:1

DSPC: diestearoilfosfatidilcolina

DPPC: dipalmitoilfosfatidilcolina

PEG-DMG: PEG-didimiristoilglicerol (C14-PEG o PEG-C14) (PEG con un peso molecular promedio de 2000)

PEG-DSG: PEG-diestirilglicerol (C18-PEG o PEG-C18) (PEG con un peso molecular promedio de 2000)

PEG-cDMA: PEG-carbamoil-1,2-dimiristiloxipropilamina (PEG con un peso molecular promedio de 2000)

Las formulaciones que comprenden LNP (1,2-dilinoleniloxi-N,N-dimetilaminopropano (DLinDMA)) se describen en la publicación Internacional N°: WO2009/127060, presentada el 15 de abril, 2009, que se incorpora en la presente a modo de referencia.

Las formulaciones que comprenden XTC se describen, por ejemplo, en la Patente Provisional de los EE.UU. N° Acta: 61/148,366, presentada el 29 de enero, 2009; la Patente Provisional de los EE.UU. N° Acta: 61/156.851, presentada el 2 de marzo, 2009; la Patente Provisional de los EE.UU. N° Acta: presentada el 10 de junio, 2009; Patente Provisional de los EE.UU. N° Acta: 61/228.373, presentada el 24 de julio, 2009; la Patente Provisional de los EE.UU. N° Acta: 61/239.686, presentada el 3 de septiembre, 2009, y la Solicitud Internacional N°: PCT/US2010/022614, presentada el 29 de enero, 2010, que se incorpora en la presente a modo de referencia.

Las formulaciones que comprenden MC3 se describen, por ejemplo, en la publicación de Patente de los EE.UU. N°: 2010/0324120, presentada el 10 de junio, 2010, cuyos contenidos completos se incorporan en la presente a modo de referencia.

Las formulaciones que comprenden ALNY-100 se describen, por ejemplo, en la Solicitud de Patente Internacional N°: PCT/US09/63933,

presentada el 10 de noviembre, 2009, que se incorpora en la presente a modo de referencia.

Las formulaciones que comprenden C12-200 se describen en la Patente Provisional de los EE.UU. N° Acta: 61/175.770, presentada el 5 de mayo, 2009, y la Solicitud Internacional N°: PCT/US10/33777, presentada el 5 de mayo, 2010, que se incorpora en la presente a modo de referencia.

Síntesis de lípidos ionizables/catiónicos

Cualquiera de los compuestos, por ejemplo, lípidos catiónicos y semejantes, usado en las partículas de ácido nucleico-lípido de la invención se pueden preparar mediante técnicas de síntesis orgánica conocidas, incluyendo los métodos descritos con mayor detalle en los Ejemplos. Todos los sustituyentes son como se definen a continuación a menos que se indique de otra manera.

“Alquilo” se refiere a un hidrocarburo alifático saturado, de hebra lineal o ramificada, no cíclico o cíclico, que contiene entre 1 y 24 átomos de carbono. Los alquilos de hebra lineal saturados representativos incluyen metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo, n-hexilo, y semejantes; en tanto los alquilos ramificados saturados incluyen isopropilo, sec-butilo, isobutilo, ter-butilo, isopentilo y semejantes. Los alquilos cíclicos saturados representativos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y semejantes; en tanto los alquilos cíclicos insaturados incluyen ciclopentenilo y ciclohexenilo, arilos y semejantes.

“Alquenilo” se refiere a un alquilo, definido previamente, que contiene por lo menos un enlace doble entre átomos de carbono adyacentes. Los alquenilos incluyen ambos isómeros cis y trans. Los alquenilos de hebra lineal

y ramificada representativos incluyen etilenilo, propilenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, isobutilenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-metil-1-butenilo, 2-metil-2-butenilo, 2,3-dimetil-2-butenilo y semejantes.

“Alquinilo” se refiere a cualquier alquilo o alquenilo, definidos previamente, que además contienen por lo menos un enlace triple entre carbonos adyacentes. Los alquinilos de hebra lineal y ramificada representativo incluyen acetilenilo, propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 1-pentinilo, 2-pentinilo, 3-metil-1 butinilo y semejantes.

“Acilo” se refiere a cualquier alquilo, alquenilo o alquinilo en donde el carbono en el punto de unión está sustituido con un grupo oxo, como se definirá a continuación. Por ejemplo, los compuestos -C(=O)alquilo, -C(=O)alquenilo y -C(=O)alquinilo son grupos acilo.

Un “heterociclo” se refiere a anillos monocíclicos de 5 a 7 miembros o anillos heterocíclicos bicíclicos de 7 a 10 miembros, saturados, insaturados o aromáticos, y que contienen 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de manera independiente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y en donde los heteroátomos de nitrógeno y azufre se pueden oxidar opcionalmente, y el heteroátomo de nitrógeno opcionalmente se puede cuaternizar, incluyendo anillos bicíclicos en los cuales cualquiera de los heterociclos anteriores están fusionados a un anillo benceno. El heterociclo se puede unir a través de cualquier heteroátomo o átomo de carbono. Los heterociclos incluyen heteroarilos como se define a continuación. Los heterociclos incluyen morfolinilo, pirrolidinonilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, hidantoinilo, valerolactamilo, oxiranilo, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, tetrahidropiridinilo, tetrahidropirimidinilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiopiranilo, tetrahidropirimidinilo, tetrahidrotiofenilo,

tetrahidrotiopiranilo y semejantes.

Los términos “alquilo opcionalmente sustituido”, “alquenilo opcionalmente sustituido”, “alquinilo opcionalmente sustituido”, “acilo opcionalmente sustituido” y “heterociclo opcionalmente sustituido” significa que, cuando están sustituidos, por lo menos un átomo de hidrógeno fue reemplazado por un sustituyente. En el caso de un sustituyente oxo (=O), se reemplazan dos átomos de hidrógeno. En este sentido, los sustituyentes incluyen oxo, halógeno, heterociclo, -CN, -ORx, -NRxRy, -NRxC(=O)Ry, -NRxSO2Ry, -C(=O)Rx, -C(=O)ORx, -C(=O)NRxRy, –SOnRx y -SOnNRxRy, en donde n es 0, 1 ó 2, Rx y Ry son iguales o diferentes y de manera independiente son hidrógeno, alquilo o heterociclo, y cada uno de dichos sustituyentes de alquilo y heterociclo pueden estar sustituidos además con uno o más entre oxo, halógeno, -OH, -CN, alquilo, -ORx, heterociclo, -NRxRy, -NRxC(=O)Ry, -NRxSO2Ry, -C(=O)Rx, -C(=O)ORx, -C(=O)NRxRy, -SOnRx y -SOnNRxRy.

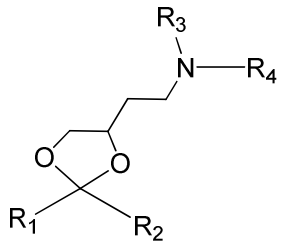
Un "halógeno" representa flúor, cloro, bromo o iodo.

En algunas formas de realización, en los métodos de la invención puede ser necesario emplear grupos protectores. La metodología de los grupos protectores es bien conocida por los especialistas en el arte (véase, por ejemplo, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Green, T.W. *et al.*, Wiley-Interscience, Ciudad de Nueva York, 1999). Brevemente, los grupos protectores son, en el contexto de esta invención, cualquier grupo que reduce o elimina la reactividad indeseada de un grupo funcional. Se puede agregar un grupo protector a un grupo funcional para enmascarar su reactividad durante determinadas reacciones y luego removerlo para revelar el grupo funcional

original. En algunas formas de realización, se usa un “grupo protector de alcohol”. Un “grupo protector de alcohol” es cualquier grupo que disminuye o elimina la reactividad indeseada de un grupo funcional de alcohol. Los grupos protectores se pueden agregar y eliminar usando técnicas bien conocidas en el arte.

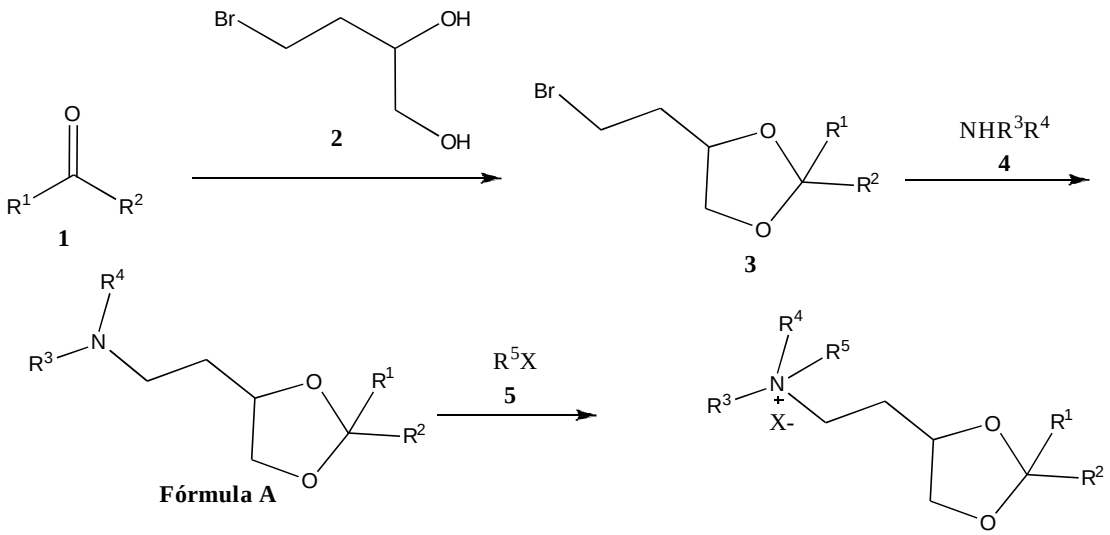
Síntesis de la Fórmula A

En algunas formas de realización, las partículas de ácido nucleico-lípido de la invención se formulan usando un lípido catiónico de la fórmula A:



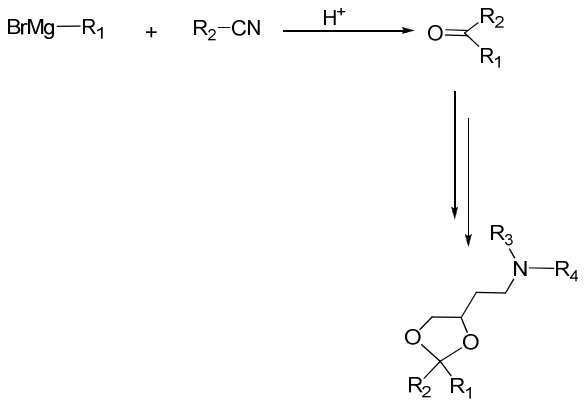
donde cada R1 y R2 son, de manera independiente, alquilo, alquenilo o alquinilo, puede estar opcionalmente sustituido, y R3 y R4 son, de manera independiente, alquilo inferior o R3 y R4 se pueden tomar juntos para formar un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido. En algunas formas de realización, el lípido catiónico es XTC (2,2-dilinoleil-4-dimetilaminoetil-[1,3]-dioxolano). En general, el lípido de la fórmula A anterior se puede elaborar según los siguientes Esquemas de Reacción 1 ó 2, en donde todos los sustituyentes son como se definieron previamente a menos que se indique de otra manera.

Esquema 1



El lípido A, donde cada R1 y R2 son, de manera independiente, alquilo, alquenilo o alquinilo, puede estar opcionalmente sustituido, y R3 y R4 son, de manera independiente, alquilo inferior o R3 y R4 se pueden tomar juntos para formar un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido, se puede preparar de acuerdo con el Esquema 1. La cetona 1 y el bromuro 2 se pueden obtener comercialmente o preparar de acuerdo con métodos conocidos por los especialistas en el arte. La reacción de 1 y 2 permite obtener el cetal 3.El tratamiento del cetal 3 con la amina 4 permite obtener lípidos de la fórmula A. Los lípidos de la fórmula A se pueden convertir en la correspondiente sal de amonio con una sal orgánica de la fórmula 5, donde X es un contraión aniónico seleccionado entre halógeno, hidróxido, fosfato, sulfato o semejantes.

Esquema 2



Como alternativa, el material de partida, la cetona 1, se puede preparar de acuerdo con el Esquema 2. El reactivo de Grignard 6 y el cianuro 7 pueden adquirirse en el ámbito comercial o se pueden elaborar de acuerdo con métodos conocidos por los especialistas en el arte. La reacción entre 6 y 7 da como resultado la cetona 1. La conversión de la cetona 1 en el lípido de fórmula A correspondiente se realiza como se describió en el esquema 1.

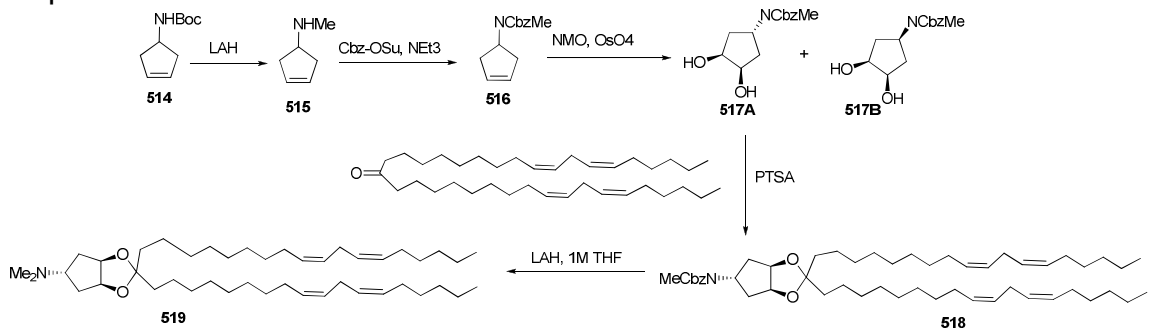
Síntesis de MC3

La preparación de DLin-M-C3-DMA (es decir, 4-(dimetilamino)butanoato de (6Z,9Z,28Z,31Z)-heptatriaconta-6,9,28,31-tetraen-19-ilo) se describe a continuación. Se agitó una solución de (6Z,9Z,28Z,31Z)-heptatriaconta-6,9,28,31-tetraen-19-ol (0,53 g), clorhidrato del ácido 4-N,N-dimetilaminobutírico (0,51 g), 4-N,N-dimetilaminopiridina (0,61g) y clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0,53 g) en diclorometano (5 ml) a temperatura ambiente durante la noche. La solución se lavó con ácido clorhídrico diluido seguido por bicarbonato de sodio acuoso diluido. Las fracciones orgánicas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y el solvente se eliminó con un Rotovap. El residuo se pasó por una columna de gel de sílica (20 g) usando un gradiente de elución de 1-5% de metanol/diclorometano. Se combinaron las fracciones que contienen al

producto purificado y se removió el solvente, obteniéndose un aceite incoloro (0,54 g).

Síntesis de ALNY-100

La síntesis del cetal 519 [ALNY-100] se realizó usando el siguiente esquema 3:



Síntesis de 515

A una suspensión agitada de LiAlH4 (3,74 g, 0,09852 mol) en 200 ml de THF anhidro en un balón de dos bocas (1 l) se agregó lentamente una solución de 514 (10 g, 0,04926 mol) en 70 ml de THF a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. Una vez completada la adición, la mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y luego se calentó a reflujo durante 4 hs. El progreso de la reacción se monitoreó por TLC. Después de completar la reacción (determinado por TLC), la mezcla se enfrió a 0 °C y se detuvo con la adición cuidadosa de una solución saturada de Na_2SO_4. La mezcla de reacción se agitó durante 4 hs a temperatura ambiente y se filtró. El residuo se lavó bien con THF. El filtrado y los lavados se mezclaron y diluyeron con 400 ml de dioxano y 26 ml de HCl conc. y se mezclaron durante 20 minutos a temperatura ambiente. Los volátiles se separaron bajo vacío para obtener la sal clorhidrato de 515 como un sólido blanco. Rendimiento: 7,12 g, 1H-NMR (DMSO, 400 MHz): δ= 9,34 (amplio, 2H), 5,68 (s, 2H), 3,74 (m, 1H), 2,66-2,60 (m, 2H), 2,50-

2,45 (m, 5H).

Síntesis de 516

A una solución agitada del compuesto 515 en 100 ml de DCM seco en un balón de dos bocas de 250 ml, se agregó NEt3 (37,2 ml, 0,2669 mol) y se enfrió a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno. Después de una adición lenta de N-(benciloxi-carboniloxi)-succinimida (20 g, 0,08007 mol) en 50 ml de DCM seco, se dejó que la mezcla de reacción alcanzara temperatura ambiente. Una vez completada la reacción (2-3 hs por TLC), la mezcla se lavó sucesivamente con una solución de HCl 1N (1 x 100 ml) y una solución saturada de $NaHCO_3$ (1 x 50 ml). La capa orgánica se lavó luego sobre Na_2SO_4 anhidro y el solvente se evaporó para dar el material crudo que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 516 como una masa pegajosa. Rendimiento: 11 g (89%). 1H-NMR (CDCl3, 400 MHz): δ = 7,36-7,27 (m, 5H), 5,69 (s, 2H), 5,12 (s, 2H), 4,96 (br., 1H) 2,74 (s, 3H), 2,60 (m, 2H), 2,30-2,25 (m, 2H). LC-MS [M+H] -232,3 (96,94%).

Síntesis de 517A y 517B

El ciclopenteno 516 (5 g, 0,02164 mol) se disolvió en una solución de 220 ml de acetona y agua (10:1) en un balón de una sola boca de 500 ml y se agregó morfolin-N-óxido de N-metilo (7,6 g, 0,06492 mol) seguido por 4,2 ml de una solución al 7,6% de OsO_4 (0,275 g, 0,00108 mol) en ter-butanol a temperatura ambiente. Una vez completada la reacción (~ 3 hs), la mezcla se detuvo con la adición de Na_2SO_3 sólido y la mezcla resultante se agitó durante 1,5 hs a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (300 ml) y se lavó con agua (2 x 100 ml) seguido por una solución saturada de $NaHCO_3$ (1 x 50 ml), agua (1 x 30 ml) y finalmente con salina (1 x 50 ml). La

fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y el solvente se eliminó bajo vacío. La purificación por cromatográfica en columna de gel de sílice del material crudo permitió obtener una mezcla de diastereómeros, que se separó por HPLC preparativa. Rendimiento: - 6 g crudo

Pico-1 (sólido blanco), 5,13 g (96%). 1H-NMR (DMSO, 400 MHz): δ = 7,39-7,31 (m, 5H), 5,04 (s, 2H), 4,78-4,73 (m, 1H), 4,48-4,47 (d, 2H), 3,94-3,93 (m, 2H), 2,71 (s, 3H), 1,72-1,67 (m, 4H). LC-MS - [M+H] -266,3, [M+NH4 +] -283,5 presente, HPLC -97,86%. La estereoquímica se confirmó por rayos X.

Síntesis de 518

El uso de un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del compuesto 505, permitió obtener el compuesto 518 (1,2 g, 41%) como un aceite incoloro. 1H-NMR (CDCl3, 400 MHz): δ = 7,35-7,33 (m, 4H), 7,30-7,27 (m, 1H), 5,37-5,27 (m, 8H), 5,12 (s, 2H), 4,75 (m,1H), 4,58-4,57 (m,2H), 2,78-2,74 (m,7H), 2,06-2,00 (m,8H), 1,96-1,91 (m, 2H), 1,62 (m, 4H), 1,48 (m, 2H), 1,37-1,25 (br m, 36H), 0,87 (m, 6H). HPLC -98,65%.

Procedimiento general para la síntesis del compuesto 519

Se agregó por gotas una solución del compuesto 518 (1 eq) en hexano (15 ml) a una solución helada de LAH en THF (1 M, 2 eq). Una vez completada la adición, la mezcla se calentó a 40 °C durante 0,5 hs, luego se volvió a enfriar sobre un baño de hielo. La mezcla se hidrolizó cuidadosamente con Na_2SO_4 acuoso saturado, luego se filtró a través de Celite y se redujo a un aceite. La cromatografía en columna proporcionó el 519 puro (1,3 g, 68%) que se obtuvo como un aceite incoloro. 13C NMR δ = 130,2, 130,1 (x2), 127,9 (x3), 112,3, 79,3, 64,4, 44,7, 38,3, 35,4, 31,5, 29,9 (x2), 29,7, 29,6 (x2), 29,5 (x3), 29,3 (x2), 27,2 (x3), 25,6, 24,5, 23,3, 226, 14,1; Electroatomización MS (+ve): Peso

molecular de $C_{44}H_{80}NO_2$ (M + H)+ Calc. 654,6, Hallado 654,6.

Las formulaciones preparadas con cualquiera entre el método estándar o el método sin extrusión se pueden caracterizar de manera similar. Por ejemplo, típicamente las formulaciones se caracterizan por inspección visual. Deberían ser soluciones claras blancuzcas libres de agregados o sedimento. El tamaño de partícula y la distribución de tamaño de partículas de lípido-nanopartículas se pueden medir mediante dispersión de luz usando, por ejemplo, un equipo Malvern Zetasizer Nano ZS (Malvern, EE.UU.). El tamaño de las partículas debería ser de aproximadamente 20-300 nm, tal como 40-100 nm. La distribución de tamaño de partículas debería ser unimodal. La concentración de ARNcd total en la formulación, así como de la fracción atrapada, se estima usando un ensayo de exclusión con colorante. Se puede incubar una muestra del ARNcd formulado con un colorante de la unión a ARN, tal como Ribogreen (Molecular Probes) en la presencia o ausencia de un agente tensioactivo que altera la formulación, por ejemplo, Triton-X100 0,5%. El ARNcd total en la formulación se puede determinar por la señal de la muestra que contiene al agente tensioactivo, con relación a una curva estándar. La fracción atrapada se determina restando el contenido de ARNcd “libre” (medido por la señal en ausencia de agente tensioactivo) del contenido de ARNcd total. El porcentaje de ARNcd típicamente es >85%. Para la formulación de LNP, el tamaño de partícula es de por lo menos 30 nm, por lo menos 40 nm, por lo menos 50 nm, por lo menos 60 nm, por lo menos 70 nm, por lo menos 80 nm, por lo menos 90 nm, por lo menos 100 nm, por lo menos 110 nm y por lo menos 120 nm. El rango adecuado típicamente es de entre aproximadamente por lo menos 50 nm y aproximadamente por lo menos 110

nm, entre aproximadamente por lo menos 60 nm y aproximadamente por lo menos 100 nm o entre aproximadamente por lo menos 80 nm y aproximadamente por lo menos 90 nm.

Las composiciones y las formulaciones para una administración oral incluyen polvos o gránulos, microparticulados, nanoparticulados, suspensiones o soluciones en agua o medios no acuosos, cápsulas, cápsulas de gel, sachéts, tabletas o minitabletas. Se pueden usar espesantes, agentes saborizantes, diluyentes, emulsionantes, auxiliares de dispersión o aglutinantes. En algunas formas de realización, las formulaciones orales son aquellas en las cuales los ARNcd presentados en la invención se administran junto con uno o más agentes tensioactivos mejoradores de la penetración y queladores. Los agentes tensioactivos adecuados incluyen ácidos grasos y/o ésteres o sales de los mismos, ácidos biliares y/o sales de los mismos. Los ácidos biliares/sales adecuados incluyen ácido quenodesoxicólico (CDCA) y ácido ursodesoxiquenodesoxicólico (UDCA), ácido cólico, ácido dehidrocólico, ácido desoxicólico, ácido glucólico, ácido glicólico, ácido glicodesoxicólico, ácido taurocólico, ácido taurodesoxicólico, tauro-24,25-dihidro-fusidato de sodio y glicodihidrofusidato de sodio. Los ácidos grasos adecuados incluyen ácido araquidónico, ácido undecanoico, ácido oleico, ácido láurico, ácido caprílico, ácido cáprico, ácido mirístico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido linoleico, ácido linolénico, dicaprato, tricaprato, monooleína, dilaurina, 1-monocaprato de glicerilo, 1-dodecilazacicloheptan-2-ona, una acilcarnitina, una acilcolina o un monoglicérido, un diglicérido o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos (por ejemplo, sal de sodio). En algunas formas de realización, se usan combinaciones de potenciadores de penetración, por ejemplo, ácidos

grasos/sales en combinación con ácidos biliares/sales. Un ejemplo de una combinación es la sal de sodio del ácido láurico, ácido cáprico y UDCA. Otros potenciadores de penetración incluyen polioxietilen-9-lauril éter, polioxietilen-20-cetil éter. Los ARNcd presentados en la invención se pueden administrar por vía oral, en forma granulada incluyendo partículas secas para aerosol o complejados para formar micro o nanopartículas. Los agentes complejantes de ARNcd incluyen poliaminoácidos; poliiminas; poliacrilatos; polialquilacrilatos, polioxetanos, polialquilcianoacrilatos; gelatinas cationizadas, albúminas, almidones, acrilatos, polietilenglicoles (PEG) y almidones; polialquilcianoacrilatos; poliiminas derivatizadas con DEAE, polulanos, celulosas y almidones. Los agentes complejantes adecuados incluyen quitosán, N-trimetilquitosán, poli-L-lisina, polihistidina, poliornitina, poliesperminas, protamina, polivinilpiridina, politiodietilaminometiletileno P(TDAE), poliaminoestireno (por ejemplo, p-amino), poli(metilcianoacrilato), poli(etilcianoacrilato), poli(butilcianoacrilato), poli(isobutilcianoacrilato), poli(isohexilcianoacrilato), DEAE-metacrilato, DEAE-hexilacrilato, DEAE-acrilamida, DEAE-albúmina y DEAE-dextrano, polimetilacrilato, polihexilacrilato, ácido poli(D,L-láctico), ácido poli(DL-láctico-co-glicólico (PLGA), alginato y polietilenglicol (PEG). Las formulaciones orales de los ARNcd y su preparación se describen con detalle en la Patente de los EE.UU. N°: 6.887.906, publicación de Patente de los EE.UU. N°: 20030027780 y Patente de los EE.UU. N°: 6.747.014, cada una de las cuales se incorpora en la presente a modo de referencia.

Las composiciones y las formulaciones para una administración por vía parenteral, intraparenquimática (en el cerebro), intratecal, intraventricular o

intrahepática pueden incluir soluciones acuosas estériles que también contienen soluciones amortiguadoras, diluyentes y otros aditivos adecuados tales como, pero en un sentido no taxativo, potenciadores de penetración, compuestos de vehículo y otros vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen, pero en un sentido no taxativo, soluciones, emulsiones y formulaciones que contienen liposomas. Estas composiciones se pueden generar a partir de una variedad de componentes que incluyen, pero en un sentido no taxativo, líquidos preformados, sólidos auto-emulsionantes y semisólidos auto-emulsionantes. Se prefieren particularmente las formulaciones dirigidas al hígado cuando se tratan trastornos hepáticos, tal como un carcinoma hepático.

Las formulaciones farmacéuticas de la presente invención, que convenientemente se pueden presentar en formas de dosificación unitarias, se pueden preparar de acuerdo con técnicas convencionales bien conocidas en la industria farmacéutica. Dichas técnicas incluyen el paso de asociar los ingredientes activos con el(los) vehículo(s) o excipiente(s) farmacéutico(s). En general, las formulaciones se preparan asociando uniforme e íntimamente el ingrediente activo con vehículos líquidos, vehículos sólidos finamente divididos o ambos, y luego dando forma al producto, de ser necesario.

Las composiciones de la presente invención se pueden formular en cualquiera de muchas formas de dosificación posibles tales como, pero en un sentido no taxativo, tabletas, cápsulas, cápsulas de gel, jarabes líquidos, geles blandos, supositorios y enemas. Las composiciones de la presente invención también se pueden formular como suspensiones en un medio acuoso, no

acuoso o mixto. Las suspensiones acuosas pueden contener además sustancias que aumentan la viscosidad de la suspensión incluyendo, por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio, sorbitol y/o dextrano. La suspensión también puede contener estabilizantes.

C. Formulaciones adicionales

i. Emulsiones

Las composiciones de la presente invención se pueden preparar y formular como emulsiones. Típicamente, las emulsiones son sistemas heterogéneos de un líquido disperso en otro en la forma de gotas que habitualmente exceden 0,1 μm de diámetro (véase, por ejemplo, *Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, Allen, LV., Popovich NG., y Ansel HC., 2004, Lippincott Williams & Wilkins (8ª ed.), Nueva York, NY; Idson, en *Pharmaceutical Dosage Forms*, Lieberman, Rieger y Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., Nueva York, N.Y., volumen 1, página 199; Rosoff, en *Pharmaceutical Dosage Forms*, Lieberman, Rieger y Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., Nueva York, N.Y., Volumen 1, página 245; Bloque en *Pharmaceutical Dosage Forms*, Lieberman, Rieger y Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., Nueva York, N.Y., volumen 2, página 335; Higuchi *et al*., en *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1985, página 301). A menudo las emulsiones son sistemas bifásicos que comprenden dos fases líquidas inmiscibles mezcladas íntimamente y una dispersa en la otra. En general, las emulsiones pueden ser de la variedad de agua-en-aceite (ag/ac) o de aceite-en-agua (ac/ag). Cuando la fase acuosa está finamente dividida y dispersa como gotas diminutas en una fase oleosa voluminosa, la composición resultante es una emulsión de agua-en-aceite

(ag/ac). Como alternativa, cuando una fase oleosa se divide finamente y se dispersa como gotas diminutas en una fase acuosa voluminosa, la composición resultante es una emulsión de aceite-en-agua (ac/ag). Las emulsiones pueden contener componentes adicionales además de las fases dispersas y la droga activa puede estar presente como una solución ya sea en la fase acuosa, en la fase oleosa o ella misma puede ser una fase separada. Las emulsiones también pueden contener excipientes farmacéuticos, tales como emulsionantes, estabilizantes, colorantes y anti-oxidantes, según necesidad. Las emulsiones farmacéuticas también pueden ser emulsiones múltiples compuestas por más de dos fases tal como, por ejemplo, es el caso de las emulsiones de aceite-en-agua-en-aceite (ac/ag/ac) y agua-en-aceite-en-agua (ag/ac/ag). Tales formulaciones complejas a menudo ofrecen determinadas ventajas que las simples emulsiones binarias no proporcionan. Las emulsiones múltiples en las cuales las gotas de aceite individuales de una emulsión de ac/ag encierran pequeñas gotas de agua constituyen una emulsión de ag/ac/ag. Asimismo un sistema de gotas de aceite encerradas en glóbulos de agua estabilizadas en una fase oleosa continua provee una emulsión de ac/ag/ac.

Las emulsiones se caracterizan por presentar poca o ninguna estabilidad termodinámica. A menudo, la fase dispersa o discontinua de la emulsión está bien dispersa en la fase externa o continua y se mantiene en esta forma por medio de emulsionantes o la viscosidad de la formulación. Cualquiera de las fases de la emulsión puede ser un semisólido o un sólido, como es el caso de las bases de ungüentos y cremas estilo emulsión. Otros medios para estabilizar emulsiones comprenden el uso de emulsionantes que se pueden incorporar en

cualquiera de las fases de la emulsión. Los emulsionantes se pueden clasificar en términos generales en cuatro categorías: agentes tensioactivos sintéticos, emulsionantes naturales, bases de absorción y sólidos finamente dispersos (véase, por ejemplo, *Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, Allen, LV., Popovich NG., y Ansel HC., 2004, Lippincott Williams & Wilkins (8ª ed.), Nueva York, NY; Idson, en *Pharmaceutical Dosage Forms*, Lieberman, Rieger y Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., Nueva York, N.Y., volumen 1, página 199).

Los agentes tensioactivos sintéticos, también conocidos como agentes de superficie activa, tienen una amplia aplicabilidad en la formulación de emulsiones y se han revisado en la literatura (véase, por ejemplo, *Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, Allen, LV., Popovich NG., y Ansel HC., 2004, Lippincott Williams & Wilkins (8ª ed.), Nueva York, NY; Rieger, en *Pharmaceutical Dosage Forms*, Lieberman, Rieger y Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., Nueva York, N.Y., volumen 1, página 285; Idson, en *Pharmaceutical Dosage Forms*, Lieberman, Rieger y Banker (Eds.), Marcel Dekker, Inc., Nueva York, N.Y., 1988, volumen 1, página 199). Los agentes tensioactivos típicamente son anfifílicos y comprenden una porción hidrofílica y una porción hidrofóbica. La relación de la naturaleza hidrofílica a hidrofóbica del agente tensioactivo se ha denominado balance hidrófilo/lipófilo (HLB) y constituye una herramienta valiosa en la clasificación y selección de los agentes tensioactivos en la preparación de formulaciones. Los agentes tensioactivos se pueden clasificar en diferentes clases basado en la naturaleza del grupo hidrofílico: no iónico, aniónico, catiónico y anfotérico (véase, por ejemplo, *Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, Allen, LV., Popovich NG.,

y Ansel HC., 2004, Lippincott Williams & Wilkins (8ª ed.), Nueva York, NY Rieger, en *Pharmaceutical Dosage Forms*, Lieberman, Rieger y Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., Nueva York, N.Y., volumen 1, página 285).

Los emulsionantes naturales usados en las formulaciones de la emulsión incluyen lanolina, cera de abejas, fosfátidos, lecitina y acacia. Las bases de absorción tienen propiedades hidrofílicas de modo tal que pueden absorber agua para formar emulsiones ag/ac y aún retener sus consistencias semisólidas, tal como lanolina anhidra y petrolato hidrofílica. Los sólidos finamente divididos también se han usado como buenos emulsionantes en especial en combinación con agentes tensioactivos y en preparaciones viscosas. Incluyen sólidos inorgánicos polares, tales como hidróxidos de metales pesados, arcillas no expansibles tal como bentonita, atapulgita, hectorita, caolín, montmorilonita, silicato de aluminio coloidal y silicato de aluminio y magnesio coloidal, pigmentos, y sólidos no polares tal como carbón o triestearato de glicerilo.

También se puede incluir una gran variedad de materiales no emulsionantes en las formulaciones en emulsión y contribuyen en las propiedades de las emulsiones. Incluyen grasas, aceites, ceras, ácidos grasos, alcoholes grasos, ésteres grasos, humectantes, coloides hidrofílicos, conservantes y antioxidantes (Block, en *Pharmaceutical Dosage Forms*, Lieberman, Rieger y Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., Nueva York, N.Y., volumen 1, página 335; Idson, en *Pharmaceutical Dosage Forms*, Lieberman, Rieger y Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., Nueva York, N.Y., volumen 1, página 199).

Los hidrocoloides o coloides hidrofílicos incluyen gomas naturales y

polímeros sintéticos tales como polisacáridos (por ejemplo, acacia, agar, ácido algínico, carragenina, goma guar, goma de karaya y tragacanto), derivados de celulosa (por ejemplo, carboximetilcelulosa y carboxipropilcelulosa), y polímeros sintéticos (por ejemplo, carbómeros, éteres de celulosa y polímeros de carboxivinilo). Se dispersan o hinchan en agua para formar soluciones coloidales que estabilizan a las emulsiones por formación de fuertes películas interfase alrededor de las gotas de fase dispersa y por aumento de la viscosidad de la fase externa.

Dado que las emulsiones a menudo contienen numerosos ingredientes tales como carbohidratos, proteínas, esteroles y fosfátidos que fácilmente pueden sustentar el crecimiento de microbios, estas formulaciones a menudo incorporan conservantes. Los conservantes comúnmente usados incluidos en las formulaciones en emulsión incluyen metil parabeno, propil parabeno, sales de amonio cuaternario, cloruro de benzalconio, ésteres del ácido p-hidroxibenzoico y ácido bórico. Comúnmente, también se agregan antioxidantes a las formulaciones en emulsión para prevenir el deterioro de la formulación. Los antioxidantes usados pueden ser secuestrantes de radicales libres tales como tocoferoles, galatos de alquilo, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado o agentes reductores tal como ácido ascórbico y metabisulfito de sodio y sinergistas de antioxidantes tales como ácido cítrico, ácido tartárico y lecitina.

La aplicación de las formulaciones en emulsión por las rutas dermatológicas, orales y parenterales y los métodos para su elaboración se han revisado en la literatura (véase, por ejemplo, *Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, Allen, LV., Popovich NG., y Ansel HC., 2004, Lippincott

Williams & Wilkins (8ª ed.), Nueva York, NY; Idson, en *Pharmaceutical Dosage Forms*, Lieberman, Rieger y Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., Nueva York, N.Y., volumen 1, página 199). Las formulaciones en emulsión para la administración por vía oral se han utilizado ampliamente por la facilidad de su formulación, así como su eficacia desde el punto de vista de la absorción y biodisponibilidad (véase, por ejemplo, *Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, Allen, LV., Popovich NG., y Ansel HC., 2004, Lippincott Williams & Wilkins (8ª ed.), Nueva York, NY; Rosoff, en *Pharmaceutical Dosage Forms*, Lieberman, Rieger y Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., Nueva York, N.Y., volumen 1, página 245; Idson, en *Pharmaceutical Dosage Forms*, Lieberman, Rieger y Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., Nueva York, N.Y., volumen 1, página 199). Los laxantes con bases de aceite mineral, vitaminas solubles en aceite y las preparaciones nutritivas ricas en grasas se encuentran entre los materiales que se administran comúnmente por vía oral como emulsiones de ac/ag.

ii. Microemulsiones

En una forma de realización de la presente invención, las composiciones de los ARNi y ácidos nucleicos se formulan como microemulsiones. Una microemulsión se puede definir como un sistema de agua, aceite y anfifilo, que es una solución líquida simple ópticamente isotrópica y termodinámicamente estable (véase, por ejemplo, *Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, Allen, LV., Popovich NG., y Ansel HC., 2004, Lippincott Williams & Wilkins (8ª ed.), Nueva York, NY; Rosoff, en *Pharmaceutical Dosage Forms*, Lieberman, Rieger y Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., Nueva York, N.Y., volumen 1, página 245). Típicamente, las microemulsiones son sistemas que se preparan

dispersando primero un aceite en una solución tensioactiva acuosa y agregando luego una cantidad suficiente de un cuarto componente, generalmente un alcohol de longitud de hebra intermedia para formar un sistema transparente. Por ello, las microemulsiones también se han descrito como dispersiones termodinámicamente estables, isotrópicamente claras de dos líquidos inmiscibles que son estabilizados por películas interfaciales de moléculas de superficie activa (Leung y Shah, en: *Controlled Release of Drugs: Polymers and Aggregate Systems*, Rosoff, M., Ed., 1989, VCH Publishers, Nueva York, páginas 185-215). Las microemulsiones se preparan comúnmente mediante una combinación de tres a cinco componentes que incluyen aceite, agua, un agente tensioactivo, un agente co-tensioactivo y un electrolito. El hecho que la microemulsión sea de tipo agua-en-aceite (ag/ac) o aceite-en-agua (ac/ag) depende de las propiedades del aceite y agente tensioactivo usados y de la estructura y la forma geométrica de las cabezas polares y las colas de hidrocarburos de las moléculas de agente tensioactivo (Schott, en *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1985, página 271).

El enfoque fenomenológica que utiliza diagramas de fase se ha estudiado ampliamente y ha proporcionado un conocimiento comprensible al especialista en el arte acerca de cómo formular microemulsiones (véase, por ejemplo, *Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, Allen, LV., Popovich NG., y Ansel HC., 2004, Lippincott Williams & Wilkins (8ª ed.), Nueva York, NY; Rosoff, en *Pharmaceutical Dosage Forms*, Lieberman, Rieger y Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., Nueva York, N.Y., volumen 1, página 245; Block, en *Pharmaceutical Dosage Forms*, Lieberman, Rieger y Banker (Eds.), 1988,

Marcel Dekker, Inc., Nueva York, N.Y., volumen 1, página 335). En comparación con las emulsiones convencionales, las microemulsiones ofrecen la ventaja de solubilizar las drogas insolubles en agua en una formulación de gotas termodinámicamente estables que se forman espontáneamente.

Los agentes tensioactivos usados en la preparación de microemulsiones incluyen, pero en un sentido no taxativo, agentes tensioactivos iónicos, agentes tensioactivos no iónicos, Brij 96, polioxietilenoleil éteres, poliglicerol ésteres de ácidos grasos, monolaurato de tetraglicerol (ML310), monooleato de tetraglicerol (MO310), monooleato de hexaglicerol (PO310), pentaoleato de hexaglicerol (PO500), monocaprato de decaglicerol (MCA750), monooleato de decaglicerol (MO750), sesquioleato de decaglicerol (SO750), decaoleato de decaglicerol (DAO750), solos o en combinación con agentes co-tensioactivos. El agente co-tensioactivo, habitualmente un alcohol de hebra corta, tal como etanol, 1-propanol y 1-butanol, sirve para aumentar la fluidez interfacial por penetración en la película de agente tensioactivo y en consecuencia crear una película desordenada debido al espacio vacío generado entre las moléculas de agente tensioactivo. Sin embargo, las microemulsiones se pueden preparar sin el uso de agentes co-tensioactivos y en el arte se conocen sistemas de microemulsiones auto-emulsionantes libre de alcohol. La fase acuosa puede ser típicamente, pero en un sentido no limitativo, agua, una solución acuosa de la droga, glicerol, PEG300, PEG400, poligliceroles, propilenglicoles y derivados de etilenglicol. La fase de aceite puede incluir, pero en un sentido no limitativo, materiales tales como Captex 300, Captex 355, Capmul MCM, ésteres de ácidos grasos, mono, di y triglicéridos de hebra mediana (C8-C12), gliceril ésteres de ácidos grasos polioxietilados, alcoholes grasos, glicéridos

poliglicolizados, C8-C10 glicéridos saturados poliglicolizados, aceites vegetales y aceite de silicona.

Las microemulsiones son de particular interés desde el punto de vista de la solubilización de la droga y la absorción mejorada de drogas. Se ha propuesto que las microemulsiones basadas en lípidos (tanto de ac/ag y ag/ac) mejoran la biodisponibilidad oral de drogas, incluyendo péptidos (véase, por ejemplo, las Patentes de los EE.UU. N°: 6.191.105; 7.063.860; 7.070.802; 7.157.099; Constantinides *et al*., *Pharmaceutical Research*, 1994, 11, 1385-1390; Ritschel, *Meth. Find. Exp. Clin. Pharmacol*., 1993, 13, 205). Las microemulsiones ofrecen ventajas de una solubilización mejorada de drogas, la protección de droga contra una hidrólisis enzimática, una posible mejora de la absorción de drogas debido a alteraciones inducidas por el agente tensioactivo en la fluidez y la permeabilidad de la membrana, facilidad de preparación, facilidad de administración oral ante las formas de dosificación sólidas, potencia clínica mejorada y mejor toxicidad (véase, por ejemplo, las Patentes de los EE.UU. N°: 6.191.105; 7.063.860; 7.070.802; 7.157.099; Constantinides *et al*., *Pharmaceutical Research*, 1994, 11, 1385; Ho *et al*., *J. Pharm. Sci.,* 1996, 85, 138-143). Las microemulsiones a menudo se pueden formar espontáneamente cuando sus componentes se reúnen a temperatura ambiente. Esto puede resultar particularmente ventajoso cuando se formulan drogas termolábil les, péptidos o ARNi. Las microemulsiones también son efectivas en la administración transdérmica de los componentes activos en aplicaciones tanto cosméticas como farmacéuticas. Se espera que las composiciones y formulaciones en microemulsión de la presente invención puedan facilitar una mayor absorción sistémica de los ARNi y ácidos nucleicos

desde el tracto gastrointestinal, así como mejorarán la captación celular local de los ARNi y ácidos nucleicos.

Las microemulsiones de la presente invención también pueden contener componentes y aditivos adicionales tales como monoestearato de sorbitán (Grill 3), Labrasol y potenciadores de penetración para mejorar las propiedades de la formulación y para aumentar la absorción de los ARNi y ácidos nucleicos de la presente invención. Los potenciadores de penetración usados en las microemulsiones de la presente invención se pueden clasificar como pertenecientes a uno de cinco grandes categorías: agentes tensioactivos, ácidos grasos, sales biliares, agentes quelantes y agentes no quelantes no tensioactivos (Lee *et al*., *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems*, 1991, página 92). Cada una de estas clases ya se describió precedentemente.

iii. Micropartículas

Se puede incorporar un agente de ARNi de la invención en una partícula, por ejemplo, una micropartícula. Las micropartículas se pueden producir mediante secado por aspersión, pero también se pueden producir mediante otros métodos incluyendo liofilización, evaporación, secado en lecho fluido, secado bajo vacío o una combinación de estas técnicas.

iv. Potenciadores de penetración

En una forma de realización, la presente invención emplea diversos potenciadores de penetración para lograr una administración eficiente de ácidos nucleicos, en particular de los ARNi, en la piel de animales. La mayoría de las drogas está presente en solución en ambas formas ionizada y no ionizada. Sin embargo, habitualmente sólo las drogas solubles en lípidos o lipofílicas pueden cruzar fácilmente las membranas celulares. Se ha

descubierto que aún las drogas no lipofílicas pueden cruzar las membranas celulares si la membrana a cruzar es tratada con un potenciador de penetración. Además de ayudar en la difusión de drogas no lipofílicas a través de las membranas celulares, los potenciadores de penetración también mejoran la permeabilidad de las drogas lipofílicas.

Los potenciadores de penetración se pueden clasificar como pertenecientes a una de cinco grandes categorías, es decir, agentes tensioactivos, ácidos grasos, sales biliares, agentes quelantes y agentes no quelantes no tensioactivos (véase, por ejemplo, Malmsten, M. *Surfactants and polymers in drug delivery*, Informa Health Care, Nueva York, NY, 2002; Lee *et al*., *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems*, 1991, página 92). Cada una de las clases de potenciadores de penetración mencionadas precedentemente se describirá a continuación con mayor detalle.

Los agentes tensioactivos (o "agentes de superficie activa") son entidades químicas que, cuando se disuelven en una solución acuosa, reducen la tensión superficial de la solución o la tensión interfacial entre la solución acuosa y otro líquido, con el resultado que mejora la absorción de los ARNi a través de la mucosa. Además de las sales biliares y los ácidos grasos, estos potenciadores de penetración incluyen, por ejemplo, laurilsulfato de sodio, polioxietilen-9-lauril éter y polioxietilen-20-cetil éter) (véase, por ejemplo, Malmsten, M. *Surfactants and polymers in drug delivery*, Informa Health Care, Nueva York, NY, 2002; Lee *et al*., *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems*, 1991, página 92); y emulsiones perfluoroquímicos, tal como FC-43. Takahashi *et al*., *J. Pharm. Pharmacol.*, 1988, 40, 252).

Los diversos ácidos grasos y sus derivados que actúan como

potenciadores de penetración incluyen, por ejemplo, ácido oleico, ácido láurico, ácido cáprico (ácido n-decanoico), ácido mirístico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido linoleico, ácido linolénico, dicaprato, tricaprato, mono-oleína (1-mono-oleoil-rac-glicerol), dilaurina, ácido caprílico, ácido araquidónico, 1-monocaprato de glicerol, 1-dodecilazacicloheptan-2-ona, acilcarnitinas, acilcolinas, C_{1-20} alquil ésteres de los mismos (por ejemplo, metil, isopropil y t-butil), y mono- y di-glicéridos de los mismos (es decir, oleato, laurato, caprato, miristato, palmitato, estearato, linoleato, *etc*.) (véase, por ejemplo, Touitou, E., *et al., Enhancement in Drug Delivery*, CRC Press, Danvers, MA, 2006; Lee *et al*., *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems*, 1991, página 92; Muranishi, *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems*, 1990, 7, 1-33; El Hariri *et al*., *J. Pharm. Pharmacol*., 1992, 44, 651-654).

El rol fisiológico de la bilis incluye la facilitación de la dispersión y absorción de lípidos y vitaminas solubles en grasas (véase, por ejemplo, Malmsten, M. *Surfactants and polymers in drug delivery*, Informa Health Care, Nueva York, NY, 2002; Brunton, Capítulo 38 en: Goodman & Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 9ª Ed., Hardman *et al.,* Eds., McGraw-Hill, Nueva York, 1996, páginas 934-935). Diversas sales biliares naturales, y sus derivados sintéticos, actúan como potenciadores de penetración. Por consiguiente, el término "sales biliares" incluye cualquiera de los componentes naturales de la bilis así como cualquiera de sus derivados sintéticos. Las sales biliares adecuadas incluyen, por ejemplo, ácido cólico (o su sal farmacéuticamente aceptable de sodio, colato de sodio), ácido dehidrocólico (dehidrocolato de sodio), ácido desoxicólico (desoxicolato de sodio), ácido glucólico (glucolato de sodio), ácido glicólico (glicocolato de sodio), ácido

glicodesoxicólico (glicodesoxicolato de sodio), ácido taurocólico (taurocolato de sodio), ácido taurodesoxicólico (taurodesoxicolato de sodio), ácido quenodesoxicólico (quenodesoxicolato de sodio), ácido ursodesoxicólico (UDCA), tauro-24,25-dihidro-fusidato de sodio (STDHF), glicodihidrofusidato de sodio y polioxietilen-9-lauril éter (POE) (véase, por ejemplo, Malmsten, M. *Surfactants and polymers in drug delivery*, Informa Health Care, Nueva York, NY, 2002; Lee *et al*., *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems*, 1991, página 92; Swinyard, Capítulo 39, en: *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18ª Ed., Gennaro, ed., Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1990, páginas 782-783; Muranishi, *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems*, 1990, 7, 1-33; Yamamoto *et al*., *J. Pharm. Exp. Ther*., 1992, 263, 25; Yamashita *et al*., *J. Pharm. Sci*., 1990, 79, 579-583).

Los agentes quelantes, según se usan con relación a la presente invención, se pueden definir como compuestos que eliminan a los iones metálicos de una solución por formación de complejos con la misma, con el resultado que mejoran la absorción de los ARNi a través de la mucosa. Con respecto a su uso como potenciadores de penetración en la presente invención, los agentes quelantes tienen la ventaja adicional de también servir como un inhibidor de DNasa, ya que la mayoría de las ADN nucleasas caracterizadas requiere de un ion metálico divalente para la catálisis y por consiguiente son inhibidas por los agentes quelantes (Jarrett, *J. Chromatogr.*, 1993, 618, 315-339). Los agentes quelantes adecuado incluyen, pero en un sentido no taxativo, etilendiamintetraacetato disódico (EDTA), ácido cítrico, salicilatos (por ejemplo, salicilato, 5-metoxisalicilato y homovanilato de sodio), derivados N-acilo de colágeno, lauret-9 y derivados N-amino acilo de beta-

dicetonas (enaminas)(véase, por ejemplo, Katdare, A. *et al.*, *Excipient development for pharmaceutical, biotechnology, and drug delivery*, CRC Press, Danvers, MA, 2006; Lee *et al*., *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems*, 1991, página 92; Muranishi, *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems*, 1990, 7, 1-33; Buur *et al*., *J. Control Rel.*, 1990, 14, 43-51).

Según se usan en la presente, los compuestos potenciadores de la penetración no quelantes no tensioactivos se pueden definir como compuestos que presentan una actividad insignificante como agentes quelantes o como agentes tensioactivos pero que no obstante mejoran la absorción de los ARNi por la mucosa alimentaria (véase, por ejemplo, Muranishi, *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems*, 1990, 7, 1-33). Esta clase de potenciadores de penetración incluye, por ejemplo, ureas cíclicas insaturadas, derivados 1-alquil- y 1-alquenil-azaciclo-alcanona (Lee *et al*., *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems*, 1991, página 92); y agentes anti-inflamatorios no esteroides tales como diclofenac sódico, indometacina y fenilbutazona (Yamashita *et al*., *J. Pharm. Pharmacol*., 1987, 39, 621-626).

Los agentes que mejoran la captación de los ARNi a nivel celular también se pueden agregar a las composiciones farmacéuticas y otras composiciones de la presente invención. Por ejemplo, también se sabe que los lípidos catiónicos, tal como lipofectina (Junichi *et al*, Patente de los EE.UU. N°: 5.705.188), derivados de glicerol catiónicos y moléculas policatiónicas, tal como la polilisina (Lollo *et al*., Solicitud PCT WO 97/30731) mejoran la captación celular de los ARNcd. Los ejemplos de reactivos de transfección disponibles comercialmente incluyen, por ejemplo Lipofectamina™ (Invitrogen; Carlsbad, CA), Lipofectamina 2000™ (Invitrogen; Carlsbad, CA), 293fectin™ (Invitrogen;

Carlsbad, CA), Cellfectin™ (Invitrogen; Carlsbad, CA), DMRIE-C™ (Invitrogen; Carlsbad, CA), FreeStyle™ MAX (Invitrogen; Carlsbad, CA), Lipofectamina™ 2000 CD (Invitrogen; Carlsbad, CA), Lipofectamina™ (Invitrogen; Carlsbad, CA), RNAiMAX (Invitrogen; Carlsbad, CA), Oligofectamina™ (Invitrogen; Carlsbad, CA), Optifect™ (Invitrogen; Carlsbad, CA), reactivo de transfección X-tremeGENE Q2 (Roche; Grenzacherstrasse, Suiza), reactivo de transfección liposómico DOTAP (Grenzacherstrasse, Suiza), reactivo de transfección liposómico DOSPER (Grenzacherstrasse, Suiza) o Fugene (Grenzacherstrasse, Suiza), reactivo Transfectam® (Promega; Madison, WI), reactivo de transfección TransFast™ (Promega; Madison, WI), reactivo Tfx™-20 (Promega; Madison, WI), reactivo Tfx™-50 (Promega; Madison, WI), DreamFect™ (OZ Biosciences; Marseille, Francia), EcoTransfect (OZ Biosciences; Marseille, Francia), reactivo de transfección TransPassª D1 (New England Biolabs; Ipswich, MA, EE.UU.), LyoVec™/LipoGen™ (Invitrogen; San Diego, CA, EE.UU.), reactivo de transfección PerFectin (Genlantis; San Diego, CA, EE.UU.), reactivo de transfección NeuroPORTER (Genlantis; San Diego, CA, EE.UU.), reactivo de transfección GenePORTER (Genlantis; San Diego, CA, EE.UU.), reactivo de transfección GenePORTER 2 (Genlantis; San Diego, CA, EE.UU.), reactivo de transfección Citofectin (Genlantis; San Diego, CA, EE.UU.), reactivo de transfección BaculoPORTER (Genlantis; San Diego, CA, EE.UU.), reactivo de transfección TroganPORTER™ (Genlantis; San Diego, CA, EE.UU.), RiboFect (Bioline; Taunton, MA, EE.UU.), PlasFect (Bioline; Taunton, MA, EE.UU.), UniFECTOR (B-Bridge International; Mountain View, CA, EE.UU.), SureFECTOR (B-Bridge International; Mountain View, CA, EE.UU.) o HiFect™ (B-Bridge International, Mountain View, CA, EE.UU.), entre

otros.

Se pueden utilizar otros agentes para mejorar la penetración de los ácidos nucleicos administrados, incluyendo glicoles tales como etilenglicol y propilenglicol, pirroles tales como 2-pirrol, azonas y terpenos tales como limoneno y mentona.

v. Vehículos

En determinadas composiciones de la presente invención también se incorporan compuestos de vehículo en la formulación. Según se usa en la presente, un “compuesto vehículo” o “vehículo” se refiere a un ácido nucleico, o un análogo del mismo, que es inerte (es decir, que no tiene actividad biológica *per se*) pero que es reconocido como un ácido nucleico por los procesos *in vivo* que reducen la biodisponibilidad de un ácido nucleico que tiene actividad biológica, por ejemplo, por degradación del ácido nucleico biológicamente activo o porque promueve su eliminación de la circulación. La co-administración de un ácido nucleico y un compuesto vehículo, típicamente con un exceso de esta última sustancia, puede dar como resultado una reducción sustancial de la cantidad de ácido nucleico recuperada en hígado, riñón u otros reservorios extracirculatorios, presumiblemente debido a la competencia entre el compuesto vehículo y el ácido nucleico por un receptor común. Por ejemplo, se puede reducir la recuperación de un ARNcd fosforotioato parcial en tejido hepático cuando se co-administra con ácido poliinosínico, sulfato de dextrano, ácido policitídico o ácido 4-acetamido-4'isotiociano-estilben-2,2'-disulfónico (Miyao *et al*., *DsRNA Res., Dev*., 1995, 5, 115-121; Takakura *et al*., *DsRNA & Nucl. Acid Drug Dev*., 1996, 6, 177-183.

vi. Excipientes

A diferencia de un compuesto vehículo, un “vehículo farmacéutico” o “excipiente” es un solvente, un agente de suspensión o cualquier otro vehículo farmacológicamente inerte farmacéuticamente aceptable para administrar uno o más ácidos nucleicos a un animal. El excipiente puede ser líquido o sólido y se selecciona, teniendo en mente la manera de administración, para proporcionar el volumen, la consistencia, etc, deseados cuando se combina con un ácido nucleico y con los demás componentes de una composición farmacéutica dada. Los vehículos farmacéuticos típicos incluyen, pero en un sentido no taxativo, agentes de unión (por ejemplo, almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona o hidroxipropilmetilcelulosa, *etc*.); rellenos (por ejemplo, lactosa y otros azúcares, celulosa microcristalina, pectina, gelatina, sulfato de calcio, etilcelulosa, poliacrilatos o fosfato ácido de calcio, *etc*.); lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco, sílica, dióxido de silicona coloidal, ácido esteárico, estearatos metálicos, aceites vegetales hidrogenados, almidón de maíz, polietilenglicoles, benzoato de sodio, acetato de sodio, *etc*.); desintegrantes (por ejemplo, almidón, almidón glicolado de sodio, *etc*.); y agentes humectantes (por ejemplo, laurilsulfato de sodio, *etc*).

Los excipientes orgánicos o inorgánicos farmacéuticamente aceptables adecuados para una administración no parenteral que no reaccionan adversamente con ácidos nucleicos también se pueden usar para formular las composiciones de la presente invención. Los vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen, pero en un sentido no taxativo, agua, soluciones de sales, alcoholes, polietilenglicoles, gelatina, lactosa, amilosa, estearato de magnesio, talco, ácido silícico, parafina viscosa, hidroximetilcelulosa, polivinilpirrolidona y semejantes.

Las formulaciones para una administración tópica de ácidos nucleicos pueden incluir soluciones acuosas estériles y no estériles, soluciones no acuosas en solventes comunes tales como alcoholes, o soluciones de los ácidos nucleicos en bases de aceite líquidas o sólidas. Las soluciones también pueden contener soluciones amortiguadoras, diluyentes y otros aditivos adecuados. Se pueden usar excipientes orgánicos o inorgánicos farmacéuticamente aceptables adecuados para una administración no parenteral que no reaccionan adversamente con ácidos nucleicos.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen, pero en un sentido no taxativo, agua, soluciones de sales, alcohol, polietilenglicoles, gelatina, lactosa, amilosa, estearato de magnesio, talco, ácido silícico, parafina viscosa, hidroximetilcelulosa, polivinilpirrolidona y semejantes.

vii. Otros componentes

Las composiciones de la presente invención pueden contener además otros componentes adjuntos presentes convencionalmente en las composiciones farmacéuticas, a los niveles de uso establecidos en el arte. Así, por ejemplo, las composiciones pueden contener materiales adicionales, compatibles, farmacéuticamente activas, tales como, por ejemplo, antipruríticos, astringentes, anestésicos locales o agentes anti-inflamatorios, o pueden contener materiales adicional de utilidad en la formulación física de diversas formas de dosificación de las composiciones de la presente invención, tales como colorantes, agentes saborizantes, conservantes, antioxidantes, opacantes, agentes espesantes y estabilizantes. Sin embargo, cuando se agregan tales materiales, no deberían interferir indebidamente con las actividades biológicas de los componentes de las composiciones de la presente

invención. Las formulaciones se pueden esterilizar y, si se deseara, mezclar con agentes auxiliares, por ejemplo, lubricantes, conservantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, sales para afectar la presión osmótica, soluciones amortiguadoras, colorantes, sustancias saborizantes y/o aromáticas y semejantes que no interactúan adversamente con los ácidos nucleicos de la formulación.

Las suspensiones acuosas pueden contener sustancias que aumentan la viscosidad de la suspensión incluyendo, por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio, sorbitol y/o dextrano. La suspensión también puede contener estabilizantes.

En algunas formas de realización, las composiciones farmacéuticas presentadas en la invención incluyen (a) uno o más compuestos de ARNi y (b) uno o más agentes que funcionan mediante un mecanismo distinto del ARNi y que son de utilidad en el tratamiento de un trastorno de sangrado. Los ejemplos de dichos agentes incluyen, pero en un sentido no taxativo, un agente anti-inflamatorio, un agente anti-esteatosis, un agente anti-viral y/o un agente anti-fibrosis. Además, también se pueden usar otras sustancias usadas comúnmente como hepatoprotectores, tal como silimarina, junto con los ARNi descritos en la presente. Otros agentes de utilidad para tratar enfermedades del hígado incluyen telbivudina, entecavir e inhibidores de proteasa tal como telaprevir y otros que se divulgan, por ejemplo, en Tung *et al.*, publicaciones de Solicitudes de Patente de los EE.UU. N°: 2005/0148548, 2004/0167116 y 2003/0144217; y en Hale *et al.*, publicación de Solicitud de Patente de los EE.UU. N°: 2004/0127488.

La toxicidad y la eficacia terapéutica de dichos compuestos se pueden

determinar empleando procedimientos farmacéuticos estándar en cultivos celulares o en animales experimentales, por ejemplo, para determinar la LD_{50} (la dosis letal para el 50% de la población) y la ED_{50} (la dosis con efectividad terapéutica en el 50% de la población). La relación de dosis entre los efectos tóxicos y terapéuticos es el índice terapéutico y se puede expresar con la relación LD_{50} /ED_{50}. Se prefieren los compuestos con mayores índices terapéuticos.

Los datos obtenidos de dichos ensayos de cultivos celulares y estudios en animales se pueden utilizar para formular un rango de dosificación para utilizar en seres humanos. La dosificación de las composiciones presentadas en la presente invención generalmente se encuentra en un rango de concentraciones en circulación que incluyen a la ED50 con poca o ninguna toxicidad. La dosificación puede variar dentro de este rango dependiendo de la forma de dosificación empleada y la ruta de administración utilizada. Para cualquier compuesto de los que se utilizan en los métodos presentados en la invención, la dosis terapéuticamente eficaz se puede estimar inicialmente a partir de ensayos de cultivos celulares. En los modelos en animales, la dosis se puede formular para obtener un rango de concentración circulante en plasma del compuesto o, cuando fuera apropiado, del producto polipeptídico de una secuencia blanco (por ejemplo, para obtener una menor concentración del polipéptido) que incluye al valor de IC50 (es decir, la concentración del compuesto de prueba que permite una inhibición medio máxima de los síntomas) determinada en un cultivo celular. Dicha información se puede utilizar para determinar más exactamente las dosis útiles en humanos. Los niveles en plasma se pueden medir, por ejemplo, con cromatografía líquida de

alta presión.

Además de su administración, como se describió previamente, los ARNi presentados en la invención se pueden administrar en combinación con otros agentes conocidos que son efectivos en el tratamiento de procesos patológicos mediados por la expresión de Serpina1. En cualquier caso, el médico a cargo de la administración puede ajustar la cantidad y el programa de administración de ARNi sobre la base de los resultados observados usando mediciones estándar de la eficacia conocidos en el arte o que se describen en la presente.

IV. Métodos para inhibir la expresión de Serpina1

La presente invención provee métodos para inhibir la expresión de una Serpina1 en una célula. Los métodos incluyen poner una célula en contacto con un agente de ARNi, por ejemplo, un agente de ARNi de hebra doble, en una cantidad efectiva para inhibir la expresión de Serpina1 en la célula, para inhibir de esa manera la expresión de Serpina1 en la célula.

El contacto de una célula con un agente de ARNi, por ejemplo, un agente de ARNi de hebra doble, se puede realizar *in vitro* o *in vivo*. El contacto de una célula *in vivo* con el agente de ARNi incluye poner en contacto una célula o grupo de células dentro de un sujeto, por ejemplo, un sujeto humano, con el agente de ARNi. También es posible combinar los métodos de contacto *in vitro* e *in vivo*. El contacto con una célula puede ser directo o indirecto, según se expuso anteriormente. Además, el contacto con la célula se puede obtener mediante un ligando de direccionamiento hacia un blanco, incluyendo a cualquiera de los ligandos descritos aquí o conocidos en el arte.En las formas de realización preferidas, el ligando de direccionamiento hacia un blanco es una unidad carbohidrato, por ejemplo, un ligando $GalNAc_3$, o cualquier otro

ligando que dirija al agente de ARNi hacia un sitio de interés, por ejemplo, el hígado de un sujeto.

El término “inhibición”, según se usa en la presente, se usa indistintamente con los términos “reducción”, “silenciamiento”, “subregulación” y otros términos similares, e incluye cualquier nivel de inhibición.

La expresión “que inhibe la expresión de un Serpina1”, hace referencia a la inhibición de la expresión de cualquier gen de Serpina1 (tal como, por ejemplo, un gen de Serpina1 de ratón, un gen de Serpina1 de rata, un gen de Serpina1 de mono, o un gen de Serpina1 de humano) así como variantes o mutantes de un gen de Serpina1. Por lo tanto, el gen de Serpina1 puede ser un gen de Serpina1 de tipo salvaje, un gen de Serpina1 mutante o un gen de Serpina1 transgénico en el contexto de una célula, un grupo de células u organismo genéticamente manipulados.

El término “que inhibe la expresión de un gen de Serpina1” incluye cualquier nivel de inhibición de un gen de Serpina1, por ejemplo, una supresión por lo menos parcial de la expresión de un gen de Serpina1. La expresión del gen de Serpina1 se puede evaluar en base al nivel, o el cambio del nivel, de cualquier variable asociada con la expresión del gen de Serpina1, por ejemplo, el nivel de ARNm de la Serpina1, el nivel de la proteína Serpina1, o el nivel de lípidos. Este nivel se puede evaluar en una célula individual o en un grupo de células, incluyendo, por ejemplo, una muestra que se obtuvo de un sujeto.

La inhibición se puede evaluar por la reducción de un nivel absoluto o relativo de una o más variables asociadas a la expresión de Serpina1 en comparación con un nivel de control. El nivel control puede ser cualquier tipo de nivel control que se utilice en el arte, por ejemplo, un nivel basal de

predosis, o un nivel determinado de un sujeto, célula o muestra similar no tratado o tratado con un control (tal como, por ejemplo, un control de solución amortiguadora solamente o un control con un agente inactivo).

En algunas formas de realización de los métodos de la invención, la expresión de un gen de Serpina1 se inhibe en por lo menos aproximadamente 5%, por lo menos aproximadamente 10%, por lo menos aproximadamente 15%, por lo menos aproximadamente 20%, por lo menos aproximadamente 25%, por lo menos aproximadamente 30%, por lo menos aproximadamente 35%,por lo menos aproximadamente 40%, por lo menos aproximadamente 45%, por lo menos aproximadamente 50%, por lo menos aproximadamente 55%, por lo menos aproximadamente 60%, por lo menos aproximadamente 65%, por lo menos aproximadamente 70%, por lo menos aproximadamente 75%, por lo menos aproximadamente 80%, por lo menos aproximadamente 85%, por lo menos aproximadamente 90%, por lo menos aproximadamente 91%, por lo menos aproximadamente 92%, por lo menos aproximadamente 93%, por lo menos aproximadamente 94%, por lo menos aproximadamente 95%, por lo menos aproximadamente 96%, por lo menos aproximadamente 97%, por lo menos aproximadamente 98% o por lo menos aproximadamente 99%.

La inhibición de la expresión de un gen de Serpina1 se puede manifestar por una reducción de la cantidad de ARNm expresada por una primera célula o grupo de células (dichas células pueden estar presentes, por ejemplo, en una muestra que se obtiene de un sujeto) en el cual se ha transcrito un gen de Serpina1 y que tiene o se ha tratado (por ejemplo, poniendo en contacto a la célula o células con un agente de ARNi de la invención, o por administración de

un agente de ARNi de la invención a un sujeto en el cual las células están o estaban presentes) de manera tal que la expresión de inhibir al gen de Serpina1, en comparación con una segunda célula o grupo de células sustancialmente idéntica a la primera célula o grupo de células pero que no tiene o no ha sido tratada de esa manera (célula(s) de control). En las formas de realización preferidas, la inhibición se evalúa expresando el nivel de ARNm en las células tratadas como un porcentaje del nivel de ARNm en las células de control, usando la siguiente fórmula:

$$\frac{\text{(ARNm en células de control) - (ARNm en células tratadas)}}{\text{(ARNm en células de control)}} \bullet 100\%$$

Como alternativa, se puede evaluar la inhibición de la expresión de un gen de Serpina1 en términos de la reducción de un parámetro que está funcionalmente ligado a la expresión del gen de Serpina1, por ejemplo, la expresión de una proteína Serpina1, tal como ALT, fosfatasa alcalina, bilirrubina, protrombina y albúmina. El silenciamiento del gen de Serpina1 se puede determinar en cualquier célula que expresa Serpina1, ya sea de manera constitutiva o por manipulación genómica, y mediante cualquier ensayo conocido en el arte. El hígado es el principal sitio de expresión de Serpina1. Otros sitios de expresión significativos incluyen pulmones e intestinos.

La inhibición de la expresión de una proteína Serpina1 se puede manifestar por una reducción en el nivel de la proteína Serpina1 que es expresada por una célula o grupo de células (por ejemplo, el nivel de proteína expresada en una muestra que se obtuvo de un sujeto). Como se explicó anteriormente para la evaluación de la supresión del ARNm, la inhibición de los niveles de expresión de la proteína en una célula o grupo de células tratadas se

puede expresar de manera similar como un porcentaje del nivel de proteína en una célula o grupo de células de control.

Una célula o grupo de células de control que se pueden utilizar para evaluar la inhibición de la expresión de un gen de Serpina1 incluye una célula o grupo de células que aún no se ha puesto en contacto con un agente de ARNi de la invención. Por ejemplo, la célula o el grupo de células de control se pueden obtener de un sujeto individual (por ejemplo, un sujeto humano o animal) antes de tratar al sujeto con un agente de ARNi.

El nivel de ARNm de la Serpina1 que es expresado por una célula o grupo de células, o el nivel de ARNm Serpina1 en la circulación, se puede determinar usando cualquier método conocido en el arte para evaluar la expresión de ARNm. En una forma de realización, el nivel de expresión de Serpina1 en una muestra se determina detectando un polinucleótido transcrito, o una parte del mismo, por ejemplo, ARNm del gen de Serpina1. El ARN se puede extraer de las células usando técnicas de extracción de ARN que incluyen, por ejemplo, el uso de extracción con fenol e isotiocianato de guanidinio en medio ácido (ARNzol B; Biogenesis), conjunto de elementos RNeasy para la preparación de ARN (Qiagen) o PAXgene (PreAnalytix, Suiza). Los formatos de ensayo típicos en los que se utiliza la hibridización de ácido ribonucleico incluyen ensayos nucleares de tipo *run-on*, RT-PCR, ensayos de protección de RNasa (Melton *et al.*, *Nuc. Acids Res*. 12:7035), transferencia de Northern, hibridación *in situ*, y análisis de micromatrices.

En una forma de realización, el nivel de expresión de Serpina1 se determina usando una sonda de ácido nucleico. El término “sonda”, según se usa en la presente, se refiere a cualquier molécula que sea capaz de unirse

selectivamente a una Serpina1 específica. El especialista en el arte puede sintetizar las sondas, o las mismas se pueden obtener de preparados biológicos apropiados. Las sondas se pueden diseñar específicamente para ser marcadas. Los ejemplos de moléculas que se pueden utilizar como sondas incluyen, pero de manera no taxativa, ARN, ADN, proteínas, anticuerpos y moléculas orgánicas.

El ARNm aislado se puede utilizar en ensayos de hibridación o amplificación que incluyen, pero de manera no taxativa, análisis Southern o Northern, análisis por reacción en hebra de la polimerasa (PCR) y matrices de sondas. Un método para la determinación de los niveles de ARNm incluye poner en contacto al ARNm aislado con una molécula de ácido nucleico (sonda) que puede hibridizarse con un ARNm de la Serpina1. En una forma de realización, el ARNm se inmoviliza sobre una superficie sólida y se pone en contacto con una sonda, por ejemplo corriendo el ARNm aislado en un gel de ágar/agarosa y transfiriendo al ARNm del gel a una membrana, por ejemplo de nitrocelulosa. En una forma de realización alternativa, la(s) sonda(s) se inmovilizan sobre una superficie sólida y el ARNm se pone en contacto con la(s) sonda(s), por ejemplo, en un chip de matriz de genes Affymetrix. Un especialista puede adaptar fácilmente algún método de detección de ARNm conocido para utilizarlo en la determinación del nivel de ARNm de la Serpina1.

Un método alternativo para determinar el nivel de expresión de Serpina1 en una muestra incluye el proceso de amplificación del ácido nucleico y/o transcriptasa inversa (para preparar ADNc) por ejemplo del ARNm de la muestra, por ejemplo, por RT-PCR (la forma de realización experimental que se establece en Mullis, 1987, Patente de los EE.UU. N°: 4.683.202), reacción en

hebra de la ligasa (Barany (1991) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 88: 189-193), replicación de secuencia autosostenida (Guatelli et al. (1990) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 87: 1874-1878), sistema de amplificación transcripcional (Kwoh *et al.* (1989) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 86: 1173-1177), Q-Beta Replicasa (Lizardi *et al*. (1988) *Bio/Technology* 6: 1197), replicación en círculo rodante (Lizardi et al., Patente de los EE.UU. N°: 5.854.033) o cualquier otro método de amplificación del ácido nucleico, seguido por la detección de las moléculas amplificadas usando técnicas bien conocidas por los especialistas en el arte. Dichos esquemas de detección son especialmente útiles para la detección de moléculas de ácidos nucleicos si dichas moléculas están presentes en números muy bajos. En algunos aspectos particulares de la invención, el nivel de expresión de Serpina1 se determina por RT-PCR fluorogénica cuantitativa (*es decir*, el Sistema TaqMan™).

Los niveles de expresión de ARNm de la Serpina1 se pueden monitorear usando una transferencia con membrana (tal como se utiliza la en los análisis de hibridación tales como Northern, Southern, dot, y otros similares), o microcavidades, tubos de muestra, geles, cuentas o fibras (o cualquier soporte sólido que comprenda ácidos nucleicos unidos). Véanse las Patentes de los EE.UU. N°: 5.770.722, 5.874.219, 5.744.305, 5.677.195 y 5.445.934, que se incorporan aquí a modo de referencia. La determinación del nivel de expresión de Serpina1 también puede comprender el uso de sondas de ácido nucleico en solución.

En las formas de realización preferidas, el nivel de la expresión de ARNm se evalúa usando ensayos de ADN ramificado (ADNr) o PCR en tiempo real (qPCR). El uso de dichos métodos se describe y ejemplifica en los

Ejemplos que se presentan aquí.

El nivel de expresión de la proteína Serpina1 se puede determinar usando cualquier método conocido en el arte para la medición de los niveles de proteína. Dichos métodos incluyen, por ejemplo, electroforesis, electroforesis capilar, cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC), cromatografía en capa delgada (TLC), cromatografía de hiperdifusión, reacciones de precipitinas en fluido o en gel, espectroscopía de absorción, ensayos colorimétricos, ensayos espectrofotométricos, citometría de flujo, inmunodifusión (única o doble), inmunoelectroforesis, transferencia Western, radioinmunoensayos (RIA), ensayos de inmunosorción enzimática (ELISAs), ensayos de inmunofluorescencia, ensayos de electroquimioluminiscencia, y otros similares.

El término “muestra” según se usa en la presente, se refiere a un conjunto de fluidos, células o tejidos similares aislados de un sujeto, así como fluidos, células o tejidos presentes dentro de un sujeto. Los ejemplos de fluidos biológicos incluyen: sangre, suero y fluidos serosos, plasma, linfa, orina, fluido cerebroespinal, saliva, fluidos oculares, y otros similares. Las muestras de tejido pueden incluir muestras de tejidos, de órganos o de regiones localizadas. Por ejemplo, las muestras pueden derivar de órganos particulares, de partes de órganos o de fluidos o de células de dichos órganos. En determinadas formas de realización, se pueden obtener muestras del hígado (por ejemplo, hígado completo o de ciertos segmentos del hígado o ciertos tipos de células del hígado, tales como, por ejemplo, hepatocitos). En las formas de realización preferidas, una “muestra que se obtuvo de un sujeto” se refiere a sangre o plasma extraídos del sujeto. En otras formas de realización, una “muestra que se obtuvo de un sujeto” se refiere a un tejido del hígado que se pueden obtener

del sujeto.

En algunas formas de realización de los métodos de la invención, el agente de ARNi se administra a un sujeto de manera tal que el agente de ARNi se suministra a un sitio específico dentro del sujeto. La inhibición de la expresión de Serpina1 se puede evaluar usando mediciones del nivel o de los cambios del nivel de ARNm de la Serpina1 o de la proteína Serpina1 en una muestra de fluido o tejido que se puede obtener del sitio específico dentro del sujeto. En formas de realización preferidas, el sitio es el hígado. El sitio también puede ser una subsección o un subgrupo de células provenientes de cualquiera de los sitios mencionados anteriormente. El sitio también puede incluir células que expresan un tipo de receptor en particular.

V. Métodos para tratar o prevenir una enfermedad asociada a Serpina1

La presente invención también provee métodos para tratar o prevenir aquellas enfermedades y aquellas condiciones que se pueden modular mediante la regulación negativa de la expresión del gen que codifica la Serpina1. Por ejemplo, las composiciones que se describen en la presente se pueden usar para tratar enfermedades asociadas a la Serpina1, tales como enfermedades hepáticas, por ejemplo, una enfermedad hepática crónica, una inflamación hepática, cirrosis, fibrosis hepática y/o carcinoma hepatocelular, y otras condiciones patológicas que pueden estar asociados con estos trastornos, tal como una inflamación pulmonar, enfisema y EPOC.

La presente invención también provee métodos para inhibir el desarrollo de un carcinoma hepatocelular en un sujeto, por ejemplo, un sujeto que presenta una variante de la deficiencia de Serpina1. Los métodos incluyen administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición de la

invención al sujeto, y así inhibir el desarrollo del carcinoma hepatocelular en el sujeto.

La presente invención también provee métodos y usos de las composiciones de la invención par areducir la acumulación de Serpina1 mal plegada en el hígado de un sujeto, por ejemplo, un sujeto que presenta una variante de la deficiencia de Serpina1. Los métodos incluyen administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición de la invención al sujeto, reduciendo así la acumulación de Serpina1 mal plegada en el hígado del sujeto.

Según se usa en la presente, un "sujeto" incluye a un ser humano o a un animal no humano, preferentemente un vertebrado, y más preferentemente un mamífero. Un sujeto puede incluir un organismo transgénico. Con mayor preferencia, el sujeto es un ser humano, tal como un ser humano que sufre o que tiene predisposición para desarrollar una enfermedad asociada a Serpina1. En una forma de realización, dicho sujeto que sufre o que tiene predisposición para desarrollar una enfermedad asociada a Serpina1 tiene uno o más alelos deficientes en Serpina1, por ejemplo, un alelo PIZ, PIS o PIM(Malton).

En formas de realización adicionales de la invención, el agente de ARNi de la invención se administra en combinación con un agente terapéutico adicional. El agente de ARNi y el agente terapéutico adicional se pueden administrar en combinación en la misma composición, por ejemplo, por vía parenteral, o el agente terapéutico adicional se puede administrar como parte de una composición separada o mediante otro método descrito en la presente.

Los ejemplos de agentes terapéuticos adicionales adecuados para su uso en los métodos de la invención incluyen los agentes conocidos para el

tratamiento de trastornos hepáticos, tal como una cirhosis hepática. Por ejemplo, el agente de ARNi divulgado en la invención se puede administrar, por ejemplo, con ácido ursodeoxicólico (UDCA), agentes inmunosupresores, metotrexato, corticosteroides, ciclosporina, colchicina, tratamientos antipruríticos, tales como antihistaminas, colestiramina, colestipol, rifampina, dronabinol (Marinol) y plasmaferesis, antibióticos profilácticos, luz ultravioleta, suplementos de zinc y vacunas contra hepatitis A, influenza y pneumococos.

En algunas formas de realización de los métodos de acuerdo con la invención, la expresión de la Serpina1 se reduce durante un período prolongado, por ejemplo, durante por lo menos una semana, dos semanas, tres semanas, cuatro semanas o más. A modo de ejemplo, en determinados casos, la expresión del gen que codifica la Serpina1 se suprime por lo menos aproximadamente 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50% o 55% mediante la administración de un agente de ARNi como los que se describen en la presente. En algunas formas de realización, la expresión del gen que codifica la Serpina1 se suprime por lo menos aproximadamente 60%, 70% u 80% mediante la administración del agente de ARNi. En algunas formas de realización, la expresión del gen que codifica la Serpina1 se suprime por lo menos aproximadamente 85%, 90% u 95% mediante la administración del agente de ARNi.

Los agentes de ARNi de la invención se pueden administrar a un sujeto usando cualquier modo de administración conocido en el arte, incluyendo, pero no de manera taxativa, subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraocular, intrabronquial, intrapleural, intraperitoneal, intraarterial, linfática, cerebroespinal, y cualquier combinación de los anteriores. En formas de realización preferidas,

los agentes de ARNi se administran por vía subcutánea.

En algunas formas de realización, la administración se efectúa mediante una inyección depot. La inyección depot puede liberar los agentes de ARNi en una forma consistente sobre un periodo de tiempo prolongado. Por consiguiente, la inyección depot puede reducir la frecuencia de dosificación necesaria para obtener un efecto deseado, por ejemplo, la inhibición deseada de Serpinc1, o un efecto terapéutico o profiláctico. La inyección depot también puede proporcionar concentraciones en suero más consistentes. Las inyecciones depot pueden incluir inyecciones subcutáneas o inyecciones intramusculares. En formas de realización preferidas, la inyección depot es una inyección subcutánea.

En algunas formas de realización, la administración se efectúa mediante una bomba. La bomba puede ser una bomba externa o una bomba implantada quirúrgicamente. En determinadas formas de realización, la bomba es una bomba osmótica implantada subcutáneamente. En otras formas de realización, la bomba es una bomba de infusión. Se puede usar una bomba de infusión para las infusiones intravenosas, subcutáneas, arteriales o epidurales. En formas de realización preferidas, la bomba de infusión es una bomba de infusión subcutánea. En otras formas de realización, la bomba es una bomba implantada quirúrgicamente que administra el agente de ARNi en el hígado.

Otros modos de administración incluyen los modos epidural, intracerebral, intracerebroventricular, administración nasal, intraarterial, intracardiaca, infusión intraósea, intratecal, e intravitreal, y pulmonar. El modo de administración se puede elegir sobre la base de si se desea un tratamiento local o sistémico y basado en el área a tratar. La ruta y el sitio de

administración se pueden seleccionar para mejorar el direccionamiento.

Los métodos de la invención comprenden administrar un agente de ARNi en una dosis suficiente para suprimir/disminuir los niveles del ARNm de la Serpina1 durante por lo menos 5 días, más preferiblemente durante por lo menos 7, 10, 14, 21, 25, 30 ó 40 días, y opcionalmente administrar una segunda dosis del agente, donde la segunda administración individual puede realizarse por lo menos 5 días después de la primera, más preferiblemente por lo menos 7, 10, 14, 21, 25, 30 ó 40 días después de la primera, de manera tal de inhibir la expresión del gen de Serpina1 en el sujeto.

En una forma de realización, las dosis del agente de ARNi se administran no más de una vez cada cuatro semanas, no más de una vez cada tres semanas, no más de una vez cada dos semanas o no más de una vez por semana. En otra forma de realización, la administración puede prolongarse durante uno, dos, tres o seis meses, o incluso durante un año o más.

En general, el agente de ARNi no activa el sistema inmune, por ejemplo, no provoca un incremento en el nivel de las citoquinas, tales como los niveles de TNF-alfa o IFN-alfa. A modo de ejemplo, cuando se recurre a un ensayo como un análisis con PBMC in vitro, que puede ponerse en práctica como se describe en la presente, el nivel del TNF-alfa o del IFN-alfa puede incrementarse menos de 30%, 20% o 10%, con relación al que podría determinarse en células de control que hubieran sido tratadas con un ARNi de control, por ejemplo, con un ARNi que no estuviera dirigido a la Serpina1.

A modo de ejemplo, a un sujeto puede administrársele una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente de ARNi, por ejemplo, 0,5 mg/kg, 1,0 mg/kg, 1,5 mg/kg, 2,0 mg/kg o 2,5 mg/kg de ARNcd. La administración del

agente de ARNi puede llevarse a cabo por medio de una infusión intravenosa, sobre un período de tiempo determinado, por ejemplo, durante un período de 5 minutos, 10 minutos, 15 minutos, 20 minutos o 25 minutos. La administración puede repetirse, por ejemplo, de manera regular, por ejemplo, cada dos semanas, de manera mensual, cada dos meses, cada tres meses, cada cuatro meses o a intervalos más prolongados.

Después de poner en práctica un régimen de tratamiento inicial, el tratamiento puede administrarse de manera menos frecuente. Por ejemplo, después de llevar a cabo una administración cada dos semanas durante un período de tres meses, la administración puede repetirse una vez por mes, durante seis meses, durante un año o durante un período más prolongado. La administración del agente de ARNi puede dar como resultado una disminución en el nivel de la Serpina1, por ejemplo, en una célula, en un tejido, en la sangre, en la orina, órgano (por ejemplo, el hígado) u otro compartimento del paciente, de por lo menos 10%, de por lo menos 15%, de por lo menos 20%, de por lo menos 25%, de por lo menos 30%, de por lo menos 40%, de por lo menos 50%, de por lo menos 60%, de por lo menos 70%, de por lo menos 80 % o de por lo menos 90%, o puede dar como resultado una disminución incluso mayor.

Antes de administrar una dosis completa de un agente de ARNi, a los pacientes puede administrárseles una dosis más pequeña, y monitorear si se produjeron efectos adversos, por ejemplo, reacciones alérgicas o incrementos en el nivel de lípidos o de la presión sanguínea. En otro ejemplo, el paciente puede ser monitoreado por efectos inmunoestimulantes indeseados, tal como un aumento en los niveles de citoquinas (por ejemplo, TNF-alfa o INF-alfa). Un

ejemplo de dosis más pequeñas es aquel que da como resultado una incidencia de una reacción a la infusión menor o igual al 5%.

La eficacia del tratamiento o de la prevención de la enfermedad se puede evaluar, por ejemplo, midiendo el progreso de la enfermedad, la remisión de la enfermedad, la severidad de los síntomas, la reducción del dolor, la calidad de vida, la dosis de la medicación requerida para conservar el efecto del tratamiento, el nivel de un marcador de la enfermedad o cualquier otro parámetro mensurable apropiado para una enfermedad dada bajo tratamiento o buscada como blanco para la prevención. Es propio de la capacidad de un especialista en el arte monitorear la eficacia del tratamiento o de la prevención mediante la medición de cualquiera de dichos parámetros o cualquier combinación de parámetros. Por ejemplo, se puede evaluar la eficacia del tratamiento de fibrosis hepática o el alivio de la fibrosis hepática, por ejemplo por monitoreo periódico de marcadores de fibrosis hepática markers: a-2-macroglobulin(a-MA), transferrina, apolipoproteína Al, ácido hialurónico (HA), laminina, procolágeno III (PIIINP) N terminal, colágeno 7S IV (7S-IV), bilirrubinaa total, bilirrubina indirecta, alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST), AST/ ALT, g-glutamil transpeptidasa (GGT), fosfatasa alcalina (ALP), albúmina, albúmina/globulina, nitrógeno ureico en sangre (BUN), creatinina (Cr), triglicéridos, colersterol, lipoproteína de alta densidad y lipoproteína de baja densidad y biopsia de punción hepática. Los marcadores hepáticos de fibrosis se pueden medir y/o se puede conducer una biopsia de punción hepatica antes del tratamiento (lecturas iniciales) y despúes (lecturas posteriores) durante el régimen de tratamiento.

La comparación de las últimas lecturas con las lecturas iniciales le

ofrece al médico una indicación de la eficacia del tratamiento. Es propio de la capacidad de un especialista en el arte monitorear la eficacia del tratamiento o de la prevención mediante la medición de cualquiera de dichos parámetros o cualquier combinación de parámetros. Con relación a la administración de un agente de ARNi dirigido a Serpinal o de una composición farmacéutica con el mismo, el que sea "efectiva contra" una enfermedad asociada a Serpina1, tal como una enfermedad hepática, por ejemplo, una condición de fibrosis hepática, indica que la administración de un agente de ARNi de la invención de una manera clínicamente apropiada da como resultado un efecto beneficioso en por lo menos una fracción estadísticamente significativa de los pacientes, tal como una mejora de los síntomas, una cura, una reducción en la carga de la enfermedad, una reducción de la masa tumoral o de la cantidad de células, una extensión de la vida, una mejora en la calidad de vida u otro efecto en general reconocida como positiva por los medicos familiarizados con el tratamiento de enfermedades hepáticas.

En los métodos de la invención, el agente de ARNi descrito en la presente se puede usar para tratar a los individuos que presentan los signos, los síntomas y/o marcadores, o que recibieron un diagnóstico o que tienen riesgo de sufrir una enfermedad asociada con Serpina1, tal como una enfermedad hepática, por ejemplo, una inflamación hepática, cirrosis, fibrosis hepática y/o carcinoma hepatocelular. Un especialista en el arte puede monitorear fácilmente los signos, los síntomas y/o lso marcadores de tales trastornos en sujetos que reciben tratamiento con un agente de ARNi descrito en la presente y evaluar la reducción de estos signos, síntomas y/o marcadores en por lo menos un 10% y preferiblemente hasta un nivel clínico que representa

un riesgo bajo de enfermedad hepática.

El tratamiento o efecto preventivo es evidente cuando hay una mejora estadísticamente significativa de uno o más parámetros del estado de enfermedad o cuando no hay un empeoramiento o no hay desarrollo de síntomas que por el contrario se podrían haber anticipado. A modo de ejemplo, un cambio favorable de por lo menos un 10% en un parámetro de enfermedad mensurable (tal como una función hepática descrita *supra*), y preferiblemente por lo menos un 20%, 30%, 40%, 50% o más, puede ser indicativo de un tratamiento eficaz.

La eficacia de un agente de ARNi dado de acuerdo con la invención o de una formulación de dicho agente de ARNi también se puede analizar en un modelo experimental basado en animales de la enfermedad que se desea tratar, lo cual ha de resultar conocido en el arte.Cuando se usa un modelo experimental en animales, la eficacia del tratamiento resulta evidente cuando se observa una reducción estadísticamente significativo de un marcador o síntoma.

El tratamiento o efecto preventivo también resulta evidente cuando hay una reducción o alivio de uno o más síntomas. Por ejemplo, el tratamiento o la prevención es efectivo cuando se reduce o alivia uno o más entre debilidad, fatiga, pérdida de peso, náuseas, vómitos, hinchazón abdominal, hinchazón de extremidades, picazón excesiva e ictericia de ojos y/o la piel.

Para determinadas indicaciones, la eficacia se puede medir con un incremento en los niveles en suero de la proteína Serpinal. A modo de ejemplo, un aumento de los niveles en suero de Serpinal apropiadamente plegada de por lo menos un 10%, por lo menos un 20%, por lo menos un 50%, por lo

menos un 100%, por lo menos un 200% más puede ser indicativo de la eficacia del tratamiento.

Como alternativa, la eficacia se puede medir por una reducción en la severidad de la enfermedad determinada por un especialista en el arte de la diagnosis sobre la base de una escala graduada de severidad de la enfermedad clínicamente aceptada, como por ejemplo la calificación de Child-Pugh (a veces la calificación de Child-Turcotte-Pugh). En este ejemplo, el pronóstico de una enfermedad hepática crónica, fundamentalmente cirrosis, se mide por una calificación de agregados de cinco medidas clínicas, bilirrubina, albúmina en suero, INR, ascites y encefalopatía hepática. A cada marcador se le asigna un valor de 1-3, y el valor total se usa para proveer una calificación clasificación como A (5-6 puntos), B (7-9 puntos) o C (10-15 puntos), que se puede correlacionar con índices de supervivencia de uno y dos años. Los métodos para la determinación y el análisis de la calificación de Child-Pugh son bien conocids en el arte (Farnsworth et al, *Am J Surgery* 2004 188: 580-583; Child y Turcotte, *Surgery and portal hipertension*, en: *The liver and portal hypertension*, editado por CG Child, Filadelfia: Saunders 1964: 50- 64; Pugh et al, *Br J Surg* 1973; 60: 648-52). La eficacia se puede medir en este ejemplo por el paso de un paciente, por ejemplo, de "B" a "A". Cualquier cambio positivo que, por ejemplo, da como resultado una disminución de la severidad de la enfermedad medida usando la escala apropiada, representa un tratamiento adecuado usando un ARNi o una formulación de ARNi descrita en la presente.

En una forma de realización, el agente de ARNi se administra a una dosis de entre aproximadamente 0,25 mg/kg y aproximadamente 50 mg/kg, por ejemplo, entre aproximadamente 0,25 mg/kg y aproximadamente 0,5 mg/kg,

entre aproximadamente 0,25 mg/kg y aproximadamente 1 mg/kg, entre aproximadamente 0,25 mg/kg y aproximadamente 5 mg/kg, entre aproximadamente 0,25 mg/kg y aproximadamente 10 mg/kg, entre aproximadamente 1 mg/kg y aproximadamente 10 mg/kg, entre aproximadamente 5 mg/kg y aproximadamente 15 mg/kg, entre aproximadamente 10 mg/kg y aproximadamente 20 mg/kg, entre aproximadamente 15 mg/kg y aproximadamente 25 mg/kg, entre aproximadamente 20 mg/kg y aproximadamente 30 mg/kg, entre aproximadamente 25 mg/kg y aproximadamente 35 mg/kg, o entre aproximadamente 40 mg/kg y aproximadamente 50 mg/kg.

En algunas formas de realización, el agente de ARNi se administra a una dosis de aproximadamente 0,25 mg/kg, aproximadamente 0,5 mg/kg, aproximadamente 1 mg/kg, aproximadamente 2 mg/kg, aproximadamente 3 mg/kg, aproximadamente 4 mg/kg, aproximadamente 5 mg/kg, aproximadamente 6 mg/kg, aproximadamente 7 mg/kg, aproximadamente 8 mg/kg, aproximadamente 9 mg/kg, aproximadamente 10 mg/kg, aproximadamente 11 mg/kg, aproximadamente 12 mg/kg, aproximadamente 13 mg/kg, aproximadamente 14 mg/kg, aproximadamente 15 mg/kg, aproximadamente 16 mg/kg, aproximadamente 17 mg/kg, aproximadamente 18 mg/kg, aproximadamente 19 mg/kg, aproximadamente 20 mg/kg, aproximadamente 21 mg/kg, aproximadamente 22 mg/kg, aproximadamente 23 mg/kg, aproximadamente 24 mg/kg, aproximadamente 25 mg/kg, aproximadamente 26 mg/kg, aproximadamente 27 mg/kg, aproximadamente 28 mg/kg, aproximadamente 29 mg/kg, 30 mg/kg, aproximadamente 31 mg/kg, aproximadamente 32 mg/kg, aproximadamente 33 mg/kg, aproximadamente 34

mg/kg, aproximadamente 35 mg/kg, aproximadamente 36 mg/kg, aproximadamente 37 mg/kg, aproximadamente 38 mg/kg, aproximadamente 39 mg/kg, aproximadamente 40 mg/kg, aproximadamente 41 mg/kg, aproximadamente 42 mg/kg, aproximadamente 43 mg/kg, aproximadamente 44 mg/kg, aproximadamente 45 mg/kg, aproximadamente 46 mg/kg, aproximadamente 47 mg/kg, aproximadamente 48 mg/kg, aproximadamente 49 mg/kg o aproximadamente 50 mg/kg.

En determinadas formas de realización de la invención, por ejemplo, cuando un agente de ARNi de hebra doble incluye modificaciones (por ejemplo, uno o más motivos de tres modificaciones idénticas en tres nucleótidos consecutivos, incluyendo un motivo en o cerca del sitio de clivaje del agente, seis enlaces fosforotioato y un ligando, dicho ARNcd se administra a una dosis de entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 0,5 mg/kg, entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 0,4 mg/kg, entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 0,3 mg/kg, entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 0,2 mg/kg, entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 0,1 mg/kg, entre aproximadamente 0,01 mg/kg y aproximadamente 0,09 mg/kg, entre aproximadamente 0,01 mg/kg y aproximadamente 0,08 mg/kg, entre aproximadamente 0,01 mg/kg y aproximadamente 0,07 mg/kg, entre aproximadamente 0,01 mg/kg y aproximadamente 0,06 mg/kg, entre aproximadamente 0,01 mg/kg y aproximadamente 0,05 mg/kg, entre aproximadamente 0,02 y aproximadamente 0,5 mg/kg, entre aproximadamente 0,02 y aproximadamente 0,4 mg/kg, entre aproximadamente 0,02 y aproximadamente 0,3 mg/kg, entre aproximadamente 0,02 y aproximadamente 0,2 mg/kg, entre aproximadamente 0,02 y aproximadamente 0,1 mg/kg, entre

aproximadamente 0,02 mg/kg y aproximadamente 0,09 mg/kg, entre aproximadamente 0,02 mg/kg y aproximadamente 0,08 mg/kg, entre aproximadamente 0,02 mg/kg y aproximadamente 0,07 mg/kg, entre aproximadamente 0,02 mg/kg y aproximadamente 0,06 mg/kg, entre aproximadamente 0,02 mg/kg y aproximadamente 0,05 mg/kg, entre aproximadamente 0,03 y aproximadamente 0,5 mg/kg, entre aproximadamente 0,03 y aproximadamente 0,4 mg/kg, entre aproximadamente 0,03 y aproximadamente 0,3 mg/kg, entre aproximadamente 0,03 y aproximadamente 0,2 mg/kg, entre aproximadamente 0,03 y aproximadamente 0,1 mg/kg, entre aproximadamente 0,03 mg/kg y aproximadamente 0,09 mg/kg, entre aproximadamente 0,03 mg/kg y aproximadamente 0,08 mg/kg, entre aproximadamente 0,03 mg/kg y aproximadamente 0,07 mg/kg, entre aproximadamente 0,03 mg/kg y aproximadamente 0,06 mg/kg, entre aproximadamente 0,03 mg/kg y aproximadamente 0,05 mg/kg, entre aproximadamente 0,04 y aproximadamente 0,5 mg/kg, entre aproximadamente 0,04 y aproximadamente 0,4 mg/kg, entre aproximadamente 0,04 y aproximadamente 0,3 mg/kg, entre aproximadamente 0,04 y aproximadamente 0,2 mg/kg, entre aproximadamente 0,04 y aproximadamente 0,1 mg/kg, entre aproximadamente 0,04 mg/kg y aproximadamente 0,09 mg/kg, entre aproximadamente 0,04 mg/kg y entre aproximadamente 0,08 mg/kg, aproximadamente 0,04 mg/kg y aproximadamente 0,07 mg/kg, entre aproximadamente 0,04 mg/kg y aproximadamente 0,06 mg/kg, entre aproximadamente 0,05 y aproximadamente 0,5 mg/kg, entre aproximadamente 0,05 y aproximadamente 0,4 mg/kg, entre aproximadamente 0,05 y aproximadamente 0,3 mg/kg, entre aproximadamente 0,05 y aproximadamente

0,2 mg/kg, entre aproximadamente 0,05 y aproximadamente 0,1 mg/kg, entre aproximadamente 0,05 mg/kg y aproximadamente 0,09 mg/kg, entre aproximadamente 0,05 mg/kg y aproximadamente 0,08 mg/kg o entre aproximadamente 0,05 mg/kg y aproximadamente 0,07 mg/kg. Los valores y rangos intermedios de los valores indicados precedentemente también se consideran como parte de esta invención, por ejemplo, el agente de ARNi se puede administrar al sujeto a una dosis de entre aproximadamente 0,015 mg/kg y aproximadamente 0,45 mg/mg.

Por ejemplo, el agente de ARNi, por ejemplo, el agente de ARNi en una composición farmacéutica, se puede administrar a una dosis de entre aproximadamente 0,01 mg/kg, 0,0125 mg/kg, 0,015 mg/kg, 0,0175 mg/kg, 0,02 mg/kg, 0,0225 mg/kg, 0,025 mg/kg, 0,0275 mg/kg, 0,03 mg/kg, 0,0325 mg/kg, 0,035 mg/kg, 0,0375 mg/kg, 0,04 mg/kg, 0,0425 mg/kg, 0,045 mg/kg, 0,0475 mg/kg, 0,05 mg/kg, 0,0525 mg/kg, 0,055 mg/kg, 0,0575 mg/kg, 0,06 mg/kg, 0,0625 mg/kg, 0,065 mg/kg, 0,0675 mg/kg, 0,07 mg/kg, 0,0725 mg/kg, 0,075 mg/kg, 0,0775 mg/kg, 0,08 mg/kg, 0,0825 mg/kg, 0,085 mg/kg, 0,0875 mg/kg, 0,09 mg/kg, 0,0925 mg/kg, 0,095 mg/kg, 0,0975 mg/kg, 0,1 mg/kg, 0,125 mg/kg, 0,15 mg/kg, 0,175 mg/kg, 0,2 mg/kg, 0,225 mg/kg, 0,25 mg/kg, 0,275 mg/kg, 0,3 mg/kg, 0,325 mg/kg, 0,35 mg/kg, 0,375 mg/kg, 0,4 mg/kg, 0,425 mg/kg, 0,45 mg/kg, 0,475 mg/kg o aproximadamente 0,5 mg/kg. Los valores y rangos intermedios de los valores indicados precedentemente también se consideran como parte de esta invención.

La dosis del agente de ARNi que se le administra al sujeto puede ser apropiada para alcanzar un equilibrio entre los riesgos y los beneficios de una dosis particular, por ejemplo, para producir un nivel deseado de supresión del

gen de Serpina1 (evaluado, por ejemplo, basado en la supresión del ARNm de Serpina1 o de la expresión de la proteína Serpina1) o para obtener un efecto terapéutico o profiláctico deseado y para evitar simultáneamente los efectos colaterales indeseables.

En algunas formas de realización, el agente de ARNi se administra en dos o más dosis. Si se desean facilitar las infusiones repetidas o frecuentes, puede ser aconsejable el implante de un dispositivo de administración, por ejemplo, una bomba, una cánula o stent semipermanente (por ejemplo, intravenosa, intraperitoneal, intracisternal o intracapsular) o un reservorio. En algunas formas de realización, el número o la cantidad de dosis subsiguientes depende del logro de un efecto deseado, por ejemplo, la supresión de un gen de Serpina1, o el logro de un efecto profiláctico o terapéutico, por ejemplo, la reducción de un síntoma de hipercolesterolemia. En algunas formas de realización, el agente de ARNi se administra de acuerdo con un esquema programado. Por ejemplo, el agente de ARNi se puede administrar una vez por semana, dos veces por semana, tres veces por semana, cuatro veces por semana o cinco veces por semana. En algunas formas de realización, el esquema programado involucra administraciones regularmente separadas, por ejemplo, cada hora, cada cuatro horas, cada seis horas, cada ocho horas, cada doce horas, diariamente, cada 2 días, cada 3 días, cada 4 días, cada 5 días, semanalmente, bisemanalmente o mensualmente. En otras formas de realización, el esquema programado involucra administraciones separadas por poco tiempo seguidas por un periodo de tiempo más largo durante el cual no se administra el agente. Por ejemplo, el esquema programado puede involucrar un grupo inicial de dosis que se administran en un periodo de tiempo

relativamente corto (por ejemplo, aproximadamente cada 6 horas, aproximadamente cada 12 horas, aproximadamente cada 24 horas, aproximadamente cada 48 horas o aproximadamente cada 72 horas) seguido por un periodo de tiempo más largo (por ejemplo, aproximadamente 1 semana, aproximadamente 2 semanas, aproximadamente 3 semanas, aproximadamente 4 semanas, aproximadamente 5 semanas, aproximadamente 6 semanas, aproximadamente 7 semanas o aproximadamente 8 semanas) durante el cual no se administra el agente de ARNi. En una forma de realización, el agente de ARNi se administra inicialmente cada hora y luego se administra con un intervalo más largo (por ejemplo, diariamente, semanalmente, bisemanalmente o mensualmente). En otra forma de realización, el agente de ARNi se administra inicialmente cada día y luego se administra con un intervalo más largo (por ejemplo, semanalmente, bisemanalmente o mensualmente). En determinadas formas de realización, el intervalo más largo aumenta con el tiempo o se determina en base al logro de un efecto deseado. En una forma de realización específica, el agente de ARNi se administra una vez por día durante la primera semana, seguido por dosis semanales comenzando en el octavo día de administración. En otra forma de realización específica, el agente de ARNi se administra día por medio durante la primer semana seguido por dosis semanales comenzando en el octavo día de administración.

En algunas formas de realización, el agente de ARNi se administra con un régimen de dosificación que incluye una “fase de carga” de administraciones muy frecuentes, que puede ser seguida de una “fase de mantenimiento”, en la cual el agente de ARNi se administra a intervalos más separados. En una

forma de realización, la fase de carga comprende cinco administraciones diarias del agente de ARNi durante la primera semana. En otra forma de realización, la fase de mantenimiento comprende una o dos administraciones semanales del agente de ARNi. En una forma de realización adicional, la fase de mantenimiento dura 5 semanas. En una forma de realización, la fase de carga comprende la administración de una dosis de 2 mg/kg, 1 mg/kg o 0,5 mg/kg cinco veces a la semana. En una forma de realización, la fase de mantenimiento comprende la administración de una dosis de 2 mg/kg, 1 mg/kg o 0,5 mg/kg cinco veces a la semana.

Cualquiera de dichos programas se puede repetir opcionalmente una o más veces. El número de iteraciones puede depender de si se obtiene un efecto deseado, por ejemplo, la supresión de un gen Serpina1, y/o de si se obtiene un efecto terapéutico o profiláctico, por ejemplo, la reducción de un síntoma de una enfermedad asociada con Serpina1, por ejemplo una enfermedad hepática.

En otro aspecto, la invención provee un método para instruir a un usuario final, por ejemplo, un profesional de la salud o un sujeto, sobre cómo administrar un agente de ARNi según se ha descrito aquí. El método incluye, opcionalmente, proveer al usuario final una o más dosis del agente de ARNi, e instruir el usuario final sobre cómo administrar el agente de ARNi según un régimen descrito aquí, instruyendo de esa manera al usuario final.

La predisposición genética desempeña un papel en el desarrollo de enfermedades asociadas al gen blanco, por ejemplo, la hiperlipidemia. Por lo tanto, se puede identificar un paciente que necesita un ARNpi tomando un historial familiar, o, por ejemplo, realizando una selección de uno o más

marcadores o variantes genéticos. Por lo tanto, en un aspecto, la invención provee un método de tratamiento de un paciente por selección del paciente basado en que dicho paciente presenta uno o más entre una deficiencia de Serpina1 o una variante de deficiencia del gen de Serpina1, por ejemplo, un alelo PIZ, PIS o PIM(Malton). El método incluye administrar al paciente un agente de ARNi en una cantidad terapéuticamente eficaz.

Un proveedor de salud, como por ejemplo un doctor, una enfermera o un miembro de la familia, puede realizar una historia familiar antes de prescribir o administrar un agente de ARNi de la invención. Además, se puede llevar a cabo una prueba para determinar un genotipo o fenotipo. Por ejemplo, se puede llevar a cabo una prueba de ADN con una muestra del paciente, por ejemplo, una muestra de sangre, para identificar el genotipo y/o fenotipo de Serpina1 antes de administrar al paciente un ARNcd de Serpina1.

VI. Conjuntos de elementos (kits)

La presente invención también provee conjuntos de elementos para usar cualquiera de los agentes de ARNi y/o llevar a cabo cualquiera de los métodos de la invención. Dichos conjuntos de elementos incluyen uno o más agente(s) de ARNi e instrucciones para su uso, por ejemplo, instrucciones para inhibir la expresión de un Serpina1 en una célula por contacto de la célula con el(los) agente(s) de ARNi en una cantidad eficaz para inhibir la expresión del Serpina1. Los conjuntos de elementos pueden comprender opcionalmente además medios para poner en contacto a la célula con el agente de ARNi (por ejemplo, un dispositivo de inyección), o medios para medir la inhibición de Serpina1 (por ejemplo, medios para medir la inhibición de ARNm de Serpina1). Dichos medios para medir la inhibición de Serpina1 pueden comprender

medios para obtener una muestra de un sujeto, tal como, por ejemplo, una muestra de plasma. Los conjuntos de elementos de la invención pueden comprender opcionalmente además medios para administrar el(los) agente(s) de ARNi a un sujeto o medios para determinar la cantidad terapéuticamente eficaz o profilácticamente eficaz.

A menos que se definan de otro modo, todos los términos científicos y técnicos usados en la presente tienen el mismo significado que le dan los especialistas en la técnica a la que concierne esta invención. Aunque se pueden usar métodos y materiales similares o equivalentes de aquellos que se describen en la presente en la práctica o para evaluar los ARNi y los métodos presentados en la invención, más adelante se describen los métodos y los materiales adecuados. Todas las publicaciones, solicitudes de patente, patentes y otras referencias mencionadas aquí se incorporan por completo en la presente a modo de referencia. En caso de conflicto, prevalecerá la presente memoria descriptiva, incluyendo las definiciones. Además, los materiales, los métodos y los ejemplos solamente se ofrecen a efectos ilustrativos y no en un sentido limitativo.

EJEMPLOS

Materiales y métodos

Los siguientes materiales y métodos se usaron en los Ejemplos.

Diseño de los ARNpi

El gen de Serpinal tiene múltiples transcriptos alternativos. El diseño de los ARNpi se llevó a cabo para identificar ARNpis contra todos los transcriptos humanos y de mono Cynomolgus (*Macaca fascicularis*; de aquí en más “cyno”) de Serpinal anotados en la base de datos de genes de NCBI

(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/). Se usaron los siguientes transcriptos humanos a partir de la colección de NCBI RefSeq: Humano - NM 000295.4, NM_001002235.2, NM_001002236.2, NM_001127700.1, NM_001127701.1, NM_001127702.1 , NM_001127703.1, NM_001127704.1, NM_001127705.1, NM_001127706.1, NM_001127707.1. Para identificar un transcripto de cyno, se alineó el transcripto de mono rhesus (*Macaca mulatta*) XM_001099255.2, con el genoma de *M. fascicularis* usando la herramienta de alineamiento Spidey (www.ncbi.nlm.nih.gov/spidey/). El porcentaje global de identidad de los transcriptos de rhesus y de cyno fue de 99,6%. El transcripto de cyno se ensambló a mano para preservar los sitios consenso de corte y empalme y las regiones de longitud completa codificantes y no traducidas. El transcripto resultante tuvo 2064 nucleótidos de largo.

Se diseñaron todos los dúplex de ARNpi que compartían 100% de identidad con todos los transcriptos listas humanos y de cyno.

Se usaron quinientos ochenta y cinco ARNpi candidatos en una búsqueda integral contra el transcriptoma humano (definido como el grupo de registros NM_ y XM_ dentro del grupo de secuencias humanas de NCBI Refseq). Se sintetizó un total de 48 oligos de ARNpi sentido (de 21 nucleótidos) y 48 antisentido (de 23 nucleótidos) derivados y se formaron los dúplex. En las Tablas 1 y 2 se muestra una lista detallada de secuencias de hebra sentido y antisentido de Sepina1.

Síntesis de ARNpi

I. Procedimiento general de síntesis de ARN de escala pequeña y media

Se sintetizaron los oligonucleótidos de ARN a escalas entre 0,2 y 500

µmol usando monómeros de 5’-O-(4,4’-dimetoxitritil)-2’-O-t-butildimetilsilil-3’-O-(2-cianoetil-N,N-diisopropil)fosforamidita de uridina, 4-N-acetilcitidina, 6-N-benzoiladenosina y 2-N-isobutirilguanosina y las correspondientes 2’-O-metil y 2’-fluoro fosforamiditas disponibles comercialmente de acuerdo a protocolos estándar de síntesis de oligonucleótidos en fase sólida. Se prepararon las soluciones de amidita a entre 0,1 y 0,15 M de concentración y se usó 5-etiltio-1H-tetrazol (entre 0,25 y 0,6 M en acetonitrilo) como activador. Se introdujeron modificaciones de esqueleto del fosforotioato durante la síntesis usando disulfuro de fenilacetilo (PADS) 0,2 M en lutidina:acetonitrilo (1:1) (v;v) o 3-(dimetilaminometileno) amino-3H-1,2,4-ditiazol-5-tiona (DDTT) 0,1 M en piridina para el paso de oxidación. Después del final de la síntesis, se clivaron las secuencias del soporte sólido y se desprotegieron usando metilamina seguida por trietilamina.3HF para eliminar los grupos protectores de 2’-O-t-butildimetilsililo presentes.

Para las escalas de síntesis entre 5 y 500 µmol y secuencias completamente 2’ modificadas (2’-fluoro y/ o 2’-O-metil o combinaciones de los mismos) los oligonucleótidos se desprotegieron usando 3:1 (v/v) de etanol y (entre 28 y 32%) amoniaco concentrado a 35°C 16 h o bien a 55°C durante 5,5 h. Antes de la desprotección con amoniaco se trataron los oligonucleótidos con piperidina 0,5 M en acetonitrilo durante 20 min sobre el soporte sólido. Se analizaron los oligonucleótidos crudos por LC–MS y HPLC de intercambio aniónico (IEX-HPLC). La purificación d elos oligonucleótidos se llevó a cabo por IEX HPLC usando: fosfato 20 mM, entre 10% y 15% de ACN, pH = 8.5 (solución amortiguadora A) y fosfato 20 mM, entre 10% y 15% de ACN, NaBr 1 M, pH = 8,5 (solución amortiguadora B). Se analizaron las fracciones para

pureza mediante HPLC analítica. Se agruparon las fracciones conteniendo producto con pureza adecuada y se concentraron en un evaporador rotatorio antes de desalar. Se desalaron las muestras por cromatografía de exclusión molecular y se liofilizaron a sequedad. Se alinearon cantidades equimolares de hebras sentido y antisentido en 1x solución amortiguadora de PBS para preparar los correspondientes dúplex de ARNpi.

Para la síntesis a pequeña escala (entre 0,2 y 1 µmol), la misma se llevó a cabo en un sintetizador MerMade 192 en formato de 96 pocillos. En el caso de las secuencias totalmente 2' modificadas (2'-fluoro y/o 2'-O-metil o combinaciones de los mismos) se desprotegieron los oligonucleótidos usando metilamina a temperatura ambiente entre 30 y 60 min seguido por incubación a 60°C durante 30 min o usando 3:1 (v/v) etanol y amoniaco acuoso concentrado (entre 28 y 32%) a temperatura ambiente entre 30 y 60 min seguido por incubación a 40°C durante 1,5 horas. Luego se precipitaron los oligonucleótidos crudos en una solución de acetonitrilo:acetona (9:1) y se aislaron por centrifugación y decantando el sobrenadante. Se resuspendió el pellet de oligonucleótidos crudos en solución amortiguadora de NaOAc 20 mM y se analizaron por LC-MS y HPLC de intercambio aniónico. Se desalaron las secuencias de oligonucleótidos crudos en placas de 96 pocillos profundos en una columna de 5 mL HiTrap Sephadex G25 (GE Healthcare). En cada pocillo, se recolectó aproximadamente 1,5 mL de muestras correspondientes a una secuencia individual. Se analizaron esos oligonucleótidos desalados purificados por LC-MS y cromatografía de intercambio aniónico. Se prepararon los dúplex por alineamiento de cantidades equimolares de secuencias sentido y antisentido en un robot Tecan. Se ajustó la concentración de los dúplex a 10

µM en 1x solución amortiguadora de PBS.

II. Síntesis de oligonucleótidos conjugados con GalNAc para análisis *In Vivo*

Se sintetizaron los oligonucleótidos conjugados con GalNAc en su extremo 3’ a escalas entre 0,2 y 500 µmol usando un soporte sólido pre cargado con un conector de forma de Y portando un grupo hidroxilo primario protegido con 4,4’-dimetoxitritil (DMT) para la síntesis de los oligonucleótidos y un ligando GalNAc unido a través de un amarre.

Para la síntesis de los conjugados con GalNAc en las escalas entre 5 y 500 µmol, se siguió el protocolo anterior para ARN con las siguientes adaptaciones: Para los soportes de síntesis a base de poliestireno se usó 5% de ácido dicloroacético en tolueno para la síntesis durante el clivaje del DMT. El clivaje desdel soporte y la desprotección se llevaron a cabo como se describió previamente. Se sintetizaron secuencias ricas en fosforotioato (usualmente con > 5 fosforotioatos) sin eliminar el grupo 5’-DMT final (“DMT-on”) y, después del clivaje y la desprotección como se describió previamente, se purificaron por HPLC de fase reversa usando acetato de amonio 50 mM en agua (solución amortiguadora A) y acetato de amonio 50 mM en 80% de acetonitirilo (solución amortiguadora B). Se analizaron las fracciones para pureza mediante HPLC y/o LC-MS analítica. Las fracciones conteniendo producto con una pureza adecuada se agruparon y se concentraron en un evaporador rotatorio. Se eliminó el grupo DMT usando ácido acético entre 20% y 25% en agua hasta el final. Se desalaron las muestras por cromatografía de exclusión molecular y se liofilizaron a sequedad. Se alinearon cantidades equimolares de hebras sentido y antisentido en 1x solución amortiguadora de PBS para preparar los

correspondientes dúplex de ARNpi.

Para la síntesis a escala pequeña de los conjugados de GalNAc (entre 0,2 y 1 µmol), incluyendo las secuencias con múltiples enlaces fosforotioato, se aplicaron los protocolos descritos anteriormente para la síntesis de ARN o las secuencias conteniendo 2'-F/2'-OMe en la plataforma MerMade. La síntesis se llevó a cabo en columnas pre empacadas con soporte de vidrio de poro controlado funcionalizado con GalNAc.

Síntesis de ADNc usando el conjunto de elementos de transcripción inversa de ADNc ABI de alta capacidad (Applied Biosystems, Foster City, CA, Cat #4368813)

Se agregó una mezcla madre de 2µl de solución amortiguadora de pH 10X, 0,8µl de dNTPs 25X, 2µl de cebadores al azar, 1µl de transcriptasa inversa, 1µl de inhibidor de ARNasa y 3,2µl de H2O para la reacción a 10µl de ARN total. El ADNc se generó usando un ciclador térmico Bio-Rad C-1000 o S-1000 (Hercules, CA) a través de los siguientes pasos: 25oC 10 min, 37oC 120 min, 85oC 5 seg, reposo a 4oC.

Cultivo de células y transfecciones

Se cultivaron células Hep3B, HepG2 o HeLa (ATCC, Manassas, VA) casi hasta su confluencia a 37°C en una atmósfera con 5% de CO_2 en medios recomendados (ATCC) suplementados con 10% de FBS y glutamina (ATCC) antes de liberarlo de la placa por tripsinización. Para los duplex seleccionados en un formato de 96 pocillos, la transfección se llevó a cabo por agregado de 44,75µl de Opti-MEM más 0,25µl de Lipofectamina RNAiMax por pocillo (Invitrogen, Carlsbad CA. cat # 13778-150) a 5µl de cada uno de los duplex de ARNsi a un pocillo individual en una placa de 96 pocillos. Luego se incubó la

mezcla a la temperatura ambiente durante 15 minutos. Luego se agregaron a la mezcla de ARNsi 50 µl de medios de cultivo completos sin antibiótico que contenían ~2 x10^4 células. Para los duplex seleccionados en formato de 384 pocillos, se mezclaron 5µl de Opti-MEM más 0,1µl de Lipofectamina RNAiMax (Invitrogen, Carlsbad CA. cat # 13778-150) con 5µl de cada uno de los duplex de ARNsi a cada pocillo individual. Luego se incubó la mezcla a la temperatura ambiente durante 15 minutos seguido del agregado de 40µl de medios de cultivo completos sin antibiótico que contenían ~8 x10^3 células. Las células se incubaron durante 24 horas antes de la purificación del ARN. Se llevaron a cabo experimentos con una única dosis a 10nM y 0,1nM de concentración final en el duplex y se realizaron experimentos de respuesta a la dosis usando a 10, 1,67, 0,27, 0,046, 0,0077, 0,0013, 0,00021, 0,00004 nM de concentración final de dúplex.

Transfección con absorción libre

Se combinaron cinco µl de cada uno de ARNsi conjugado con GalNac en PBS con 3X104 de hepatocitos crioconservados de mono Cynomolgus recién descongelados (In Vitro Technologies - Celsis, Baltimore, MD; lot#JQD) resuspendidos en 95µl de medio In Vitro Gro CP (In Vitro Technologies - Celsis, Baltimore, MD) en cada cavidad de una placa de 96 pocillos o 5ul de ARNsi y 45 µl de medios que contenían 1,2x103 células para el formato de placa de 384 pocillos. La mezcla se incubó durante aproximadamente 24 horas a 37°C en una atmósfera con 5% de CO2. Se probaron ARNpi a una concentración final de entre 500 y 10 nM.

Aislamiento de ARN total usando el Conjunto de elementos de Aislamiento de ARNm DYNABEADS (Invitrogen, parte #: 610-12)

Las células se cosecharon y lisaron en 150µl de solución amortiguadora de pH de Lisis/Unión luego se mezclaron durante 5 minutos a 850rpm usando un aparato Eppendorf Thermomixer (la velocidad de mezcla fue la misma durante todo el proceso). Se agregaron diez microlitros de cuentas magnéticas y mezcla de 80µl de solución amortiguadora de pH de Lisis/Unión a una placa de fondo redondo y se mezclaron durante 1 minuto. Se capturaron las esferas magnéticas usando un dispositivo magnético y se eliminó el sobrenadante sin mover las esferas. Después de eliminar el sobrenadante, se agregaron las células lisadas a las esferas remanentes y se mezclaron durante 5 minutos. Después de eliminar el sobrenadante, se lavaron las esferas magnéticas 2 veces con 150 µl de solución Amortiguadora de Lavado A y se mezclaron durante 1 minuto. Se capturaron las esferas nuevamente y se eliminó el sobrenadante. Luego se lavaron las esferas con 150 µl de solución Amortiguadora de Lavado B, se capturaron y se eliminó el sobrenadante. Luego se lavaron las esferas con 150 µl de solución Amortiguadora de Elución, se capturaron y se eliminó el sobrenadante. Se dejaron secar las esferas durante 2 minutos. Después de secar, se agregaron 50 µl de solución Amortiguadora de Elución y se mezcló durante 5 minutos a 70°C. Se capturaron las esferas sobre un imán durante 5 minutos. Se eliminaron 50 µl de sobrenadante y se agregaron a otra placa de 96 pocillos.

Para el formato de 384 pocillos, las células se lisaron durante un minuto por agregado de 50µl de solución amortiguadora de pH de Lisis/Unión. Se utilizaron dos µl de cuentas magnéticas por pocillo. El volumen de cuentas necesario se dividió en alícuotas, se capturó en un soporte magnético, y se eliminó la solución de almacenamiento de cuentas. Luego se resuspendieron

las cuentas en el volumen necesario de solución amortiguadora de pH de Lisis/Unión (25µl por pocillo) y se agregaron 25µl de suspensión de cuentas a las células lisadas. La mezcla de lisado y cuentas se incubó durante 10 minutos en un aparato VibraTransalor en el ajuste #7 (UnionScientific Corp., Randallstown, MD). Luego, las cuentas se capturaron usando un soporte magnético, se eliminó el sobrenadante y las cuentas se lavaron una vez con 90µl de solución amortiguadora de pH A, seguida de pasos de lavado únicos con 90µl de solución amortiguadora de pH B y 100µl de solución amortiguadora de pH de elución. Las cuentas se remojaron en cada solución amortiguadora de pH de lavado durante ~1 minuto (sin mezcla). Luego del paso de lavado final, las cuentas se resuspendieron en 15µl de solución amortiguadora de pH de elución durante 5 minutos a 70°C, seguido de la captura de cuentas y la eliminación del sobrenadante (hasta a 8µl) para la síntesis de ADNc y/o almacenamiento de ARN purificado (-20°C).

PCR en tiempo real

Se agregaron dos µl de ADNc a una mezcla maestra conteniendo 0,5 µl de sonda de GAPDH para TaqMan (Applied Biosystems Cat #4326317E), 0,5 µl de sonda de SERPINA1 para TaqMan (Applied Biosystems cat # Hs00165475_m1) para los experimentos con Hep3B o con diseño propio para los ensayos de taqman para GAPDH y SERPINA1 en los experimentos en PCH y 5 µl de mezcla maestra para sondas Lightcycler 480 (Roche Cat #04887301001) por pocillo en una placa de 384 pocillos (Roche cat # 04887301001). La PCR en tiempo real se llevó a cabo en un sistema Roche LC480 Real Time PCR (Roche). Cada dúplex se probó en al menos dos transfecciones independientes con dos replicados biológicos cada una, y cada

transfección se ensayó por duplicado.

Para calcular el cambio relativo en veces, se analizaron los datos en tiempo real usando el método ΔΔCt y se normalizaron para los ensayos que se llevaron a cabo con células transfectadas con AD-195510nM, o células transfectadas de control (mock). Para los ensayos de absorción libre los datos se normalizaron para PBS o células tratadas GalNAc-1955 (para los compuestos experimentales se utilizó una mayor concentración). Las IC_{50} se calcularon usando un modelo de ajuste de 4 parámetros usando XLFit y normalizadas para células transfectadas con AD-1955 sobre el mismo rango de dosis, o para su propia menor dosis.

Las secuencias sentido y antisentido de AD-1955 son: SENTIDO: 5'-cuuAcGcuGAGuAcuucGAdTsdT-3' (SEQ ID N°: 33);; y ANTISENTIDO: 5'-UCGAAGuACUcAGCGuAAGdTsdT-3' (SEQ ID N°: 40).

Los cebadores y sondas para Taqman usados son como sigue:

Cebadores y sondas de TaqMan para Serpina1 y Gapdh de Cynomolgus:

Serpina1: Cebador directo: ACTAAGGTCTTCAGCAATGGG (SEQ ID NO:34); Reverse reverso: GCTTCAGTCCCTTTCTCATCG (SEQ ID NO:35); Sonda para Taqman: TGGTCAGCACAGCCTTATGCACG (SEQ ID NO:36)

Gapdh: Cebador directo: GCATCCTGGGCTACACTGA (SEQ ID NO:37); Reverse reverso: TGGGTGTCGCTGTTGAAGTC(SEQ ID NO:38); Sonda para Taqman: CCAGGTGGTCTCCTCC (SEQ ID NO:39)

Tabla B**:** Abreviaturas de monómeros de nucleótido usados en la representación de secuencias de ácidos nucleicos.

Abreviatura	**Nucleótido(s)**

Abreviatura	**Nucleótido(s)**
A	Adenosina-3’-fosfato
Af	2’-fluoroadenosina-3’-fosfato
Afs	2’-fluoroadenosina-3’-fosforotioato
As	adenosina-3’-fosforotioato
C	citidina-3’-fosfato
Cf	2’-fluorocitidina-3’-fosfato
Cfs	2’-fluorocitidina-3’-fosforotioato
Cs	citidina-3’-fosforotioato
G	guanosina-3’-fosfato
Gf	2’-fluoroguanosina-3’-fosfato
Gfs	2’-fluoroguanosina-3’-fosforotioato
Gs	guanosina-3’-fosforotioato
T	5’-metiluridina-3’-fosfato
Tf	2’-fluoro-5-metiluridina-3’-fosfato
Tfs	2’-fluoro-5-metiluridina-3’-fosforotioato
Ts	5-metiluridina-3’-fosforotioato
U	Uridina-3’-fosfato
Uf	2’-fluorouridina-3’-fosfato
Ufs	2’-fluorouridina -3’-fosforotioato
Us	uridina -3’-fosforotioato
N	cualquier nucleótido (G, A, C, T o U)
a	2'-O-metiladenosina-3’-fosfato
as	2'-O-metiladenosina-3’- fosforotioato
c	2'-O-metilcitidina-3’-fosfato

Abreviatura	Nucleótido(s)
cs	2'-O-metilcitidina-3’- fosforotioato
g	2'-O-metilguanosina-3’-fosfato
gs	2'-O-metilguanosina-3’- fosforotioato
t	2’-O-metil-5-metiluridina-3’-fosfato
ts	2’-O-metil-5-metiluridina-3’-fosforotioato
u	2'-O-metiluridina-3’-fosfato
us	2'-O-metiluridina-3’-fosforotioato
dT	2'-desoxitimidina
dTs	2`-desoxitimidina-3`-fosforotioato
dU	2`-deoxiuridina
s	enlace fosforotioato
L96	N-[tris(GalNAc-alquil)-amidodecanoil)]-4-hidroxiprolinol Hip-(GalNAc-alquil)3
I	inosina-3`-fosfato
Is	inosina-3`-fosforotioato
dI	2`-deoxiriboinosina
dIs	2`-deoxiinosina-3`-fosforotioato
Y34	2-hidroximetil-tetrahidrofurano-4-metoxi-3-fosfato (furanosa 2’-OMe abásica)
Y34s	2-hidroximetil-tetrahidrofurano-4-metoxi-3-fosforotioato (furanosa 2’-OMe abásica)
P	5'-fosfato

Ejemplo 1. ***Síntesis de oligonucleótidos conjugados con GalNAc***

Se diseñó una serie de dúplex de ARNpi abarcando la secuencia de

ARNm de Serpina1, se sintetizaron, y se conjugaron con un GalNAc trivalente en el extremo 3’ de la hebra sentido usando las técnicas que se describieron previamente. Las secuencias de estos dúplex se muestran en la Tabla 1. También se sintetizaron estas mismas secuencias con diversas modificaciones de nucleótidos y se conjugaron con un GalNAc trivalente. Las secuencias de los dúplex modificados se muestran en la Tabla 2.

Tabla 1. Secuencias no modificadas de Serpina1

Nombre del dúplex	**Nombre de oligo sentido**	**Sec. Trans Sentido**	**SEQ ID N°:**		**Posición en NM_000295.4**	**Nombre de oligo antisentido**	**Sec. trans antisentido**	**SEQ ID N°:**		**Posición en NM_000295.4**
AD-58681.1	A-119065.1	GUCCAACAGCACCAAUAUCUU	41		469-489	A-119066.1	AAGAUAUUGGUGCUGUUGGACUG	129		
AD-59084.1	A-119065.2	GUCCAACAGCACCAAUAUCUU	42		469-489	A-119941.1	AAGAUAUUGGUGCUGUUGGACUG	130		467-489
AD-59060.2	A-119933.1	UAAUGAUUGAACAAAAUACCA	43		1455-1475	A-119934.1	UGGUAUUUUGUUCAAUCAUUAAG	131		1453-1475
AD-59060.1	A-119933.1	UAAUGAUUGAACAAAAUACCA	44		1455-1475	A-119934.1	UGGUAUUUUGUUCAAUCAUUAAG	132		1453-1475
AD-59054.2	A-119931.1	CUUCUUAAUGAUUGAACAAAA	45		1450-1470	A-119932.1	UUUUGUUCAAUCAUUAAGAAGAC	133		1448-1470
AD-	A-	CUUCUUAAUGAUUGAACAA	46		1450-1470	A-	UUUUGUUCAAUCAUUAAGAA	134		1448-1470

59054.1	119931.1	AA				119932.1	GAC			
AD-59072.2	A-119937.1	AUUGAACAAAAUACCAAGUCU	47		1460-1480	A-119938.1	AGACUUGGUAUUUUGUUCAAUCA	135		1458-1480
AD-59072.1	A-119937.1	AUUGAACAAAAUACCAAGUCU	48		1460-1480	A-119938.1	AGACUUGGUAUUUUGUUCAAUCA	136		1458-1480
AD-59048.2	A-119929.1	UUCUUAAUGAUUGAACAAAAU	49		1451-1471	A-119930.1	AUUUUGUUCAAUCAUUAAGAAGA	137		1449-1471
AD-59048.1	A-119929.1	UUCUUAAUGAUUGAACAAAAU	50		1451-1471	A-119930.1	AUUUUGUUCAAUCAUUAAGAAGA	138		1449-1471
AD-59062.2	A-119964.1	CAAACCCUUUGUCUUCUUAAU	51		1438-1458	A-119965.1	AUUAAGAAGACAAAGGGUUUGUU	139		1436-1458
AD-59062.1	A-119964.1	CAAACCCUUUGUCUUCUUAAU	52		1438-1458	A-119965.1	AUUAAGAAGACAAAGGGUUUGUU	140		1436-1458
AD-59078.2	A-119939.1	UGUCUUCUUAAUGAUUGAACA	53		1447-1467	A-119940.1	UGUUCAAUCAUUAAGAAGACAAA	141		1445-1467
AD-	A-	UGUCUUCUUAAUGAUUGA	54		1447-1467	A-	UGUUCAAUCAUUAAGAAGACA	142		1445-1467

59078.1	119939.1	ACA				119940.1	AA			
AD-59056.2	A-119962.1	CACCUGGAAAAUGAACUCACC	55		1121-1141	A-119963.1	GGUGAGUUCAUUUUCCAGGUGCU	143		1119-1141
AD-59056.1	A-119962.1	CACCUGGAAAAUGAACUCACC	56		1121-1141	A-119963.1	GGUGAGUUCAUUUUCCAGGUGCU	144		1119-1141
AD-59091.2	A-119958.1	UUUUGCUCUGGUGAAUUACAU	57		880-900	A-119959.1	AUGUAAUUCACCAGAGCAAAAAC	145		878-900
AD-59091.1	A-119958.1	UUUUGCUCUGGUGAAUUACAU	58		880-900	A-119959.1	AUGUAAUUCACCAGAGCAAAAAC	146		878-900
AD-59083.2	A-120018.1	ACCCUUUGUCUUCUUAAUGAU	59		1441-1461	A-120019.1	AUCAUUAAGAAGACAAAGGGUUU	147		1439-1461
AD-59083.1	A-120018.1	ACCCUUUGUCUUCUUAAUGAU	60		1441-1461	A-120019.1	AUCAUUAAGAAGACAAAGGGUUU	148		1439-1461
AD-59073.2	A-119952.1	UUGAACAAAAUACCAAGUCUC	61		1461-1481	A-119953.1	GAGACUUGGUAUUUUGUUCAAUC	149		1459-1481
AD-	A-	UUGAACAAAAUACCAAGUC	62		1461-1481	A-	GAGACUUGGUAUUUUGUUCA	150		1459-1481

59073.1	119952.1	UC				119953.1	AUC			
AD-59066.2	A-119935.1	GUUCAACAAACCCUUUGUCUU	63		1432-1452	A-119936.1	AAGACAAAGGGUUUGUUGAACUU	151		1430-1452
AD-59066.1	A-119935.1	GUUCAACAAACCCUUUGUCUU	64		1432-1452	A-119936.1	AAGACAAAGGGUUUGUUGAACUU	152		1430-1452
AD-59059.2	A-120010.1	AAAUACCAAGUCUCCCCUCUU	65		1468-1488	A-120011.1	AAGAGGGGAGACUUGGUAUUUUG	153		1466-1488
AD-59059.1	A-120010.1	AAAUACCAAGUCUCCCCUCUU	66		1468-1488	A-120011.1	AAGAGGGGAGACUUGGUAUUUUG	154		1466-1488
AD-59070.2	A-119998.1	UUUUUGCUCUGGUGAAUUACA	67		879-899	A-119999.1	UGUAAUUCACCAGAGCAAAAACU	155		877-899
AD-59070.1	A-119998.1	UUUUUGCUCUGGUGAAUUACA	68		879-899	A-119999.1	UGUAAUUCACCAGAGCAAAAACU	156		877-899
AD-59063.2	A-119980.1	AGUUCAACAAACCCUUUGUCU	69		1431-1451	A-119981.1	AGACAAAGGGUUUGUUGAACUUG	157		1429-1451
AD-	A-	AGUUCAACAAACCCUUUG	70		1431-1451	A-	AGACAAAGGGUUUGUUGAAC	158		1429-1451

59063.1	119980.1	UCU				119981.1	UUG			
AD-59069.2	A-119982.1	AAUGAUUGAACAAAAUACCAA	71		1456-1476	A-119983.1	UUGGUAUUUUGUUCAAUCAUUAA	159		1454-1476
AD-59069.1	A-119982.1	AAUGAUUGAACAAAAUACCAA	72		1456-1476	A-119983.1	UUGGUAUUUUGUUCAAUCAUUAA	160		1454-1476
AD-59082.2	A-120002.1	UACUGGAACCUAUGAUCUGAA	73		1216-1236	A-120003.1	UUCAGAUCAUAGGUUCCAGUAAU	161		1214-1236
AD-59082.1	A-120002.1	UACUGGAACCUAUGAUCUGAA	74		1216-1236	A-120003.1	UUCAGAUCAUAGGUUCCAGUAAU	162		1214-1236
AD-59088.2	A-120004.1	ACAUUAAAGAAGGGUUGAGCU	75		1576-1596	A-120005.1	AGCUCAACCCUUCUUUAAUGUCA	163		1574-1596
AD-59088.1	A-120004.1	ACAUUAAAGAAGGGUUGAGCU	76		1576-1596	A-120005.1	AGCUCAACCCUUCUUUAAUGUCA	164		1574-1596
AD-59080.2	A-119970.1	AAAAUUGUGGAUUUGGUCAAG	77		839-859	A-119971.1	CUUGACCAAAUCCACAAUUUUCC	165		837-859
AD-	A-	AAAAUUGUGGAUUUGGUC	78		839-859	A-	CUUGACCAAAUCCACAAUUUU	166		837-859

59080.1	119970.1	AAG				119971.1	CC			
AD-59058.2	A-119994.1	AUUACUGGAACCUAUGAUCUG	79		1214-1234	A-119995.1	CAGAUCAUAGGUUCCAGUAAUGG	167		1212-1234
AD-59058.1	A-119994.1	AUUACUGGAACCUAUGAUCUG	80		1214-1234	A-119995.1	CAGAUCAUAGGUUCCAGUAAUGG	168		1212-1234
AD-59090.2	A-119942.1	CACAGUUUUUGCUCUGGUGAA	81		874-894	A-119943.1	UUCACCAGAGCAAAAACUGUGUC	169		872-894
AD-59090.1	A-119942.1	CACAGUUUUUGCUCUGGUGAA	82		874-894	A-119943.1	UUCACCAGAGCAAAAACUGUGUC	170		872-894
AD-59057.2	A-119978.1	UUAAAGAAGGGUUGAGCUGGU	83		1579-1599	A-119979.1	ACCAGCUCAACCCUUCUUUAAUG	171		1577-1599
AD-59057.1	A-119978.1	UUAAAGAAGGGUUGAGCUGGU	84		1579-1599	A-119979.1	ACCAGCUCAACCCUUCUUUAAUG	172		1577-1599
AD-59051.2	A-119976.1	AGUGAGCAUCGCUACAGCCUU	85		499-519	A-119977.1	AAGGCUGUAGCGAUGCUCACUGG	173		497-519
AD-	A-	AGUGAGCAUCGCUACAGC	86		499-519	A-	AAGGCUGUAGCGAUGCUCAC	174		497-519

59051.1	119976.1	CUU				119977.1	UGG			
AD-59065.2	A-120012.1	AAGGAGCUUGACAGAGACACA	87		857-877	A-120013.1	UGUGUCUCUGUCAAGCUCCUUGA	175		855-877
AD-59065.1	A-120012.1	AAGGAGCUUGACAGAGACACA	88		857-877	A-120013.1	UGUGUCUCUGUCAAGCUCCUUGA	176		855-877
AD-59087.2	A-119988.1	GUGGAUAAGUUUUUGGAGGAU	89		716-736	A-119989.1	AUCCUCCAAAAACUUAUCCACUA	177		714-736
AD-59087.1	A-119988.1	GUGGAUAAGUUUUUGGAGGAU	90		716-736	A-119989.1	AUCCUCCAAAAACUUAUCCACUA	178		714-736
AD-59075.2	A-119984.1	GAUUGAACAAAAUACCAAGUC	91		1459-1479	A-119985.1	GACUUGGUAUUUUGUUCAAUCAU	179		1457-1479
AD-59075.1	A-119984.1	GAUUGAACAAAAUACCAAGUC	92		1459-1479	A-119985.1	GACUUGGUAUUUUGUUCAAUCAU	180		1457-1479
AD-59092.2	A-119974.1	GCUCUCCAAGGCCGUGCAUAA	93		1321-1341	A-119975.1	UUAUGCACGGCCUUGGAGAGCUU	181		1319-1341
AD-	A-	GCUCUCCAAGGCCGUGCA	94		1321-1341	A-	UUAUGCACGGCCUUGGAGAG	182		1319-1341

59092.1	119974.1	UAA				119975.1	CUU			
AD-59081.2	A-119986.1	ACCUGGAAAAUGAACUCACCC	95		1122-1142	A-119987.1	GGGUGAGUUCAUUUUCCAGGUGC	183		1120-1142
AD-59081.1	A-119986.1	ACCUGGAAAAUGAACUCACCC	96		1122-1142	A-119987.1	GGGUGAGUUCAUUUUCCAGGUGC	184		1120-1142
AD-59064.2	A-119996.1	GGGACCAAGGCUGACACUCAC	97		536-556	A-119997.1	GUGAGUGUCAGCCUUGGUCCCCA	185		534-556
AD-59064.1	A-119996.1	GGGACCAAGGCUGACACUCAC	98		536-556	A-119997.1	GUGAGUGUCAGCCUUGGUCCCCA	186		534-556
AD-59052.2	A-119992.1	GCCAUGUUUUUAGAGGCCAUA	99		1385-1405	A-119993.1	UAUGGCCUCUAAAAACAUGGCCC	187		1383-1405
AD-59052.1	A-119992.1	GCCAUGUUUUUAGAGGCCAUA	100		1385-1405	A-119993.1	UAUGGCCUCUAAAAACAUGGCCC	188		1383-1405
AD-59076.2	A-120000.1	CCUGGAAAAUGAACUCACCCA	101		1123-1143	A-120001.1	UGGGUGAGUUCAUUUUCCAGGUG	189		1121-1143
AD-	A-	CCUGGAAAAUGAACUCAC	102		1123-1143	A-	UGGGUGAGUUCAUUUUCCAG	190		1121-1143

59076.1	120000.1	CCA				120001.1	GUG			
AD-59068.2	A-119966.1	AAGAGGCCAAGAAACAGAUCA	103		789-809	A-119967.1	UGAUCUGUUUCUUGGCCUCUUCG	191		787-809
AD-59068.1	A-119966.1	AAGAGGCCAAGAAACAGAUCA	104		789-809	A-119967.1	UGAUCUGUUUCUUGGCCUCUUCG	192		787-809
AD-59089.2	A-120020.1	GGCAAAUGGGAGAGACCCUUU	105		911-931	A-120021.1	AAAGGGUCUCUCCCAUUUGCCUU	193		909-931
AD-59089.1	A-120020.1	GGCAAAUGGGAGAGACCCUUU	106		911-931	A-120021.1	AAAGGGUCUCUCCCAUUUGCCUU	194		909-931
AD-59093.2	A-119990.1	UGGGAAAAGUGGUGAAUCCCA	107		1491-1511	A-119991.1	UGGGAUUCACCACUUUUCCCAUG	195		1489-1511
AD-59093.1	A-119990.1	UGGGAAAAGUGGUGAAUCCCA	108		1491-1511	A-119991.1	UGGGAUUCACCACUUUUCCCAUG	196		1489-1511
AD-59061.2	A-119948.1	GGGGACCAAGGCUGACACUCA	109		535-555	A-119949.1	UGAGUGUCAGCCUUGGUCCCCAG	197		533-555
AD-	A-	GGGGACCAAGGCUGACAC	110		535-555	A-	UGAGUGUCAGCCUUGGUCCC	198		533-555

59061.1	119948.1	UCA				119949.1	CAG			
AD-59074.2	A-119968.1	GACAUUAAAGAAGGGUUGAGC	111		1575-1595	A-119969.1	GCUCAACCCUUCUUUAAUGUCAU	199		1573-1595
AD-59074.1	A-119968.1	GACAUUAAAGAAGGGUUGAGC	112		1575-1595	A-119969.1	GCUCAACCCUUCUUUAAUGUCAU	200		1573-1595
AD-59079.2	A-119954.1	GGCCAUGUUUUUAGAGGCCAU	113		1384-1404	A-119955.1	AUGGCCUCUAAAAACAUGGCCCC	201		1382-1404
AD-59079.1	A-119954.1	GGCCAUGUUUUUAGAGGCCAU	114		1384-1404	A-119955.1	AUGGCCUCUAAAAACAUGGCCCC	202		1382-1404
AD-59071.2	A-120014.1	UUCCUGCCUGAUGAGGGGAAA	115		1094-1114	A-120015.1	UUUCCCCUCAUCAGGCAGGAAGA	203		1092-1114
AD-59071.1	A-120014.1	UUCCUGCCUGAUGAGGGGAAA	116		1094-1114	A-120015.1	UUUCCCCUCAUCAGGCAGGAAGA	204		1092-1114
AD-59086.2	A-119972.1	CUCUCCAAGGCCGUGCAUAAG	117		1322-1342	A-119973.1	CUUAUGCACGGCCUUGGAGAGCU	205		1320-1342
AD-	A-	CUCUCCAAGGCCGUGCAU	118		1322-1342	A-	CUUAUGCACGGCCUUGGAGA	206		1320-1342

59086.1	119972.1	AAG				119973.1	GCU			
AD-59094.2	A-120006.1	AGCUCUCCAAGGCCGUGCAUA	119		1320-1340	A-120007.1	UAUGCACGGCCUUGGAGAGCUUC	207		1318-1340
AD-59094.1	A-120006.1	AGCUCUCCAAGGCCGUGCAUA	120		1320-1340	A-120007.1	UAUGCACGGCCUUGGAGAGCUUC	208		1318-1340
AD-59085.2	A-119956.1	UCCUGGAGGGCCUGAAUUUCA	121		564-584	A-119957.1	UGAAAUUCAGGCCCUCCAGGAUU	209		562-584
AD-59085.1	A-119956.1	UCCUGGAGGGCCUGAAUUUCA	122		564-584	A-119957.1	UGAAAUUCAGGCCCUCCAGGAUU	210		562-584
AD-59067.2	A-119950.1	UUGGUCAAGGAGCUUGACAGA	123		851-871	A-119951.1	UCUGUCAAGCUCCUUGACCAAAU	211		849-871
AD-59067.1	A-119950.1	UUGGUCAAGGAGCUUGACAGA	124		851-871	A-119951.1	UCUGUCAAGCUCCUUGACCAAAU	212		849-871
AD-59053.2	A-120008.1	UUUGGUCAAGGAGCUUGACAG	125		850-870	A-120009.1	CUGUCAAGCUCCUUGACCAAAUC	213		848-870
AD-	A-	UUUGGUCAAGGAGCUUGA	126		850-870	A-	CUGUCAAGCUCCUUGACCAA	214		848-870

59053.1	120008.1	CAG				120009.1	AUC			
AD-59077.2	A-120016.1	UCCCCAGUGAGCAUCGCUACA	127		494-514	A-120017.1	UGUAGCGAUGCUCACUGGGGAGA	215		492-514
AD-59077.1	A-120016.1	UCCCCAGUGAGCAUCGCUACA	128		494-514	A-120017.1	UGUAGCGAUGCUCACUGGGGAGA	216		492-514

Tabla 2. Secuencias modificadas de Serpina1

Nombre de dúplex	**Nombre de oligo sentido**	**Secuencia de oligo sentido**	**SEQ ID N°:**	**Nombre de oligo antisentido**	**Secuencia de oligo antisentido**	**SEQ ID N°:**
AD-58681.1	A-119065.1	GfsusCfcAfaCfaGfCfAfcCfaAfuAfuCfuUfL96	217	A-119066.1	asAfsgAfuAfuUfgGfugcUfgUfuGfgAfcsUfsg	305
AD-59084.1	A-119065.2	GfsusCfcAfaCfaGfCfAfcCfaAfuAfuCfuUfL96	218	A-119941.1	asAfsgAfuAfuUfgGfugcUfgUfuGfgAfcsusg	306
AD-59060.2	A-119933.1	UfsasAfuGfaUfuGfAfAfcAfaAfaUfaCfcAfL96	219	A-119934.1	usGfsgUfaUfuUfuGfuucAfaUfcAfuUfasasg	307

AD-59060.1	A-119933.1	UfsasAfuGfaUfuGfAfAfcAfaAfaUfaCfcAfL96	220	A-119934.1	usGfsgUfaUfuUfuGfuucAfaUfcAfuUfasasg	308
AD-59054.2	A-119931.1	CfsusUfcUfuAfaUfGfAfuUfgAfaCfaAfaAfL96	221	A-119932.1	usUfsuUfgUfuCfaAfucaUfuAfaGfaAfgsasc	309
AD-59054.1	A-119931.1	CfsusUfcUfuAfaUfGfAfuUfgAfaCfaAfaAfL96	222	A-119932.1	usUfsuUfgUfuCfaAfucaUfuAfaGfaAfgsasc	310
AD-59072.2	A-119937.1	AfsusUfgAfaCfaAfAfAfuAfcCfaAfgUfcUfL96	223	A-119938.1	asGfsaCfuUfgGfuAfuuuUfgUfuCfaAfuscsa	311
AD-59072.1	A-119937.1	AfsusUfgAfaCfaAfAfAfuAfcCfaAfgUfcUfL96	224	A-119938.1	asGfsaCfuUfgGfuAfuuuUfgUfuCfaAfuscsa	312
AD-59048.2	A-119929.1	UfsusCfuUfaAfuGfAfUfuGfaAfcAfaAfaUfL96	225	A-119930.1	asUfsuUfuGfuUfcAfaucAfuUfaAfgAfasgsa	313
AD-59048.1	A-119929.1	UfsusCfuUfaAfuGfAfUfuGfaAfcAfaAfaUfL96	226	A-119930.1	asUfsuUfuGfuUfcAfaucAfuUfaAfgAfasgsa	314
AD-59062.2	A-119964.1	CfsasAfaCfcCfuUfUfGfuCfuUfcUfuAfaUfL96	227	A-119965.1	asUfsuAfaGfaAfgAfcaaAfgGfgUfuUfgsusu	315

AD-59062.1	A-119964.1	CfsasAfaCfcCfuUfUfGfuCfuUfcUfuAfaUfL96	228	A-119965.1	asUfsuAfaGfaAfgAfcaaAfgGfgUfuUfgsusu	316
AD-59078.2	A-119939.1	UfsgsUfcUfuCfuUfAfAfuGfaUfuGfaAfcAfL96	229	A-119940.1	usGfsuUfcAfaUfcAfuuaAfgAfaGfaCfasasa	317
AD-59078.1	A-119939.1	UfsgsUfcUfuCfuUfAfAfuGfaUfuGfaAfcAfL96	230	A-119940.1	usGfsuUfcAfaUfcAfuuaAfgAfaGfaCfasasa	318
AD-59056.2	A-119962.1	CfsasCfcUfgGfaAfAfAfuGfaAfcUfcAfcCfL96	231	A-119963.1	gsGfsuGfaGfuUfcAfuuuUfcCfaGfgUfgscsu	319
AD-59056.1	A-119962.1	CfsasCfcUfgGfaAfAfAfuGfaAfcUfcAfcCfL96	232	A-119963.1	gsGfsuGfaGfuUfcAfuuuUfcCfaGfgUfgscsu	320
AD-59091.2	A-119958.1	UfsusUfuGfcUfcUfGfGfuGfaAfuUfaCfaUfL96	233	A-119959.1	asUfsgUfaAfuUfcAfccaGfaGfcAfaAfasasc	321
AD-59091.1	A-119958.1	UfsusUfuGfcUfcUfGfGfuGfaAfuUfaCfaUfL96	234	A-119959.1	asUfsgUfaAfuUfcAfccaGfaGfcAfaAfasasc	322
AD-59083.2	A-120018.1	AfscsCfcUfuUfgUfCfUfuCfuUfaAfuGfaUfL96	235	A-120019.1	asUfscAfuUfaAfgAfagaCfaAfaGfgGfususu	323

AD-59083.1	A-120018.1	AfscsCfcUfuUfgUfCfUfuCfuUfaAfuGfaUfL96	236	A-120019.1	asUfscAfuUfaAfgAfagaCfaAfaGfgGfususu	324
AD-59073.2	A-119952.1	UfsusGfaAfcAfaAfAfUfaCfcAfaGfuCfuCfL96	237	A-119953.1	gsAfsgAfcUfuGfgUfauuUfuGfuUfcAfasusc	325
AD-59073.1	A-119952.1	UfsusGfaAfcAfaAfAfUfaCfcAfaGfuCfuCfL96	238	A-119953.1	gsAfsgAfcUfuGfgUfauuUfuGfuUfcAfasusc	326
AD-59066.2	A-119935.1	GfsusUfcAfaCfaAfAfCfcCfuUfuGfuCfuUfL96	239	A-119936.1	asAfsgAfcAfaAfgGfguuUfgUfuGfaAfcsusu	327
AD-59066.1	A-119935.1	GfsusUfcAfaCfaAfAfCfcCfuUfuGfuCfuUfL96	240	A-119936.1	asAfsgAfcAfaAfgGfguuUfgUfuGfaAfcsusu	328
AD-59059.2	A-120010.1	AfsasAfuAfcCfaAfGfUfcUfcCfcCfuCfuUfL96	241	A-120011.1	asAfsgAfgGfgGfaGfacuUfgGfuAfuUfususg	329
AD-59059.1	A-120010.1	AfsasAfuAfcCfaAfGfUfcUfcCfcCfuCfuUfL96	242	A-120011.1	asAfsgAfgGfgGfaGfacuUfgGfuAfuUfususg	330
AD-59070.2	A-119998.1	UfsusUfuUfgCfuCfUfGfgUfgAfaUfuAfcAfL96	243	A-119999.1	usGfsuAfaUfuCfaCfcagAfgCfaAfaAfascsu	331

AD-59070.1	A-119998.1	UfsusUfuUfgCfuCfUfGfgUfgAfaUfuAfcAfL96	244	A-119999.1	usGfsuAfaUfuCfaCfcagAfgCfaAfaAfascsu	332
AD-59063.2	A-119980.1	AfsgsUfuCfaAfcAfAfAfcCfcUfuUfgUfcUfL96	245	A-119981.1	asGfsaCfaAfaGfgGfuuuGfuUfgAfaCfususg	333
AD-59063.1	A-119980.1	AfsgsUfuCfaAfcAfAfAfcCfcUfuUfgUfcUfL96	246	A-119981.1	asGfsaCfaAfaGfgGfuuuGfuUfgAfaCfususg	334
AD-59069.2	A-119982.1	AfsasUfgAfuUfgAfAfCfaAfaAfuAfcCfaAfL96	247	A-119983.1	usUfsgGfuAfuUfuUfguuCfaAfuCfaUfusasa	335
AD-59069.1	A-119982.1	AfsasUfgAfuUfgAfAfCfaAfaAfuAfcCfaAfL96	248	A-119983.1	usUfsgGfuAfuUfuUfguuCfaAfuCfaUfusasa	336
AD-59082.2	A-120002.1	UfsasCfuGfgAfaCfCfUfaUfgAfuCfuGfaAfL96	249	A-120003.1	usUfscAfgAfuCfaUfaggUfuCfcAfgUfasasu	337
AD-59082.1	A-120002.1	UfsasCfuGfgAfaCfCfUfaUfgAfuCfuGfaAfL96	250	A-120003.1	usUfscAfgAfuCfaUfaggUfuCfcAfgUfasasu	338
AD-59088.2	A-120004.1	AfscsAfuUfaAfaGfAfAfgGfgUfuGfaGfcUfL96	251	A-120005.1	asGfscUfcAfaCfcCfuucUfuUfaAfuGfuscsa	339

AD-59088.1	A-120004.1	AfscsAfuUfaAfaGfAfAfgGfgUfuGfaGfcUfL96	252	A-120005.1	asGfscUfcAfaCfcCfuucUfuUfaAfuGfuscsa	340
AD-59080.2	A-119970.1	AfsasAfaUfuGfuGfGfAfuUfuGfgUfcAfaGfL96	253	A-119971.1	csUfsuGfaCfcAfaAfuccAfcAfaUfuUfuscsc	341
AD-59080.1	A-119970.1	AfsasAfaUfuGfuGfGfAfuUfuGfgUfcAfaGfL96	254	A-119971.1	csUfsuGfaCfcAfaAfuccAfcAfaUfuUfuscsc	342
AD-59058.2	A-119994.1	AfsusUfaCfuGfgAfAfCfcUfaUfgAfuCfuGfL96	255	A-119995.1	csAfsgAfuCfaUfaGfguuCfcAfgUfaAfusgsg	343
AD-59058.1	A-119994.1	AfsusUfaCfuGfgAfAfCfcUfaUfgAfuCfuGfL96	256	A-119995.1	csAfsgAfuCfaUfaGfguuCfcAfgUfaAfusgsg	344
AD-59090.2	A-119942.1	CfsasCfaGfuUfuUfUfGfcUfcUfgGfuGfaAfL96	257	A-119943.1	usUfscAfcCfaGfaGfcaaAfaAfcUfgUfgsusc	345
AD-59090.1	A-119942.1	CfsasCfaGfuUfuUfUfGfcUfcUfgGfuGfaAfL96	258	A-119943.1	usUfscAfcCfaGfaGfcaaAfaAfcUfgUfgsusc	346
AD-59057.2	A-119978.1	UfsusAfaAfgAfaGfGfGfuUfgAfgCfuGfgUfL96	259	A-119979.1	asCfscAfgCfuCfaAfcccUfuCfuUfuAfasusg	347

AD-59057.1	A-119978.1	UfsusAfaAfgAfaGfGfGfuUfgAfgCfuGfgUfL96	260	A-119979.1	asCfscAfgCfuCfaAfcccUfuCfuUfuAfasusg	348
AD-59051.2	A-119976.1	AfsgsUfgAfgCfaUfCfGfcUfaCfaGfcCfuUfL96	261	A-119977.1	asAfsgGfcUfgUfaGfcgaUfgCfuCfaCfusgsg	349
AD-59051.1	A-119976.1	AfsgsUfgAfgCfaUfCfGfcUfaCfaGfcCfuUfL96	262	A-119977.1	asAfsgGfcUfgUfaGfcgaUfgCfuCfaCfusgsg	350
AD-59065.2	A-120012.1	AfsasGfgAfgCfuUfGfAfcAfgAfgAfcAfcAfL96	263	A-120013.1	usGfsuGfuCfuCfuGfucaAfgCfuCfcUfusgsa	351
AD-59065.1	A-120012.1	AfsasGfgAfgCfuUfGfAfcAfgAfgAfcAfcAfL96	264	A-120013.1	usGfsuGfuCfuCfuGfucaAfgCfuCfcUfusgsa	352
AD-59087.2	A-119988.1	GfsusGfgAfuAfaGfUfUfuUfuGfgAfgGfaUfL96	265	A-119989.1	asUfscCfuCfcAfaAfaacUfuAfuCfcAfcsusa	353
AD-59087.1	A-119988.1	GfsusGfgAfuAfaGfUfUfuUfuGfgAfgGfaUfL96	266	A-119989.1	asUfscCfuCfcAfaAfaacUfuAfuCfcAfcsusa	354
AD-59075.2	A-119984.1	GfsasUfuGfaAfcAfAfAfaUfaCfcAfaGfuCfL96	267	A-119985.1	gsAfscUfuGfgUfaUfuuuGfuUfcAfaUfcsasu	355

AD-59075.1	A-119984.1	GfsasUfuGfaAfcAfAfAfaUfaCfcAfaGfuCfL96	268	A-119985.1	gsAfscUfuGfgUfaUfuuuGfuUfcAfaUfcsasu	356
AD-59092.2	A-119974.1	GfscsUfcUfcCfaAfGfGfcCfgUfgCfaUfaAfL96	269	A-119975.1	usUfsaUfgCfaCfgGfccuUfgGfaGfaGfcsusu	357
AD-59092.1	A-119974.1	GfscsUfcUfcCfaAfGfGfcCfgUfgCfaUfaAfL96	270	A-119975.1	usUfsaUfgCfaCfgGfccuUfgGfaGfaGfcsusu	358
AD-59081.2	A-119986.1	AfscsCfuGfgAfaAfAfUfgAfaCfuCfaCfcCfL96	271	A-119987.1	gsGfsgUfgAfgUfuCfauuUfuCfcAfgGfusgsc	359
AD-59081.1	A-119986.1	AfscsCfuGfgAfaAfAfUfgAfaCfuCfaCfcCfL96	272	A-119987.1	gsGfsgUfgAfgUfuCfauuUfuCfcAfgGfusgsc	360
AD-59064.2	A-119996.1	GfsgsGfaCfcAfaGfGfCfuGfaCfaCfuCfaCfL96	273	A-119997.1	gsUfsgAfgUfgUfcAfgccUfuGfgUfcCfcscsa	361
AD-59064.1	A-119996.1	GfsgsGfaCfcAfaGfGfCfuGfaCfaCfuCfaCfL96	274	A-119997.1	gsUfsgAfgUfgUfcAfgccUfuGfgUfcCfcscsa	362
AD-59052.2	A-119992.1	GfscsCfaUfgUfuUfUfUfaGfaGfgCfcAfuAfL96	275	A-119993.1	usAfsuGfgCfcUfcUfaaaAfaCfaUfgGfcscsc	363

AD-59052.1	A-119992.1	GfscsCfaUfgUfuUfUfUfaGfaGfgCfcAfuAfL96	276	A-119993.1	usAfsuGfgCfcUfcUfaaaAfaCfaUfgGfcscsc	364
AD-59076.2	A-120000.1	CfscsUfgGfaAfaAfUfGfaAfcUfcAfcCfcAfL96	277	A-120001.1	usGfsgGfuGfaGfuUfcauUfuUfcCfaGfgsusg	365
AD-59076.1	A-120000.1	CfscsUfgGfaAfaAfUfGfaAfcUfcAfcCfcAfL96	278	A-120001.1	usGfsgGfuGfaGfuUfcauUfuUfcCfaGfgsusg	366
AD-59068.2	A-119966.1	AfsasGfaGfgCfcAfAfGfaAfaCfaGfaUfcAfL96	279	A-119967.1	usGfsaUfcUfgUfuUfcuuGfgCfcUfcUfuscsg	367
AD-59068.1	A-119966.1	AfsasGfaGfgCfcAfAfGfaAfaCfaGfaUfcAfL96	280	A-119967.1	usGfsaUfcUfgUfuUfcuuGfgCfcUfcUfuscsg	368
AD-59089.2	A-120020.1	GfsgsCfaAfaUfgGfGfAfgAfgAfcCfcUfuUfL96	281	A-120021.1	asAfsaGfgGfuCfuCfuccCfaUfuUfgCfcsusu	369
AD-59089.1	A-120020.1	GfsgsCfaAfaUfgGfGfAfgAfgAfcCfcUfuUfL96	282	A-120021.1	asAfsaGfgGfuCfuCfuccCfaUfuUfgCfcsusu	370
AD-59093.2	A-119990.1	UfsgsGfgAfaAfaGfUfGfgUfgAfaUfcCfcAfL96	283	A-119991.1	usGfsgGfaUfuCfaCfcacUfuUfuCfcCfasusg	371

AD-59093.1	A-119990.1	UfsgsGfgAfaAfaGfUfGfgUfgAfaUfcCfcAfL96	284	A-119991.1	usGfsgGfaUfuCfaCfcacUfuUfuCfcCfasusg	372
AD-59061.2	A-119948.1	GfsgsGfgAfcCfaAfGfGfcUfgAfcAfcUfcAfL96	285	A-119949.1	usGfsaGfuGfuCfaGfccuUfgGfuCfcCfcsasg	373
AD-59061.1	A-119948.1	GfsgsGfgAfcCfaAfGfGfcUfgAfcAfcUfcAfL96	286	A-119949.1	usGfsaGfuGfuCfaGfccuUfgGfuCfcCfcsasg	374
AD-59074.2	A-119968.1	GfsasCfaUfuAfaAfGfAfaGfgGfuUfgAfgCfL96	287	A-119969.1	gsCfsuCfaAfcCfcUfucuUfuAfaUfgUfcsasu	375
AD-59074.1	A-119968.1	GfsasCfaUfuAfaAfGfAfaGfgGfuUfgAfgCfL96	288	A-119969.1	gsCfsuCfaAfcCfcUfucuUfuAfaUfgUfcsasu	376
AD-59079.2	A-119954.1	GfsgsCfcAfuGfuUfUfUfuAfgAfgGfcCfaUfL96	289	A-119955.1	asUfsgGfcCfuCfuAfaaaAfcAfuGfgCfcscsc	377
AD-59079.1	A-119954.1	GfsgsCfcAfuGfuUfUfUfuAfgAfgGfcCfaUfL96	290	A-119955.1	asUfsgGfcCfuCfuAfaaaAfcAfuGfgCfcscsc	378
AD-59071.2	A-120014.1	UfsusCfcUfgCfcUfGfAfuGfaGfgGfgAfaAfL96	291	A-120015.1	usUfsuCfcCfcUfcAfucaGfgCfaGfgAfasgsa	379

AD-59071.1	A-120014.1	UfsusCfcUfgCfcUfGfAfuGfaGfgGfgAfaAfL96	292	A-120015.1	usUfsuCfcCfcUfcAfucaGfgCfaGfgAfasgsa	380
AD-59086.2	A-119972.1	CfsusCfuCfcAfaGfGfCfcGfuGfcAfuAfaGfL96	293	A-119973.1	csUfsuAfuGfcAfcGfgccUfuGfgAfgAfgscsu	381
AD-59086.1	A-119972.1	CfsusCfuCfcAfaGfGfCfcGfuGfcAfuAfaGfL96	294	A-119973.1	csUfsuAfuGfcAfcGfgccUfuGfgAfgAfgscsu	382
AD-59094.2	A-120006.1	AfsgsCfuCfuCfcAfAfGfgCfcGfuGfcAfuAfL96	295	A-120007.1	usAfsuGfcAfcGfgCfcuuGfgAfgAfgCfususc	383
AD-59094.1	A-120006.1	AfsgsCfuCfuCfcAfAfGfgCfcGfuGfcAfuAfL96	296	A-120007.1	usAfsuGfcAfcGfgCfcuuGfgAfgAfgCfususc	384
AD-59085.2	A-119956.1	UfscsCfuGfgAfgGfGfCfcUfgAfaUfuUfcAfL96	297	A-119957.1	usGfsaAfaUfuCfaGfgccCfuCfcAfgGfasusu	385
AD-59085.1	A-119956.1	UfscsCfuGfgAfgGfGfCfcUfgAfaUfuUfcAfL96	298	A-119957.1	usGfsaAfaUfuCfaGfgccCfuCfcAfgGfasusu	386
AD-59067.2	A-119950.1	UfsusGfgUfcAfaGfGfAfgCfuUfgAfcAfgAfL96	299	A-119951.1	usCfsuGfuCfaAfgCfuccUfuGfaCfcAfasasu	387

AD-59067.1	A-119950.1	UfsusGfgUfcAfaGfGfAfgCfuUfgAfcAfgAfL96	300	A-119951.1	usCfsuGfuCfaAfgCfuccUfuGfaCfcAfasasu	388
AD-59053.2	A-120008.1	UfsusUfgGfuCfaAfGfGfaGfcUfuGfaCfaGfL96	301	A-120009.1	csUfsgUfcAfaGfcUfccuUfgAfcCfaAfasusc	389
AD-59053.1	A-120008.1	UfsusUfgGfuCfaAfGfGfaGfcUfuGfaCfaGfL96	302	A-120009.1	csUfsgUfcAfaGfcUfccuUfgAfcCfaAfasusc	390
AD-59077.2	A-120016.1	UfscsCfcCfaGfuGfAfGfcAfuCfgCfuAfcAfL96	303	A-120017.1	usGfsuAfgCfgAfuGfcucAfcUfgGfgGfasgsa	391
AD-59077.1	A-120016.1	UfscsCfcCfaGfuGfAfGfcAfuCfgCfuAfcAfL96	304	A-120017.1	usGfsuAfgCfgAfuGfcucAfcUfgGfgGfasgsa	392

Ejemplo 2. Cribado *in vitro* e *in vivo*.

Se evaluó un subgrupo de estos dúplex para su eficacia en ensayos de dosificación individual como se describió previamente. La Tabla 3 muestra los resultados de un cribado de dosis individual en hepatocitos primarios de ratón (Hep3b) transfectados con los ARNi modificados conjugados con GalNAC indicados y los resultados de un cribado de captación libre de dosis individual en hepatocitos primarios de *Cynomolgus* (PCH) con los ARNi modificados conjugados con GalNAC indicados. Los datos se expresan como una fracción de mensajero remanente en relación a las células tratadas con AD-1955, un control sin blanco conocido para los experimentos con Hep3B, o en relación a células sin tratar para los experimentos con PCH.

Tabla 3. Cribado de eficacia de Serpina1 para captación libre en células primarias Hep3b y en hepatocitos primarios de mono *Cynomolgous* (PCH).

	Transfección (Hep3b)				**Captación libre (PCH)**			
	10 nM		**0,1nM**		**10 nM**		**500 nM**	
	Promedio	**SD**	**Promedio**	**SD**	**Promedio**	**SD**	**Promedio**	**SD**
AD-58681	2,7	0,8	4,2	0,5	72,7	9,8	42,1	4,6
AD-59084	2,1	0,2	6,2	0,6	74,5	10,1	54,2	13,3
AD-59060	1,2	0,4	6,5	0,3	87,4	8,7	69,5	4,5
AD-59054	2,2	1,4	7,2	0,7	59,1	10,8	50,3	5,0
AD-59072	1,3	0,3	7,7	0,2	87,6	6,4	86,2	9,9
AD-59048	1,1	0,4	8,1	0,4	72,9	19,5	46,4	5,8
AD-59062	1,4	0,0	9,2	0,6	77,9	11,6	64,9	11,0
AD-59078	1,8	0,0	12,1	0,2	89,2	9,3	71,1	3,2

AD-59056	1,8	0,1	20,2	1,8	88,9	13,4	83,7	8,5
AD-59091	3,8	0,5	26,6	4,1	89,7	15,0	75,6	7,5
AD-59083	2,3	0,6	27,2	2,5	94,5	9,1	74,5	11,9
AD-59073	3,7	0,7	27,3	2,3	101,5	15,7	85,1	18,9
AD-59066	5,9	1,7	31,5	3,4	106,2	25,3	28,2	27,1
AD-59059	2,9	0,7	32,9	3,4	101,3	10,4	84,9	18,0
AD-59070	7,4	1,0	33,9	6,6	87,5	9,3	80,1	13,2
AD-59063	3,0	0,3	35,0	3,9	99,3	4,9	91,1	7,9
AD-59069	5,6	0,5	39,6	3,5	90,5	19,6	100,4	7,3
AD-59082	5,0	2,3	41,3	1,8	89,2	27,3	87,8	3,9
AD-59088	5,2	0,2	41,5	2,1	96,4	17,1	96,2	18,2
AD-59080	8,2	1,8	41,8	2,1	94,3	4,9	93,4	15,0
AD-59058	6,4	0,7	43,9	0,3	112,1	12,7	92,5	8,6
AD-59090	5,8	0,5	44,8	0,8	119,3	14,6	100,2	26,7
AD-59057	6,2	0,3	47,5	0,9	95,2	7,8	76,1	5,8
AD-59051	7,0	0,3	52,2	4,4	89,4	2,8	82,0	13,6
AD-59065	12,7	1,4	60,1	4,4	94,1	9,7	90,6	5,9
AD-59087	7,7	1,0	62,1	4,7	92,3	6,8	72,6	10,4
AD-59075	9,3	2,3	62,9	2,0	101,7	10,6	99,0	18,8
AD-59092	14,6	4,0	65,5	1,7	87,4	17,3	94,1	21,2
AD-59081	10,9	2,3	68,2	2,4	115,1	18,4	106,1	11,8
AD-59064	11,0	0,1	71,6	4,5	91,3	14,7	87,2	10,3
AD-59052	21,8	2,6	78,6	2,4	99,9	9,2	88,9	17,5
AD-59076	14,5	4,2	79,4	1,5	84,9	27,2	101,7	10,8
AD-59068	48,1	1,6	81,8	2,5	100,2	19,7	107,1	25,8

AD-59089	30,4	0,6	82,6	9,0	87,3	11,9	89,1	3,7
AD-59093	23,5	0,2	85,2	5,4	72,1	48,5	103,0	13,2
AD-59061	38,1	2,2	86,5	4,4	100,3	13,3	102,3	9,0
AD-59074	38,9	5,4	86,6	3,0	106,5	10,3	100,6	14,7
AD-59079	45,1	0,8	87,6	4,8	100,5	17,4	92,1	33,3
AD-59071	58,6	1,0	96,2	7,1	82,3	25,8	110,7	2,2
AD-59086	78,3	1,1	96,3	4,1	93,1	7,3	97,1	17,0
AD-59094	96,6	2,7	102,1	0,8	75,2	52,7	76,9	7,9
AD-59085	99,3	3,7	102,5	4,4	94,1	10,0	102,4	16,3
AD-59067	88,7	0,8	103,7	0,9	118,5	17,2	108,9	30,3
AD-59053	98,5	4,7	103,7	1,9	98,7	14,8	96,4	8,1
AD-59077	100,5	8,2	104,8	1,6	88,0	32,5	88,1	4,1

Los valores de IC_{50} para dúplex seleccionados mediante transfección en Hep3B primarios se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4. Valores de IC_{50} de Serpina1 para dúplex seleccionados por transfección en la línea células humana Hep3B.

Dúplex	**IC50 (nM)**
AD-58681	0,031
AD-59054	0,128
AD-59062	0,130

AD-59084	0,143
AD-59048	0,146
AD-59072	0,197
AD-59056	0,408
AD-59078	0,600
AD-59066	0,819
AD-59060	1,883

Se evaluó un subgrupo de estos dúplex para eficacia *in vivo* en ratones transgénicos que expresan la forma Z-AAT de Serpina1 humana (véase por ejemplo, Dycaico, *y col.* (1988) *Science* 242:1409–12; Carlson, *y col.* (1989) *J Clin Invest* 83:1183–90; Perfumo, *y col.* (1994) *Ann Hum Genet*. 58:305-20. Este es un modelo establecido de enfermedad hepática asociada con deficiencia de AAT. Brevemente, se inyectaron ratones transgénicos por vía subcutánea con una dosis individual de 20 mg/kg de los ARNi que se listan en la Tabla 5 en el Día 0. Se recolectó suero en los días -10, -5, 0, 3, 5, 7, 10, y 17 y se determinó la cantidad de proteína Serpina1 circulante usando un ensayo de ELISA específico para humano. Los resultados de estos análisis se

muestran en la Figura 1. Como se indica en la Figura 1, AD-58681-6PS fue el más eficaz para reducir los niveles séricos de proteína Serpina1 en estos ratones.

Tabla 5.

AD-54330.2	A-111587.3	sentido	GfuCfcAfaCfaGfCfAfcCfaAfuAfuCfuUfL96 (SEQ ID N°: 393)	GfuCfcAfaCfaGfCfAfcCfaAfuAfuCfuUfL96
	A-111588.3	antisentido	aAfgAfuAfuUfgGfugcUfgUfuGfgAfcsUfsg (SEQ ID N°: 394)	aAfgAfuAfuUfgGfugcUfgUfuGfgAfcsUfsg
AD-58681.1	A-119065.1	sentido	GfsusCfcAfaCfaGfCfAfcCfaAfuAfuCfuUfL96 (SEQ ID N°: 395)	GfsusCfcAfaCfaGfCfAfcCfaAfuAfuCfuUfL96
	A-119066.1	antisentido	asAfsgAfuAfuUfgGfugcUfgUfuGfgAfcsUfsg (SEQ ID N°: 396)	asAfsgAfuAfuUfgGfugcUfgUfuGfgAfcsUfsg
AD-58682.1	A-119065.1	sentido	GfsusCfcAfaCfaGfCfAfcCfaAfuAfuCfuUfL96 (SEQ ID N°: 397)	GfsusCfcAfaCfaGfCfAfcCfaAfuAfuCfuUfL96
	A-119067.1	antisentido	asAfsgAfsuAfsuUfgGfugcUfgUfsuGfgAfcsUfsg (SEQ ID N°: 398)	asAfsgAfsuAfsuUfgGfugcUfgUfsuGfgAfcsUfsg
AD-58683.1	A-119068.1	sentido	GsusccAAcAGcAccAAuAucuuL96 (SEQ ID N°: 399)	GsusccAAcAGcAccAAuAucuuL96

	A-119067.1	antisentido	asAfsgAfsuAfsuUfgGfugcUfgUfsuGfgAfcsUfsg (SEQ ID N°: 400)	asAfsgAfsuAfsuUfgGfugcUfgUfsuGfgAfcsUfsg

Ejemplo 3. Eficacia de si-AAT en ratones transgénicos.

Se probaron *in vivo* para ver su eficacia cinco dúplex de ARNpi, como se describió en los ejemplos precedentes, con bajos valores de IC50. Los dúplex de ARNpi se inyectaron a 10 mg/kg en ratones transgénicos que expresan el alelo Z-AAT humano, un modelo establecido de enfermedad hepática asociada a deficiencia de AAT. Se dosificaron los ratones en el día 0 y se siguió el nivel sérico de AAT humana durante 21 días después de la dosis (Figura 2A). Cada punto representa un promedio de tres ratones y las barras de error reflejan la desviación estándar. Se sacrificaron los ratones en el día 21 y se procesaron sus hígados para medir los niveles de ARNm. El gráfico muestra el ARNm de hAAT normalizado a GAPDH para cada grupo (Figura 2B). La barra refleja el promedio y las barras de error reflejan la desviación estándar. Como se indica en las Figuras 2A y 2B, AD59054 fue el más eficaz para reducir los niveles de ARNm de hAAT en los ratones.

Ejemplo 4. Supresión duradera de AAT de una forma en respuesta a la dosis.

Se midió la eficacia del dúplex de ARNpi AD-59054 en el modelo de animal transgénico de enfermedad hepática asociada a deficiencia de AAT por administración de diferentes dosis de dúplex de ARNpi AD-59054 por vía subcutánea. Se recolectó suero a diferentes intervalos de tiempo para medir los niveles séricos de proteína hAAT usando una ELISA específico para AAT

humana. En la Figura 3A se muestra la curva de eficacia mostrando un silenciamiento máximo conseguido a diferentes dosis probadas en ratones. Cada punto es un promedio de tres animales y las barras de error representan la desviación estándar. La duración del silenciamiento después de la dosis individual de ARNpi contra AAT a 0,3, 1, 3 o 10 mg/kg se muestra en la Figura 3B. Cada punto de datos es un promedio de tres animales y las barras de error reflejan la desviación estándar. Los niveles de hAAT se normalizaron al promedio de los tres sangrados previos para cada animal. Se administró el ARNpi en PBS, con lo que el grupo con PBS sirve como control para reflejar la variabilidad en los niveles séricos de hAAT. La administración subcutánea del ARNpi contra AAT condujo a una inhibición de la hATT sérica dependiente de la dosis, con una inhibición máxima de >95% en la dosis de 3 mg/kg. Una dosis individual de 1 mg/kg mantuvo niveles de 40% de hAAT durante al menos 15 días. También se administró a los animales AD-59054 a una dosis de 0,5 mg/kg dos veces por semana (Figura 3C). La dosificación repetida conduce a una respuesta acumulativa y una supresión de más de 90% de la proteína. Cada punto de datos es un promedio de cuatro animales y las barras de error reflejan la desviación estándar.

Ejemplo 5. Menor incidencia tumoral con la reducción de Z-AAT.

Los ratones que expresan Z-AAT humana transgénica desarrollan tumores con la edad. Este experimento se diseñó para determinar si la dosificación crónica de estos ratones viejos con un ARNpi de la invención puede disminuir la incidencia tumoral en los ratones. Específicamente, se dosificaron en forma crónica con dúplex de ARNpi AD-58681 ratones viejos (entre 25 y 46 semanas de edad) con hígados fibróticos para disminuir la

incidencia de tumores hepáticos. Se dosificaron los animales por vía subcutánea una vez cada dos semanas (Q2W) con PBS o 10 mg/kg de ARNpi contra AAT durante 11 dosis y se sacrificaron 7 días después de la última dosis (Figura 4A). Se midieron los niveles hepáticos de ARNm de hAAT, ARNm de Col1a2 y ARNm de PtPrc en los grupos control y tratados. Los animales tratados con el ARNpi contra AAT mostraron una disminución mayor a 90% en los niveles de ARNm de hAAT (Figura 4B). El ARNm de Col1a2 se midió como un m arcador de fibrosis y los niveles de este marcador disminuyeron en los animales tratados con ARNpi contra AAT (Figura 4C). El ARNm de PtPrc (CD45) se midió como un marcador de presencia de células inmunes (Figura 4D). Hay más infiltración de células inmunes en los hígados enfermos, como se muestra en la Figura 4D, y los niveles de ARNm de PtPrc disminuyeron significativamente cuando los animales se trataron con ARNpi contra AAT.

Se recolectaron muestras de suero después de la primera dosis para monitorear la extensión de la supresión de AAT. Todos los animales tratados con ARNpi contra AAT mostraron menos de 5% de proteína AAT residual y una dosis individual mantuvo los niveles de AAT por debajo de 80% durante 14 días antes de la administración de la siguiente dosis (Figura 5A). La Tabla 6 provee observaciones para los animales al momento del sacrificio (día 132). Los animales transgénicos administrados con el dúplex de ARNpi mostraron menor incidencia tumoral en comparación con los animales control sin tratar. Específicamente, cuatro de seis animales tratados con PBS mostraron tumores en el hígado, mientras que solo uno de seis animales tratados con ARNpi contra AAT mostró un tumor hepático. El valor p para la diferencia en la incidencia tumoral se calculó mediante prueba t como en 0,045. La Figura 5B y

la Figura 5C muestran tinciones de PAS de secciones de hígado de los dos grupos tratados con PBS o bien con ARNpi contra AAT. Los puntos coloreados más oscuros representan los glóbulos o agregados de Z-AAT. Estos datos indican que el dúplex de ARNpi es eficaz para disminuir los niveles de Z-AAT en ratones transgénicos y los niveles disminuidos de Z-AAT muestran un beneficio fisiológico en la forma de hígados más saludables.

Tabla 6.

Tratamiento	**Animal #**	**Observación**
PBS	4734	hígado pálido
	4737	tumor grande en lóbulo lateral izquierdo, ~5 mm de diámetro
	4754	hígado pálido, tumor de 2 mm en lóbulo caudado, muchas lesiones en 2° lóbulo auxiliar
	4759	hígado oscuro, tumor de 1,5 mm en lóbulo caudado, lesión de 1 mm en lóbulo medial derecho, múltiples lesiones de 1 mm en 1° lóbulo auxiliar
	4771	tumor de 3 mm en lóbulo lateral izquierdo
	4775	hígado oscuro
AAT-ARNpi	4748	hígado oscuro
	4756	hígado pálido, tumor de 3 mm en lóbulo caudado
	4760	hígado oscuro
	4770	nada anormal

	4772	nada anormal
	4776	nada anormal

Ejemplo 6. Optimización principal de AD-59054

Como se describió previamente, el AD-59054 demostró una supresión durable de AAT en una forma dependiente de la dosis *in vivo*. Sin embargo, la secuencia nucleotídica de AD-59054 abarca una región del ARNm de AAT que incluye un polimorfismo de nucleótido simple (SNP) prevalente (No-. de Acceso a SNP de referencia.: rs1303 (véase por ejemplo, www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP)). Específicamente, la localización del SNP corresponde al nucleótido de posición 6 (5' a 3') en la hebra antisentido de AD-59054 (*o sea,* dentro de la región semilla de AD-59054). Por consiguiente, como las no coincidencias dentro de la región semilla pueden conducir a efectos de no direccionamiento y/o de pérdida de eficacia, se prepararon dúplex adicionales con diferentes bases en la posición 6 (5' a 3') de la hebra antisentido en base a la secuencia de AD-59054. El ARNm objetivo tiene una A que corresponde a la posición 6 (5' a 3') de la hebra antisentido de AD-59054. Las secuencias de estos dúplex se proveen en la Tabla 7. La Tabla 8 provee las secuencias de estos mismos dúplex con diversas modificaciones químicas y conjugados con un GalNAc trivalente.

Se evaluaron estos dúplex modificados para su eficacia en un cribado de captación libre de dosis individual en hepatocitos primarios de ratón (Hep3B), como se describió previamente. El ARNm celular de Hep3B porta una C en la posición que corresponde a la posición 6 (5' a 3') de la hebra antisentido de AD-59054. Los valores de IC_{50} para los dúplex se muestran en la Tabla 8. Sorprendentemente, como se demuestra en la misma, una sola no coincidencia

dentro de la región semilla en la posición 6 fue tolerada para todas las base excepto para C.

También se evaluó un subgrupo de estos dúplex para eficacia *in vivo*. Se inyectaron ratones transgénicos que expresan el alelo Z-AAT humano (y que tienen una A en el ARNm que corresponde a la posición 6 (5' a 3') de la hebra antisentido de AD-59054) con 1,0 mg/kg de AD-59054, AD-61719, AD-61700, AD-61726, o AD-61704 en el día 0 y se siguió la AAT sérica humana, medida como se describió previamente, durante 14 días después de la dosis (Figura 6). Cada punto representa un promedio de tres ratones y las barras de error reflejan la desviación estándar. Como se demuestra en la Figura 6, AD-61719 y AD-61704 se desempeñaron tan bien como el AD-59054 parental.

Tabla 7.

Nombre de dúplex	**Sentido (5' -> 3')**	**SEQ ID N°:**	**Antisentido (5' -> 3')**	**SEQ ID N°:**
AD-59054	CUUCUUAAUGAUUGAACAAAA	401	UUUUGUUCAAUCAUUAAGAAGAC	409
AD-61704	CUUCUUAAUGAUUGACCAAAA	402	UUUUGGUCAAUCAUUAAGAAGAC	410
AD-61708	CUUCUUAAUGAUUGAUCAAAA	403	UUUUGAUCAAUCAUUAAGAAGAC	411
AD-61712	CUUCUUAAUGAUUGAGCAAAA	404	UUUUGCUCAAUCAUUAAGAAGAC	412
AD-61719	CUUCUUAAUGAUUGACCAAAA	405	UUUUGIUCAAUCAUUAAGAAGAC	413
AD-61700	CUUCUUAAUGAUUGACCAAAA	406	UUUUG**N**UCAAUCAUUAAGAAGAC	414
AD-61726	CUUCUUAAUGAUUGAACAAAA	407	UUUUG**N**UCAAUCAUUAAGAAGAC	415
AD-61716	CUUCUUAAUGAUUGAACAAAA	408	UUUUG**N**UCAAUCAUUAAGAAGAC	416

Ejemplo 7. Optimización principal de AD-59054

Se prepararon dúplex adicionales en base a la secuencia de AD-59054, incluyendo a AD-61444. Las secuencias sentido y antisentido de AD-61444 modificadas y sin modificar se proveen en Tabla 9.

Tabla 9.

Nombre de dúplex	**Sentido sin modificar (5' -> 3')**	**Antisentido sin modificar (5' -> 3')**
AD-61444	CUUCUUAAUGAUUGAACAAAA (SEQ ID N°: 417)	UUUUGUUCAAUCAUUAAGAAGAC (SEQ ID N°: 419)
	Sentido modificado(5' -> 3')	**Antisentido modificado (5' -> 3')**
	csusucuuaauGfAfuugaacaaaaL96 (SEQ ID N°: 418)	usUfsuUfgUfuCfaAfucaUfuAfaGfaAfgsasc (SEQ ID N°: 420)

Tabla 8.

Nombre de dúplex	**Base en la posición 6**	**Sentido (5' -> 3')**	**SEQ ID N°:**	**Antisentido (5' -> 3')**	**SEQ ID N°:**	**IC_{50}**
						media
AD-59054	U (compuesto parental)	CfsusUfcUfuAfaUfGfAfuUfgAfaCfaAfaAfL96	421	usUfsuUfg**Uf**uCfaAfucaUfuAfaGfaAfgsasc	429	0,098
AD-61704	G	CfsusUfcUfuAfaUfGfAfuUfgAfcCfaAfaAfL96	422	usUfsuUfg**Gf**uCfaAfucaUfuAfaGfaAfgsasc	430	0,102
AD-61708	A	CfsusUfcUfuAfaUfGfAfuUfgAfuCfaAfaAfL96	423	usUfsuUfg**Af**uCfaAfucaUfuAfaGfaAfgsasc	431	0,147
AD-61712	C	CfsusUfcUfuAfaUfGfAfuUfgAfgCfaAfaAfL96	424	usUfsuUfg**Cf**uCfaAfucaUfuAfaGfaAfgsasc	432	1,499
AD-61719	I (inosina)	CfsusUfcUfuAfaUfGfAfuUfgAfcCfaAfaAfL96	425	usUfsuUfg**i**uCfaAfucaUfuAfaGfaAfgsasc	433	0,088
AD-61700	dI (deoxiinosina) (S/AS[1]: C/dI)	CfsusUfcUfuAfaUfGfAfuUfgAfcCfaAfaAfL96	426	usUfsuUfg**dI**uCfaAfucaUfuAfaGfaAfgsasc	434	0,097
AD-61726	dI (deoxiinosina) (S/AS: A/dI)	CfsusUfcUfuAfaUfGfAfuUfgAfaCfaAfaAfL96	427	usUfsuUfg**dI**uCfaAfucaUfuAfaGfaAfgsasc	435	0,059

[1] S/AS: Sentido/Antisentido.

AD-61716	abasic 2'-OMe	CfsusUfcUfuAfaUfGfAfuUfgAfaCfaAfaAfL96	428	usUfsuUfg**Y34**uCfaAfucaUfuAfaGfaAfgsasc	436	0,333

Ejemplo 8. Dosificación en primates no humanos con AD-59054, AD-61719, y AD-61444

Se probaron AD-59054, AD-61719, y AD-61444 para su eficacia en primates no humanos administrando a los primates una dosis individual de 1 mg/kg o 3 mg/kg de AD-59054, AD-61719, o AD-61444. Se recolectaron muestras de suero cinco días antes de la administración, en el día 0, y en los días 3, 7, 10, 15, 20, y 30 después de la administración para monitorear la extensión de la supresión de AAT midiendo los niveles proteicos de hAAT en suero usando un ELISA específico para AAT humana. No hubo cambios en los niveles de citoquinas o quimoquinas en el suero de los animales administrados con ninguno de los compuestos, y no hubo reacciones en el sitio de la inyección o problemas de salud relacionados con el fármaco con la administración de los compuestos. La Figura 7 muestra que una dosis individual de 1 mg/kg de AD-59054, AD-61719, o AD-61444 (7A) o una dosis individual de 3 mg/kg de AD-59054, AD-61719, o AD-61444 (7B) resulta en una disminución dependiente de la dosis y durable de la proteína AAT.

LISTADO DE LA SECUENCIAS

<110> ALNYLAM PHARMACEUTICALS, INC.

<120> COMPOSICIONES DE ARNi DE SERPINA1 Y SUS MÉTODOS DE USO

<130> 121301-00620

<140>
<141>

<150> 61/989.028
<151> 2014-05-06

<150> 61/979.727
<151> 2014-04-15

<150> 61/898.695
<151> 2013-11-01

<150> 61/826.125
<151> 2013-05-22

<160> 436

<170> PatentIn versión 3.5

<210> 1
<211> 3220
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 1
acaatgactc ctttcggtaa gtgcagtgga agctgtacac tgcccaggca aagcgtccgg 60

gcagcgtagg cgggcgactc agatcccagc cagtggactt agcccctgtt tgctcctccg 120

ataactgggg tgaccttggt taatattcac cagcagcctc ccccgttgcc cctctggatc 180

cactgcttaa atacggacga ggacagggcc ctgtctcctc agcttcaggc accaccactg 240

acctgggaca gtgaatcgac aatgccgtct tctgtctcgt ggggcatcct cctgctggca 300

ggcctgtgct gcctggtccc tgtctccctg gctgaggatc cccagggaga tgctgcccag 360

aagacagata catcccacca tgatcaggat cacccaacct tcaacaagat caccccccaac 420

ctggctgagt tcgccttcag cctataccgc cagctggcac accagtccaa cagcaccaat 480

atcttcttct ccccagtgag catcgctaca gcctttgcaa tgctctccct ggggaccaag 540

gctgacactc acgatgaaat cctggagggc ctgaatttca acctcacgga gattccggag 600

gctcagatcc atgaaggctt ccaggaactc ctccgtaccc tcaaccagcc agacagccag 660

ctccagctga ccaccggcaa tggcctgttc ctcagcgagg gcctgaagct agtggataag 720

tttttggagg atgttaaaaa gttgtaccac tcagaagcct tcactgtcaa cttcggggac 780

accgaagagg ccaagaaaca gatcaacgat tacgtggaga agggtactca agggaaaatt 840

gtggatttgg tcaaggagct tgacagagac acagtttttg ctctggtgaa ttacatcttc 900

tttaaaggca aatgggagag acccttttgaa gtcaaggaca ccgaggaaga ggacttccac 960

gtggaccagg tgaccaccgt gaaggtgcct atgatgaagc gtttaggcat gtttaacatc 1020

cagcactgta agaagctgtc cagctgggtg ctgctgatga aatacctggg caatgccacc 1080

gccatcttct tcctgcctga tgaggggaaa ctacagcacc tggaaaatga actcacccac 1140

gatatcatca ccaagttcct ggaaaatgaa gacagaaggt ctgccagctt acatttaccc 1200

aaactgtcca ttactggaac ctatgatctg aagagcgtcc tgggtcaact gggcatcact 1260

aaggtcttca gcaatggggc tgacctctcc ggggtcacag aggaggcacc cctgaagctc 1320

tccaaggccg tgcataaggc tgtgctgacc atcgacgaga aagggactga agctgctggg 1380

gccatgtttt tagaggccat acccatgtct atccccccccg aggtcaagtt caacaaaccc 1440

tttgtcttct taatgattga acaaaatacc aagtctcccc tcttcatggg aaaagtggtg 1500

aatcccaccc aaaaataact gcctctcgct cctcaacccc tcccctccat ccctggcccc 1560

ctccctggat gacattaaag aagggttgag ctggtccctg cctgcatgtg actgtaaatc 1620

cctcccatgt tttctctgag tctccctttg cctgctgagg ctgtatgtgg gctccaggta 1680

acagtgctgt cttcgggccc cctgaactgt gttcatggag catctggctg ggtaggcaca 1740

tgctgggctt gaatccaggg gggactgaat cctcagctta cggacctggg cccatctgtt 1800

tctggagggc tccagtcttc cttgtcctgt cttggagtcc ccaagaagga atcacagggg 1860

aggaaccaga taccagccat gaccccaggc tccaccaagc atcttcatgt ccccctgctc 1920

atcccccact ccccccccacc cagagttgct catcctgcca gggctggctg tgcccacccc 1980

aaggctgccc tcctgggggc cccagaactg cctgatcgtg ccgtggccca gttttgtggc 2040

atctgcagca acacaagaga gaggacaatg tcctcctctt gacccgctgt cacctaacca 2100

gactcgggcc ctgcacctct caggcacttc tggaaaatga ctgaggcaga ttcttcctga 2160

agcccattct ccatggggca acaaggacac ctattctgtc cttgtccttc catcgctgcc 2220

ccagaaagcc tcacatatct ccgtttagaa tcaggtccct tctccccaga tgaagaggag 2280

ggtctctgct ttgttttctc tatctcctcc tcagacttga ccaggcccag caggccccag 2340

aagaccatta ccctatatcc cttctcctcc ctagtcacat ggccataggc ctgctgatgg 2400

ctcaggaagg ccattgcaag gactcctcag ctatgggaga ggaagcacat cacccattga 2460

cccccgcaac ccctcccttt cctcctctga gtcccgactg gggccacatg cagcctgact 2520

tctttgtgcc tgttgctgtc cctgcagtct tcagagggcc accgcagctc cagtgccacg 2580

gcaggaggct gttcctgaat agcccctgtg gtaagggcca ggagagtcct tccatcctcc 2640

aaggccctgc taaaggacac agcagccagg aagtcccctg ggcccctagc tgaaggacag 2700

cctgctccct ccgtctctac caggaatggc cttgtcctat ggaaggcact gccccatccc 2760

aaactaatct aggaatcact gtctaaccac tcactgtcat gaatgtgtac ttaaaggatg 2820

aggttgagtc ataccaaata gtgatttcga tagttcaaaa tggtgaaatt agcaattcta 2880

catgattcag tctaatcaat ggataccgac tgtttcccac acaagtctcc tgttctctta 2940

agcttactca ctgacagcct ttcactctcc acaaatacat taaagatatg gccatcacca 3000

agcccctag gatgacacca gacctgagag tctgaagacc tggatccaag ttctgacttt 3060

tccccctgac agctgtgtga ccttcgtgaa gtcgccaaac ctctctgagc cccagtcatt 3120

gctagtaaga cctgcctttg agttggtatg atgttcaagt tagataacaa aatgtttata 3180

cccattagaa cagagaataa atagaactac atttcttgca 3220

<210> 2
<211> 3199

<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 2
tgggcaggaa ctgggcactg tgcccagggc atgcactgcc tccacgcagc aaccctcaga 60

gtcctgagct gaaccaagaa ggaggagggg gtcgggcctc cgaggaaggc ctagccgctg 120

ctgctgccag gaattccagg ttggaggggc ggcaacctcc tgccagcctt caggccactc 180

tcctgtgcct gccagaagag acagagcttg aggagagctt gaggagagca ggaaaggaca 240

atgccgtctt ctgtctcgtg gggcatcctc ctgctggcag gcctgtgctg cctggtccct 300

gtctccctgg ctgaggatcc ccagggagat gctgcccaga agacagatac atcccaccat 360

gatcaggatc acccaacctt caacaagatc acccccaacc tggctgagtt cgccttcagc 420

ctataccgcc agctggcaca ccagtccaac agcaccaata tcttcttctc cccagtgagc 480

atcgctacag cctttgcaat gctctccctg gggaccaagg ctgacactca cgatgaaatc 540

ctggagggcc tgaatttcaa cctcacggag attccggagg ctcagatcca tgaaggcttc 600

caggaactcc tccgtaccct caaccagcca gacagccagc tccagctgac caccggcaat 660

ggcctgttcc tcagcgaggg cctgaagcta gtggataagt ttttggagga tgttaaaaag 720

ttgtaccact cagaagcctt cactgtcaac ttcggggaca ccgaagaggc caagaaacag 780

atcaacgatt acgtggagaa gggtactcaa gggaaaattg tggatttggt caaggagctt 840

gacagagaca cagtttttgc tctggtgaat tacatcttct ttaaaggcaa atgggagaga 900

ccctttgaag tcaaggacac cgaggaagag gacttccacg tggaccaggt gaccaccgtg 960

aaggtgccta tgatgaagcg tttaggcatg tttaacatcc agcactgtaa gaagctgtcc 1020

agctgggtgc tgctgatgaa atacctgggc aatgccaccg ccatcttctt cctgcctgat 1080

gaggggaaac tacagcacct ggaaaatgaa ctcacccacg atatcatcac caagttcctg 1140

gaaaatgaag acagaaggtc tgccagctta catttaccca aactgtccat tactggaacc 1200

tatgatctga agagcgtcct gggtcaactg ggcatcacta aggtcttcag caatggggct 1260

gacctctccg gggtcacaga ggaggcaccc ctgaagctct ccaaggccgt gcataaggct 1320

gtgctgacca tcgacgagaa agggactgaa gctgctgggg ccatgttttt agaggccata 1380

cccatgtcta tccccccga ggtcaagttc aacaaaccct ttgtcttctt aatgattgaa 1440

caaaatacca agtctcccct cttcatggga aaagtggtga atcccaccca aaaataactg 1500

cctctcgctc ctcaacccct cccctccatc cctggccccc tccctggatg acattaaaga 1560

agggttgagc tggtccctgc ctgcatgtga ctgtaaatcc ctcccatgtt ttctctgagt 1620

ctccctttgc ctgctgaggc tgtatgtggg ctccaggtaa cagtgctgtc ttcgggcccc 1680

ctgaactgtg ttcatggagc atctggctgg gtaggcacat gctgggcttg aatccagggg 1740

ggactgaatc ctcagcttac ggacctgggc ccatctgttt ctggagggct ccagtcttcc 1800

ttgtcctgtc ttggagtccc caagaaggaa tcacagggga ggaaccagat accagccatg 1860

accccaggct ccaccaagca tcttcatgtc cccctgctca tcccccactc ccccccaccc 1920

agagttgctc atcctgccag ggctggctgt gcccacccca aggctgccct cctgggggcc 1980

ccagaactgc ctgatcgtgc cgtggcccag ttttgtggca tctgcagcaa cacaagagag 2040

aggacaatgt cctcctcttg acccgctgtc acctaaccag actcgggccc tgcacctctc 2100

aggcacttct ggaaaatgac tgaggcagat tcttcctgaa gcccattctc catggggcaa 2160

caaggacacc tattctgtcc ttgtccttcc atcgctgccc cagaaagcct cacatatctc 2220

cgtttagaat caggtccctt ctccccagat gaagaggagg gtctctgctt tgttttctct 2280

atctcctcct cagacttgac caggcccagc aggccccaga agaccattac cctatatccc 2340

ttctcctccc tagtcacatg gccataggcc tgctgatggc tcaggaaggc cattgcaagg 2400

actcctcagc tatgggagag gaagcacatc acccattgac ccccgcaacc cctccctttc 2460

ctcctctgag tcccgactgg ggccacatgc agcctgactt ctttgtgcct gttgctgtcc 2520

ctgcagtctt cagagggcca ccgcagctcc agtgccacgg caggaggctg ttcctgaata 2580

gcccctgtgg taagggccag gagagtcctt ccatcctcca aggccctgct aaaggacaca 2640

gcagccagga agtcccctgg gcccctagct gaaggacagc ctgctccctc cgtctctacc 2700

aggaatggcc ttgtcctatg gaaggcactg ccccatccca aactaatcta ggaatcactg 2760

tctaaccact cactgtcatg aatgtgtact taaaggatga ggttgagtca taccaaatag 2820

tgatttcgat agttcaaaat ggtgaaatta gcaattctac atgattcagt ctaatcaatg 2880

gataccgact gtttcccaca caagtctcct gttctcttaa gcttactcac tgacagcctt 2940

tcactctcca caaatacatt aaagatatgg ccatcaccaa gccccctagg atgacaccag 3000

acctgagagt ctgaagacct ggatccaagt tctgactttt ccccctgaca gctgtgtgac 3060

cttcgtgaag tcgccaaacc tctctgagcc ccagtcattg ctagtaagac ctgcctttga 3120

gttggtatga tgttcaagtt agataacaaa atgtttatac ccattagaac agagaataaa 3180

tagaactaca tttcttgca 3199

<210> 3
<211> 3513
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 3
tgggcaggaa ctgggcactg tgcccagggc atgcactgcc tccacgcagc aaccctcaga 60

gtcctgagct gaaccaagaa ggaggagggg gtcgggcctc cgaggaaggc ctagccgctg 120

ctgctgccag gaattccagg ttggaggggc ggcaacctcc tgccagcctt caggccactc 180

tcctgtgcct gccagaagag acagagcttg aggagagctt gaggagagca ggaaagggcg 240

gcagtaagtc ttcagcatca ggcattttgg ggtgactcag taaatggtag atcttgctac 300

cagtggaaca gccactaagg attctgcagt gagagcagag ggccagctaa gtggtactct 360

cccagagact gtctgactca cgccaccccc tccaccttgg acacaggacg ctgtggtttc 420

tgagccaggt acaatgactc ctttcgcagc ctcccccgtt gcccctctgg atccactgct 480

taaatacgga cgaggacagg gccctgtctc ctcagcttca ggcaccacca ctgacctggg 540

acagtgaatc gacaatgccg tcttctgtct cgtggggcat cctcctgctg gcaggcctgt 600

gctgcctggt ccctgtctcc ctggctgagg atccccaggg agatgctgcc cagaagacag 660

atacatccca ccatgatcag gatcacccaa ccttcaacaa gatcaccccc aacctggctg 720

agttcgcctt cagcctatac cgccagctgg cacaccagtc caacagcacc aatatcttct 780

tctccccagt gagcatcgct acagcctttg caatgctctc cctggggacc aaggctgaca 840

ctcacgatga aatcctggag ggcctgaatt tcaacctcac ggagattccg gaggctcaga 900

tccatgaagg cttccaggaa ctcctccgta ccctcaacca gccagacagc cagctccagc 960

tgaccaccgg caatggcctg ttcctcagcg agggcctgaa gctagtggat aagtttttgg 1020

aggatgttaa aaagttgtac cactcagaag ccttcactgt caacttcggg gacaccgaag 1080

aggccaagaa acagatcaac gattacgtgg agaagggtac tcaagggaaa attgtggatt 1140

tggtcaagga gcttgacaga gacacagttt ttgctctggt gaattacatc ttctttaaag 1200

gcaaatggga gagacccttt gaagtcaagg acaccgagga agaggacttc cacgtggacc 1260

aggtgaccac cgtgaaggtg cctatgatga agcgtttagg catgtttaac atccagcact 1320

gtaagaagct gtccagctgg gtgctgctga tgaaatacct gggcaatgcc accgccatct 1380

tcttcctgcc tgatgagggg aaactacagc acctggaaaa tgaactcacc cacgatatca 1440

tcaccaagtt cctggaaaat gaagacagaa ggtctgccag cttacattta cccaaactgt 1500

ccattactgg aacctatgat ctgaagagcg tcctgggtca actgggcatc actaaggtct 1560

tcagcaatgg ggctgacctc tccggggtca cagaggaggc acccctgaag ctctccaagg 1620

ccgtgcataa ggctgtgctg accatcgacg agaaagggac tgaagctgct ggggccatgt 1680

ttttagaggc catacccatg tctatccccc ccgaggtcaa gttcaacaaa ccctttgtct 1740

tcttaatgat tgaacaaaat accaagtctc ccctcttcat gggaaaagtg gtgaatccca 1800

cccaaaaata actgcctctc gctcctcaac ccctcccctc catccctggc cccctccctg 1860

gatgacatta aagaagggtt gagctggtcc ctgcctgcat gtgactgtaa atccctccca 1920

tgttttctct gagtctccct ttgcctgctg aggctgtatg tgggctccag gtaacagtgc 1980

tgtcttcggg ccccctgaac tgtgttcatg gagcatctgg ctgggtaggc acatgctggg 2040

cttgaatcca gggggggactg aatcctcagc ttacggacct gggcccatct gtttctggag 2100

ggctccagtc ttccttgtcc tgtcttggag tccccaagaa ggaatcacag gggaggaacc 2160

agataccagc catgacccca ggctccacca agcatcttca tgtccccctg ctcatccccc 2220

actccccccc acccagagtt gctcatcctg ccagggctgg ctgtgcccac cccaaggctg 2280

ccctcctggg ggccccagaa ctgcctgatc gtgccgtggc ccagttttgt ggcatctgca 2340

gcaacacaag agagaggaca atgtcctcct cttgacccgc tgtcacctaa ccagactcgg 2400

gccctgcacc tctcaggcac ttctggaaaa tgactgaggc agattcttcc tgaagcccat 2460

tctccatggg gcaacaagga cacctattct gtccttgtcc ttccatcgct gccccagaaa 2520

gcctcacata tctccgttta gaatcaggtc ccttctcccc agatgaagag gagggtctct 2580

gctttgtttt ctctatctcc tcctcagact tgaccaggcc cagcaggccc cagaagacca 2640

ttaccctata tcccttctcc tccctagtca catggccata ggcctgctga tggctcagga 2700

aggccattgc aaggactcct cagctatggg agaggaagca catcacccat tgacccccgc 2760

aacccctccc tttcctcctc tgagtcccga ctggggccac atgcagcctg acttctttgt 2820

gcctgttgct gtccctgcag tcttcagagg gccaccgcag ctccagtgcc acggcaggag 2880

gctgttcctg aatagcccct gtggtaaggg ccaggagagt ccttccatcc tccaaggccc 2940

tgctaaagga cacagcagcc aggaagtccc ctgggcccct agctgaagga cagcctgctc 3000

cctccgtctc taccaggaat ggccttgtcc tatggaaggc actgccccat cccaaactaa 3060

tctaggaatc actgtctaac cactcactgt catgaatgtg tacttaaagg atgaggttga 3120

gtcataccaa atagtgattt cgatagttca aaatggtgaa attagcaatt ctacatgatt 3180

cagtctaatc aatggatacc gactgtttcc cacacaagtc tcctgttctc ttaagcttac 3240

tcactgacag cctttcactc tccacaaata cattaaagat atggccatca ccaagccccc 3300

taggatgaca ccagacctga gagtctgaag acctggatcc aagttctgac ttttcccct 3360

gacagctgtg tgaccttcgt gaagtcgcca aacctctctg agccccagtc attgctagta 3420

agacctgcct ttgagttggt atgatgttca agttagataa caaaatgttt atacccatta 3480

gaacagagaa taaatagaac tacatttctt gca 3513

<210> 4
<211> 3236

<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 4
tgggcaggaa ctgggcactg tgcccagggc atgcactgcc tccacgcagc aaccctcaga 60

gtcctgagct gaaccaagaa ggaggagggg gtcgggcctc cgaggaaggc ctagccgctg 120

ctgctgccag gaattccagg ttggaggggc ggcaacctcc tgccagcctt caggccactc 180

tcctgtgcct gccagaagag acagagcttg aggagagctt gaggagagca ggaaaggtgg 240

gacattgctg ctgctgctca ctcagttcca caggacaatg ccgtcttctg tctcgtgggg 300

catcctcctg ctggcaggcc tgtgctgcct ggtccctgtc tccctggctg aggatcccca 360

gggagatgct gcccagaaga cagatacatc ccaccatgat caggatcacc caaccttcaa 420

caagatcacc cccaacctgg ctgagttcgc cttcagccta taccgccagc tggcacacca 480

gtccaacagc accaatatct tcttctcccc agtgagcatc gctacagcct ttgcaatgct 540

ctccctgggg accaaggctg acactcacga tgaaatcctg gagggcctga atttcaacct 600

cacggagatt ccggaggctc agatccatga aggcttccag gaactcctcc gtaccctcaa 660

ccagccagac agccagctcc agctgaccac cggcaatggc ctgttcctca gcgagggcct 720

gaagctagtg gataagtttt tggaggatgt taaaaagttg taccactcag aagccttcac 780

tgtcaacttc ggggacaccg aagaggccaa gaaacagatc aacgattacg tggagaaggg 840

tactcaaggg aaaattgtgg atttggtcaa ggagcttgac agagacacag tttttgctct 900

ggtgaattac atcttcttta aaggcaaatg ggagagaccc tttgaagtca aggacaccga 960

ggaagaggac ttccacgtgg accaggtgac caccgtgaag gtgcctatga tgaagcgttt 1020

aggcatgttt aacatccagc actgtaagaa gctgtccagc tgggtgctgc tgatgaaata 1080

cctgggcaat gccaccgcca tcttcttcct gcctgatgag gggaaactac agcacctgga 1140

aaatgaactc acccacgata tcatcaccaa gttcctggaa aatgaagaca gaaggtctgc 1200

cagcttacat ttacccaaac tgtccattac tggaacctat gatctgaaga gcgtcctggg 1260

tcaactgggc atcactaagg tcttcagcaa tggggctgac ctctccgggg tcacagagga 1320

ggcacccctg aagctctcca aggccgtgca taaggctgtg ctgaccatcg acgagaaagg 1380

gactgaagct gctggggcca tgtttttaga ggccataccc atgtctatcc cccccgaggt 1440

caagttcaac aaacccttg tcttcttaat gattgaacaa aataccaagt ctcccctctt 1500

catgggaaaa gtggtgaatc ccacccaaaa ataactgcct ctcgctcctc aacccctccc 1560

ctccatccct ggcccccctcc ctggatgaca ttaaagaagg gttgagctgg tccctgcctg 1620

catgtgactg taaatccctc ccatgttttc tctgagtctc cctttgcctg ctgaggctgt 1680

atgtgggctc caggtaacag tgctgtcttc gggccccctg aactgtgttc atggagcatc 1740

tggctgggta ggcacatgct gggcttgaat ccaggggggа ctgaatcctc agcttacgga 1800

cctgggccca tctgtttctg gagggctcca gtcttccttg tcctgtcttg gagtccccaa 1860

gaaggaatca caggggagga accagatacc agccatgacc ccaggctcca ccaagcatct 1920

tcatgtcccc ctgctcatcc cccactcccc cccacccaga gttgctcatc ctgccagggc 1980

tggctgtgcc caccccaagg ctgccctcct gggggcccca gaactgcctg atcgtgccgt 2040

ggcccagttt tgtggcatct gcagcaacac aagagagagg acaatgtcct cctcttgacc 2100

cgctgtcacc taaccagact cgggccctgc acctctcagg cacttctgga aaatgactga 2160

ggcagattct tcctgaagcc cattctccat ggggcaacaa ggacacctat tctgtccttg 2220

tccttccatc gctgccccag aaagcctcac atatctccgt ttagaatcag gtcccttctc 2280

cccagatgaa gaggagggtc tctgctttgt tttctctatc tcctcctcag acttgaccag 2340

gcccagcagg ccccagaaga ccattaccct atatcccttc tcctccctag tcacatggcc 2400

ataggcctgc tgatggctca ggaaggccat tgcaaggact cctcagctat gggagaggaa 2460

gcacatcacc cattgacccc cgcaacccct ccctttcctc ctctgagtcc cgactggggc 2520

cacatgcagc ctgacttctt tgtgcctgtt gctgtccctg cagtcttcag agggccaccg 2580

cagctccagt gccacggcag gaggctgttc ctgaatagcc cctgtggtaa gggccaggag 2640

agtccttcca tcctccaagg ccctgctaaa ggacacagca gccaggaagt cccctgggcc 2700

cctagctgaa ggacagcctg ctccctccgt ctctaccagg aatggccttg tcctatggaa 2760

ggcactgccc catcccaaac taatctagga atcactgtct aaccactcac tgtcatgaat 2820

gtgtacttaa aggatgaggt tgagtcatac caaatagtga tttcgatagt tcaaaatggt 2880

gaaattagca attctacatg attcagtcta atcaatggat accgactgtt tcccacacaa 2940

gtctcctgtt ctcttaagct tactcactga cagcctttca ctctccacaa atacattaaa 3000

gatatggcca tcaccaagcc ccctaggatg acaccagacc tgagagtctg aagacctgga 3060

tccaagttct gacttttccc cctgacagct gtgtgacctt cgtgaagtcg ccaaacctct 3120

ctgagcccca gtcattgcta gtaagacctg cctttgagtt ggtatgatgt tcaagttaga 3180

taacaaaatg tttataccca ttagaacaga gaataaatag aactacattt cttgca 3236

<210> 5
<211> 3532
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 5
tgggcaggaa ctgggcactg tgcccagggc atgcactgcc tccacgcagc aaccctcaga 60

gtcctgagct gaaccaagaa ggaggagggg gtcgggcctc cgaggaaggc ctagccgctg 120

ctgctgccag gaattccagg ttggaggggc ggcaacctcc tgccagcctt caggccactc 180

tcctgtgcct gccagaagag acagagcttg aggagagctt gaggagagca ggaaaggtgg 240

gacattgctg ctgctgctca ctcagttcca cagggcggca gtaagtcttc agcatcaggc 300

attttggggt gactcagtaa atggtagatc ttgctaccag tggaacagcc actaaggatt 360

ctgcagtgag agcagagggc cagctaagtg gtactctccc agagactgtc tgactcacgc 420

caccccctcc accttggaca caggacgctg tggtttctga gccagcagcc tcccccgttg 480

cccctctgga tccactgctt aaatacggac gaggacaggg ccctgtctcc tcagcttcag 540

gcaccaccac tgacctggga cagtgaatcg acaatgccgt cttctgtctc gtggggcatc 600

ctcctgctgg caggcctgtg ctgcctggtc cctgtctccc tggctgagga tccccaggga 660

gatgctgccc agaagacaga tacatcccac catgatcagg atcacccaac cttcaacaag 720

atcaccccca acctggctga gttcgccttc agcctatacc gccagctggc acaccagtcc 780

aacagcacca atatcttctt ctccccagtg agcatcgcta cagcctttgc aatgctctcc 840

ctggggacca aggctgacac tcacgatgaa atcctggagg gcctgaattt caacctcacg 900

gagattccgg aggctcagat ccatgaaggc ttccaggaac tcctccgtac cctcaaccag 960

ccagacagcc agctccagct gaccaccggc aatggcctgt tcctcagcga gggcctgaag 1020

ctagtggata agtttttgga ggatgttaaa aagttgtacc actcagaagc cttcactgtc 1080

aacttcgggg acaccgaaga ggccaagaaa cagatcaacg attacgtgga gaagggtact 1140

caagggaaaa ttgtggattt ggtcaaggag cttgacagag acacagtttt tgctctggtg 1200

aattacatct tctttaaagg caaatgggag agacccttg aagtcaagga caccgaggaa 1260

gaggacttcc acgtggacca ggtgaccacc gtgaaggtgc ctatgatgaa gcgtttaggc 1320

atgtttaaca tccagcactg taagaagctg tccagctggg tgctgctgat gaaatacctg 1380

ggcaatgcca ccgccatctt cttcctgcct gatgagggga aactacagca cctggaaaat 1440

gaactcaccc acgatatcat caccaagttc ctggaaaatg aagacagaag gtctgccagc 1500

ttacatttac ccaaactgtc cattactgga acctatgatc tgaagagcgt cctgggtcaa 1560

ctgggcatca ctaaggtctt cagcaatggg gctgacctct ccggggtcac agaggaggca 1620

cccctgaagc tctccaaggc cgtgcataag gctgtgctga ccatcgacga gaaagggact 1680

gaagctgctg gggccatgtt tttagaggcc atacccatgt ctatcccccc cgaggtcaag 1740

ttcaacaaac cctttgtctt cttaatgatt gaacaaaata ccaagtctcc cctcttcatg 1800

ggaaaagtgg tgaatcccac ccaaaaataa ctgcctctcg ctcctcaacc cctcccctcc 1860

atccctggcc ccctccctgg atgacattaa agaagggttg agctggtccc tgcctgcatg 1920

tgactgtaaa tccctcccat gttttctctg agtctccctt tgcctgctga ggctgtatgt 1980

gggctccagg taacagtgct gtcttcgggc cccctgaact gtgttcatgg agcatctggc 2040

tgggtaggca catgctgggc ttgaatccag gggggactga atcctcagct tacggacctg 2100

ggcccatctg tttctggagg gctccagtct tccttgtcct gtcttggagt ccccaagaag 2160

gaatcacagg ggaggaacca gataccagcc atgaccccag gctccaccaa gcatcttcat 2220

gtccccctgc tcatccccca ctcccccca cccagagttg ctcatcctgc cagggctggc 2280

tgtgcccacc ccaaggctgc cctcctgggg gccccagaac tgcctgatcg tgccgtggcc 2340

cagttttgtg gcatctgcag caacacaaga gagaggacaa tgtcctcctc ttgacccgct 2400

gtcacctaac cagactcggg ccctgcacct ctcaggcact tctggaaaat gactgaggca 2460

gattcttcct gaagcccatt ctccatgggg caacaaggac acctattctg tccttgtcct 2520

tccatcgctg ccccagaaag cctcacatat ctccgtttag aatcaggtcc cttctcccca 2580

gatgaagagg agggtctctg ctttgttttc tctatctcct cctcagactt gaccaggccc 2640

agcaggcccc agaagaccat taccctatat cccttctcct ccctagtcac atggccatag 2700

gcctgctgat ggctcaggaa ggccattgca aggactcctc agctatggga gaggaagcac 2760

atcacccatt gacccccgca acccctccct ttcctcctct gagtcccgac tggggccaca 2820

tgcagcctga cttctttgtg cctgttgctg tccctgcagt cttcagaggg ccaccgcagc 2880

tccagtgcca cggcaggagg ctgttcctga atagcccctg tggtaagggc caggagagtc 2940

cttccatcct ccaaggccct gctaaaggac acagcagcca ggaagtcccc tgggccccta 3000

gctgaaggac agcctgctcc ctccgtctct accaggaatg gccttgtcct atggaaggca 3060

ctgccccatc ccaaactaat ctaggaatca ctgtctaacc actcactgtc atgaatgtgt 3120

acttaaagga tgaggttgag tcataccaaa tagtgatttc gatagttcaa aatggtgaaa 3180

ttagcaattc tacatgattc agtctaatca atggataccg actgtttccc acacaagtct 3240

cctgttctct taagcttact cactgacagc ctttcactct ccacaaatac attaaagata 3300

tggccatcac caagcccccc aggatgacac cagacctgag agtctgaaga cctggatcca 3360

agttctgact tttccccctg acagctgtgt gaccttcgtg aagtcgccaa acctctctga 3420

gccccagtca ttgctagtaa gacctgcctt tgagttggta tgatgttcaa gttagataac 3480

aaaatgttta tacccattag aacagagaat aaatagaact acatttcttg ca 3532

<210> 6
<211> 3340

<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 6
tgggcaggaa ctgggcactg tgcccagggc atgcactgcc tccacgcagc aaccctcaga 60

gtcctgagct gaaccaagaa ggaggagggg gtcgggcctc cgaggaaggc ctagccgctg 120

ctgctgccag gaattccagg ttggaggggc ggcaacctcc tgccagcctt caggccactc 180

tcctgtgcct gccagaagag acagagcttg aggagagctt gaggagagca ggaaaggtgg 240

gacattgctg ctgctgctca ctcagttcca cagcagcctc ccccgttgcc cctctggatc 300

cactgcttaa atacggacga ggacagggcc ctgtctcctc agcttcaggc accaccactg 360

acctgggaca gtgaatcgac aatgccgtct tctgtctcgt ggggcatcct cctgctggca 420

ggcctgtgct gcctggtccc tgtctccctg gctgaggatc cccagggaga tgctgcccag 480

aagacagata catcccacca tgatcaggat cacccaacct tcaacaagat cacccccaac 540

ctggctgagt tcgccttcag cctataccgc cagctggcac accagtccaa cagcaccaat 600

atcttcttct ccccagtgag catcgctaca gcctttgcaa tgctctccct ggggaccaag 660

gctgacactc acgatgaaat cctggagggc ctgaatttca acctcacgga gattccggag 720

gctcagatcc atgaaggctt ccaggaactc ctccgtaccc tcaaccagcc agacagccag 780

ctccagctga ccaccggcaa tggcctgttc ctcagcgagg gcctgaagct agtggataag 840

tttttggagg atgttaaaaa gttgtaccac tcagaagcct tcactgtcaa cttcggggac 900

accgaagagg ccaagaaaca gatcaacgat tacgtggaga agggtactca agggaaaatt 960

gtggatttgg tcaaggagct tgacagagac acagtttttg ctctggtgaa ttacatcttc 1020

tttaaaggca aatgggagag acccttttgaa gtcaaggaca ccgaggaaga ggacttccac 1080

gtggaccagg tgaccaccgt gaaggtgcct atgatgaagc gtttaggcat gtttaacatc 1140

cagcactgta agaagctgtc cagctgggtg ctgctgatga aatacctggg caatgccacc 1200

gccatcttct tcctgcctga tgaggggaaa ctacagcacc tggaaaatga actcacccac 1260

gatatcatca ccaagttcct ggaaaatgaa gacagaaggt ctgccagctt acatttaccc 1320

aaactgtcca ttactggaac ctatgatctg aagagcgtcc tgggtcaact gggcatcact 1380

aaggtcttca gcaatggggc tgacctctcc ggggtcacag aggaggcacc cctgaagctc 1440

tccaaggccg tgcataaggc tgtgctgacc atcgacgaga aagggactga agctgctggg 1500

gccatgtttt tagaggccat acccatgtct atccccccccg aggtcaagtt caacaaaccc 1560

tttgtcttct taatgattga acaaaatacc aagtctcccc tcttcatggg aaaagtggtg 1620

aatcccaccc aaaaataact gcctctcgct cctcaacccc tcccctccat ccctggcccc 1680

ctccctggat gacattaaag aagggttgag ctggtccctg cctgcatgtg actgtaaatc 1740

cctcccatgt tttctctgag tctccctttg cctgctgagg ctgtatgtgg gctccaggta 1800

acagtgctgt cttcgggccc cctgaactgt gttcatggag catctggctg ggtaggcaca 1860

tgctgggctt gaatccaggg gggactgaat cctcagctta cggacctggg cccatctgtt 1920

tctggagggc tccagtcttc cttgtcctgt cttggagtcc ccaagaagga atcacagggg 1980

aggaaccaga taccagccat gaccccaggc tccaccaagc atcttcatgt ccccctgctc 2040

atcccccact ccccccccacc cagagttgct catcctgcca gggctggctg tgcccacccc 2100

aaggctgccc tcctgggggc cccagaactg cctgatcgtg ccgtggccca gttttgtggc 2160

atctgcagca acacaagaga gaggacaatg tcctcctctt gacccgctgt cacctaacca 2220

gactcgggcc ctgcacctct caggcacttc tggaaaatga ctgaggcaga ttcttcctga 2280

agcccattct ccatggggca acaaggacac ctattctgtc cttgtccttc catcgctgcc 2340

ccagaaagcc tcacatatct ccgtttagaa tcaggtccct tctccccaga tgaagaggag 2400

ggtctctgct ttgttttctc tatctcctcc tcagacttga ccaggcccag caggccccag 2460

aagaccatta ccctatatcc cttctcctcc ctagtcacat ggccataggc ctgctgatgg 2520

ctcaggaagg ccattgcaag gactcctcag ctatgggaga ggaagcacat cacccattga 2580

cccccgcaac ccctcccttt cctcctctga gtcccgactg gggccacatg cagcctgact 2640

tctttgtgcc tgttgctgtc cctgcagtct tcagagggcc accgcagctc cagtgccacg 2700

gcaggaggct gttcctgaat agcccctgtg gtaagggcca ggagagtcct tccatcctcc 2760

aaggccctgc taaaggacac agcagccagg aagtcccctg ggcccctagc tgaaggacag 2820

cctgctccct ccgtctctac caggaatggc cttgtcctat ggaaggcact gccccatccc 2880

aaactaatct aggaatcact gtctaaccac tcactgtcat gaatgtgtac ttaaaggatg 2940

aggttgagtc ataccaaata gtgatttcga tagttcaaaa tggtgaaatt agcaattcta 3000

catgattcag tctaatcaat ggataccgac tgtttcccac acaagtctcc tgttctctta 3060

agcttactca ctgacagcct ttcactctcc acaaatacat taaagatatg gccatcacca 3120

agcccccctag gatgacacca gacctgagag tctgaagacc tggatccaag ttctgacttt 3180

tccccctgac agctgtgtga ccttcgtgaa gtcgccaaac ctctctgagc cccagtcatt 3240

gctagtaaga cctgcctttg agttggtatg atgttcaagt tagataacaa aatgtttata 3300

cccattagaa cagagaataa atagaactac atttcttgca 3340

<210> 7
<211> 3495
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 7
tgggcaggaa ctgggcactg tgcccagggc atgcactgcc tccacgcagc aaccctcaga 60

gtcctgagct gaaccaagaa ggaggagggg gtcgggcctc cgaggaaggc ctagccgctg 120

ctgctgccag gaattccagg ttggaggggc ggcaacctcc tgccagcctt caggccactc 180

tcctgtgcct gccagaagag acagagcttg aggagagctt gaggagagca ggaaagggcg 240

gcagtaagtc ttcagcatca ggcattttgg ggtgactcag taaatggtag atcttgctac 300

cagtggaaca gccactaagg attctgcagt gagagcagag ggccagctaa gtggtactct 360

cccagagact gtctgactca cgccaccccc tccaccttgg acacaggacg ctgtggtttc 420

tgagccagca gcctcccccg ttgcccctct ggatccactg cttaaatacg gacgaggaca 480

gggccctgtc tcctcagctt caggcaccac cactgacctg ggacagtgaa tcgacaatgc 540

cgtcttctgt ctcgtggggc atcctcctgc tggcaggcct gtgctgcctg gtccctgtct 600

ccctggctga ggatccccag ggagatgctg cccagaagac agatacatcc caccatgatc 660

aggatcaccc aaccttcaac aagatcaccc ccaacctggc tgagttcgcc ttcagcctat 720

accgccagct ggcacaccag tccaacagca ccaatatctt cttctcccca gtgagcatcg 780

ctacagcctt tgcaatgctc tccctgggga ccaaggctga cactcacgat gaaatcctgg 840

agggcctgaa tttcaacctc acggagattc cggaggctca gatccatgaa ggcttccagg 900

aactcctccg taccctcaac cagccagaca gccagctcca gctgaccacc ggcaatggcc 960

tgttcctcag cgagggcctg aagctagtgg ataagttttt ggaggatgtt aaaaagttgt 1020

accactcaga agccttcact gtcaacttcg gggacaccga agaggccaag aaacagatca 1080

acgattacgt ggagaagggt actcaaggga aaattgtgga tttggtcaag gagcttgaca 1140

gagacacagt ttttgctctg gtgaattaca tcttctttaa aggcaaatgg gagagaccct 1200

ttgaagtcaa ggacaccgag gaagaggact tccacgtgga ccaggtgacc accgtgaagg 1260

tgcctatgat gaagcgttta ggcatgttta acatccagca ctgtaagaag ctgtccagct 1320

gggtgctgct gatgaaatac ctgggcaatg ccaccgccat cttcttcctg cctgatgagg 1380

ggaaactaca gcacctggaa aatgaactca cccacgatat catcaccaag ttcctggaaa 1440

atgaagacag aaggtctgcc agcttacatt tacccaaact gtccattact ggaacctatg 1500

atctgaagag cgtcctgggt caactgggca tcactaaggt cttcagcaat ggggctgacc 1560

tctccggggt cacagaggag gcacccctga agctctccaa ggccgtgcat aaggctgtgc 1620

tgaccatcga cgagaaaggg actgaagctg ctggggccat gtttttagag gccataccca 1680

tgtctatccc ccccgaggtc aagttcaaca aacccttttgt cttcttaatg attgaacaaa 1740

ataccaagtc tcccctcttc atgggaaaag tggtgaatcc cacccaaaaa taactgcctc 1800

tcgctcctca acccctcccc tccatccctg gccccctccc tggatgacat taaagaaggg 1860

ttgagctggt ccctgcctgc atgtgactgt aaatccctcc catgttttct ctgagtctcc 1920

ctttgcctgc tgaggctgta tgtgggctcc aggtaacagt gctgtcttcg ggccccctga 1980

actgtgttca tggagcatct ggctgggtag gcacatgctg ggcttgaatc caggggggac 2040

tgaatcctca gcttacggac ctgggcccat ctgtttctgg agggctccag tcttccttgt 2100

cctgtcttgg agtccccaag aaggaatcac aggggaggaa ccagatacca gccatgaccc 2160

caggctccac caagcatctt catgtccccc tgctcatccc ccactccccc ccacccagag 2220

ttgctcatcc tgccagggct ggctgtgccc accccaaggc tgccctcctg ggggccccag 2280

aactgcctga tcgtgccgtg gcccagtttt gtggcatctg cagcaacaca agagagagga 2340

caatgtcctc ctcttgaccc gctgtcacct aaccagactc gggccctgca cctctcaggc 2400

acttctggaa aatgactgag gcagattctt cctgaagccc attctccatg gggcaacaag 2460

gacacctatt ctgtccttgt ccttccatcg ctgccccaga aagcctcaca tatctccgtt 2520

tagaatcagg tcccttctcc ccagatgaag aggagggtct ctgctttgtt ttctctatct 2580

cctcctcaga cttgaccagg cccagcaggc cccagaagac cattacccta tatcccttct 2640

cctccctagt cacatggcca taggcctgct gatggctcag gaaggccatt gcaaggactc 2700

ctcagctatg ggagaggaag cacatcaccc attgaccccc gcaacccctc cctttcctcc 2760

tctgagtccc gactggggcc acatgcagcc tgacttcttt gtgcctgttg ctgtccctgc 2820

agtcttcaga gggccaccgc agctccagtg ccacggcagg aggctgttcc tgaatagccc 2880

ctgtggtaag ggccaggaga gtccttccat cctccaaggc cctgctaaag gacacagcag 2940

ccaggaagtc ccctgggccc ctagctgaag gacagcctgc tccctccgtc tctaccagga 3000

atggccttgt cctatggaag gcactgcccc atcccaaact aatctaggaa tcactgtcta 3060

accactcact gtcatgaatg tgtacttaaa ggatgaggtt gagtcatacc aaatagtgat 3120

ttcgatagtt caaaatggtg aaattagcaa ttctacatga ttcagtctaa tcaatggata 3180

ccgactgttt cccacacaag tctcctgttc tcttaagctt actcactgac agcctttcac 3240

tctccacaaa tacattaaag atatggccat caccaagccc cctaggatga caccagacct 3300

gagagtctga agacctggat ccaagttctg acttttcccc ctgacagctg tgtgaccttc 3360

gtgaagtcgc caaacctctc tgagccccag tcattgctag taagacctgc ctttgagttg 3420

gtatgatgtt caagttagat aacaaaatgt ttatacccat tagaacagag aataaataga 3480

actacatttc ttgca 3495

<210> 8
<211> 3492
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 8
tgggcaggaa ctgggcactg tgcccagggc atgcactgcc tccacgcagc aaccctcaga 60

gtcctgagct gaaccaagaa ggaggagggg gtcgggcctc cgaggaaggc ctagccgctg 120

ctgctgccag gaattccagg ttggaggggc ggcaacctcc tgccagcctt caggccactc 180

tcctgtgcct gccagaagag acagagcttg aggagagctt gaggagagca ggaaagggcg 240

gcagtaagtc ttcagcatca ggcattttgg ggtgactcag taaatggtag atcttgctac 300

cagtggaaca gccactaagg attctgcagt gagagcagag ggccagctaa gtggtactct 360

cccagagact gtctgactca cgccaccccc tccaccttgg acacaggacg ctgtggtttc 420

tgagccagcc tcccccgttg cccctctgga tccactgctt aaatacggac gaggacaggg 480

ccctgtctcc tcagcttcag gcaccaccac tgacctggga cagtgaatcg acaatgccgt 540

cttctgtctc gtggggcatc ctcctgctgg caggcctgtg ctgcctggtc cctgtctccc 600

tggctgagga tccccaggga gatgctgccc agaagacaga tacatcccac catgatcagg 660

atcacccaac cttcaacaag atcaccccca acctggctga gttcgccttc agcctatacc 720

gccagctggc acaccagtcc aacagcacca atatcttctt ctccccagtg agcatcgcta 780

cagcctttgc aatgctctcc ctggggacca aggctgacac tcacgatgaa atcctggagg 840

gcctgaattt caacctcacg gagattccgg aggctcagat ccatgaaggc ttccaggaac 900

tcctccgtac cctcaaccag ccagacagcc agctccagct gaccaccggc aatggcctgt 960

tcctcagcga gggcctgaag ctagtggata agtttttgga ggatgttaaa aagttgtacc 1020

actcagaagc cttcactgtc aacttcgggg acaccgaaga ggccaagaaa cagatcaacg 1080

attacgtgga gaagggtact caagggaaaa ttgtggattt ggtcaaggag cttgacagag 1140

acacagtttt tgctctggtg aattacatct tctttaaagg caaatgggag agacccttg 1200

aagtcaagga caccgaggaa gaggacttcc acgtggacca ggtgaccacc gtgaaggtgc 1260

ctatgatgaa gcgtttaggc atgtttaaca tccagcactg taagaagctg tccagctggg 1320

tgctgctgat gaaatacctg ggcaatgcca ccgccatctt cttcctgcct gatgagggga 1380

aactacagca cctggaaaat gaactcaccc acgatatcat caccaagttc ctggaaaatg 1440

aagacagaag gtctgccagc ttacatttac ccaaactgtc cattactgga acctatgatc 1500

tgaagagcgt cctgggtcaa ctgggcatca ctaaggtctt cagcaatggg gctgacctct 1560

ccggggtcac agaggaggca cccctgaagc tctccaaggc cgtgcataag gctgtgctga 1620

ccatcgacga gaaagggact gaagctgctg gggccatgtt tttagaggcc atacccatgt 1680

ctatcccccc cgaggtcaag ttcaacaaac cctttgtctt cttaatgatt gaacaaaata 1740

ccaagtctcc cctcttcatg ggaaaagtgg tgaatcccac ccaaaaataa ctgcctctcg 1800

ctcctcaacc cctcccctcc atccctggcc ccctccctgg atgacattaa agaagggttg 1860

agctggtccc tgcctgcatg tgactgtaaa tccctcccat gttttctctg agtctccctt 1920

tgcctgctga ggctgtatgt gggctccagg taacagtgct gtcttcgggc cccctgaact 1980

gtgttcatgg agcatctggc tgggtaggca catgctgggc ttgaatccag gggggactga 2040

atcctcagct tacggacctg ggcccatctg tttctggagg gctccagtct tccttgtcct 2100

gtcttggagt ccccaagaag gaatcacagg ggaggaacca gataccagcc atgaccccag 2160

gctccaccaa gcatcttcat gtccccctgc tcatccccca ctccccccca cccagagttg 2220

ctcatcctgc cagggctggc tgtgcccacc ccaaggctgc cctcctgggg gccccagaac 2280

tgcctgatcg tgccgtggcc cagttttgtg gcatctgcag caacacaaga gagaggacaa 2340

tgtcctcctc ttgacccgct gtcacctaac cagactcggg ccctgcacct ctcaggcact 2400

tctggaaaat gactgaggca gattcttcct gaagcccatt ctccatgggg caacaaggac 2460

acctattctg tccttgtcct tccatcgctg ccccagaaag cctcacatat ctccgtttag 2520

aatcaggtcc cttctcccca gatgaagagg agggtctctg ctttgttttc tctatctcct 2580

cctcagactt gaccaggccc agcaggcccc agaagaccat taccctatat cccttctcct 2640

ccctagtcac atggccatag gcctgctgat ggctcaggaa ggccattgca aggactcctc 2700

agctatggga gaggaagcac atcacccatt gacccccgca acccctccct ttcctcctct 2760

gagtcccgac tggggccaca tgcagcctga cttctttgtg cctgttgctg tccctgcagt 2820

cttcagaggg ccaccgcagc tccagtgcca cggcaggagg ctgttcctga atagcccctg 2880

tggtaagggc caggagagtc cttccatcct ccaaggccct gctaaaggac acagcagcca 2940

ggaagtcccc tgggccccta gctgaaggac agcctgctcc ctccgtctct accaggaatg 3000

gccttgtcct atggaaggca ctgccccatc ccaaactaat ctaggaatca ctgtctaacc 3060

actcactgtc atgaatgtgt acttaaagga tgaggttgag tcataccaaa tagtgatttc 3120

gatagttcaa aatggtgaaa ttagcaattc tacatgattc agtctaatca atggataccg 3180

actgtttccc acacaagtct cctgttctct taagcttact cactgacagc ctttcactct 3240

ccacaaatac attaaagata tggccatcac caagcccccct aggatgacac cagacctgag 3300

agtctgaaga cctggatcca agttctgact tttccccctg acagctgtgt gaccttcgtg 3360

aagtcgccaa acctctctga gccccagtca ttgctagtaa gacctgcctt tgagttggta 3420

tgatgttcaa gttagataac aaaatgttta tacccattag aacagagaat aaatagaact 3480

acatttcttg ca 3492

<210> 9
<211> 3510
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 9
tgggcaggaa ctgggcactg tgcccagggc atgcactgcc tccacgcagc aaccctcaga 60

gtcctgagct gaaccaagaa ggaggagggg gtcgggcctc cgaggaaggc ctagccgctg 120

ctgctgccag gaattccagg ttggaggggc ggcaacctcc tgccagcctt caggccactc 180

tcctgtgcct gccagaagag acagagcttg aggagagctt gaggagagca ggaaagggcg 240

gcagtaagtc ttcagcatca ggcattttgg ggtgactcag taaatggtag atcttgctac 300

cagtggaaca gccactaagg attctgcagt gagagcagag ggccagctaa gtggtactct 360

cccagagact gtctgactca cgccaccccc tccaccttgg acacaggacg ctgtggtttc 420

tgagccaggt acaatgactc ctttcgcctc ccccgttgcc cctctggatc cactgcttaa 480

atacggacga ggacagggcc ctgtctcctc agcttcaggc accaccactg acctgggaca 540

gtgaatcgac aatgccgtct tctgtctcgt ggggcatcct cctgctggca ggcctgtgct 600

gcctggtccc tgtctccctg gctgaggatc cccagggaga tgctgcccag aagacagata 660

catcccacca tgatcaggat cacccaacct tcaacaagat cacccccaac ctggctgagt 720

tcgccttcag cctataccgc cagctggcac accagtccaa cagcaccaat atcttcttct 780

ccccagtgag catcgctaca gcctttgcaa tgctctccct ggggaccaag gctgacactc 840

acgatgaaat cctggagggc ctgaatttca acctcacgga gattccggag gctcagatcc 900

atgaaggctt ccaggaactc ctccgtaccc tcaaccagcc agacagccag ctccagctga 960

ccaccggcaa tggcctgttc ctcagcgagg gcctgaagct agtggataag tttttggagg 1020

atgttaaaaa gttgtaccac tcagaagcct tcactgtcaa cttcggggac accgaagagg 1080

ccaagaaaca gatcaacgat tacgtggaga agggtactca agggaaaatt gtggatttgg 1140

tcaaggagct tgacagagac acagtttttg ctctggtgaa ttacatcttc tttaaaggca 1200

aatgggagag acccttttgaa gtcaaggaca ccgaggaaga ggacttccac gtggaccagg 1260

tgaccaccgt gaaggtgcct atgatgaagc gtttaggcat gtttaacatc cagcactgta 1320

agaagctgtc cagctgggtg ctgctgatga aatacctggg caatgccacc gccatcttct 1380

tcctgcctga tgaggggaaa ctacagcacc tggaaaatga actcacccac gatatcatca 1440

ccaagttcct ggaaaatgaa gacagaaggt ctgccagctt acatttaccc aaactgtcca 1500

ttactggaac ctatgatctg aagagcgtcc tgggtcaact gggcatcact aaggtcttca 1560

gcaatggggc tgacctctcc ggggtcacag aggaggcacc cctgaagctc tccaaggccg 1620

tgcataaggc tgtgctgacc atcgacgaga aagggactga agctgctggg gccatgtttt 1680

tagaggccat acccatgtct atccccccccg aggtcaagtt caacaaaccc tttgtcttct 1740

taatgattga acaaaatacc aagtctcccc tcttcatggg aaaagtggtg aatcccaccc 1800

aaaaataact gcctctcgct cctcaacccc tcccctccat ccctggcccc ctccctggat 1860

gacattaaag aagggttgag ctggtccctg cctgcatgtg actgtaaatc cctcccatgt 1920

tttctctgag tctccctttg cctgctgagg ctgtatgtgg gctccaggta acagtgctgt 1980

cttcgggccc cctgaactgt gttcatggag catctggctg ggtaggcaca tgctgggctt 2040

gaatccaggg gggactgaat cctcagctta cggacctggg cccatctgtt tctggagggc 2100

tccagtcttc cttgtcctgt cttggagtcc ccaagaagga atcacagggg aggaaccaga 2160

taccagccat gaccccaggc tccaccaagc atcttcatgt ccccctgctc atcccccact 2220

ccccccccacc cagagttgct catcctgcca gggctggctg tgcccacccc aaggctgccc 2280

tcctgggggc cccagaactg cctgatcgtg ccgtggccca gttttgtggc atctgcagca 2340

acacaagaga gaggacaatg tcctcctctt gacccgctgt cacctaacca gactcgggcc 2400

ctgcacctct caggcacttc tggaaaatga ctgaggcaga ttcttcctga agcccattct 2460

ccatggggca acaaggacac ctattctgtc cttgtccttc catcgctgcc ccagaaagcc 2520

tcacatatct ccgtttagaa tcaggtccct tctccccaga tgaagaggag ggtctctgct 2580

ttgttttctc tatctcctcc tcagacttga ccaggcccag caggccccag aagaccatta 2640

ccctatatcc cttctcctcc ctagtcacat ggccataggc ctgctgatgg ctcaggaagg 2700

ccattgcaag gactcctcag ctatgggaga ggaagcacat cacccattga cccccgcaac 2760

ccctcccttt cctcctctga gtcccgactg gggccacatg cagcctgact tctttgtgcc 2820

tgttgctgtc cctgcagtct tcagagggcc accgcagctc cagtgccacg gcaggaggct 2880

gttcctgaat agcccctgtg gtaagggcca ggagagtcct tccatcctcc aaggccctgc 2940

taaaggacac agcagccagg aagtcccctg ggcccctagc tgaaggacag cctgctccct 3000

ccgtctctac caggaatggc cttgtcctat ggaaggcact gccccatccc aaactaatct 3060

aggaatcact gtctaaccac tcactgtcat gaatgtgtac ttaaaggatg aggttgagtc 3120

ataccaaata gtgatttcga tagttcaaaa tggtgaaatt agcaattcta catgattcag 3180

tctaatcaat ggataccgac tgtttcccac acaagtctcc tgttctctta agcttactca 3240

ctgacagcct ttcactctcc acaaatacat taaagatatg gccatcacca agccccctag 3300

gatgacacca gacctgagag tctgaagacc tggatccaag ttctgacttt tccccctgac 3360

agctgtgtga ccttcgtgaa gtcgccaaac ctctctgagc cccagtcatt gctagtaaga 3420

cctgcctttg agttggtatg atgttcaagt tagataacaa aatgtttata cccattagaa 3480

cagagaataa atagaactac atttcttgca 3510

<210> 10
<211> 3303
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 10
tgggcaggaa ctgggcactg tgcccagggc atgcactgcc tccacgcagc aaccctcaga 60

gtcctgagct gaaccaagaa ggaggagggg gtcgggcctc cgaggaaggc ctagccgctg 120

ctgctgccag gaattccagg ttggaggggc ggcaacctcc tgccagcctt caggccactc 180

tcctgtgcct gccagaagag acagagcttg aggagagctt gaggagagca ggaaagcagc 240

ctcccccgtt gcccctctgg atccactgct taaatacgga cgaggacagg gccctgtctc 300

ctcagcttca ggcaccacca ctgacctggg acagtgaatc gacaatgccg tcttctgtct 360

cgtggggcat cctcctgctg gcaggcctgt gctgcctggt ccctgtctcc ctggctgagg 420

atccccaggg agatgctgcc cagaagacag atacatccca ccatgatcag gatcacccaa 480

ccttcaacaa gatcaccccc aacctggctg agttcgcctt cagcctatac cgccagctgg 540

cacaccagtc caacagcacc aatatcttct tctccccagt gagcatcgct acagcctttg 600

caatgctctc cctggggacc aaggctgaca ctcacgatga aatcctggag ggcctgaatt 660

tcaacctcac ggagattccg gaggctcaga tccatgaagg cttccaggaa ctcctccgta 720

ccctcaacca gccagacagc cagctccagc tgaccaccgg caatggcctg ttcctcagcg 780

agggcctgaa gctagtggat aagtttttgg aggatgttaa aaagttgtac cactcagaag 840

ccttcactgt caacttcggg gacaccgaag aggccaagaa acagatcaac gattacgtgg 900

agaagggtac tcaagggaaa attgtggatt tggtcaagga gcttgacaga gacacagttt 960

ttgctctggt gaattacatc ttctttaaag gcaaatggga gagacccttt gaagtcaagg 1020

acaccgagga agaggacttc cacgtggacc aggtgaccac cgtgaaggtg cctatgatga 1080

agcgtttagg catgtttaac atccagcact gtaagaagct gtccagctgg gtgctgctga 1140

tgaaatacct gggcaatgcc accgccatct tcttcctgcc tgatgagggg aaactacagc 1200

acctggaaaa tgaactcacc cacgatatca tcaccaagtt cctggaaaat gaagacagaa 1260

ggtctgccag cttacattta cccaaactgt ccattactgg aacctatgat ctgaagagcg 1320

tcctgggtca actgggcatc actaaggtct tcagcaatgg ggctgacctc tccggggtca 1380

cagaggaggc acccctgaag ctctccaagg ccgtgcataa ggctgtgctg accatcgacg 1440

agaaagggac tgaagctgct ggggccatgt ttttagaggc catacccatg tctatccccc 1500

ccgaggtcaa gttcaacaaa ccctttgtct tcttaatgat tgaacaaaat accaagtctc 1560

ccctcttcat gggaaaagtg gtgaatccca cccaaaaata actgcctctc gctcctcaac 1620

ccctcccctc catccctggc cccctccctg gatgacatta aagaagggtt gagctggtcc 1680

ctgcctgcat gtgactgtaa atccctccca tgttttctct gagtctccct ttgcctgctg 1740

aggctgtatg tgggctccag gtaacagtgc tgtcttcggg ccccctgaac tgtgttcatg 1800

gagcatctgg ctgggtaggc acatgctggg cttgaatcca ggggggactg aatcctcagc 1860

ttacggacct gggcccatct gtttctggag ggctccagtc ttccttgtcc tgtcttggag 1920

tccccaagaa ggaatcacag gggaggaacc agataccagc catgacccca ggctccacca 1980

agcatcttca tgtccccctg ctcatccccc actccccccc acccagagtt gctcatcctg 2040

ccagggctgg ctgtgcccac cccaaggctg ccctcctggg ggccccagaa ctgcctgatc 2100

gtgccgtggc ccagttttgt ggcatctgca gcaacacaag agagaggaca atgtcctcct 2160

cttgacccgc tgtcacctaa ccagactcgg gccctgcacc tctcaggcac ttctggaaaa 2220

tgactgaggc agattcttcc tgaagcccat tctccatggg gcaacaagga cacctattct 2280

gtccttgtcc ttccatcgct gccccagaaa gcctcacata tctccgttta gaatcaggtc 2340

ccttctcccc agatgaagag gagggtctct gctttgtttt ctctatctcc tcctcagact 2400

tgaccaggcc cagcaggccc cagaagacca ttaccctata tcccttctcc tccctagtca 2460

catggccata ggcctgctga tggctcagga aggccattgc aaggactcct cagctatggg 2520

agaggaagca catcacccat tgacccccgc aacccctccc tttcctcctc tgagtcccga 2580

ctggggccac atgcagcctg acttctttgt gcctgttgct gtccctgcag tcttcagagg 2640

gccaccgcag ctccagtgcc acggcaggag gctgttcctg aatagcccct gtggtaaggg 2700

ccaggagagt ccttccatcc tccaaggccc tgctaaagga cacagcagcc aggaagtccc 2760

ctgggcccct agctgaagga cagcctgctc cctccgtctc taccaggaat ggccttgtcc 2820

tatggaaggc actgccccat cccaaactaa tctaggaatc actgtctaac cactcactgt 2880

catgaatgtg tacttaaagg atgaggttga gtcataccaa atagtgattt cgatagttca 2940

aaatggtgaa attagcaatt ctacatgatt cagtctaatc aatggatacc gactgtttcc 3000

cacacaagtc tcctgttctc ttaagcttac tcactgacag cctttcactc tccacaaata 3060

cattaaagat atggccatca ccaagccccc taggatgaca ccagacctga gagtctgaag 3120

acctggatcc aagttctgac ttttcccct gacagctgtg tgaccttcgt gaagtcgcca 3180

aacctctctg agccccagtc attgctagta agacctgcct ttgagttggt atgatgttca 3240

agttagataa caaaatgttt atacccatta gaacagagaa taaatagaac tacatttctt 3300

gca 3303

<210> 11
<211> 3300
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 11
tgggcaggaa ctgggcactg tgcccagggc atgcactgcc tccacgcagc aaccctcaga 60

gtcctgagct gaaccaagaa ggaggagggg gtcgggcctc cgaggaaggc ctagccgctg 120

ctgctgccag gaattccagg ttggaggggc ggcaacctcc tgccagcctt caggccactc 180

tcctgtgcct gccagaagag acagagcttg aggagagctt gaggagagca ggaaagcctc 240

ccccgttgcc cctctggatc cactgcttaa atacggacga ggacagggcc ctgtctcctc 300

agcttcaggc accaccactg acctgggaca gtgaatcgac aatgccgtct tctgtctcgt 360

ggggcatcct cctgctggca ggcctgtgct gcctggtccc tgtctccctg gctgaggatc 420

cccagggaga tgctgcccag aagacagata catcccacca tgatcaggat cacccaacct 480

tcaacaagat caccccccaac ctggctgagt tcgccttcag cctataccgc cagctggcac 540

accagtccaa cagcaccaat atcttcttct ccccagtgag catcgctaca gcctttgcaa 600

tgctctccct ggggaccaag gctgacactc acgatgaaat cctggagggc ctgaatttca 660

acctcacgga gattccggag gctcagatcc atgaaggctt ccaggaactc ctccgtaccc 720

tcaaccagcc agacagccag ctccagctga ccaccggcaa tggcctgttc ctcagcgagg 780

gcctgaagct agtggataag tttttggagg atgttaaaaa gttgtaccac tcagaagcct 840

tcactgtcaa cttcggggac accgaagagg ccaagaaaca gatcaacgat tacgtggaga 900

agggtactca agggaaaatt gtggatttgg tcaaggagct tgacagagac acagtttttg 960

ctctggtgaa ttacatcttc tttaaaggca aatgggagag acccttttgaa gtcaaggaca 1020

ccgaggaaga ggacttccac gtggaccagg tgaccaccgt gaaggtgcct atgatgaagc 1080

gtttaggcat gtttaacatc cagcactgta agaagctgtc cagctgggtg ctgctgatga 1140

aatacctggg caatgccacc gccatcttct tcctgcctga tgaggggaaa ctacagcacc 1200

tggaaaatga actcacccac gatatcatca ccaagttcct ggaaaatgaa gacagaaggt 1260

ctgccagctt acatttaccc aaactgtcca ttactggaac ctatgatctg aagagcgtcc 1320

tgggtcaact gggcatcact aaggtcttca gcaatggggc tgacctctcc ggggtcacag 1380

aggaggcacc cctgaagctc tccaaggccg tgcataaggc tgtgctgacc atcgacgaga 1440

aagggactga agctgctggg gccatgtttt tagaggccat acccatgtct atccccccccg 1500

aggtcaagtt caacaaaccc tttgtcttct taatgattga acaaaatacc aagtctcccc 1560

tcttcatggg aaaagtggtg aatcccaccc aaaaataact gcctctcgct cctcaacccc 1620

tcccctccat ccctggcccc ctccctggat gacattaaag aagggttgag ctggtccctg 1680

cctgcatgtg actgtaaatc cctcccatgt tttctctgag tctccctttg cctgctgagg 1740

ctgtatgtgg gctccaggta acagtgctgt cttcgggccc cctgaactgt gttcatggag 1800

catctggctg ggtaggcaca tgctgggctt gaatccaggg gggactgaat cctcagctta 1860

cggacctggg cccatctgtt tctggagggc tccagtcttc cttgtcctgt cttggagtcc 1920

ccaagaagga atcacagggg aggaaccaga taccagccat gaccccaggc tccaccaagc 1980

atcttcatgt ccccctgctc atcccccact ccccccccacc cagagttgct catcctgcca 2040

gggctggctg tgcccacccc aaggctgccc tcctgggggc cccagaactg cctgatcgtg 2100

ccgtggccca gttttgtggc atctgcagca acacaagaga gaggacaatg tcctcctctt 2160

gacccgctgt cacctaacca gactcgggcc ctgcacctct caggcacttc tggaaaatga 2220

ctgaggcaga ttcttcctga agcccattct ccatggggca acaaggacac ctattctgtc 2280

cttgtccttc catcgctgcc ccagaaagcc tcacatatct ccgtttagaa tcaggtccct 2340

tctccccaga tgaagaggag ggtctctgct ttgttttctc tatctcctcc tcagacttga 2400

ccaggcccag caggccccag aagaccatta ccctatatcc cttctcctcc ctagtcacat 2460

ggccataggc ctgctgatgg ctcaggaagg ccattgcaag gactcctcag ctatgggaga 2520

ggaagcacat cacccattga cccccgcaac ccctcccttt cctcctctga gtcccgactg 2580

gggccacatg cagcctgact tctttgtgcc tgttgctgtc cctgcagtct tcagagggcc 2640

accgcagctc cagtgccacg gcaggaggct gttcctgaat agcccctgtg gtaagggcca 2700

ggagagtcct tccatcctcc aaggccctgc taaaggacac agcagccagg aagtcccctg 2760

ggcccctagc tgaaggacag cctgctccct ccgtctctac caggaatggc cttgtcctat 2820

ggaaggcact gccccatccc aaactaatct aggaatcact gtctaaccac tcactgtcat 2880

gaatgtgtac ttaaaggatg aggttgagtc ataccaaata gtgatttcga tagttcaaaa 2940

tggtgaaatt agcaattcta catgattcag tctaatcaat ggataccgac tgtttcccac 3000

acaagtctcc tgttctctta agcttactca ctgacagcct ttcactctcc acaaatacat 3060

taaagatatg gccatcacca agccccctag gatgacacca gacctgagag tctgaagacc 3120

tggatccaag ttctgacttt tccccctgac agctgtgtga ccttcgtgaa gtcgccaaac 3180

ctctctgagc cccagtcatt gctagtaaga cctgcctttg agttggtatg atgttcaagt 3240

tagataacaa aatgtttata cccattagaa cagagaataa atagaactac atttcttgca 3300

<210> 12
<211> 1321
<212> ADN
<213> Macaca mulatta

<400> 12
caggacaatg ccatcttctg tctcatgggg cgtcctcctg ctggcaggcc tgtgctgcct 60

gctccccggc tctctggctg aggatcccca gggagatgct gcccagaaga cggatacatc 120

ccaccatgat caggaccacc caaccctcaa caagatcacc cccagcctgg ctgagttcgg 180

cttcagccta taccgccagc tggcacacca gtccaacagc accaatatct tcttctcccc 240

agtgagcatc gctacagcct ttgcaatgct ctccctgggg accaaggctg acactcacag 300

tgaaatcctg gagggcctga atttcaacgt cacggagatt ccggaggctc aggtccatga 360

aggcttccag gaactcctcc ataccctcaa caagccagac agccagctcc agctgaccac 420

cggcaacggc ctgttcctca acaagagcct gaaggtagtg gataagtttt tggaggatgt 480

caaaaaactg taccactcag aagccttctc tgtcaacttt gaggacaccg aagaggccaa 540

gaaacagatc aacaattacg tggagaagga aactcaaggg aaaattgtgg atttggtcaa 600

ggagcttgac agagacacag tttttgctct ggtgaattac atcttcttta aaggcaaatg 660

ggagagaccc tttgacgttg aggccaccaa ggaagaggac ttccacgtgg accaggcgac 720

caccgtgaag gtgcccatga tgaggcgttt aggcatgttt aacatctacc actgtgagaa 780

gctgtccagc tgggtgctgc tgatgaaata cctgggcaat gccaccgcca tcttcttcct 840

gcctgatgag gggaaactgc agcacctgga aaatgaactc acccatgata tcatcaccaa 900

gttcctggaa aatgaaaaca gcaggtctgc caacttacat ttacccagac tggccattac 960

tggaacctat gatctgaaga cagtcctggg ccacctgggt atcactaagg tcttcagcaa 1020

tggggctgac ctctcgggga tcacggagga ggcacccctg aagctctcca aggccgtgca 1080

taaggctgtg ctgaccatcg atgagaaagg gactgaagct gctggggcca tgtttttaga 1140

ggccataccc atgtctattc cccccgaggt caagttcaac aaaccctttg tcttcttaat 1200

gattgaacaa aataccaagt ctcccctctt catgggaaaa gtggtgaatc ccacccagaa 1260

ataactgcct gtcactcctc agcccctccc ctccatccct ggcccccctcc ctgaatgaca 1320

t 1321

<210> 13
<211> 2064
<212> ADN
<213> Macaca mulatta

<400> 13
gcccagtctt gtgtctgcct ggcaatgggc aaggcccctt cctgcccaag ctccccgccc 60

ctccccaacc tattgcctcc gccacccgcc acccgaggcc aacttcctgg gtgggcagga 120

actgggccct gtgcccaggg cgtgcactgc ctccacgcag caaccctcag agtactgagc 180

tgagcaaagg aggaggaggg gatcagcact ctgaggaagg cctagccact gctgctgcca 240

ggaattccag ggcggcatca gtcttcagca tcaggcattt cggggtgaat tagtaaatgg 300

tagatcttgc taccagtgga acagccgcta aggattctgc agtgagagca gagggccagc 360

aaagtggtac tctcccagcg actggctgac tcacgccacc ccctccacct tggacgcagg 420

acactgtggt ttctgagcca ggtacaatga ctccttttgg tacgtgcagt ggaggctgta 480

tgctgctcag gcagagcgtc cggacagcgt gggcgggcga ctcagcgccc agcctgtgaa 540

cttagtccct gtttgctcct ccggtaactg gggtgatctt ggttaatatt caccagcagc 600

ctcccccgtt gcccctctgc acccactgct taaatacgga caaggacagg gctctgtctc 660

ctcagcctca ggcaccacca ctgacctggg acggtgaatc gacaatgcca tcttctgtct 720

catggggcgt cctcctgctg gcaggcctgt gctgcctgct ccccggctct ctggctgagg 780

atccccaggg agatgctgcc cagaagacgg atacatccca ccatgatcag gaccacccaa 840

ccctcaacaa gatcaccccc agcctggctg agttcggctt cagcctatac cgccagctgg 900

cacaccagtc caacagcacc aatatcttct tctccccagt gagcatcgct acagcctttg 960

caatgctctc cctggggacc aaggctgaca ctcacagtga aatcctggag ggcctgaatt 1020

tcaacgtcac ggagattccg gaggctcagg tccatgaagg cttccaggaa ctcctccata 1080

ccctcaacaa gccagacagc cagctccagc tgaccaccgg caacggcctg ttcctcaaca 1140

agagcctgaa ggtagtggat aagtttttgg aggatgtcaa aaaactgtac cactcagaag 1200

ccttctctgt caactttgag gacaccgaag aggccaagaa acagatcaac aattacgtgg 1260

agaaggaaac tcaagggaaa attgtggatt tggtcaagga gcttgacaga gacacagttt 1320

ttgctctggt gaattacatc ttctttaaag gcaaatggga gagacccttt gacgttgagg 1380

ccaccaagga agaggacttc cacgtggacc aggcgaccac cgtgaaggtg cccatgatga 1440

ggcgtttagg catgtttaac atctaccact gtgagaagct gtccagctgg gtgctgctga 1500

tgaaatacct gggcaatgcc accgccatct tcttcctgcc tgatgagggg aaactgcagc 1560

acctggaaaa tgaactcacc catgatatca tcaccaagtt cctggaaaat gaaaacagca 1620

ggtctgccaa cttacattta cccagactgg ccattactgg aacctatgat ctgaagacag 1680

tcctgggcca cctgggtatc actaaggtct tcagcaatgg ggctgacctc tcggggatca 1740

cggaggaggc acccctgaag ctctccaagg ccgtgcataa ggctgtgctg accatcgatg 1800

agaaagggac tgaagctgct ggggccatgt ttttagaggc catacccatg tctattcccc 1860

ccgaggtcaa gttcaacaaa ccctttgtct tcttaatgat tgaacaaaat accaagtctc 1920

ccctcttcat gggaaaagtg gtgaatccca cccagaaata actgcctgtc actcctcagc 1980

ccctcccctc catccctggc cccctccctg aatgacatta aagaagggtt gagctggtcc 2040

ctgcctgcgt gtgtgactgc aaac 2064

<210> 14
<211> 1608
<212> ADN
<213> Macaca mulatta

<400> 14

tcttgtgtct gcctggcaat gggcaaggcc ccttcctgcc caagctcccc gcccctcccc 60

aacctattgc ctccgccacc cgccacccga ggccaacttc ctgggtgggc aggaactggg 120

ccctgtgccc agggcgtgca ctgcctccac gcagcaaccc tcagagtact gagctgagca 180

aaggaggagg aggggatcag cactctgagg aaggcctagc cactgctgct gccaggaatt 240

ccaggacaat gccatcttct gtctcatggg gcgtcctcct gctggcaggc ctgtgctgcc 300

tgctccccgg ctctctggct gaggatcccc agggagatgc tgcccagaag acggatacat 360

cccaccatga tcaggaccac ccaaccctca acaagatcac ccccagcctg gctgagttcg 420

gcttcagcct ataccgccag ctggcacacc agtccaacag caccaatatc ttcttctccc 480

cagtgagcat cgctacagcc tttgcaatgc tctccctggg gaccaaggct gacactcaca 540

gtgaaatcct ggagggcctg aatttcaacg tcacggagat tccggaggct caggtccatg 600

aaggcttcca ggaactcctc cataccctca acaagccaga cagccagctc cagctgacca 660

ccggcaacgg cctgttcctc aacaagagcc tgaaggtagt ggataagttt ttggaggatg 720

tcaaaaaact gtaccactca gaagccttct ctgtcaactt tgaggacacc gaagaggcca 780

agaaacagat caacaattac gtggagaagg aaactcaagg gaaaattgtg gatttggtca 840

aggagcttga cagagacaca gtttttgctc tggtgaatta catcttcttt aaaggcaaat 900

gggagagacc ctttgacgtt gaggccacca aggaagagga cttccacgtg gaccaggcga 960

ccaccgtgaa ggtgcccatg atgaggcgtt taggcatgtt taacatctac cactgtgaga 1020

agctgtccag ctgggtgctg ctgatgaaat acctgggcaa tgccaccgcc atcttcttcc 1080

tgcctgatga ggggaaactg cagcacctgg aaaatgaact cacccatgat atcatcacca 1140

agttcctgga aaatgaaaac agcaggtctg ccaacttaca tttacccaga ctggccatta 1200

ctggaaccta tgatctgaag acagtcctgg gccacctggg tatcactaag gtcttcagca 1260

atggggctga cctctcgggg atcacggagg aggcacccct gaagctctcc aaggccgtgc 1320

ataaggctgt gctgaccatc gatgagaaag ggactgaagc tgctggggcc atgtttttag 1380

aggccatacc catgtctatt ccccccgagg tcaagttcaa caaacccttt gtcttcttaa 1440

tgattgaaca aaataccaag tctcccctct tcatgggaaa agtggtgaat cccacccaga 1500

aataactgcc tgtcactcct cagcccctcc cctccatccc tggccccctc cctgaatgac 1560

attaaagaag ggttgagctg gtccctgcct gcgtgtgtga ctgcaaac 1608

<210> 15
<211> 3220
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 15
tgcaagaaat gtagttctat ttattctctg ttctaatggg tataaacatt ttgttatcta 60

acttgaacat cataccaact caaaggcagg tcttactagc aatgactggg gctcagagag 120

gtttggcgac ttcacgaagg tcacacagct gtcaggggga aaagtcagaa cttggatcca 180

ggtcttcaga ctctcaggtc tggtgtcatc ctaggggct tggtgatggc catatcttta 240

atgtatttgt ggagagtgaa aggctgtcag tgagtaagct taagagaaca ggagacttgt 300

gtgggaaaca gtcggtatcc attgattaga ctgaatcatg tagaattgct aatttcacca 360

ttttgaacta tcgaaatcac tatttggtat gactcaacct catcctttaa gtacacattc 420

atgacagtga gtggttagac agtgattcct agattagttt gggatggggc agtgccttcc 480

ataggacaag gccattcctg gtagagacgg agggagcagg ctgtccttca gctaggggcc 540

caggggactt cctggctgct gtgtccttta gcagggcctt ggaggatgga aggactctcc 600

tggcccttac cacaggggct attcaggaac agcctcctgc cgtggcactg gagctgcggt 660

ggccctctga agactgcagg gacagcaaca ggcacaaaga agtcaggctg catgtggccc 720

cagtcgggac tcagaggagg aaagggaggg gttgcggggg tcaatgggtg atgtgcttcc 780

tctcccatag ctgaggagtc cttgcaatgg ccttcctgag ccatcagcag gcctatggcc 840

atgtgactag ggaggagaag ggatataggg taatggtctt ctggggcctg ctgggcctgg 900

tcaagtctga ggaggagata gagaaaacaa agcagagacc ctcctcttca tctggggaga 960

agggacctga ttctaaacgg agatatgtga ggctttctgg ggcagcgatg gaaggacaag 1020

gacagaatag gtgtccttgt tgccccatgg agaatgggct tcaggaagaa tctgcctcag 1080

tcattttcca gaagtgcctg agaggtgcag ggcccgagtc tggttaggtg acagcgggtc 1140

aagaggagga cattgtcctc tctcttgtgt tgctgcagat gccacaaaac tgggccacgg 1200

cacgatcagg cagttctggg gcccccagga gggcagcctt ggggtgggca cagccagccc 1260

tggcaggatg agcaactctg ggtgggggggg agtgggggat gagcaggggg acatgaagat 1320

gcttggtgga gcctggggtc atggctggta tctggttcct cccctgtgat tccttcttgg 1380

ggactccaag acaggacaag gaagactgga gccctccaga aacagatggg cccaggtccg 1440

taagctgagg attcagtccc ccctggattc aagcccagca tgtgcctacc cagccagatg 1500

ctccatgaac acagttcagg gggcccgaag acagcactgt tacctggagc ccacatacag 1560

cctcagcagg caaagggaga ctcagagaaa acatgggagg gatttacagt cacatgcagg 1620

cagggaccag ctcaaccctt ctttaatgtc atccagggag ggggccaggg atggagggga 1680

ggggttgagg agcgagaggc agttattttt gggtgggatt caccactttt cccatgaaga 1740

ggggagactt ggtattttgt tcaatcatta agaagacaaa gggtttgttg aacttgacct 1800

cgggggggat agacatgggt atggcctcta aaaacatggc cccagcagct tcagtccctt 1860

tctcgtcgat ggtcagcaca gccttatgca cggccttgga gagcttcagg ggtgcctcct 1920

ctgtgacccc ggagaggtca gccccattgc tgaagacctt agtgatgccc agttgaccca 1980

ggacgctctt cagatcatag gttccagtaa tggacagttt gggtaaatgt aagctggcag 2040

accttctgtc ttcattttcc aggaacttgg tgatgatatc gtgggtgagt tcattttcca 2100

ggtgctgtag tttcccctca tcaggcagga agaagatggc ggtggcattg cccaggtatt 2160

tcatcagcag cacccagctg gacagcttct tacagtgctg gatgttaaac atgcctaaac 2220

gcttcatcat aggcaccttc acggtggtca cctggtccac gtggaagtcc tcttcctcgg 2280

tgtccttgac ttcaaagggt ctctcccatt tgcctttaaa gaagatgtaa ttcaccagag 2340

caaaaactgt gtctctgtca agctccttga ccaaatccac aattttccct tgagtaccct 2400

tctccacgta atcgttgatc tgtttcttgg cctcttcggt gtccccgaag ttgacagtga 2460

aggcttctga gtggtacaac tttttaacat cctccaaaaa cttatccact agcttcaggc 2520

cctcgctgag gaacaggcca ttgccggtgg tcagctggag ctggctgtct ggctggttga 2580

gggtacggag gagttcctgg aagccttcat ggatctgagc ctccggaatc tccgtgaggt 2640

tgaaattcag gccctccagg atttcatcgt gagtgtcagc cttggtcccc agggagagca 2700

ttgcaaaggc tgtagcgatg ctcactgggg agaagaagat attggtgctg ttggactggt 2760

gtgccagctg gcggtatagg ctgaaggcga actcagccag gttgggggtg atcttgttga 2820

aggttgggtg atcctgatca tggtgggatg tatctgtctt ctgggcagca tctccctggg 2880

gatcctcagc cagggagaca gggaccaggc agcacaggcc tgccagcagg aggatgcccc 2940

acgagacaga agacggcatt gtcgattcac tgtcccaggt cagtggtggt gcctgaagct 3000

gaggagacag ggccctgtcc tcgtccgtat ttaagcagtg gatccagagg ggcaacgggg 3060

gaggctgctg gtgaatatta accaaggtca ccccagttat cggaggagca aacaggggct 3120

aagtccactg gctgggatct gagtcgcccg cctacgctgc ccggacgctt tgcctgggca 3180

gtgtacagct tccactgcac ttaccgaaag gagtcattgt 3220

<210> 16
<211> 3199
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 16
tgcaagaaat gtagttctat ttattctctg ttctaatggg tataaacatt ttgttatcta 60

acttgaacat cataccaact caaaggcagg tcttactagc aatgactggg gctcagagag 120

gtttggcgac ttcacgaagg tcacacagct gtcaggggga aaagtcagaa cttggatcca 180

ggtcttcaga ctctcaggtc tggtgtcatc ctaggggct tggtgatggc catatcttta 240

atgtatttgt ggagagtgaa aggctgtcag tgagtaagct taagagaaca ggagacttgt 300

gtgggaaaca gtcggtatcc attgattaga ctgaatcatg tagaattgct aatttcacca 360

ttttgaacta tcgaaatcac tatttggtat gactcaacct catcctttaa gtacacattc 420

atgacagtga gtggttagac agtgattcct agattagttt gggatggggc agtgccttcc 480

ataggacaag gccattcctg gtagagacgg agggagcagg ctgtccttca gctaggggcc 540

caggggactt cctggctgct gtgtccttta gcagggcctt ggaggatgga aggactctcc 600

tggcccttac cacaggggct attcaggaac agcctcctgc cgtggcactg gagctgcggt 660

ggccctctga agactgcagg gacagcaaca ggcacaaaga agtcaggctg catgtggccc 720

cagtcgggac tcagaggagg aaagggaggg gttgcggggg tcaatgggtg atgtgcttcc 780

tctcccatag ctgaggagtc cttgcaatgg ccttcctgag ccatcagcag gcctatggcc 840

atgtgactag ggaggagaag ggatataggg taatggtctt ctggggcctg ctgggcctgg 900

tcaagtctga ggaggagata gagaaaacaa agcagagacc ctcctcttca tctggggaga 960

agggacctga ttctaaacgg agatatgtga ggctttctgg ggcagcgatg gaaggacaag 1020

gacagaatag gtgtccttgt tgccccatgg agaatgggct tcaggaagaa tctgcctcag 1080

tcattttcca gaagtgcctg agaggtgcag ggcccgagtc tggttaggtg acagcgggtc 1140

aagaggagga cattgtcctc tctcttgtgt tgctgcagat gccacaaaac tgggccacgg 1200

cacgatcagg cagttctggg gcccccagga gggcagcctt ggggtgggca cagccagccc 1260

tggcaggatg agcaactctg ggtgggggggg agtgggggat gagcaggggg acatgaagat 1320

gcttggtgga gcctggggtc atggctggta tctggttcct cccctgtgat tccttcttgg 1380

ggactccaag acaggacaag gaagactgga gccctccaga aacagatggg cccaggtccg 1440

taagctgagg attcagtccc ccctggattc aagcccagca tgtgcctacc cagccagatg 1500

ctccatgaac acagttcagg gggcccgaag acagcactgt tacctggagc ccacatacag 1560

cctcagcagg caaagggaga ctcagagaaa acatgggagg gatttacagt cacatgcagg 1620

cagggaccag ctcaaccctt ctttaatgtc atccagggag ggggccaggg atggagggga 1680

ggggttgagg agcgagaggc agttatttttt gggtgggatt caccactttt cccatgaaga 1740

ggggagactt ggtatttttgt tcaatcatta agaagacaaa gggtttgttg aacttgacct 1800

cgggggggat agacatgggt atggcctcta aaaacatggc cccagcagct tcagtcccttt 1860

tctcgtcgat ggtcagcaca gccttatgca cggccttgga gagcttcagg ggtgcctcct 1920

ctgtgacccc ggagaggtca gccccattgc tgaagacctt agtgatgccc agttgaccca 1980

ggacgctctt cagatcatag gttccagtaa tggacagttt gggtaaatgt aagctggcag 2040

accttctgtc ttcattttcc aggaacttgg tgatgatatc gtgggtgagt tcattttcca 2100

ggtgctgtag tttcccctca tcaggcagga agaagatggc ggtggcattg cccaggtatt 2160

tcatcagcag cacccagctg gacagcttct tacagtgctg gatgttaaac atgcctaaac 2220

gcttcatcat aggcaccttc acggtggtca cctggtccac gtggaagtcc tcttcctcgg 2280

tgtccttgac ttcaaagggt ctctcccatt tgcctttaaa gaagatgtaa ttcaccagag 2340

caaaaactgt gtctctgtca agctccttga ccaaatccac aattttccct tgagtaccct 2400

tctccacgta atcgttgatc tgtttcttgg cctcttcggt gtccccgaag ttgacagtga 2460

aggcttctga gtggtacaac tttttaacat cctccaaaaa cttatccact agcttcaggc 2520

cctcgctgag gaacaggcca ttgccggtgg tcagctggag ctggctgtct ggctggttga 2580

gggtacggag gagttcctgg aagccttcat ggatctgagc ctccggaatc tccgtgaggt 2640

tgaaattcag gccctccagg atttcatcgt gagtgtcagc cttggtcccc agggagagca 2700

ttgcaaaggc tgtagcgatg ctcactgggg agaagaagat attggtgctg ttggactggt 2760

gtgccagctg gcggtatagg ctgaaggcga actcagccag gttgggggtg atcttgttga 2820

aggttgggtg atcctgatca tggtgggatg tatctgtctt ctgggcagca tctccctggg 2880

gatcctcagc cagggagaca gggaccaggc agcacaggcc tgccagcagg aggatgcccc 2940

acgagacaga agacggcatt gtcctttcct gctctcctca agctctcctc aagctctgtc 3000

tcttctggca ggcacaggag agtggcctga aggctggcag gaggttgccg cccctccaac 3060

ctggaattcc tggcagcagc agcggctagg ccttcctcgg aggcccgacc ccctcctcct 3120

tcttggttca gctcaggact ctgagggttg ctgcgtggag gcagtgcatg ccctgggcac 3180

agtgcccagt tcctgccca 3199

<210> 17
<211> 3513
<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 17
tgcaagaaat gtagttctat ttattctctg ttctaatggg tataaacatt ttgttatcta 60

acttgaacat cataccaact caaaggcagg tcttactagc aatgactggg gctcagagag 120

gtttggcgac ttcacgaagg tcacacagct gtcaggggga aaagtcagaa cttggatcca 180

ggtcttcaga ctctcaggtc tggtgtcatc ctaggggct tggtgatggc catatcttta 240

atgtatttgt ggagagtgaa aggctgtcag tgagtaagct taagagaaca ggagacttgt 300

gtgggaaaca gtcggtatcc attgattaga ctgaatcatg tagaattgct aatttcacca 360

ttttgaacta tcgaaatcac tatttggtat gactcaacct catcctttaa gtacacattc 420

atgacagtga gtggttagac agtgattcct agattagttt gggatggggc agtgccttcc 480

ataggacaag gccattcctg gtagagacgg agggagcagg ctgtccttca gctaggggcc 540

caggggactt cctggctgct gtgtccttta gcagggcctt ggaggatgga aggactctcc 600

tggcccttac cacaggggct attcaggaac agcctcctgc cgtggcactg gagctgcggt 660

ggccctctga agactgcagg gacagcaaca ggcacaaaga agtcaggctg catgtggccc 720

cagtcgggac tcagaggagg aaagggaggg gttgcggggg tcaatgggtg atgtgcttcc 780

tctcccatag ctgaggagtc cttgcaatgg ccttcctgag ccatcagcag gcctatggcc 840

atgtgactag ggaggagaag ggatataggg taatggtctt ctggggcctg ctgggcctgg 900

tcaagtctga ggaggagata gagaaaacaa agcagagacc ctcctcttca tctggggaga 960

agggacctga ttctaaacgg agatatgtga ggctttctgg ggcagcgatg gaaggacaag 1020

gacagaatag gtgtccttgt tgccccatgg agaatgggct tcaggaagaa tctgcctcag 1080

tcattttcca gaagtgcctg agaggtgcag ggcccgagtc tggttaggtg acagcgggtc 1140

aagaggagga cattgtcctc tctcttgtgt tgctgcagat gccacaaaac tgggccacgg 1200

cacgatcagg cagttctggg gcccccagga gggcagcctt ggggtgggca cagccagccc 1260

tggcaggatg agcaactctg ggtgggggggg agtgggggat gagcaggggg acatgaagat 1320

gcttggtgga gcctggggtc atggctggta tctggttcct cccctgtgat tccttcttgg 1380

ggactccaag acaggacaag gaagactgga gccctccaga aacagatggg cccaggtccg 1440

taagctgagg attcagtccc ccctggattc aagcccagca tgtgcctacc cagccagatg 1500

ctccatgaac acagttcagg gggcccgaag acagcactgt tacctggagc ccacatacag 1560

cctcagcagg caaagggaga ctcagagaaa acatgggagg gatttacagt cacatgcagg 1620

cagggaccag ctcaaccctt ctttaatgtc atccagggag ggggccaggg atggagggga 1680

ggggttgagg agcgagaggc agttattttt gggtgggatt caccactttt cccatgaaga 1740

ggggagactt ggtattttgt tcaatcatta agaagacaaa gggtttgttg aacttgacct 1800

cgggggggat agacatgggt atggcctcta aaaacatggc cccagcagct tcagtccctt 1860

tctcgtcgat ggtcagcaca gccttatgca cggccttgga gagcttcagg ggtgcctcct 1920

ctgtgacccc ggagaggtca gccccattgc tgaagacctt agtgatgccc agttgaccca 1980

ggacgctctt cagatcatag gttccagtaa tggacagttt gggtaaatgt aagctggcag 2040

accttctgtc ttcattttcc aggaacttgg tgatgatatc gtgggtgagt tcattttcca 2100

ggtgctgtag tttcccctca tcaggcagga agaagatggc ggtggcattg cccaggtatt 2160

tcatcagcag cacccagctg gacagcttct tacagtgctg gatgttaaac atgcctaaac 2220

gcttcatcat aggcaccttc acggtggtca cctggtccac gtggaagtcc tcttcctcgg 2280

tgtccttgac ttcaaagggt ctctcccatt tgcctttaaa gaagatgtaa ttcaccagag 2340

caaaaactgt gtctctgtca agctccttga ccaaatccac aattttccct tgagtaccct 2400

tctccacgta atcgttgatc tgtttcttgg cctcttcggt gtccccgaag ttgacagtga 2460

aggcttctga gtggtacaac tttttaacat cctccaaaaa cttatccact agcttcaggc 2520

cctcgctgag gaacaggcca ttgccggtgg tcagctggag ctggctgtct ggctggttga 2580

gggtacggag gagttcctgg aagccttcat ggatctgagc ctccggaatc tccgtgaggt 2640

tgaaattcag gccctccagg atttcatcgt gagtgtcagc cttggtcccc agggagagca 2700

ttgcaaaggc tgtagcgatg ctcactgggg agaagaagat attggtgctg ttggactggt 2760

gtgccagctg gcggtatagg ctgaaggcga actcagccag gttgggggtg atcttgttga 2820

aggttgggtg atcctgatca tggtgggatg tatctgtctt ctgggcagca tctccctggg 2880

gatcctcagc cagggagaca gggaccaggc agcacaggcc tgccagcagg aggatgcccc 2940

acgagacaga agacggcatt gtcgattcac tgtcccaggt cagtggtggt gcctgaagct 3000

gaggagacag ggccctgtcc tcgtccgtat ttaagcagtg gatccagagg ggcaacgggg 3060

gaggctgcga aaggagtcat tgtacctggc tcagaaacca cagcgtcctg tgtccaaggt 3120

ggaggggtg gcgtgagtca gacagtctct gggagagtac cacttagctg gccctctgct 3180

ctcactgcag aatccttagt ggctgttcca ctggtagcaa gatctaccat ttactgagtc 3240

accccaaaat gcctgatgct gaagacttac tgccgccctt tcctgctctc ctcaagctct 3300

cctcaagctc tgtctcttct ggcaggcaca ggagagtggc ctgaaggctg gcaggaggtt 3360

gccgcccctc caacctggaa ttcctggcag cagcagcggc taggccttcc tcggaggccc 3420

gacccctcc tccttcttgg ttcagctcag gactctgagg gttgctgcgt ggaggcagtg 3480

catgccctgg gcacagtgcc cagttcctgc cca 3513

<210> 18
<211> 3236
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 18
tgcaagaaat gtagttctat ttattctctg ttctaatggg tataaacatt ttgttatcta 60

acttgaacat cataccaact caaaggcagg tcttactagc aatgactggg gctcagagag 120

gtttggcgac ttcacgaagg tcacacagct gtcaggggga aaagtcagaa cttggatcca 180

ggtcttcaga ctctcaggtc tggtgtcatc ctaggggct tggtgatggc catatcttta 240

atgtatttgt ggagagtgaa aggctgtcag tgagtaagct taagagaaca ggagacttgt 300

gtgggaaaca gtcggtatcc attgattaga ctgaatcatg tagaattgct aatttcacca 360

ttttgaacta tcgaaatcac tatttggtat gactcaacct catcctttaa gtacacattc 420

atgacagtga gtggttagac agtgattcct agattagttt gggatggggc agtgccttcc 480

ataggacaag gccattcctg gtagagacgg agggagcagg ctgtccttca gctaggggcc 540

caggggactt cctggctgct gtgtccttta gcagggcctt ggaggatgga aggactctcc 600

tggcccttac cacaggggct attcaggaac agcctcctgc cgtggcactg gagctgcggt 660

ggccctctga agactgcagg gacagcaaca ggcacaaaga agtcaggctg catgtggccc 720

cagtcgggac tcagaggagg aaagggaggg gttgcggggg tcaatgggtg atgtgcttcc 780

tctcccatag ctgaggagtc cttgcaatgg ccttcctgag ccatcagcag gcctatggcc 840

atgtgactag ggaggagaag ggatataggg taatggtctt ctggggcctg ctgggcctgg 900

tcaagtctga ggaggagata gagaaaacaa agcagagacc ctcctcttca tctggggaga 960

agggacctga ttctaaacgg agatatgtga ggctttctgg ggcagcgatg gaaggacaag 1020

gacagaatag gtgtccttgt tgccccatgg agaatgggct tcaggaagaa tctgcctcag 1080

tcattttcca gaagtgcctg agaggtgcag ggcccgagtc tggttaggtg acagcgggtc 1140

aagaggagga cattgtcctc tctcttgtgt tgctgcagat gccacaaaac tgggccacgg 1200

cacgatcagg cagttctggg gcccccagga gggcagcctt ggggtgggca cagccagccc 1260

tggcaggatg agcaactctg ggtgggggggg agtgggggat gagcaggggg acatgaagat 1320

gcttggtgga gcctggggtc atggctggta tctggttcct cccctgtgat tccttcttgg 1380

ggactccaag acaggacaag gaagactgga gccctccaga aacagatggg cccaggtccg 1440

taagctgagg attcagtccc ccctggattc aagcccagca tgtgcctacc cagccagatg 1500

ctccatgaac acagttcagg gggcccgaag acagcactgt tacctggagc ccacatacag 1560

cctcagcagg caaagggaga ctcagagaaa acatgggagg gatttacagt cacatgcagg 1620

cagggaccag ctcaaccctt ctttaatgtc atccagggag ggggccaggg atggagggga 1680

ggggttgagg agcgagaggc agttatttttt gggtgggatt caccactttt cccatgaaga 1740

ggggagactt ggtatttttgt tcaatcatta agaagacaaa gggtttgttg aacttgacct 1800

cgggggggat agacatgggt atggcctcta aaaacatggc cccagcagct tcagtcccttt 1860

tctcgtcgat ggtcagcaca gccttatgca cggccttgga gagcttcagg ggtgcctcct 1920

ctgtgacccc ggagaggtca gccccattgc tgaagacctt agtgatgccc agttgaccca 1980

ggacgctctt cagatcatag gttccagtaa tggacagttt gggtaaatgt aagctggcag 2040

accttctgtc ttcattttcc aggaacttgg tgatgatatc gtgggtgagt tcattttcca 2100

ggtgctgtag tttcccctca tcaggcagga agaagatggc ggtggcattg cccaggtatt 2160

tcatcagcag cacccagctg gacagcttct tacagtgctg gatgttaaac atgcctaaac 2220

gcttcatcat aggcaccttc acggtggtca cctggtccac gtggaagtcc tcttcctcgg 2280

tgtccttgac ttcaaagggt ctctcccatt tgcctttaaa gaagatgtaa ttcaccagag 2340

caaaaactgt gtctctgtca agctccttga ccaaatccac aattttccct tgagtaccct 2400

tctccacgta atcgttgatc tgtttcttgg cctcttcggt gtccccgaag ttgacagtga 2460

aggcttctga gtggtacaac tttttaacat cctccaaaaa cttatccact agcttcaggc 2520

cctcgctgag gaacaggcca ttgccggtgg tcagctggag ctggctgtct ggctggttga 2580

gggtacggag gagttcctgg aagccttcat ggatctgagc ctccggaatc tccgtgaggt 2640

tgaaattcag gccctccagg atttcatcgt gagtgtcagc cttggtcccc agggagagca 2700

ttgcaaaggc tgtagcgatg ctcactgggg agaagaagat attggtgctg ttggactggt 2760

gtgccagctg gcggtatagg ctgaaggcga actcagccag gttgggggtg atcttgttga 2820

aggttgggtg atcctgatca tggtgggatg tatctgtctt ctgggcagca tctccctggg 2880

gatcctcagc cagggagaca gggaccaggc agcacaggcc tgccagcagg aggatgcccc 2940

acgagacaga agacggcatt gtcctgtgga actgagtgag cagcagcagc aatgtcccac 3000

ctttcctgct ctcctcaagc tctcctcaag ctctgtctct tctggcaggc acaggagagt 3060

ggcctgaagg ctggcaggag gttgccgccc ctccaacctg gaattcctgg cagcagcagc 3120

ggctaggcct tcctcggagg cccgaccccc tcctccttct tggttcagct caggactctg 3180

agggttgctg cgtggaggca gtgcatgccc tgggcacagt gcccagttcc tgccca 3236

<210> 19
<211> 3532
<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 19
tgcaagaaat gtagttctat ttattctctg ttctaatggg tataaacatt ttgttatcta 60

acttgaacat cataccaact caaaggcagg tcttactagc aatgactggg gctcagagag 120

gtttggcgac ttcacgaagg tcacacagct gtcaggggga aaagtcagaa cttggatcca 180

ggtcttcaga ctctcaggtc tggtgtcatc ctaggggct tggtgatggc catatcttta 240

atgtatttgt ggagagtgaa aggctgtcag tgagtaagct taagagaaca ggagacttgt 300

gtgggaaaca gtcggtatcc attgattaga ctgaatcatg tagaattgct aatttcacca 360

ttttgaacta tcgaaatcac tatttggtat gactcaacct catcctttaa gtacacattc 420

atgacagtga gtggttagac agtgattcct agattagttt gggatggggc agtgccttcc 480

ataggacaag gccattcctg gtagagacgg agggagcagg ctgtccttca gctaggggcc 540

caggggactt cctggctgct gtgtccttta gcagggcctt ggaggatgga aggactctcc 600

tggcccttac cacaggggct attcaggaac agcctcctgc cgtggcactg gagctgcggt 660

ggccctctga agactgcagg gacagcaaca ggcacaaaga agtcaggctg catgtggccc 720

cagtcgggac tcagaggagg aaagggaggg gttgcggggg tcaatgggtg atgtgcttcc 780

tctcccatag ctgaggagtc cttgcaatgg ccttcctgag ccatcagcag gcctatggcc 840

atgtgactag ggaggagaag ggatataggg taatggtctt ctggggcctg ctgggcctgg 900

tcaagtctga ggaggagata gagaaaacaa agcagagacc ctcctcttca tctggggaga 960

agggacctga ttctaaacgg agatatgtga ggctttctgg ggcagcgatg gaaggacaag 1020

gacagaatag gtgtccttgt tgccccatgg agaatgggct tcaggaagaa tctgcctcag 1080

tcattttcca gaagtgcctg agaggtgcag ggcccgagtc tggttaggtg acagcgggtc 1140

aagaggagga cattgtcctc tctcttgtgt tgctgcagat gccacaaaac tgggccacgg 1200

cacgatcagg cagttctggg gcccccagga gggcagcctt ggggtgggca cagccagccc 1260

tggcaggatg agcaactctg ggtgggggg agtgggggat gagcaggggg acatgaagat 1320

gcttggtgga gcctggggtc atggctggta tctggttcct cccctgtgat tccttcttgg 1380

ggactccaag acaggacaag gaagactgga gccctccaga aacagatggg cccaggtccg 1440

taagctgagg attcagtccc ccctggattc aagcccagca tgtgcctacc cagccagatg 1500

ctccatgaac acagttcagg gggcccgaag acagcactgt tacctggagc ccacatacag 1560

cctcagcagg caaagggaga ctcagagaaa acatgggagg gatttacagt cacatgcagg 1620

cagggaccag ctcaaccctt ctttaatgtc atccagggag ggggccaggg atggagggga 1680

ggggttgagg agcgagaggc agttattttt gggtgggatt caccactttt cccatgaaga 1740

ggggagactt ggtattttgt tcaatcatta agaagacaaa gggtttgttg aacttgacct 1800

cgggggggat agacatgggt atggcctcta aaaacatggc cccagcagct tcagtccctt 1860

tctcgtcgat ggtcagcaca gccttatgca cggccttgga gagcttcagg ggtgcctcct 1920

ctgtgacccc ggagaggtca gccccattgc tgaagacctt agtgatgccc agttgaccca 1980

ggacgctctt cagatcatag gttccagtaa tggacagttt gggtaaatgt aagctggcag 2040

accttctgtc ttcattttcc aggaacttgg tgatgatatc gtgggtgagt tcattttcca 2100

ggtgctgtag tttcccctca tcaggcagga agaagatggc ggtggcattg cccaggtatt 2160

tcatcagcag cacccagctg gacagcttct tacagtgctg gatgttaaac atgcctaaac 2220

gcttcatcat aggcaccttc acggtggtca cctggtccac gtggaagtcc tcttcctcgg 2280

tgtccttgac ttcaaagggt ctctcccatt tgcctttaaa gaagatgtaa ttcaccagag 2340

caaaaactgt gtctctgtca agctccttga ccaaatccac aattttccct tgagtaccct 2400

tctccacgta atcgttgatc tgtttcttgg cctcttcggt gtccccgaag ttgacagtga 2460

aggcttctga gtggtacaac tttttaacat cctccaaaaa cttatccact agcttcaggc 2520

cctcgctgag gaacaggcca ttgccggtgg tcagctggag ctggctgtct ggctggttga 2580

gggtacggag gagttcctgg aagccttcat ggatctgagc ctccggaatc tccgtgaggt 2640

tgaaattcag gccctccagg atttcatcgt gagtgtcagc cttggtcccc agggagagca 2700

ttgcaaaggc tgtagcgatg ctcactgggg agaagaagat attggtgctg ttggactggt 2760

gtgccagctg gcggtatagg ctgaaggcga actcagccag gttgggggtg atcttgttga 2820

aggttgggtg atcctgatca tggtgggatg tatctgtctt ctgggcagca tctccctggg 2880

gatcctcagc cagggagaca gggaccaggc agcacaggcc tgccagcagg aggatgcccc 2940

acgagacaga agacggcatt gtcgattcac tgtcccaggt cagtggtggt gcctgaagct 3000

gaggagacag ggccctgtcc tcgtccgtat ttaagcagtg gatccagagg ggcaacgggg 3060

gaggctgctg gctcagaaac cacagcgtcc tgtgtccaag gtggaggggg tggcgtgagt 3120

cagacagtct ctgggagagt accacttagc tggccctctg ctctcactgc agaatcctta 3180

gtggctgttc cactggtagc aagatctacc atttactgag tcaccccaaa atgcctgatg 3240

ctgaagactt actgccgccc tgtggaactg agtgagcagc agcagcaatg tcccaccttt 3300

cctgctctcc tcaagctctc ctcaagctct gtctcttctg gcaggcacag gagagtggcc 3360

tgaaggctgg caggaggttg ccgcccctcc aacctggaat tcctggcagc agcagcggct 3420

aggccttcct cggaggcccg acccccctcct ccttcttggt tcagctcagg actctgaggg 3480

ttgctgcgtg gaggcagtgc atgccctggg cacagtgccc agttcctgcc ca 3532

<210> 20
<211> 3340
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 20
tgcaagaaat gtagttctat ttattctctg ttctaatggg tataaacatt ttgttatcta 60

acttgaacat cataccaact caaaggcagg tcttactagc aatgactggg gctcagagag 120

gtttggcgac ttcacgaagg tcacacagct gtcaggggga aaagtcagaa cttggatcca 180

ggtcttcaga ctctcaggtc tggtgtcatc ctaggggct tggtgatggc catatcttta 240

atgtatttgt ggagagtgaa aggctgtcag tgagtaagct taagagaaca ggagacttgt 300

gtgggaaaca gtcggtatcc attgattaga ctgaatcatg tagaattgct aatttcacca 360

ttttgaacta tcgaaatcac tatttggtat gactcaacct catcctttaa gtacacattc 420

atgacagtga gtggttagac agtgattcct agattagttt gggatggggc agtgccttcc 480

ataggacaag gccattcctg gtagagacgg agggagcagg ctgtccttca gctaggggcc 540

caggggactt cctggctgct gtgtccttta gcagggcctt ggaggatgga aggactctcc 600

tggcccttac cacaggggct attcaggaac agcctcctgc cgtggcactg gagctgcggt 660

ggccctctga agactgcagg gacagcaaca ggcacaaaga agtcaggctg catgtggccc 720

cagtcgggac tcagaggagg aaagggaggg gttgcggggg tcaatgggtg atgtgcttcc 780

tctcccatag ctgaggagtc cttgcaatgg ccttcctgag ccatcagcag gcctatggcc 840

atgtgactag ggaggagaag ggatataggg taatggtctt ctggggcctg ctgggcctgg 900

tcaagtctga ggaggagata gagaaaacaa agcagagacc ctcctcttca tctggggaga 960

agggacctga ttctaaacgg agatatgtga ggctttctgg ggcagcgatg gaaggacaag 1020

gacagaatag gtgtccttgt tgccccatgg agaatgggct tcaggaagaa tctgcctcag 1080

tcattttcca gaagtgcctg agaggtgcag ggcccgagtc tggttaggtg acagcgggtc 1140

aagaggagga cattgtcctc tctcttgtgt tgctgcagat gccacaaaac tgggccacgg 1200

cacgatcagg cagttctggg gcccccagga gggcagcctt ggggtgggca cagccagccc 1260

tggcaggatg agcaactctg ggtgggggggg agtgggggat gagcaggggg acatgaagat 1320

gcttggtgga gcctggggtc atggctggta tctggttcct cccctgtgat tccttcttgg 1380

ggactccaag acaggacaag gaagactgga gccctccaga aacagatggg cccaggtccg 1440

taagctgagg attcagtccc ccctggattc aagcccagca tgtgcctacc cagccagatg 1500

ctccatgaac acagttcagg gggcccgaag acagcactgt tacctggagc ccacatacag 1560

cctcagcagg caaagggaga ctcagagaaa acatgggagg gatttacagt cacatgcagg 1620

cagggaccag ctcaaccctt ctttaatgtc atccagggag ggggccaggg atggagggga 1680

ggggttgagg agcgagaggc agttatttttt gggtgggatt caccactttt cccatgaaga 1740

ggggagactt ggtatttttgt tcaatcatta agaagacaaa gggtttgttg aacttgacct 1800

cgggggggat agacatgggt atggcctcta aaaacatggc cccagcagct tcagtcccttt 1860

tctcgtcgat ggtcagcaca gccttatgca cggccttgga gagcttcagg ggtgcctcct 1920

ctgtgacccc ggagaggtca gccccattgc tgaagacctt agtgatgccc agttgaccca 1980

ggacgctctt cagatcatag gttccagtaa tggacagttt gggtaaatgt aagctggcag 2040

accttctgtc ttcattttcc aggaacttgg tgatgatatc gtgggtgagt tcattttcca 2100

ggtgctgtag tttcccctca tcaggcagga agaagatggc ggtggcattg cccaggtatt 2160

tcatcagcag cacccagctg gacagcttct tacagtgctg gatgttaaac atgcctaaac 2220

gcttcatcat aggcaccttc acggtggtca cctggtccac gtggaagtcc tcttcctcgg 2280

tgtccttgac ttcaaagggt ctctcccatt tgcctttaaa gaagatgtaa ttcaccagag 2340

caaaaactgt gtctctgtca agctccttga ccaaatccac aattttccct tgagtaccct 2400

tctccacgta atcgttgatc tgtttcttgg cctcttcggt gtccccgaag ttgacagtga 2460

aggcttctga gtggtacaac tttttaacat cctccaaaaa cttatccact agcttcaggc 2520

cctcgctgag gaacaggcca ttgccggtgg tcagctggag ctggctgtct ggctggttga 2580

gggtacggag gagttcctgg aagccttcat ggatctgagc ctccggaatc tccgtgaggt 2640

tgaaattcag gccctccagg atttcatcgt gagtgtcagc cttggtcccc agggagagca 2700

ttgcaaaggc tgtagcgatg ctcactgggg agaagaagat attggtgctg ttggactggt 2760

gtgccagctg gcggtatagg ctgaaggcga actcagccag gttgggggtg atcttgttga 2820

aggttgggtg atcctgatca tggtgggatg tatctgtctt ctgggcagca tctccctggg 2880

gatcctcagc cagggagaca gggaccaggc agcacaggcc tgccagcagg aggatgcccc 2940

acgagacaga agacggcatt gtcgattcac tgtcccaggt cagtggtggt gcctgaagct 3000

gaggagacag ggccctgtcc tcgtccgtat ttaagcagtg gatccagagg ggcaacgggg 3060

gaggctgctg tggaactgag tgagcagcag cagcaatgtc ccacctttcc tgctctcctc 3120

aagctctcct caagctctgt ctcttctggc aggcacagga gagtggcctg aaggctggca 3180

ggaggttgcc gcccctccaa cctggaattc ctggcagcag cagcggctag gccttcctcg 3240

gaggcccgac cccctcctcc ttcttggttc agctcaggac tctgagggtt gctgcgtgga 3300

ggcagtgcat gccctgggca cagtgcccag ttcctgccca 3340

<210> 21
<211> 3495
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 21
tgcaagaaat gtagttctat ttattctctg ttctaatggg tataaacatt ttgttatcta 60

acttgaacat cataccaact caaaggcagg tcttactagc aatgactggg gctcagagag 120

gtttggcgac ttcacgaagg tcacacagct gtcaggggga aaagtcagaa cttggatcca 180

ggtcttcaga ctctcaggtc tggtgtcatc ctaggggct tggtgatggc catatcttta 240

atgtatttgt ggagagtgaa aggctgtcag tgagtaagct taagagaaca ggagacttgt 300

gtgggaaaca gtcggtatcc attgattaga ctgaatcatg tagaattgct aatttcacca 360

ttttgaacta tcgaaatcac tatttggtat gactcaacct catcctttaa gtacacattc 420

atgacagtga gtggttagac agtgattcct agattagttt gggatggggc agtgccttcc 480

ataggacaag gccattcctg gtagagacgg agggagcagg ctgtccttca gctaggggcc 540

caggggactt cctggctgct gtgtccttta gcagggcctt ggaggatgga aggactctcc 600

tggcccttac cacaggggct attcaggaac agcctcctgc cgtggcactg gagctgcggt 660

ggccctctga agactgcagg gacagcaaca ggcacaaaga agtcaggctg catgtggccc 720

cagtcgggac tcagaggagg aaagggaggg gttgcggggg tcaatgggtg atgtgcttcc 780

tctcccatag ctgaggagtc cttgcaatgg ccttcctgag ccatcagcag gcctatggcc 840

atgtgactag ggaggagaag ggatataggg taatggtctt ctggggcctg ctgggcctgg 900

tcaagtctga ggaggagata gagaaaacaa agcagagacc ctcctcttca tctggggaga 960

agggacctga ttctaaacgg agatatgtga ggctttctgg ggcagcgatg gaaggacaag 1020

gacagaatag gtgtccttgt tgccccatgg agaatgggct tcaggaagaa tctgcctcag 1080

tcattttcca gaagtgcctg agaggtgcag ggcccgagtc tggttaggtg acagcgggtc 1140

aagaggagga cattgtcctc tctcttgtgt tgctgcagat gccacaaaac tgggccacgg 1200

cacgatcagg cagttctggg gcccccagga gggcagcctt ggggtgggca cagccagccc 1260

tggcaggatg agcaactctg ggtgggggg agtgggggat gagcaggggg acatgaagat 1320

gcttggtgga gcctggggtc atggctggta tctggttcct cccctgtgat tccttcttgg 1380

ggactccaag acaggacaag gaagactgga gccctccaga aacagatggg cccaggtccg 1440

taagctgagg attcagtccc ccctggattc aagcccagca tgtgcctacc cagccagatg 1500

ctccatgaac acagttcagg gggcccgaag acagcactgt tacctggagc ccacatacag 1560

cctcagcagg caaagggaga ctcagagaaa acatgggagg gatttacagt cacatgcagg 1620

cagggaccag ctcaaccctt ctttaatgtc atccagggag ggggccaggg atggagggga 1680

ggggttgagg agcgagaggc agttattttt gggtgggatt caccactttt cccatgaaga 1740

ggggagactt ggtattttgt tcaatcatta agaagacaaa gggtttgttg aacttgacct 1800

cgggggggat agacatgggt atggcctcta aaaacatggc cccagcagct tcagtccctt 1860

tctcgtcgat ggtcagcaca gccttatgca cggccttgga gagcttcagg ggtgcctcct 1920

ctgtgacccc ggagaggtca gccccattgc tgaagacctt agtgatgccc agttgaccca 1980

ggacgctctt cagatcatag gttccagtaa tggacagttt gggtaaatgt aagctggcag 2040

accttctgtc ttcattttcc aggaacttgg tgatgatatc gtgggtgagt tcattttcca 2100

ggtgctgtag tttcccctca tcaggcagga agaagatggc ggtggcattg cccaggtatt 2160

tcatcagcag cacccagctg gacagcttct tacagtgctg gatgttaaac atgcctaaac 2220

gcttcatcat aggcaccttc acggtggtca cctggtccac gtggaagtcc tcttcctcgg 2280

tgtccttgac ttcaaagggt ctctcccatt tgcctttaaa gaagatgtaa ttcaccagag 2340

caaaaactgt gtctctgtca agctccttga ccaaatccac aattttccct tgagtaccct 2400

tctccacgta atcgttgatc tgtttcttgg cctcttcggt gtccccgaag ttgacagtga 2460

aggcttctga gtggtacaac tttttaacat cctccaaaaa cttatccact agcttcaggc 2520

cctcgctgag gaacaggcca ttgccggtgg tcagctggag ctggctgtct ggctggttga 2580

gggtacggag gagttcctgg aagccttcat ggatctgagc ctccggaatc tccgtgaggt 2640

tgaaattcag gccctccagg atttcatcgt gagtgtcagc cttggtcccc agggagagca 2700

ttgcaaaggc tgtagcgatg ctcactgggg agaagaagat attggtgctg ttggactggt 2760

gtgccagctg gcggtatagg ctgaaggcga actcagccag gttgggggtg atcttgttga 2820

aggttgggtg atcctgatca tggtgggatg tatctgtctt ctgggcagca tctccctggg 2880

gatcctcagc cagggagaca gggaccaggc agcacaggcc tgccagcagg aggatgcccc 2940

acgagacaga agacggcatt gtcgattcac tgtcccaggt cagtggtggt gcctgaagct 3000

gaggagacag ggccctgtcc tcgtccgtat ttaagcagtg gatccagagg ggcaacgggg 3060

gaggctgctg gctcagaaac cacagcgtcc tgtgtccaag gtggaggggg tggcgtgagt 3120

cagacagtct ctgggagagt accacttagc tggccctctg ctctcactgc agaatcctta 3180

gtggctgttc cactggtagc aagatctacc atttactgag tcaccccaaa atgcctgatg 3240

ctgaagactt actgccgccc tttcctgctc tcctcaagct ctcctcaagc tctgtctctt 3300

ctggcaggca caggagagtg gcctgaaggc tggcaggagg ttgccgcccc tccaacctgg 3360

aattcctggc agcagcagcg gctaggcctt cctcggaggc ccgacccccc cctccttctt 3420

ggttcagctc aggactctga gggttgctgc gtggaggcag tgcatgccct gggcacagtg 3480

cccagttcct gccca 3495

<210> 22
<211> 3492
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 22
tgcaagaaat gtagttctat ttattctctg ttctaatggg tataaacatt ttgttatcta 60

acttgaacat cataccaact caaaggcagg tcttactagc aatgactggg gctcagagag 120

gtttggcgac ttcacgaagg tcacacagct gtcaggggga aaagtcagaa cttggatcca 180

ggtcttcaga ctctcaggtc tggtgtcatc ctaggggct tggtgatggc catatcttta 240

atgtatttgt ggagagtgaa aggctgtcag tgagtaagct taagagaaca ggagacttgt 300

gtgggaaaca gtcggtatcc attgattaga ctgaatcatg tagaattgct aatttcacca 360

ttttgaacta tcgaaatcac tatttggtat gactcaacct catcctttaa gtacacattc 420

atgacagtga gtggttagac agtgattcct agattagttt gggatggggc agtgccttcc 480

ataggacaag gccattcctg gtagagacgg agggagcagg ctgtccttca gctaggggcc 540

caggggactt cctggctgct gtgtccttta gcagggcctt ggaggatgga aggactctcc 600

tggcccttac cacaggggct attcaggaac agcctcctgc cgtggcactg gagctgcggt 660

ggccctctga agactgcagg gacagcaaca ggcacaaaga agtcaggctg catgtggccc 720

cagtcgggac tcagaggagg aaagggaggg gttgcggggg tcaatgggtg atgtgcttcc 780

tctcccatag ctgaggagtc cttgcaatgg ccttcctgag ccatcagcag gcctatggcc 840

atgtgactag ggaggagaag ggatataggg taatggtctt ctggggcctg ctgggcctgg 900

tcaagtctga ggaggagata gagaaaacaa agcagagacc ctcctcttca tctggggaga 960

agggacctga ttctaaacgg agatatgtga ggctttctgg ggcagcgatg gaaggacaag 1020

gacagaatag gtgtccttgt tgccccatgg agaatgggct tcaggaagaa tctgcctcag 1080

tcattttcca gaagtgcctg agaggtgcag ggcccgagtc tggttaggtg acagcgggtc 1140

aagaggagga cattgtcctc tctcttgtgt tgctgcagat gccacaaaac tgggccacgg 1200

cacgatcagg cagttctggg gcccccagga gggcagcctt ggggtgggca cagccagccc 1260

tggcaggatg agcaactctg ggtgggggggg agtgggggat gagcaggggg acatgaagat 1320

gcttggtgga gcctggggtc atggctggta tctggttcct cccctgtgat tccttcttgg 1380

ggactccaag acaggacaag gaagactgga gccctccaga aacagatggg cccaggtccg 1440

taagctgagg attcagtccc ccctggattc aagcccagca tgtgcctacc cagccagatg 1500

ctccatgaac acagttcagg gggcccgaag acagcactgt tacctggagc ccacatacag 1560

cctcagcagg caaagggaga ctcagagaaa acatgggagg gatttacagt cacatgcagg 1620

cagggaccag ctcaaccctt ctttaatgtc atccagggag ggggccaggg atggagggga 1680

ggggttgagg agcgagaggc agttattttt gggtgggatt caccactttt cccatgaaga 1740

ggggagactt ggtattttgt tcaatcatta agaagacaaa gggtttgttg aacttgacct 1800

cgggggggat agacatgggt atggcctcta aaaacatggc cccagcagct tcagtccctt 1860

tctcgtcgat ggtcagcaca gccttatgca cggccttgga gagcttcagg ggtgcctcct 1920

ctgtgacccc ggagaggtca gccccattgc tgaagacctt agtgatgccc agttgaccca 1980

ggacgctctt cagatcatag gttccagtaa tggacagttt gggtaaatgt aagctggcag 2040

accttctgtc ttcattttcc aggaacttgg tgatgatatc gtgggtgagt tcattttcca 2100

ggtgctgtag tttcccctca tcaggcagga agaagatggc ggtggcattg cccaggtatt 2160

tcatcagcag cacccagctg gacagcttct tacagtgctg gatgttaaac atgcctaaac 2220

gcttcatcat aggcaccttc acggtggtca cctggtccac gtggaagtcc tcttcctcgg 2280

tgtccttgac ttcaaagggt ctctcccatt tgcctttaaa gaagatgtaa ttcaccagag 2340

caaaaactgt gtctctgtca agctccttga ccaaatccac aattttccct tgagtaccct 2400

tctccacgta atcgttgatc tgtttcttgg cctcttcggt gtccccgaag ttgacagtga 2460

aggcttctga gtggtacaac tttttaacat cctccaaaaa cttatccact agcttcaggc 2520

cctcgctgag gaacaggcca ttgccggtgg tcagctggag ctggctgtct ggctggttga 2580

gggtacggag gagttcctgg aagccttcat ggatctgagc ctccggaatc tccgtgaggt 2640

tgaaattcag gccctccagg atttcatcgt gagtgtcagc cttggtcccc agggagagca 2700

ttgcaaaggc tgtagcgatg ctcactgggg agaagaagat attggtgctg ttggactggt 2760

gtgccagctg gcggtatagg ctgaaggcga actcagccag gttgggggtg atcttgttga 2820

aggttgggtg atcctgatca tggtgggatg tatctgtctt ctgggcagca tctccctggg 2880

gatcctcagc cagggagaca gggaccaggc agcacaggcc tgccagcagg aggatgcccc 2940

acgagacaga agacggcatt gtcgattcac tgtcccaggt cagtggtggt gcctgaagct 3000

gaggagacag ggccctgtcc tcgtccgtat ttaagcagtg gatccagagg ggcaacgggg 3060

gaggctggct cagaaaccac agcgtcctgt gtccaaggtg gaggggggtgg cgtgagtcag 3120

acagtctctg ggagagtacc acttagctgg ccctctgctc tcactgcaga atccttagtg 3180

gctgttccac tggtagcaag atctaccatt tactgagtca ccccaaaatg cctgatgctg 3240

aagacttact gccgcccttt cctgctctcc tcaagctctc ctcaagctct gtctcttctg 3300

gcaggcacag gagagtggcc tgaaggctgg caggaggttg ccgcccctcc aacctggaat 3360

tcctggcagc agcagcggct aggccttcct cggaggcccg acccccctcct ccttcttggt 3420

tcagctcagg actctgaggg ttgctgcgtg gaggcagtgc atgccctggg cacagtgccc 3480

agttcctgcc ca 3492

<210> 23
<211> 3510
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 23
tgcaagaaat gtagttctat ttattctctg ttctaatggg tataaacatt ttgttatcta 60

acttgaacat cataccaact caaaggcagg tcttactagc aatgactggg gctcagagag 120

gtttggcgac ttcacgaagg tcacacagct gtcaggggga aaagtcagaa cttggatcca 180

ggtcttcaga ctctcaggtc tggtgtcatc ctaggggct tggtgatggc catatcttta 240

atgtatttgt ggagagtgaa aggctgtcag tgagtaagct taagagaaca ggagacttgt 300

gtgggaaaca gtcggtatcc attgattaga ctgaatcatg tagaattgct aatttcacca 360

ttttgaacta tcgaaatcac tatttggtat gactcaacct catcctttaa gtacacattc 420

atgacagtga gtggttagac agtgattcct agattagttt gggatggggc agtgccttcc 480

ataggacaag gccattcctg gtagagacgg agggagcagg ctgtccttca gctaggggcc 540

caggggactt cctggctgct gtgtccttta gcagggcctt ggaggatgga aggactctcc 600

tggcccttac cacaggggct attcaggaac agcctcctgc cgtggcactg gagctgcggt 660

ggccctctga agactgcagg gacagcaaca ggcacaaaga agtcaggctg catgtggccc 720

cagtcgggac tcagaggagg aaagggaggg gttgcggggg tcaatgggtg atgtgcttcc 780

tctcccatag ctgaggagtc cttgcaatgg ccttcctgag ccatcagcag gcctatggcc 840

atgtgactag ggaggagaag ggatataggg taatggtctt ctggggcctg ctgggcctgg 900

tcaagtctga ggaggagata gagaaaacaa agcagagacc ctcctcttca tctggggaga 960

agggacctga ttctaaacgg agatatgtga ggctttctgg ggcagcgatg gaaggacaag 1020

gacagaatag gtgtccttgt tgccccatgg agaatgggct tcaggaagaa tctgcctcag 1080

tcattttcca gaagtgcctg agaggtgcag ggcccgagtc tggttaggtg acagcgggtc 1140

aagaggagga cattgtcctc tctcttgtgt tgctgcagat gccacaaaac tgggccacgg 1200

cacgatcagg cagttctggg gcccccagga gggcagcctt ggggtgggca cagccagccc 1260

tggcaggatg agcaactctg ggtgggggggg agtgggggat gagcaggggg acatgaagat 1320

gcttggtgga gcctggggtc atggctggta tctggttcct cccctgtgat tccttcttgg 1380

ggactccaag acaggacaag gaagactgga gccctccaga aacagatggg cccaggtccg 1440

taagctgagg attcagtccc ccctggattc aagcccagca tgtgcctacc cagccagatg 1500

ctccatgaac acagttcagg gggcccgaag acagcactgt tacctggagc ccacatacag 1560

cctcagcagg caaagggaga ctcagagaaa acatgggagg gatttacagt cacatgcagg 1620

cagggaccag ctcaaccctt ctttaatgtc atccagggag ggggccaggg atggagggga 1680

ggggttgagg agcgagaggc agttatttttt gggtgggatt caccactttt cccatgaaga 1740

ggggagactt ggtattttgt tcaatcatta agaagacaaa gggtttgttg aacttgacct 1800

cgggggggat agacatgggt atggcctcta aaaacatggc cccagcagct tcagtccctt 1860

tctcgtcgat ggtcagcaca gccttatgca cggccttgga gagcttcagg ggtgcctcct 1920

ctgtgacccc ggagaggtca gccccattgc tgaagacctt agtgatgccc agttgaccca 1980

ggacgctctt cagatcatag gttccagtaa tggacagttt gggtaaatgt aagctggcag 2040

accttctgtc ttcattttcc aggaacttgg tgatgatatc gtgggtgagt tcattttcca 2100

ggtgctgtag tttcccctca tcaggcagga agaagatggc ggtggcattg cccaggtatt 2160

tcatcagcag cacccagctg gacagcttct tacagtgctg gatgttaaac atgcctaaac 2220

gcttcatcat aggcaccttc acggtggtca cctggtccac gtggaagtcc tcttcctcgg 2280

tgtccttgac ttcaaagggt ctctcccatt tgcctttaaa gaagatgtaa ttcaccagag 2340

caaaaactgt gtctctgtca agctccttga ccaaatccac aattttccct tgagtaccct 2400

tctccacgta atcgttgatc tgtttcttgg cctcttcggt gtccccgaag ttgacagtga 2460

aggcttctga gtggtacaac tttttaacat cctccaaaaa cttatccact agcttcaggc 2520

cctcgctgag gaacaggcca ttgccggtgg tcagctggag ctggctgtct ggctggttga 2580

gggtacggag gagttcctgg aagccttcat ggatctgagc ctccggaatc tccgtgaggt 2640

tgaaattcag gccctccagg atttcatcgt gagtgtcagc cttggtcccc agggagagca 2700

ttgcaaaggc tgtagcgatg ctcactgggg agaagaagat attggtgctg ttggactggt 2760

gtgccagctg gcggtatagg ctgaaggcga actcagccag gttgggggtg atcttgttga 2820

aggttgggtg atcctgatca tggtgggatg tatctgtctt ctgggcagca tctccctggg 2880

gatcctcagc cagggagaca gggaccaggc agcacaggcc tgccagcagg aggatgcccc 2940

acgagacaga agacggcatt gtcgattcac tgtcccaggt cagtggtggt gcctgaagct 3000

gaggagacag ggccctgtcc tcgtccgtat ttaagcagtg gatccagagg ggcaacgggg 3060

gaggcgaaag gagtcattgt acctggctca gaaaccacag cgtcctgtgt ccaaggtgga 3120

gggggtggcg tgagtcagac agtctctggg agagtaccac ttagctggcc ctctgctctc 3180

actgcagaat ccttagtggc tgttccactg gtagcaagat ctaccattta ctgagtcacc 3240

ccaaaatgcc tgatgctgaa gacttactgc cgccctttcc tgctctcctc aagctctcct 3300

caagctctgt ctcttctggc aggcacagga gagtggcctg aaggctggca ggaggttgcc 3360

gcccctccaa cctggaattc ctggcagcag cagcggctag gccttcctcg gaggcccgac 3420

cccctcctcc ttcttggttc agctcaggac tctgagggtt gctgcgtgga ggcagtgcat 3480

gccctgggca cagtgcccag ttcctgccca 3510

<210> 24
<211> 3303
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 24
tgcaagaaat gtagttctat ttattctctg ttctaatggg tataaacatt ttgttatcta 60

acttgaacat cataccaact caaaggcagg tcttactagc aatgactggg gctcagagag 120

gtttggcgac ttcacgaagg tcacacagct gtcaggggga aaagtcagaa cttggatcca 180

ggtcttcaga ctctcaggtc tggtgtcatc ctaggggct tggtgatggc catatcttta 240

atgtatttgt ggagagtgaa aggctgtcag tgagtaagct taagagaaca ggagacttgt 300

gtgggaaaca gtcggtatcc attgattaga ctgaatcatg tagaattgct aatttcacca 360

ttttgaacta tcgaaatcac tatttggtat gactcaacct catcctttaa gtacacattc 420

atgacagtga gtggttagac agtgattcct agattagttt gggatggggc agtgccttcc 480

ataggacaag gccattcctg gtagagacgg agggagcagg ctgtccttca gctaggggcc 540

caggggactt cctggctgct gtgtccttta gcagggcctt ggaggatgga aggactctcc 600

tggcccttac cacaggggct attcaggaac agcctcctgc cgtggcactg gagctgcggt 660

ggccctctga agactgcagg gacagcaaca ggcacaaaga agtcaggctg catgtggccc 720

cagtcgggac tcagaggagg aaagggaggg gttgcggggg tcaatgggtg atgtgcttcc 780

tctcccatag ctgaggagtc cttgcaatgg ccttcctgag ccatcagcag gcctatggcc 840

atgtgactag ggaggagaag ggatataggg taatggtctt ctggggcctg ctgggcctgg 900

tcaagtctga ggaggagata gagaaaacaa agcagagacc ctcctcttca tctggggaga 960

agggacctga ttctaaacgg agatatgtga ggctttctgg ggcagcgatg gaaggacaag 1020

gacagaatag gtgtccttgt tgccccatgg agaatgggct tcaggaagaa tctgcctcag 1080

tcattttcca gaagtgcctg agaggtgcag ggcccgagtc tggttaggtg acagcgggtc 1140

aagaggagga cattgtcctc tctcttgtgt tgctgcagat gccacaaaac tgggccacgg 1200

cacgatcagg cagttctggg gcccccagga gggcagcctt ggggtgggca cagccagccc 1260

tggcaggatg agcaactctg ggtgggggg agtgggggat gagcaggggg acatgaagat 1320

gcttggtgga gcctggggtc atggctggta tctggttcct cccctgtgat tccttcttgg 1380

ggactccaag acaggacaag gaagactgga gccctccaga aacagatggg cccaggtccg 1440

taagctgagg attcagtccc ccctggattc aagcccagca tgtgcctacc cagccagatg 1500

ctccatgaac acagttcagg gggcccgaag acagcactgt tacctggagc ccacatacag 1560

cctcagcagg caaagggaga ctcagagaaa acatgggagg gatttacagt cacatgcagg 1620

cagggaccag ctcaaccctt ctttaatgtc atccagggag ggggccaggg atggagggga 1680

ggggttgagg agcgagaggc agttattttt gggtgggatt caccactttt cccatgaaga 1740

ggggagactt ggtattttgt tcaatcatta agaagacaaa gggtttgttg aacttgacct 1800

cgggggggat agacatgggt atggcctcta aaaacatggc cccagcagct tcagtccctt 1860

tctcgtcgat ggtcagcaca gccttatgca cggccttgga gagcttcagg ggtgcctcct 1920

ctgtgacccc ggagaggtca gccccattgc tgaagacctt agtgatgccc agttgaccca 1980

ggacgctctt cagatcatag gttccagtaa tggacagttt gggtaaatgt aagctggcag 2040

accttctgtc ttcattttcc aggaacttgg tgatgatatc gtgggtgagt tcattttcca 2100

ggtgctgtag tttcccctca tcaggcagga agaagatggc ggtggcattg cccaggtatt 2160

tcatcagcag cacccagctg gacagcttct tacagtgctg gatgttaaac atgcctaaac 2220

gcttcatcat aggcaccttc acggtggtca cctggtccac gtggaagtcc tcttcctcgg 2280

tgtccttgac ttcaaagggt ctctcccatt tgcctttaaa gaagatgtaa ttcaccagag 2340

caaaaactgt gtctctgtca agctccttga ccaaatccac aattttccct tgagtaccct 2400

tctccacgta atcgttgatc tgtttcttgg cctcttcggt gtccccgaag ttgacagtga 2460

aggcttctga gtggtacaac tttttaacat cctccaaaaa cttatccact agcttcaggc 2520

cctcgctgag gaacaggcca ttgccggtgg tcagctggag ctggctgtct ggctggttga 2580

gggtacggag gagttcctgg aagccttcat ggatctgagc ctccggaatc tccgtgaggt 2640

tgaaattcag gccctccagg atttcatcgt gagtgtcagc cttggtcccc agggagagca 2700

ttgcaaaggc tgtagcgatg ctcactgggg agaagaagat attggtgctg ttggactggt 2760

gtgccagctg gcggtatagg ctgaaggcga actcagccag gttgggggtg atcttgttga 2820

aggttgggtg atcctgatca tggtgggatg tatctgtctt ctgggcagca tctccctggg 2880

gatcctcagc cagggagaca gggaccaggc agcacaggcc tgccagcagg aggatgcccc 2940

acgagacaga agacggcatt gtcgattcac tgtcccaggt cagtggtggt gcctgaagct 3000

gaggagacag ggccctgtcc tcgtccgtat ttaagcagtg gatccagagg ggcaacgggg 3060

gaggctgctt tcctgctctc ctcaagctct cctcaagctc tgtctcttct ggcaggcaca 3120

ggagagtggc ctgaaggctg gcaggaggtt gccgcccctc caacctggaa ttcctggcag 3180

cagcagcggc taggccttcc tcggaggccc gacccctctc tccttcttgg ttcagctcag 3240

gactctgagg gttgctgcgt ggaggcagtg catgccctgg gcacagtgcc cagttcctgc 3300

cca 3303

<210> 25
<211> 3300
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 25
tgcaagaaat gtagttctat ttattctctg ttctaatggg tataaacatt ttgttatcta 60

acttgaacat cataccaact caaaggcagg tcttactagc aatgactggg gctcagagag 120

gtttggcgac ttcacgaagg tcacacagct gtcaggggga aaagtcagaa cttggatcca 180

ggtcttcaga ctctcaggtc tggtgtcatc ctaggggct tggtgatggc catatcttta 240

atgtatttgt ggagagtgaa aggctgtcag tgagtaagct taagagaaca ggagacttgt 300

gtgggaaaca gtcggtatcc attgattaga ctgaatcatg tagaattgct aatttcacca 360

ttttgaacta tcgaaatcac tatttggtat gactcaacct catcctttaa gtacacattc 420

atgacagtga gtggttagac agtgattcct agattagttt gggatggggc agtgccttcc 480

ataggacaag gccattcctg gtagagacgg agggagcagg ctgtccttca gctaggggcc 540

caggggactt cctggctgct gtgtccttta gcagggcctt ggaggatgga aggactctcc 600

tggcccttac cacaggggct attcaggaac agcctcctgc cgtggcactg gagctgcggt 660

ggccctctga agactgcagg gacagcaaca ggcacaaaga agtcaggctg catgtggccc 720

cagtcgggac tcagaggagg aaagggaggg gttgcggggg tcaatgggtg atgtgcttcc 780

tctcccatag ctgaggagtc cttgcaatgg ccttcctgag ccatcagcag gcctatggcc 840

atgtgactag ggaggagaag ggatataggg taatggtctt ctggggcctg ctgggcctgg 900

tcaagtctga ggaggagata gagaaaacaa agcagagacc ctcctcttca tctggggaga 960

agggacctga ttctaaacgg agatatgtga ggctttctgg ggcagcgatg gaaggacaag 1020

gacagaatag gtgtccttgt tgccccatgg agaatgggct tcaggaagaa tctgcctcag 1080

tcattttcca gaagtgcctg agaggtgcag ggcccgagtc tggttaggtg acagcgggtc 1140

aagaggagga cattgtcctc tctcttgtgt tgctgcagat gccacaaaac tgggccacgg 1200

cacgatcagg cagttctggg gcccccagga gggcagcctt ggggtgggca cagccagccc 1260

tggcaggatg agcaactctg ggtgggggg agtgggggat gagcaggggg acatgaagat 1320

gcttggtgga gcctggggtc atggctggta tctggttcct cccctgtgat tccttcttgg 1380

ggactccaag acaggacaag gaagactgga gccctccaga aacagatggg cccaggtccg 1440

taagctgagg attcagtccc ccctggattc aagcccagca tgtgcctacc cagccagatg 1500

ctccatgaac acagttcagg gggcccgaag acagcactgt tacctggagc ccacatacag 1560

cctcagcagg caaagggaga ctcagagaaa acatgggagg gatttacagt cacatgcagg 1620

cagggaccag ctcaaccctt ctttaatgtc atccagggag ggggccaggg atggagggga 1680

ggggttgagg agcgagaggc agttattttt gggtgggatt caccactttt cccatgaaga 1740

ggggagactt ggtattttgt tcaatcatta agaagacaaa gggtttgttg aacttgacct 1800

cgggggggat agacatgggt atggcctcta aaaacatggc cccagcagct tcagtcccttt 1860

tctcgtcgat ggtcagcaca gccttatgca cggccttgga gagcttcagg ggtgcctcct 1920

ctgtgacccc ggagaggtca gccccattgc tgaagacctt agtgatgccc agttgaccca 1980

ggacgctctt cagatcatag gttccagtaa tggacagttt gggtaaatgt aagctggcag 2040

accttctgtc ttcattttcc aggaacttgg tgatgatatc gtgggtgagt tcattttcca 2100

ggtgctgtag tttcccctca tcaggcagga agaagatggc ggtggcattg cccaggtatt 2160

tcatcagcag cacccagctg gacagcttct tacagtgctg gatgttaaac atgcctaaac 2220

gcttcatcat aggcaccttc acggtggtca cctggtccac gtggaagtcc tcttcctcgg 2280

tgtccttgac ttcaaagggt ctctcccatt tgcctttaaa gaagatgtaa ttcaccagag 2340

caaaaactgt gtctctgtca agctccttga ccaaatccac aattttccct tgagtaccct 2400

tctccacgta atcgttgatc tgtttcttgg cctcttcggt gtccccgaag ttgacagtga 2460

aggcttctga gtggtacaac tttttaacat cctccaaaaa cttatccact agcttcaggc 2520

cctcgctgag gaacaggcca ttgccggtgg tcagctggag ctggctgtct ggctggttga 2580

gggtacggag gagttcctgg aagccttcat ggatctgagc ctccggaatc tccgtgaggt 2640

tgaaattcag gccctccagg atttcatcgt gagtgtcagc cttggtcccc agggagagca 2700

ttgcaaaggc tgtagcgatg ctcactgggg agaagaagat attggtgctg ttggactggt 2760

gtgccagctg gcggtatagg ctgaaggcga actcagccag gttgggggtg atcttgttga 2820

aggttgggtg atcctgatca tggtgggatg tatctgtctt ctgggcagca tctccctggg 2880

gatcctcagc cagggagaca gggaccaggc agcacaggcc tgccagcagg aggatgcccc 2940

acgagacaga agacggcatt gtcgattcac tgtcccaggt cagtggtggt gcctgaagct 3000

gaggagacag ggccctgtcc tcgtccgtat ttaagcagtg gatccagagg ggcaacgggg 3060

gaggctttcc tgctctcctc aagctctcct caagctctgt ctcttctggc aggcacagga 3120

gagtggcctg aaggctggca ggaggttgcc gcccctccaa cctggaattc ctggcagcag 3180

cagcggctag gccttcctcg gaggcccgac cccctcctcc ttcttggttc agctcaggac 3240

tctgagggtt gctgcgtgga ggcagtgcat gccctgggca cagtgcccag ttcctgccca 3300

<210> 26
<211> 1321
<212> ADN
<213> Macaca mulatta

<400> 26
atgtcattca gggagggggc cagggatgga ggggaggggc tgaggagtga caggcagtta 60

tttctgggtg ggattcacca cttttcccat gaagagggga gacttggtat tttgttcaat 120

cattaagaag acaaagggtt tgttgaactt gacctcgggg ggaatagaca tgggtatggc 180

ctctaaaaac atggccccag cagcttcagt ccctttctca tcgatggtca gcacagcctt 240

atgcacggcc ttggagagct tcaggggtgc ctcctccgtg atccccgaga ggtcagcccc 300

attgctgaag accttagtga tacccaggtg gcccaggact gtcttcagat cataggttcc 360

agtaatggcc agtctgggta aatgtaagtt ggcagacctg ctgttttcat tttccaggaa 420

cttggtgatg atatcatggg tgagttcatt ttccaggtgc tgcagtttcc cctcatcagg 480

caggaagaag atggcggtgg cattgcccag gtatttcatc agcagcaccc agctggacag 540

cttctcacag tggtagatgt taaacatgcc taaacgcctc atcatgggca ccttcacggt 600

ggtcgcctgg tccacgtgga agtcctcttc cttggtggcc tcaacgtcaa agggtctctc 660

ccatttgcct ttaaagaaga tgtaattcac cagagcaaaa actgtgtctc tgtcaagctc 720

cttgaccaaa tccacaattt tcccttgagt ttccttctcc acgtaattgt tgatctgttt 780

cttggcctct tcggtgtcct caaagttgac agagaaggct tctgagtggt acagtttttt 840

gacatcctcc aaaaacttat ccactacctt caggctcttg ttgaggaaca ggccgttgcc 900

ggtggtcagc tggagctggc tgtctggctt gttgagggta tggaggagtt cctggaagcc 960

ttcatggacc tgagcctccg gaatctccgt gacgttgaaa ttcaggccct ccaggatttc 1020

actgtgagtg tcagccttgg tccccaggga gagcattgca aaggctgtag cgatgctcac 1080

tggggagaag aagatattgg tgctgttgga ctggtgtgcc agctggcggt ataggctgaa 1140

gccgaactca gccaggctgg gggtgatctt gttgagggtt gggtggtcct gatcatggtg 1200

ggatgtatcc gtcttctggg cagcatctcc ctggggatcc tcagccagag agccggggag 1260

caggcagcac aggcctgcca gcaggaggac gccccatgag acagaagatg gcattgtcct 1320

g 1321

<210> 27
<211> 2064
<212> ADN
<213> Macaca mulatta

<400> 27
gtttgcagtc acacacgcag gcagggacca gctcaaccct tctttaatgt cattcaggga 60

ggggggccagg gatggagggg aggggctgag gagtgacagg cagttatttc tgggtgggat 120

tcaccacttt tcccatgaag aggggagact tggtattttg ttcaatcatt aagaagacaa 180

agggtttgtt gaacttgacc tcgggggggaa tagacatggg tatggcctct aaaaacatgg 240

ccccagcagc ttcagtccct ttctcatcga tggtcagcac agccttatgc acggccttgg 300

agagcttcag gggtgcctcc tccgtgatcc ccgagaggtc agccccattg ctgaagacct 360

tagtgatacc caggtggccc aggactgtct tcagatcata ggttccagta atggccagtc 420

tgggtaaatg taagttggca gacctgctgt tttcattttc caggaacttg gtgatgatat 480

catgggtgag ttcattttcc aggtgctgca gtttcccctc atcaggcagg aagaagatgg 540

cggtggcatt gcccaggtat ttcatcagca gcacccagct ggacagcttc tcacagtggt 600

agatgttaaa catgcctaaa cgcctcatca tgggcacctt cacggtggtc gcctggtcca 660

cgtggaagtc ctcttccttg gtggcctcaa cgtcaaaggg tctctcccat ttgcctttaa 720

agaagatgta attcaccaga gcaaaaactg tgtctctgtc aagctccttg accaaatcca 780

caattttccc ttgagtttcc ttctccacgt aattgttgat ctgtttcttg gcctcttcgg 840

tgtcctcaaa gttgacagag aaggcttctg agtggtacag ttttttgaca tcctccaaaa 900

acttatccac taccttcagg ctcttgttga ggaacaggcc gttgccggtg gtcagctgga 960

gctggctgtc tggcttgttg agggtatgga ggagttcctg gaagccttca tggacctgag 1020

cctccggaat ctccgtgacg ttgaaattca ggccctccag gatttcactg tgagtgtcag 1080

ccttggtccc cagggagagc attgcaaagg ctgtagcgat gctcactggg gagaagaaga 1140

tattggtgct gttggactgg tgtgccagct ggcggtatag gctgaagccg aactcagcca 1200

ggctgggggt gatcttgttg agggttgggt ggtcctgatc atggtgggat gtatccgtct 1260

tctgggcagc atctccctgg ggatcctcag ccagagagcc ggggagcagg cagcacaggc 1320

ctgccagcag gaggacgccc catgagacag aagatggcat tgtcgattca ccgtcccagg 1380

tcagtggtgg tgcctgaggc tgaggagaca gagccctgtc cttgtccgta tttaagcagt 1440

gggtgcagag gggcaacggg ggaggctgct ggtgaatatt aaccaagatc accccagtta 1500

ccggaggagc aaacagggac taagttcaca ggctgggcgc tgagtcgccc gcccacgctg 1560

tccggacgct ctgcctgagc agcatacagc ctccactgca cgtaccaaaa ggagtcattg 1620

tacctggctc agaaaccaca gtgtcctgcg tccaaggtgg aggggtggc gtgagtcagc 1680

cagtcgctgg gagagtacca ctttgctggc cctctgctct cactgcagaa tccttagcgg 1740

ctgttccact ggtagcaaga tctaccattt actaattcac cccgaaatgc ctgatgctga 1800

agactgatgc cgccctggaa ttcctggcag cagcagtggc taggccttcc tcagagtgct 1860

gatcccctcc tcctcctttg ctcagctcag tactctgagg gttgctgcgt ggaggcagtg 1920

cacgccctgg gcacagggcc cagttcctgc ccacccagga agttggcctc gggtggcggg 1980

tggcggaggc aataggttgg ggaggggcgg ggagcttggg caggaagggg ccttgcccat 2040

tgccaggcag acacaagact gggc 2064

<210> 28
<211> 1608
<212> ADN
<213> Macaca mulatta

<400> 28
gtttgcagtc acacacgcag gcagggacca gctcaaccct tctttaatgt cattcaggga 60

gggggccagg gatggagggg aggggctgag gagtgacagg cagttatttc tgggtgggat 120

tcaccacttt tcccatgaag aggggagact tggtattttg ttcaatcatt aagaagacaa 180

agggtttgtt gaacttgacc tcgggggggaa tagacatggg tatggcctct aaaaacatgg 240

ccccagcagc ttcagtccct ttctcatcga tggtcagcac agccttatgc acggccttgg 300

agagcttcag gggtgcctcc tccgtgatcc ccgagaggtc agccccattg ctgaagacct 360

tagtgatacc caggtggccc aggactgtct tcagatcata ggttccagta atggccagtc 420

tgggtaaatg taagttggca gacctgctgt tttcattttc caggaacttg gtgatgatat 480

catgggtgag ttcattttcc aggtgctgca gtttcccctc atcaggcagg aagaagatgg 540

cggtggcatt gcccaggtat ttcatcagca gcacccagct ggacagcttc tcacagtggt 600

agatgttaaa catgcctaaa cgcctcatca tgggcacctt cacggtggtc gcctggtcca 660

cgtggaagtc ctcttccttg gtggcctcaa cgtcaaaggg tctctcccat ttgcctttaa 720

agaagatgta attcaccaga gcaaaaactg tgtctctgtc aagctccttg accaaatcca 780

caattttccc ttgagtttcc ttctccacgt aattgttgat ctgtttcttg gcctcttcgg 840

tgtcctcaaa gttgacagag aaggcttctg agtggtacag ttttttgaca tcctccaaaa 900

acttatccac taccttcagg ctcttgttga ggaacaggcc gttgccggtg gtcagctgga 960

gctggctgtc tggcttgttg agggtatgga ggagttcctg gaagccttca tggacctgag 1020

cctccggaat ctccgtgacg ttgaaattca ggccctccag gatttcactg tgagtgtcag 1080

ccttggtccc cagggagagc attgcaaagg ctgtagcgat gctcactggg gagaagaaga 1140

tattggtgct gttggactgg tgtgccagct ggcggtatag gctgaagccg aactcagcca 1200

ggctgggggt gatcttgttg agggttgggt ggtcctgatc atggtgggat gtatccgtct 1260

tctgggcagc atctccctgg ggatcctcag ccagagagcc ggggagcagg cagcacaggc 1320

ctgccagcag gaggacgccc catgagacag aagatggcat tgtcctggaa ttcctggcag 1380

cagcagtggc taggccttcc tcagagtgct gatcccctcc tcctcctttg ctcagctcag 1440

tactctgagg gttgctgcgt ggaggcagtg cacgccctgg gcacagggcc cagttcctgc 1500

ccacccagga agttggcctc gggtggcggg tggcggaggc aataggttgg ggaggggcgg 1560

ggagcttggg caggaagggg ccttgcccat tgccaggcag acacaaga 1608

<210> 29
<211> 16
<212> PRT
<213> Desconocida

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la proteína desconocida: péptido RFGF"

<400> 29
Ala Ala Val Ala Leu Leu Pro Ala Val Leu Leu Ala Leu Leu Ala Pro
1 5 10 15

<210> 30
<211> 11
<212> PRT
<213> Desconocida

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la proteína desconocida: análogo del péptido RFGF"

<400> 30
Ala Ala Leu Leu Pro Val Leu Leu Ala Ala Pro
1 5 10

<210> 31
<211> 13
<212> PRT
<213> Virus de inmunodeficiencia humana

<400> 31
Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Pro Pro Gln
1 5 10

<210> 32
<211> 16
<212> PRT
<213> Drosophila sp.

<400> 32
Arg Gln Ile Lys Ile Trp Phe Gln Asn Arg Arg Met Lys Trp Lys Lys
1 5 10 15

<210> 33
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Oligonucleótido sintético"

<400> 33
cuuacgcuga guacuucgat t 21

<210> 34
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Cebador sintético"

<400> 34
actaaggtct tcagcaatgg g 21

<210> 35
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Cebador sintético"

<400> 35
gcttcagtcc ctttctcatc g 21

<210> 36
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Sonda sintética"

<400> 36
tggtcagcac agccttatgc acg 23

<210> 37
<211> 19
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Cebador sintético"

<400> 37
gcatcctggg ctacactga 19

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

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Cebador sintético"

<400> 38
tgggtgtcgc tgttgaagtc 20

<210> 39
<211> 16
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Sonda sintética"

<400> 39
ccaggtggtc tcctcc 16

<210> 40
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Oligonucleótido sintético"

<400> 40
ucgaaguacu cagcguaagt t 21

<210> 41
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 41
guccaacagc accaauaucu u 21

<210> 42
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 42
guccaacagc accaauaucu u 21

<210> 43
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 43
uaaugauuga acaaaauacc a 21

<210> 44
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 44
uaaugauuga acaaaauacc a 21

<210> 45
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 45
cuucuuaaug auugaacaaa a 21

<210> 46
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 46
cuucuuaaug auugaacaaa a 21

<210> 47
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 47
auugaacaaa auaccaaguc u 21

<210> 48
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 48
auugaacaaa auaccaaguc u 21

<210> 49
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 49
uucuuaauga uugaacaaaa u 21

<210> 50
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 50
uucuuaauga uugaacaaaa u 21

<210> 51

<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 51
caaacccuuu gucuucuuaa u 21

<210> 52
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 52
caaacccuuu gucuucuuaa u 21

<210> 53
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 53
ugucuucuua augauugaac a 21

<210> 54
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 54
ugucuucuua augauugaac a 21

<210> 55
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 55
caccuggaaa augaacucac c 21

<210> 56
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 56
caccuggaaa augaacucac c 21

<210> 57
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 57
uuuugcucug gugaauuaca u 21

<210> 58
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 58
uuuugcucug gugaauuaca u 21

<210> 59
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 59
acccuuuguc uucuuaauga u 21

<210> 60
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 60
acccuuuguc uucuuaauga u 21

<210> 61
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 61
uugaacaaaa uaccaagucu c 21

<210> 62
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 62
uugaacaaaa uaccaagucu c 21

<210> 63
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 63
guucaacaaa cccuuugucu u 21

<210> 64
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 64
guucaacaaa cccuuugucu u 21

<210> 65
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 65
aaauaccaag ucucccucu u 21

<210> 66
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 66
aaauaccaag ucucccucu u 21

<210> 67

<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 67
uuuuugcucu ggugaauuac a 21

<210> 68
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 68
uuuuugcucu ggugaauuac a 21

<210> 69
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 69
aguucaacaa acccuuuguc u 21

<210> 70
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 70
aguucaacaa acccuuuguc u 21

<210> 71
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 71
aaugauugaa caaaauacca a 21

<210> 72
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 72
aaugauugaa caaaauacca a 21

<210> 73
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 73
uacuggaacc uaugaucuga a 21

<210> 74
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 74
uacuggaacc uaugaucuga a 21

<210> 75
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 75
acauuaaaga aggguugagc u 21

<210> 76
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 76
acauuaaaga aggguugagc u 21

<210> 77
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 77
aaaauugugg auuuggucaa g 21

<210> 78
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 78
aaaauugugg auuuggucaa g 21

<210> 79
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 79
auuacuggaa ccuaugaucu g 21

<210> 80
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 80
auuacuggaa ccuaugaucu g 21

<210> 81
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 81
cacaguuuuu gcucugguga a 21

<210> 82
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 82
cacaguuuuu gcucugguga a 21

<210> 83

<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 83
uuaaagaagg guugagcugg u 21

<210> 84
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 84
uuaaagaagg guugagcugg u 21

<210> 85
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 85
agugagcauc gcuacagccu u 21

<210> 86
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 86
agugagcauc gcuacagccu u 21

<210> 87
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 87
aaggagcuug acagagacac a 21

<210> 88
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 88
aaggagcuug acagagacac a 21

<210> 89
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 89
guggauaagu uuuuggagga u 21

<210> 90
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 90
guggauaagu uuuuggagga u 21

<210> 91
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 91
gauugaacaa aauaccaagu c 21

<210> 92
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 92
gauugaacaa aauaccaagu c 21

<210> 93
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 93
gcucuccaag gccgugcaua a 21

<210> 94
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 94
gcucuccaag gccgugcaua a 21

<210> 95
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 95
accuggaaaa ugaacucacc c 21

<210> 96
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 96
accuggaaaa ugaacucacc c 21

<210> 97
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 97
gggaccaagg cugacacuca c 21

<210> 98
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 98
gggaccaagg cugacacuca c 21

<210> 99

<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 99
gccauguuuu uagaggccau a 21

<210> 100
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 100
gccauguuuu uagaggccau a 21

<210> 101
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 101
ccuggaaaau gaacucaccc a 21

<210> 102
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 102
ccuggaaaau gaacucaccc a 21

<210> 103
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 103
aagaggccaa gaaacagauc a 21

<210> 104
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 104
aagaggccaa gaaacagauc a 21

<210> 105
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 105
ggcaaauggg agagacccuu u 21

<210> 106
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 106
ggcaaauggg agagacccuu u 21

<210> 107
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 107
ugggaaaagu ggugaauccc a 21

<210> 108
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 108
ugggaaaagu ggugaauccc a 21

<210> 109
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 109
ggggaccaag gcugacacuc a 21

<210> 110
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 110
ggggaccaag gcugacacuc a 21

<210> 111
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 111
gacauuaaag aaggguugag c 21

<210> 112
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 112
gacauuaaag aaggguugag c 21

<210> 113
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 113
ggccauguuu uuagaggcca u 21

<210> 114
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 114
ggccauguuu uuagaggcca u 21

<210> 115

<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 115
uuccugccug augaggggaa a 21

<210> 116
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 116
uuccugccug augaggggaa a 21

<210> 117
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 117
cucuccaagg ccgugcauaa g 21

<210> 118
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 118
cucuccaagg ccgugcauaa g 21

<210> 119
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 119
agcucuccaa ggccgugcau a 21

<210> 120
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 120
agcucuccaa ggccgugcau a 21

<210> 121
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 121
uccuggaggg ccugaauuuc a 21

<210> 122
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 122
uccuggaggg ccugaauuuc a 21

<210> 123
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 123
uuggucaagg agcuugacag a 21

<210> 124
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 124
uuggucaagg agcuugacag a 21

<210> 125
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 125
uuuggucaag gagcuugaca g 21

<210> 126
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 126
uuuggucaag gagcuugaca g 21

<210> 127
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 127
uccccaguga gcaucgcuac a 21

<210> 128
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 128
uccccaguga gcaucgcuac a 21

<210> 129
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 129
aagauauugg ugcuguugga cug 23

<210> 130
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 130
aagauauugg ugcuguugga cug 23

<210> 131

<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 131
ugguauuuug uucaaucauu aag 23

<210> 132
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 132
ugguauuuug uucaaucauu aag 23

<210> 133
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 133
uuuuguucaa ucauuaagaa gac 23

<210> 134
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 134
uuuuguucaa ucauuaagaa gac 23

<210> 135
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 135
agacuuggua uuuuguucaa uca 23

<210> 136
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 136
agacuuggua uuuuguucaa uca 23

<210> 137
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 137
auuuuguuca aucauuaaga aga 23

<210> 138
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 138
auuuuguuca aucauuaaga aga 23

<210> 139
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 139
auuaagaaga caaaggguuu guu 23

<210> 140
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 140
auuaagaaga caaaggguuu guu 23

<210> 141
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 141
uguucaauca uuaagaagac aaa 23

<210> 142
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 142
uguucaauca uuaagaagac aaa 23

<210> 143
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 143
ggugaguuca uuuuccaggu gcu 23

<210> 144
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 144
ggugaguuca uuuuccaggu gcu 23

<210> 145
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 145
auguaauuca ccagagcaaa aac 23

<210> 146
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 146
auguaauuca ccagagcaaa aac 23

<210> 147

<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 147
aucauuaaga agacaaaggg uuu 23

<210> 148
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 148
aucauuaaga agacaaaggg uuu 23

<210> 149
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 149
gagacuuggu auuuuguuca auc 23

<210> 150
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 150
gagacuuggu auuuuguuca auc 23

<210> 151
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 151
aagacaaagg guuuguugaa cuu 23

<210> 152
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 152
aagacaaagg guuuguugaa cuu 23

<210> 153
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 153
aagaggggag acuugguauu uug 23

<210> 154
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 154
aagaggggag acuugguauu uug 23

<210> 155
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 155
uguaauucac cagagcaaaa acu 23

<210> 156
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 156
uguaauucac cagagcaaaa acu 23

<210> 157
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 157
agacaaaggg uuuguugaac uug 23

<210> 158
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 158
agacaaaggg uuuguugaac uug 23

<210> 159
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 159
uugguauuuu guucaaucau uaa 23

<210> 160
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 160
uugguauuuu guucaaucau uaa 23

<210> 161
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 161
uucagaucau agguuccagu aau 23

<210> 162
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 162
uucagaucau agguuccagu aau 23

<210> 163

<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 163
agcucaaccc uucuuuaaug uca 23

<210> 164
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 164
agcucaaccc uucuuuaaug uca 23

<210> 165
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 165
cuugaccaaa uccacaauuu ucc 23

<210> 166
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 166
cuugaccaaa uccacaauuu ucc 23

<210> 167
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 167
cagaucauag guuccaguaa ugg 23

<210> 168
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 168
cagaucauag guuccaguaa ugg 23

<210> 169
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 169
uucaccagag caaaaacugu guc 23

<210> 170
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 170
uucaccagag caaaaacugu guc 23

<210> 171
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 171
accagcucaa cccuucuuua aug 23

<210> 172
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 172
accagcucaa cccuucuuua aug 23

<210> 173
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 173
aaggcuguag cgaugcucac ugg 23

<210> 174
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 174
aaggcuguag cgaugcucac ugg 23

<210> 175
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 175
ugugucucug ucaagcuccu uga 23

<210> 176
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 176
ugugucucug ucaagcuccu uga 23

<210> 177
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 177
auccuccaaa aacuuaucca cua 23

<210> 178
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 178
auccuccaaa aacuuaucca cua 23

<210> 179

<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 179
gacuugguau uuuguucaau cau 23

<210> 180
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 180
gacuugguau uuuguucaau cau 23

<210> 181
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 181
uuaugcacgg ccuuggagag cuu 23

<210> 182
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 182
uuaugcacgg ccuuggagag cuu 23

<210> 183
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 183
gggugaguuc auuuuccagg ugc 23

<210> 184
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 184
gggugaguuc auuuuccagg ugc 23

<210> 185
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 185
gugaguguca gccuuggucc cca 23

<210> 186
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 186
gugaguguca gccuuggucc cca 23

<210> 187
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 187
uauggccucu aaaaacaugg ccc 23

<210> 188
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 188
uauggccucu aaaaacaugg ccc 23

<210> 189
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 189
ugggugaguu cauuuuccag gug 23

<210> 190
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 190
ugggugaguu cauuuuccag gug 23

<210> 191
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 191
ugaucuguuu cuuggccucu ucg 23

<210> 192
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 192
ugaucuguuu cuuggccucu ucg 23

<210> 193
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 193
aaagggucuc ucccauuugc cuu 23

<210> 194
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 194
aaagggucuc ucccauuugc cuu 23

<210> 195

<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 195
ugggauucac cacuuuuccc aug 23

<210> 196
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 196
ugggauucac cacuuuuccc aug 23

<210> 197
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 197
ugagugucag ccuugguccc cag 23

<210> 198
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 198
ugagugucag ccuugguccc cag 23

<210> 199
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 199
gcucaacccu ucuuuaaugu cau 23

<210> 200
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 200
gcucaacccu ucuuuaaugu cau 23

<210> 201
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 201
auggccucua aaaacauggc ccc 23

<210> 202
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 202
auggccucua aaaacauggc ccc 23

<210> 203
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 203
uuucccccuca ucaggcagga aga 23

<210> 204
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 204
uuucccccuca ucaggcagga aga 23

<210> 205
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 205
cuuaugcacg gccuuggaga gcu 23

<210> 206
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 206
cuuaugcacg gccuuggaga gcu 23

<210> 207
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 207
uaugcacggc cuuggagagc uuc 23

<210> 208
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 208
uaugcacggc cuuggagagc uuc 23

<210> 209
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 209
ugaaauucag gcccuccagg auu 23

<210> 210
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 210
ugaaauucag gcccuccagg auu 23

<210> 211

<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 211
ucugucaagc uccuugacca aau 23

<210> 212
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 212
ucugucaagc uccuugacca aau 23

<210> 213
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 213
cugucaagcu ccuugaccaa auc 23

<210> 214
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 214
cugucaagcu ccuugaccaa auc 23

<210> 215
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 215
uguagcgaug cucacugggg aga 23

<210> 216
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 216
uguagcgaug cucacugggg aga 23

<210> 217
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 217
guccaacagc accaauaucu u 21

<210> 218
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 218
guccaacagc accaauaucu u 21

<210> 219
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 219
uaaugauuga acaaaauacc a 21

<210> 220
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 220
uaaugauuga acaaaauacc a 21

<210> 221
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 221
cuucuuaaug auugaacaaa a 21

<210> 222
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 222
cuucuuaaug auugaacaaa a 21

<210> 223
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 223
auugaacaaa auaccaaguc u 21

<210> 224
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 224
auugaacaaa auaccaaguc u 21

<210> 225
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 225
uucuuaauga uugaacaaaa u 21

<210> 226
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 226
uucuuaauga uugaacaaaa u 21

<210> 227
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 227
caaacccuuu gucuucuuaa u 21

<210> 228
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 228
caaacccuuu gucuucuuaa u 21

<210> 229
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 229
ugucuucuua augauugaac a 21

<210> 230
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 230
ugucuucuua augauugaac a 21

<210> 231
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 231
caccuggaaa augaacucac c 21

<210> 232
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 232
caccuggaaa augaacucac c 21

<210> 233
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 233
uuuugcucug gugaauuaca u 21

<210> 234
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 234
uuuugcucug gugaauuaca u 21

<210> 235

<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 235
acccuuuguc uucuuaauga u 21

<210> 236
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 236
acccuuuguc uucuuaauga u 21

<210> 237
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 237
uugaacaaaa uaccaagucu c 21

<210> 238
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 238

uugaacaaaa uaccaagucu c 21

<210> 239
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 239
guucaacaaa cccuuugucu u 21

<210> 240
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 240
guucaacaaa cccuuugucu u 21

<210> 241
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 241
aaauaccaag ucucccccucu u 21

<210> 242
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 242
aaauaccaag ucuccccucu u 21

<210> 243
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 243
uuuuugcucu ggugaauuac a 21

<210> 244
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 244
uuuuugcucu ggugaauuac a 21

<210> 245
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 245
aguucaacaa acccuuuguc u 21

<210> 246
<211> 21

<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 246
aguucaacaa acccuuuguc u 21

<210> 247
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 247
aaugauugaa caaaauacca a 21

<210> 248
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 248
aaugauugaa caaaauacca a 21

<210> 249
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 249
uacuggaacc uaugaucuga a 21

<210> 250
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 250
uacuggaacc uaugaucuga a 21

<210> 251
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 251
acauuaaaga aggguugagc u 21

<210> 252
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 252
acauuaaaga aggguugagc u 21

<210> 253
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 253
aaaauugugg auuuggucaa g 21

<210> 254
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 254
aaaauugugg auuuggucaa g 21

<210> 255
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 255
auuacuggaa ccuaugaucu g 21

<210> 256
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 256
auuacuggaa ccuaugaucu g 21

<210> 257
<211> 21
<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 257
cacaguuuuu gcucugguga a 21

<210> 258
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 258
cacaguuuuu gcucugguga a 21

<210> 259
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 259
uuaaagaagg guugagcugg u 21

<210> 260
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 260
uuaaagaagg guugagcugg u 21

<210> 261
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 261
agugagcauc gcuacagccu u 21

<210> 262
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 262
agugagcauc gcuacagccu u 21

<210> 263
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 263
aaggagcuug acagagacac a 21

<210> 264
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 264
aaggagcuug acagagacac a 21

<210> 265
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 265
guggauaagu uuuuggagga u 21

<210> 266
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 266
guggauaagu uuuuggagga u 21

<210> 267
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 267
gauugaacaa aauaccaagu c 21

<210> 268
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 268
gauugaacaa aauaccaagu c 21

<210> 269
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 269
gcucuccaag gccgugcaua a 21

<210> 270
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 270
gcucuccaag gccgugcaua a 21

<210> 271
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 271
accuggaaaa ugaacucacc c 21

<210> 272
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 272
accuggaaaa ugaacucacc c 21

<210> 273
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 273
gggaccaagg cugacacuca c 21

<210> 274
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 274
gggaccaagg cugacacuca c 21

<210> 275
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 275
gccauguuuu uagaggccau a 21

<210> 276
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 276
gccauguuuu uagaggccau a 21

<210> 277
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 277
ccuggaaaau gaacucaccc a 21

<210> 278
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 278
ccuggaaaau gaacucaccc a 21

<210> 279
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 279
aagaggccaa gaaacagauc a 21

<210> 280
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 280
aagaggccaa gaaacagauc a 21

<210> 281
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 281
ggcaaauggg agagacccuu u 21

<210> 282
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 282
ggcaaauggg agagacccuu u 21

<210> 283

<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 283
ugggaaaagu ggugaauccc a 21

<210> 284
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 284
ugggaaaagu ggugaauccc a 21

<210> 285
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 285
ggggaccaag gcugacacuc a 21

<210> 286
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 286

ggggaccaag gcugacacuc a 21

<210> 287
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 287
gacauuaaag aaggguugag c 21

<210> 288
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 288
gacauuaaag aaggguugag c 21

<210> 289
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 289
ggccauguuu uuagaggcca u 21

<210> 290
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 290
ggccauguuu uuagaggcca u 21

<210> 291
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 291
uuccugccug augaggggaa a 21

<210> 292
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 292
uuccugccug augaggggaa a 21

<210> 293
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 293
cucuccaagg ccgugcauaa g 21

<210> 294
<211> 21

<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 294
cucuccaagg ccgugcauaa g 21

<210> 295
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 295
agcucuccaa ggccgugcau a 21

<210> 296
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 296
agcucuccaa ggccgugcau a 21

<210> 297
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 297
uccuggaggg ccugaauuuc a 21

<210> 298
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 298
uccuggaggg ccugaauuuc a 21

<210> 299
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 299
uuggucaagg agcuugacag a 21

<210> 300
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 300
uuggucaagg agcuugacag a 21

<210> 301
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 301
uuuggucaag gagcuugaca g 21

<210> 302
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 302
uuuggucaag gagcuugaca g 21

<210> 303
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 303
uccccaguga gcaucgcuac a 21

<210> 304
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 304
uccccaguga gcaucgcuac a 21

<210> 305
<211> 23
<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 305
aagauauugg ugcuguugga cug 23

<210> 306
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 306
aagauauugg ugcuguugga cug 23

<210> 307
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 307
ugguauuuug uucaaucauu aag 23

<210> 308
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 308
ugguauuuug uucaaucauu aag 23

<210> 309
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 309
uuuuguucaa ucauuaagaa gac 23

<210> 310
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 310
uuuuguucaa ucauuaagaa gac 23

<210> 311
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 311
agacuuggua uuuuguucaa uca 23

<210> 312
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 312
agacuuggua uuuuguucaa uca 23

<210> 313
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 313
auuuuguuca aucauuaaga aga 23

<210> 314
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 314
auuuuguuca aucauuaaga aga 23

<210> 315
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 315
auuaagaaga caaaggguuu guu 23

<210> 316
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 316
auuaagaaga caaaggguuu guu 23

<210> 317
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 317
uguucaauca uuaagaagac aaa 23

<210> 318
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 318
uguucaauca uuaagaagac aaa 23

<210> 319
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 319
ggugaguuca uuuuccaggu gcu 23

<210> 320
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 320
ggugaguuca uuuuccaggu gcu 23

<210> 321
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 321
auguaauuca ccagagcaaa aac 23

<210> 322
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 322
auguaauuca ccagagcaaa aac 23

<210> 323
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 323
aucauuaaga agacaaaggg uuu 23

<210> 324
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 324
aucauuaaga agacaaaggg uuu 23

<210> 325
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 325
gagacuuggu auuuuguuca auc 23

<210> 326
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 326
gagacuuggu auuuuguuca auc 23

<210> 327
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 327
aagacaaagg guuuguugaa cuu 23

<210> 328
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 328
aagacaaagg guuuguugaa cuu 23

<210> 329
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 329
aagaggggag acuugguauu uug 23

<210> 330
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 330
aagaggggag acuugguauu uug 23

<210> 331

<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 331
uguaauucac cagagcaaaa acu 23

<210> 332
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 332
uguaauucac cagagcaaaa acu 23

<210> 333
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 333
agacaaaggg uuuguugaac uug 23

<210> 334
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 334

agacaaaggg uuuguugaac uug 23

<210> 335
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 335
uugguauuuu guucaaucau uaa 23

<210> 336
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 336
uugguauuuu guucaaucau uaa 23

<210> 337
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 337
uucagaucau agguuccagu aau 23

<210> 338
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 338
uucagaucau agguuccagu aau 23

<210> 339
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 339
agcucaaccc uucuuuaaug uca 23

<210> 340
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 340
agcucaaccc uucuuuaaug uca 23

<210> 341
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 341
cuugaccaaa uccacaauuu ucc 23

<210> 342
<211> 23

<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 342
cuugaccaaa uccacaauuu ucc 23

<210> 343
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 343
cagaucauag guuccaguaa ugg 23

<210> 344
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 344
cagaucauag guuccaguaa ugg 23

<210> 345
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 345
uucaccagag caaaaacugu guc 23

<210> 346
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 346
uucaccagag caaaaacugu guc 23

<210> 347
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 347
accagcucaa cccuucuuua aug 23

<210> 348
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 348
accagcucaa cccuucuuua aug 23

<210> 349
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 349
aaggcuguag cgaugcucac ugg 23

<210> 350
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 350
aaggcuguag cgaugcucac ugg 23

<210> 351
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 351
ugugucucug ucaagcuccu uga 23

<210> 352
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 352
ugugucucug ucaagcuccu uga 23

<210> 353
<211> 23
<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 353
auccuccaaa aacuuaucca cua 23

<210> 354
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 354
auccuccaaa aacuuaucca cua 23

<210> 355
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 355
gacuugguau uuuguucaau cau 23

<210> 356
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 356
gacuugguau uuuguucaau cau 23

<210> 357
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 357
uuaugcacgg ccuuggagag cuu 23

<210> 358
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 358
uuaugcacgg ccuuggagag cuu 23

<210> 359
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 359
gggugaguuc auuuuccagg ugc 23

<210> 360
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 360
gggugaguuc auuuuccagg ugc 23

<210> 361
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 361
gugaguguca gccuuggucc cca 23

<210> 362
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 362
gugaguguca gccuuggucc cca 23

<210> 363
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 363
uauggccucu aaaaacaugg ccc 23

<210> 364
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 364
uauggccucu aaaaacaugg ccc 23

<210> 365
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 365
ugggugaguu cauuuuccag gug 23

<210> 366
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 366
ugggugaguu cauuuuccag gug 23

<210> 367
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 367
ugaucuguuu cuuggccucu ucg 23

<210> 368
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 368
ugaucuguuu cuuggccucu ucg 23

<210> 369
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 369
aaagggucuc ucccauuugc cuu 23

<210> 370
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 370
aaagggucuc ucccauuugc cuu 23

<210> 371
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 371
ugggauucac cacuuuuccc aug 23

<210> 372
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 372
ugggauucac cacuuuuccc aug 23

<210> 373
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 373
ugagugucag ccuugguccc cag 23

<210> 374
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 374
ugagugucag ccuugguccc cag 23

<210> 375
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 375
gcucaacccu ucuuuaaugu cau 23

<210> 376
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 376
gcucaacccu ucuuuaaugu cau 23

<210> 377
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 377
auggccucua aaaacauggc ccc 23

<210> 378
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 378
auggccucua aaaacauggc ccc 23

<210> 379

<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 379
uuuccccuca ucaggcagga aga 23

<210> 380
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 380
uuuccccuca ucaggcagga aga 23

<210> 381
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 381
cuuaugcacg gccuuggaga gcu 23

<210> 382
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 382

cuuaugcacg gccuuggaga gcu 23

<210> 383
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 383
uaugcacggc cuuggagagc uuc 23

<210> 384
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 384
uaugcacggc cuuggagagc uuc 23

<210> 385
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 385
ugaaauucag gcccuccagg auu 23

<210> 386
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 386
ugaaauucag gcccuccagg auu 23

<210> 387
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 387
ucugucaagc uccuugacca aau 23

<210> 388
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 388
ucugucaagc uccuugacca aau 23

<210> 389
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 389
cugucaagcu ccuugaccaa auc 23

<210> 390
<211> 23

<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 390
cugucaagcu ccuugaccaa auc 23

<210> 391
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 391
uguagcgaug cucacugggg aga 23

<210> 392
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 392
uguagcgaug cucacugggg aga 23

<210> 393
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 393
guccaacagc accaauaucu u 21

<210> 394
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 394
aagauauugg ugcuguugga cug 23

<210> 395
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 395
guccaacagc accaauaucu u 21

<210> 396
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 396
aagauauugg ugcuguugga cug 23

<210> 397
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 397
guccaacagc accaauaucu u 21

<210> 398
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 398
aagauauugg ugcuguugga cug 23

<210> 399
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 399
guccaacagc accaauaucu u 21

<210> 400
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 400
aagauauugg ugcuguugga cug 23

<210> 401
<211> 21
<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 401
cuucuuaaug auugaacaaa a 21

<210> 402
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 402
cuucuuaaug auugaccaaa a 21

<210> 403
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 403
cuucuuaaug auugaucaaa a 21

<210> 404
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 404
cuucuuaaug auugagcaaa a 21

<210> 405
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 405
cuucuuaaug auugaccaaa a 21

<210> 406
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 406
cuucuuaaug auugaccaaa a 21

<210> 407
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 407
cuucuuaaug auugaacaaa a 21

<210> 408
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 408
cuucuuaaug auugaacaaa a 21

<210> 409
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 409
uuuuguucaa ucauuaagaa gac 23

<210> 410
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 410
uuuuggucaa ucauuaagaa gac 23

<210> 411
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 411
uuuugaucaa ucauuaagaa gac 23

<210> 412
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 412
uuuugcucaa ucauuaagaa gac 23

<210> 413
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> base modificada
<222> (6)..(6)
<223> Inosine

<400> 413
uuuugnucaa ucauuaagaa gac 23

<210> 414
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> base modificada
<222> (6)..(6)
<223> a, c, u o g

<400> 414
uuuugnucaa ucauuaagaa gac 23

<210> 415

<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> base modificada
<222> (6)..(6)
<223> a, c, u o g

<400> 415
uuuugnucaa ucauuaagaa gac 23

<210> 416
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> base modificada
<222> (6)..(6)
<223> a, c, u o g

<400> 416
uuuugnucaa ucauuaagaa gac 23

<210> 417
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 417
cuucuuaaug auugaacaaa a 21

<210> 418
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 418
cuucuuaaug auugaacaaa a 21

<210> 419
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 419
uuuuguucaa ucauuaagaa gac 23

<210> 420
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 420
uuuuguucaa ucauuaagaa gac 23

<210> 421
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 421
cuucuuaaug auugaacaaa a 21

<210> 422
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 422
cuucuuaaug auugaccaaa a 21

<210> 423
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 423
cuucuuaaug auugaucaaa a 21

<210> 424
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 424
cuucuuaaug auugagcaaa a 21

<210> 425
<211> 21
<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 425
cuucuuaaug auugaccaaa a 21

<210> 426
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 426
cuucuuaaug auugaccaaa a 21

<210> 427
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 427
cuucuuaaug auugaacaaa a 21

<210> 428
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 428
cuucuuaaug auugaacaaa a 21

<210> 429
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 429
uuuuguucaa ucauuaagaa gac 23

<210> 430
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 430
uuuuggucaa ucauuaagaa gac 23

<210> 431
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 431
uuuugaucaa ucauuaagaa gac 23

<210> 432
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 432
uuuugcucaa ucauuaagaa gac 23

<210> 433
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> base modificada
<222> (6)..(6)
<223> Inosine

<400> 433
uuuugnucaa ucauuaagaa gac 23

<210> 434
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> base modificada
<222> (6)..(6)
<223> Deoxiriboinosine

<400> 434
uuuugnucaa ucauuaagaa gac 23

<210> 435
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> base modificada
<222> (6)..(6)
<223> Deoxiriboinosine

<400> 435
uuuugnucaa ucauuaagaa gac 23

<210> 436
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> base modificada
<222> (6)..(6)
<223> 2-hidroximetil-tetrahidrofuran-4-metoxi-3-fosfato

<400> 436
uuuugnucaa ucauuaagaa gac 23

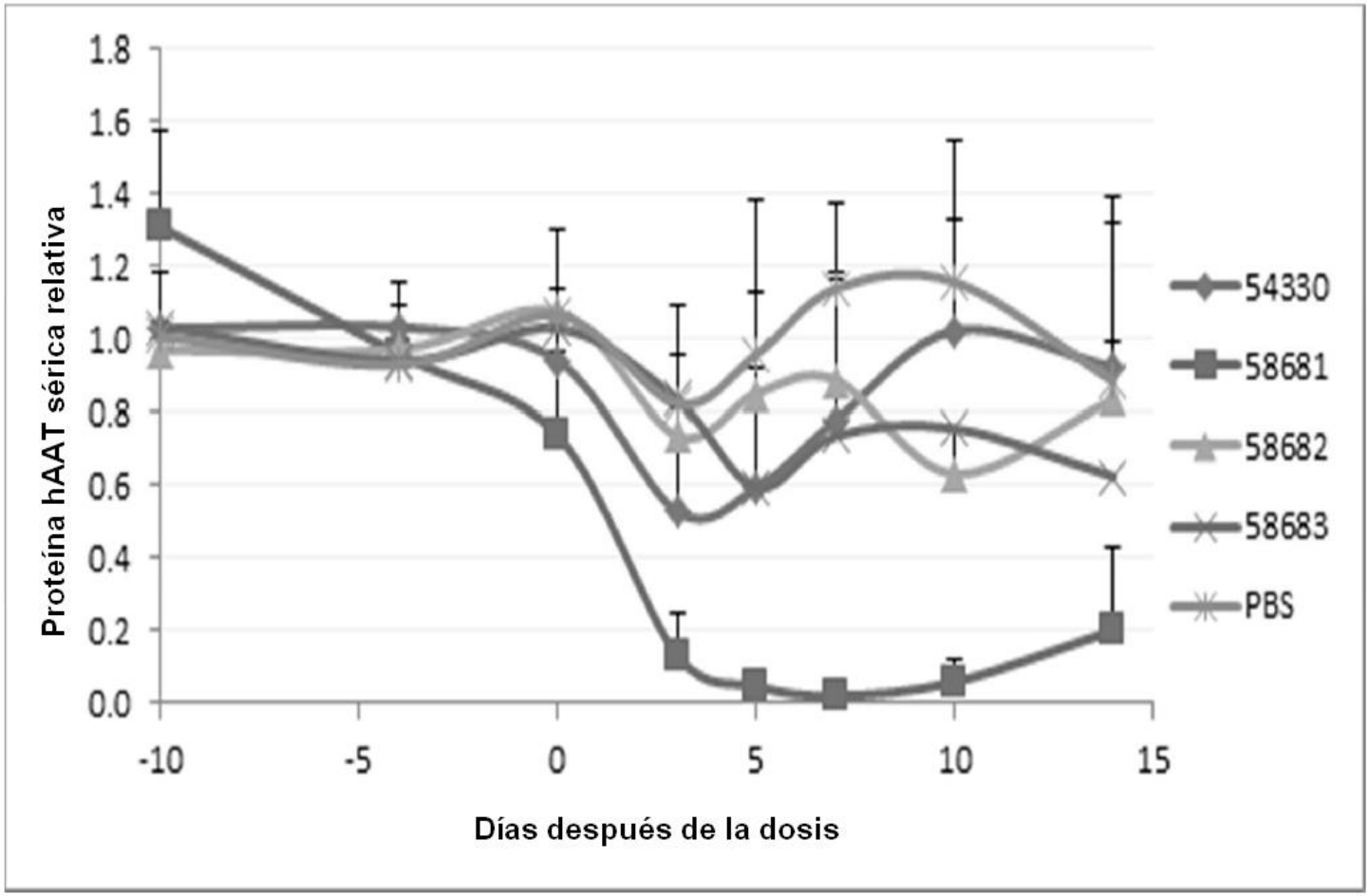

1.8
1.6
1.4
1.2
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
Proteína hAAT sérica relativa
-10
-5
0
5
10
15
Días después de la dosis
54330
58681
58682
58683
PBS

Figura 1

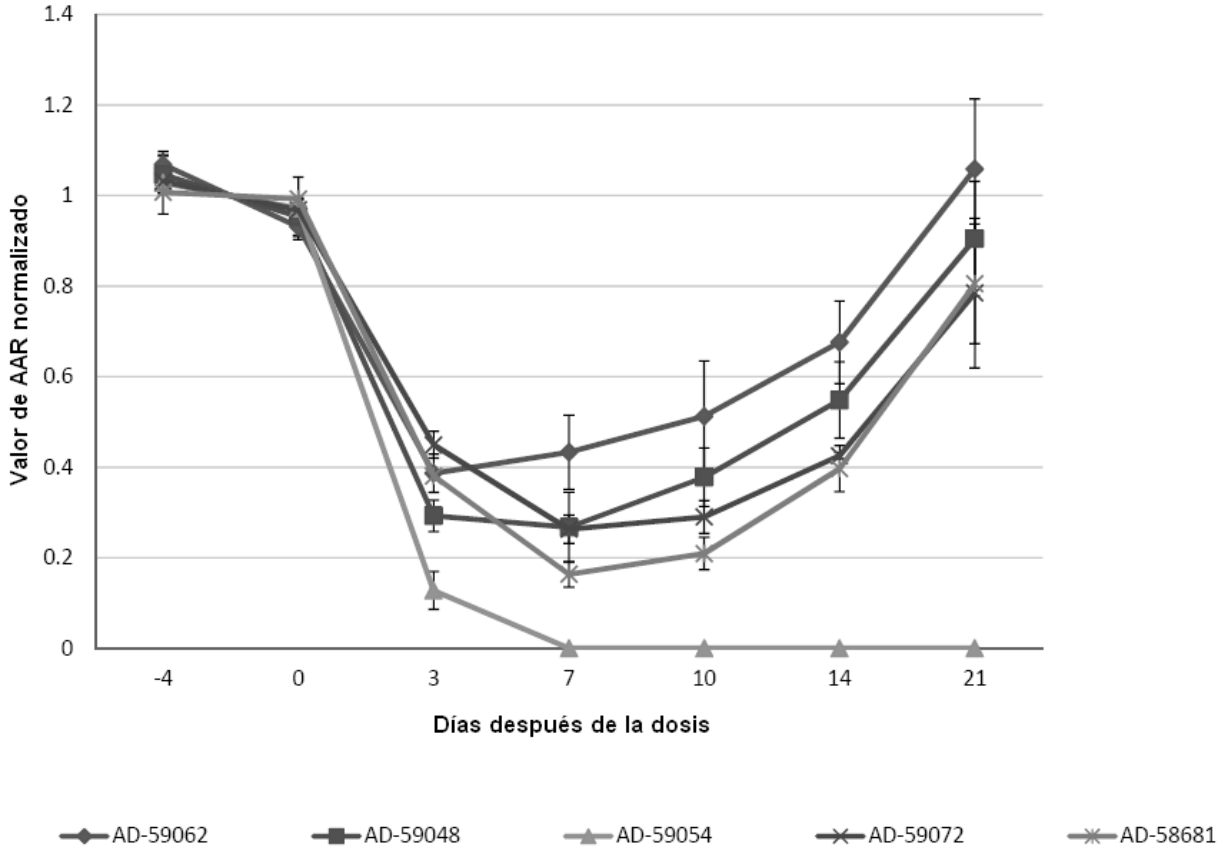

1.4
1.2
1
0.8
0.6
0.4
0.2
0
Valor de AAR normalizado
-4
0
3
7
10
14
21
Días después de la dosis
AD-59062
AD-59048
AD-59054
AD-59072
AD-58681

Figura 2A

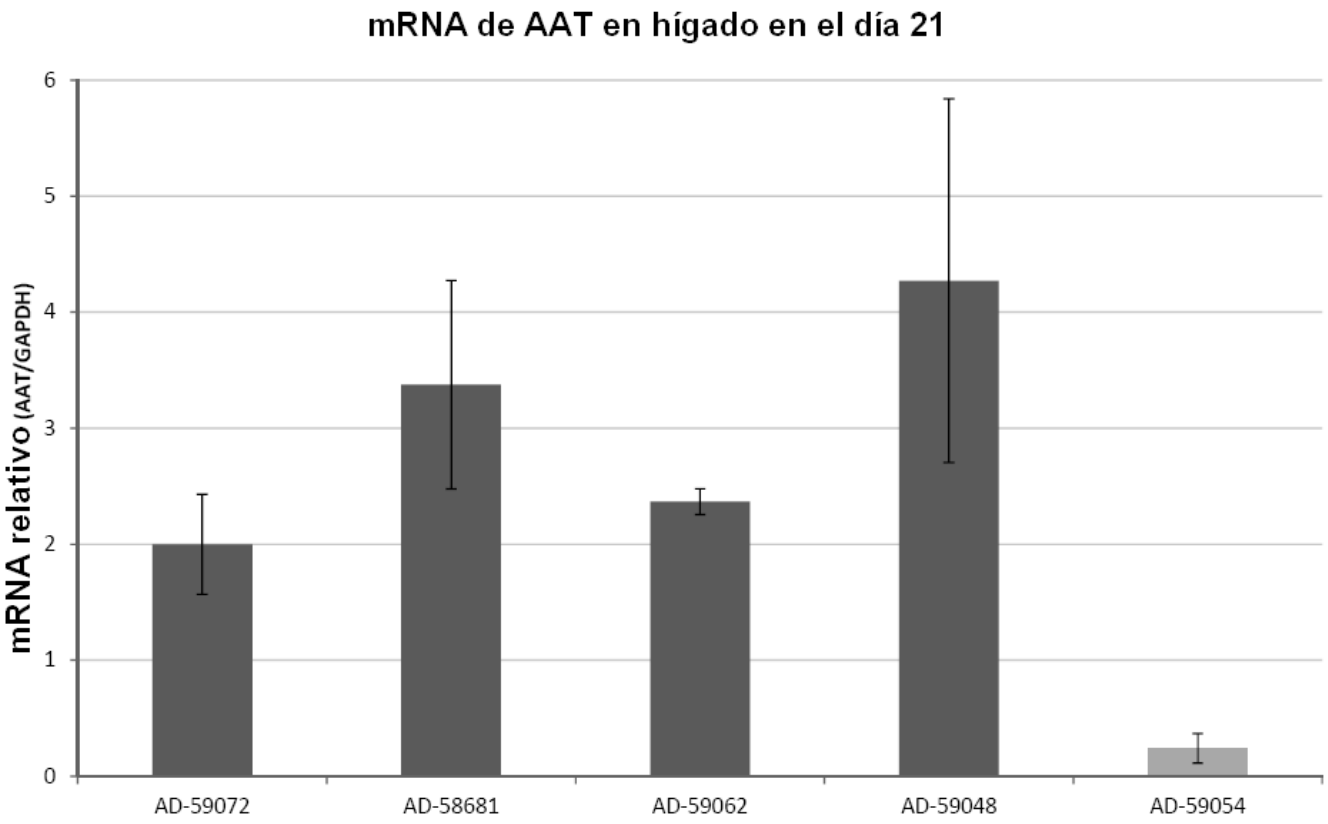

mRNA de AAT en hígado en el día 21
mRNA relativo (AAT/GAPDH)
6
5
4
3
2
1
0
AD-59072
AD-58681
AD-59062
AD-59048
AD-59054

Figura 2B

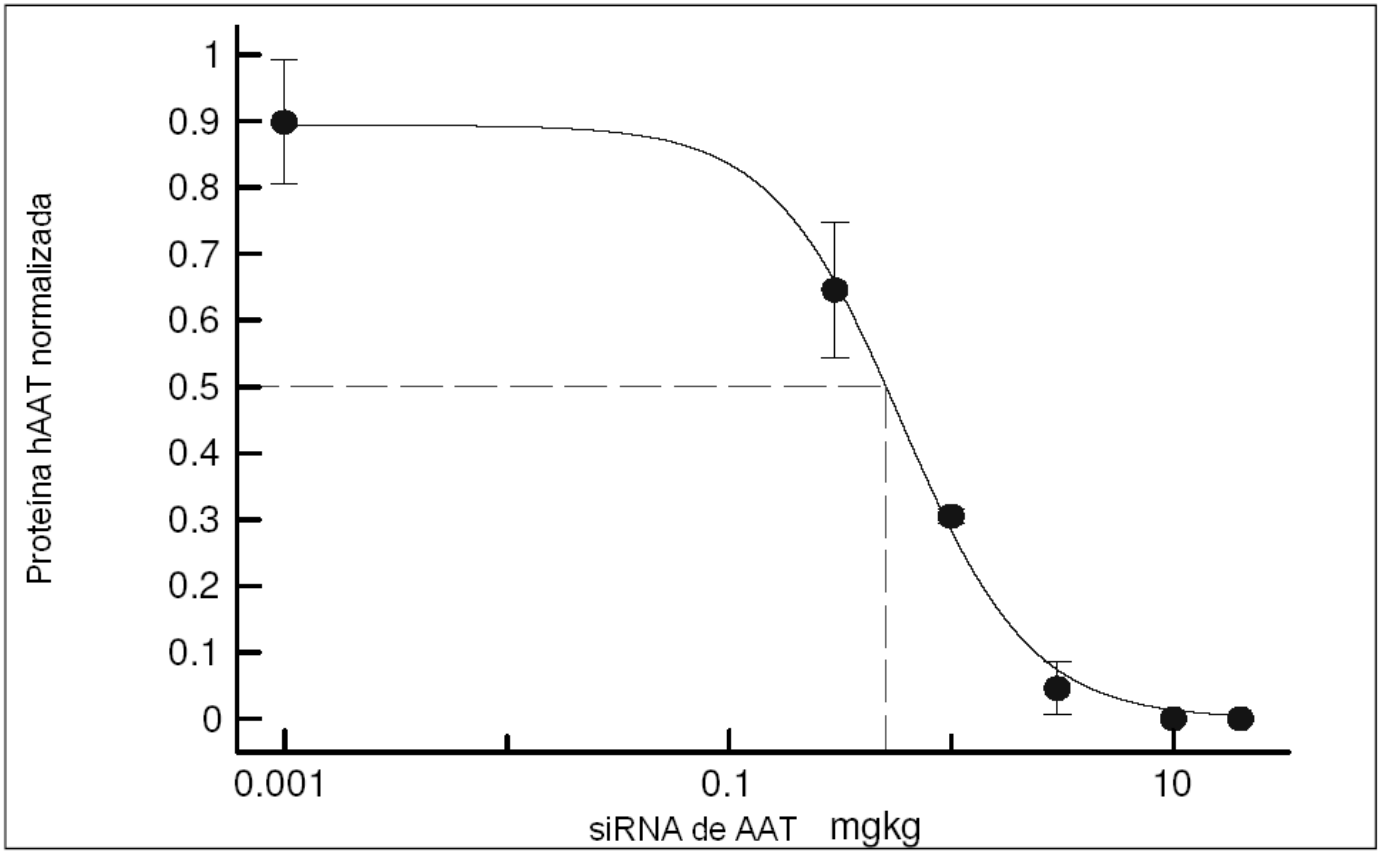

Proteína hAAT normalizada
1
0.9
0.8
0.7
0.6
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0
0.001
0.1
10
siRNA de AAT mgkg

Figura 3A

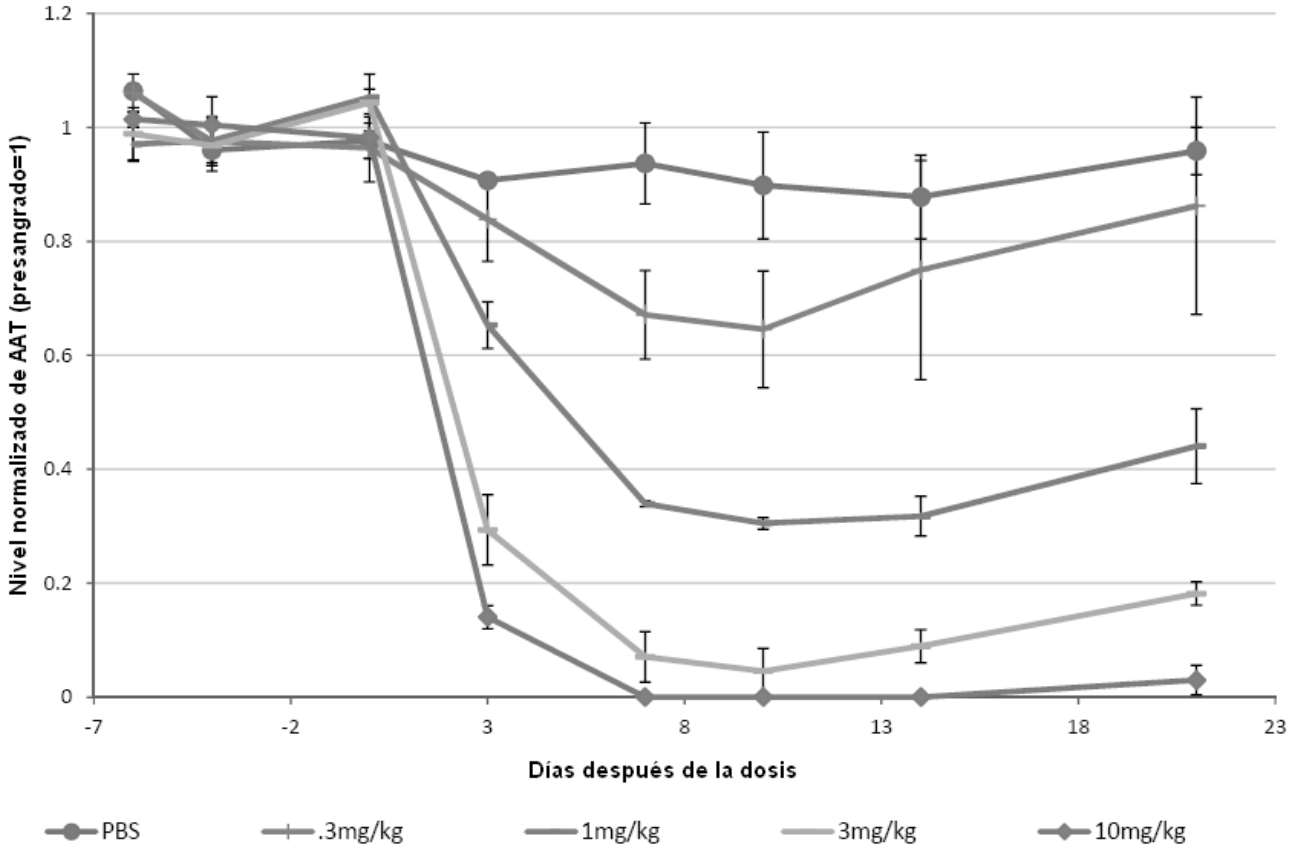

1.2
1
0.8
0.6
0.4
0.2
0
Nivel normalizado de AAT (presangrado=1)
-7
-2
3
8
13
18
23
Días después de la dosis
PBS
.3mg/kg
1mg/kg
3mg/kg
10mg/kg

Figura 3B

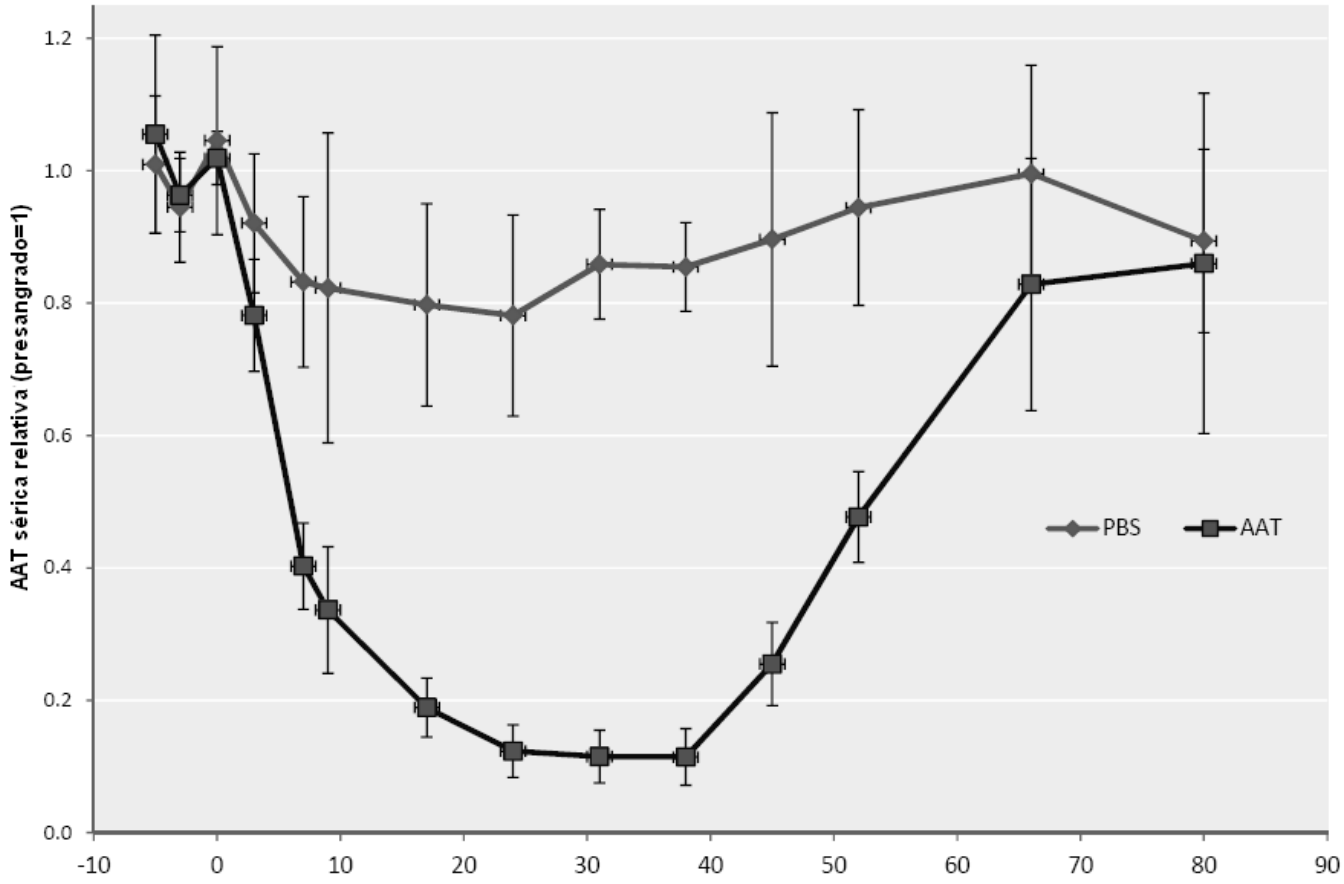

AAT sérica relativa (presangrado=1)
1.2
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
-10
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
PBS
AAT

Figura 3C

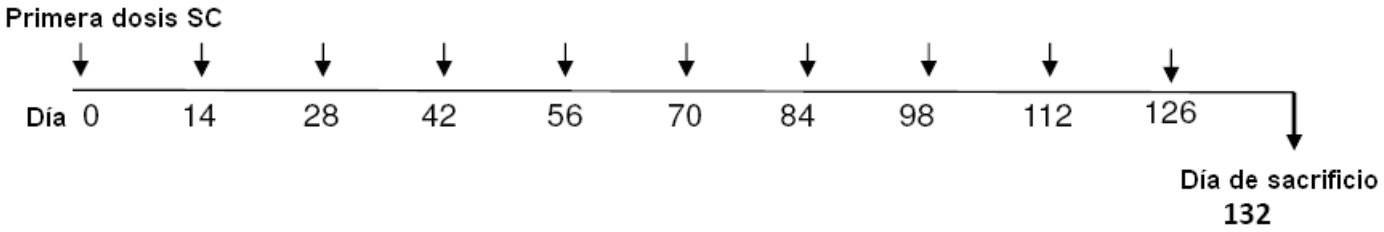

Primera dosis SC
Día 0 14 28 42 56 70 84 98 112 126
Día de sacrificio
132

Figura 4A

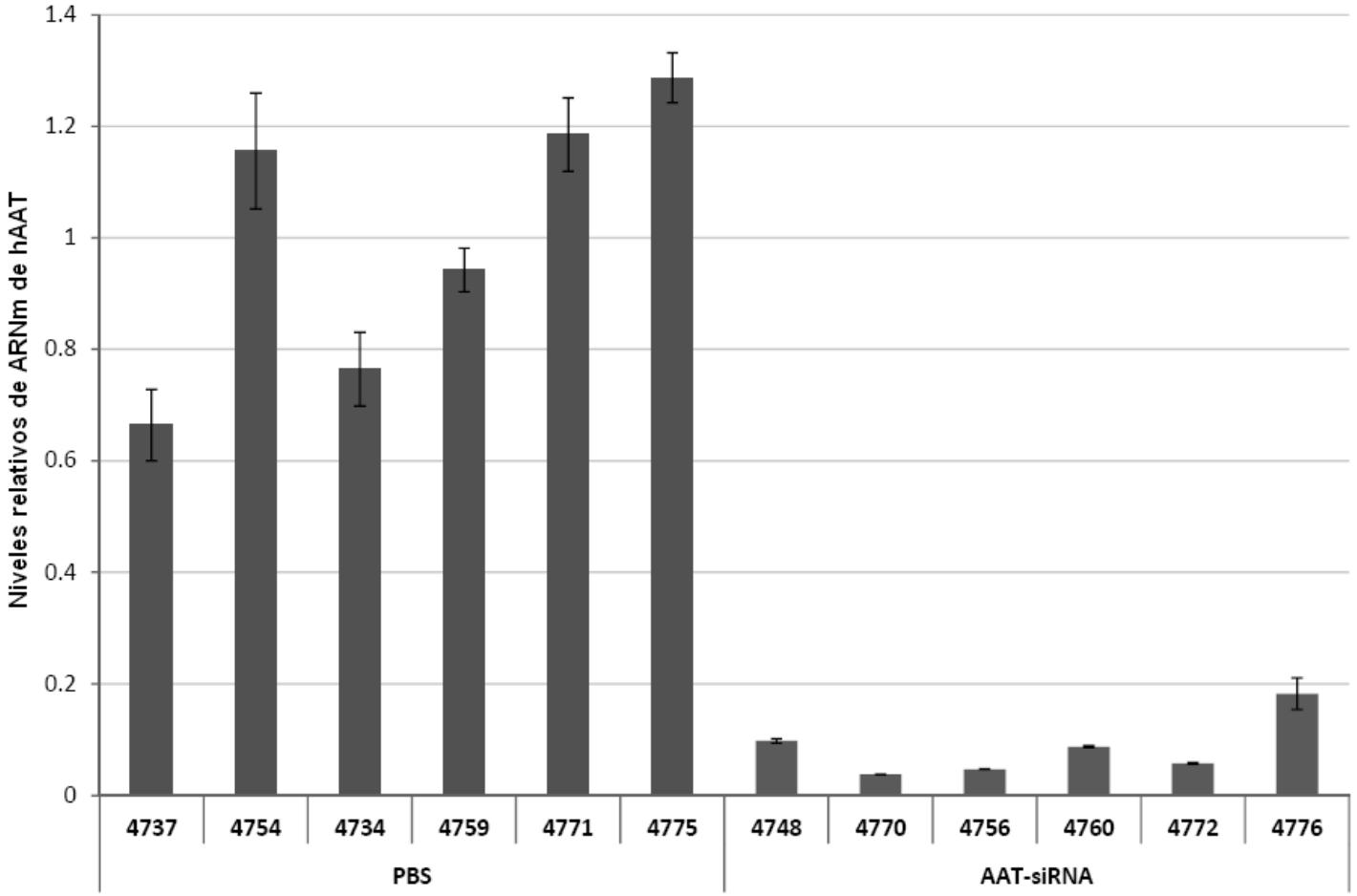

Niveles relativos de ARNm de hAAT
1.4
1.2
1
0.8
0.6
0.4
0.2
0
4737
4754
4734
4759
4771
4775
4748
4770
4756
4760
4772
4776
PBS
AAT-siRNA

Figura 4B

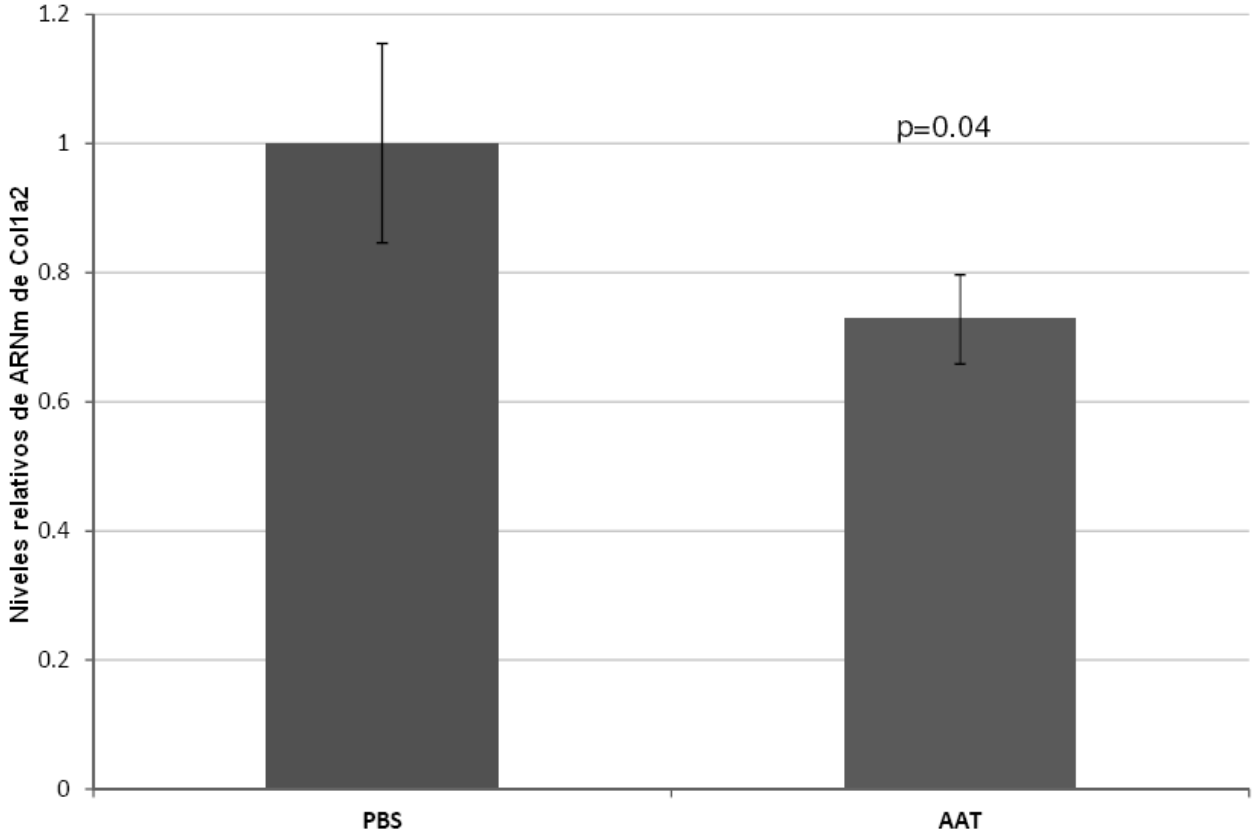

1.2
1
0.8
0.6
0.4
0.2
0
Niveles relativos de ARNm de Col1a2
p=0.04
PBS
AAT

Figura 4C

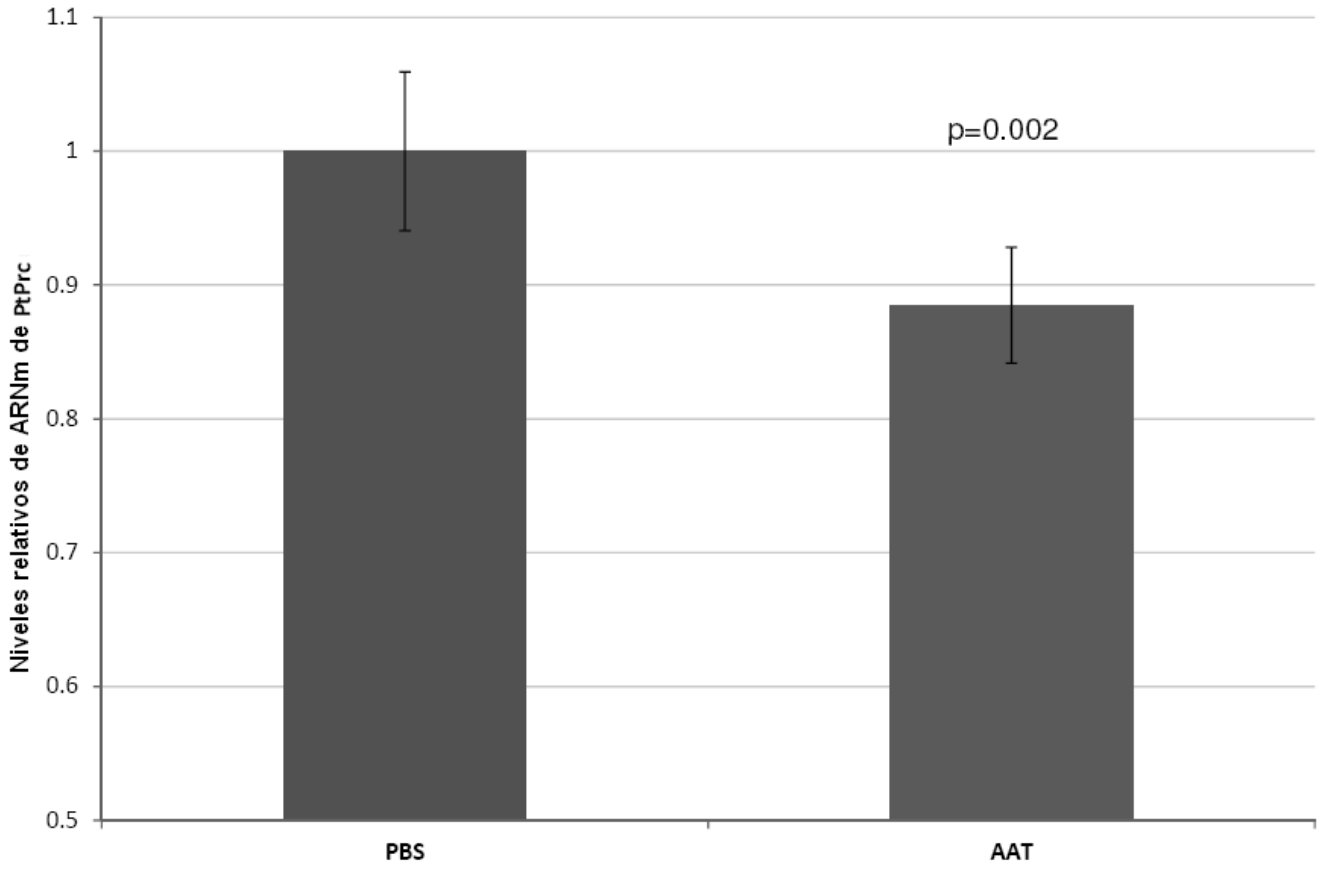

1.1
1
0.9
0.8
0.7
0.6
0.5
Niveles relativos de ARNm de PtPrc
p=0.002
PBS
AAT

Figura 4D

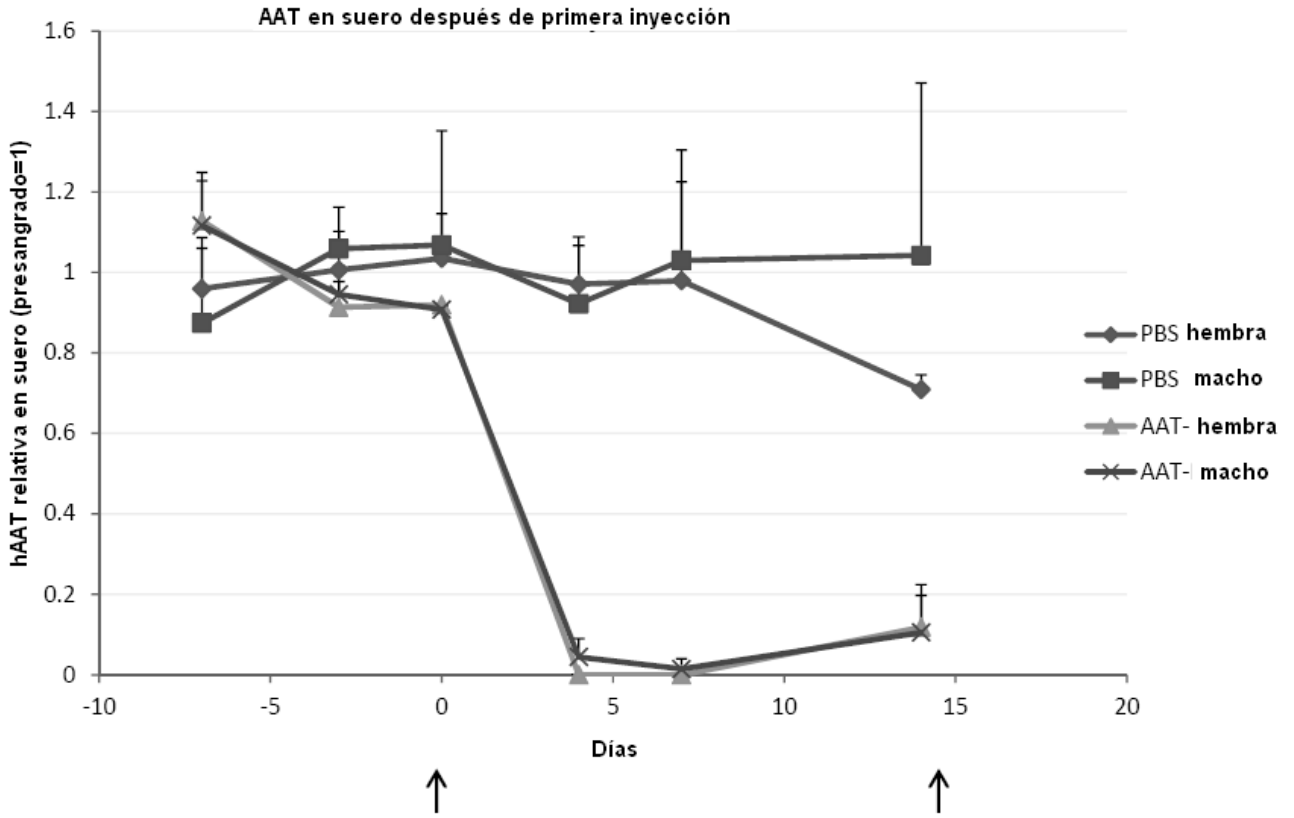

AAT en suero después de primera inyección
hAAT relativa en suero (presangrado=1)
1.6
1.4
1.2
1
0.8
0.6
0.4
0.2
0
-10
-5
0
5
10
15
20
Días
PBS hembra
PBS macho
AAT- hembra
AAT- macho

Figura 5A

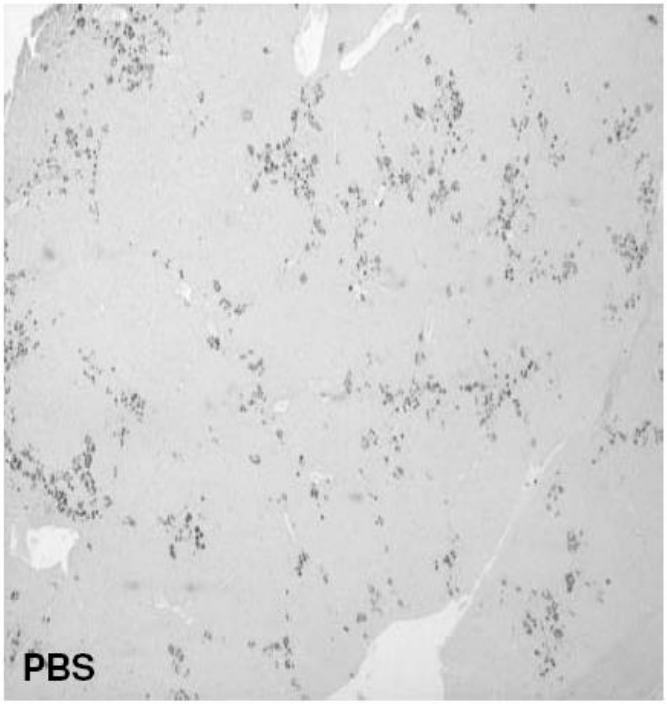


Figura 5B

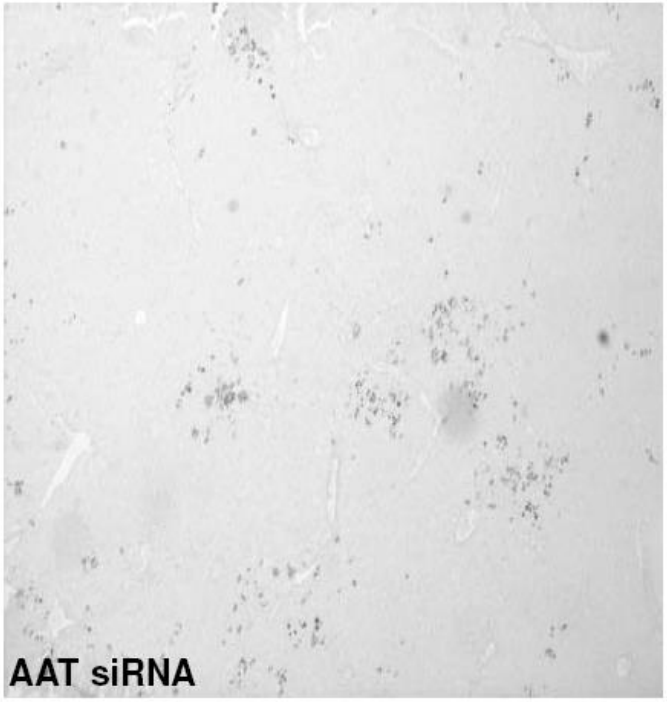


Figura 5C

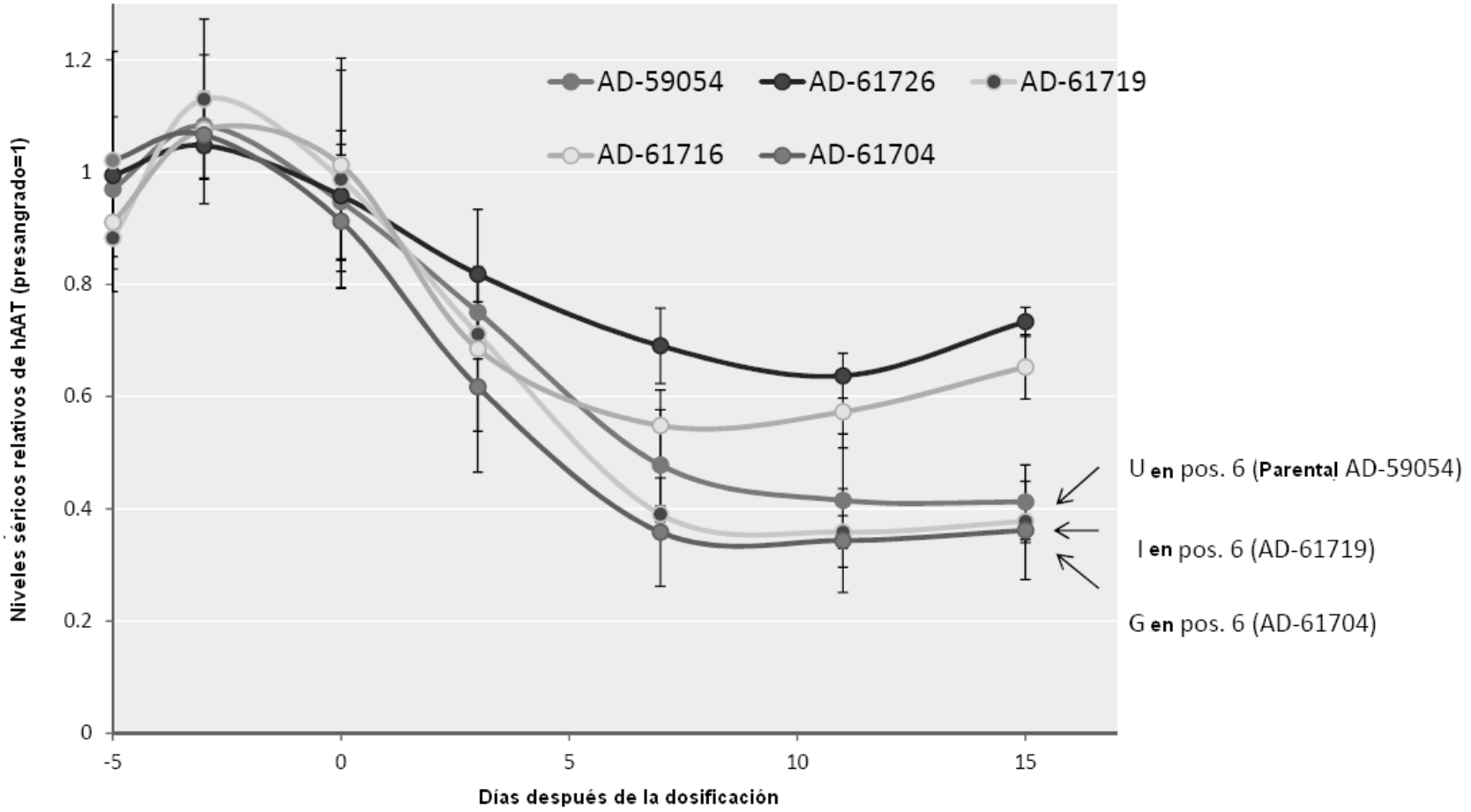

AD-59054
AD-61726
AD-61719
AD-61716
AD-61704
Niveles séricos relativos de hAAT (presangrado=1)
1.2
1
0.8
0.6
0.4
0.2
0
-5
0
5
10
15
Días después de la dosificación
U en pos. 6 (Parental AD-59054)
I en pos. 6 (AD-61719)
G en pos. 6 (AD-61704)

Figure 6

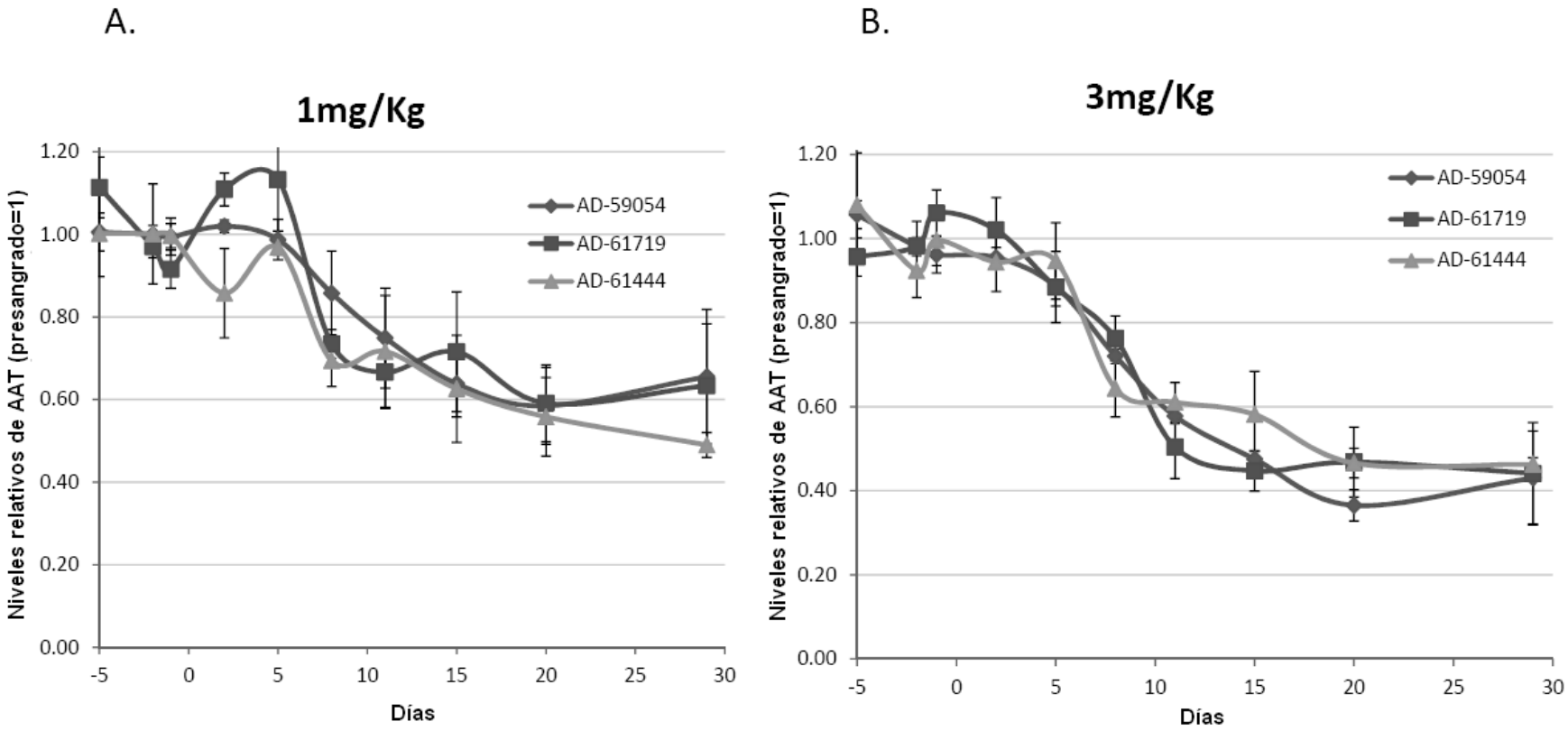

A.
1mg/Kg
Niveles relativos de AAT (presangrado=1)
1.20
1.00
0.80
0.60
0.40
0.20
0.00
-5
0
5
10
15
20
25
30
Días
AD-59054
AD-61719
AD-61444
B.
3mg/Kg
Niveles relativos de AAT (presangrado=1)
Días
AD-59054
AD-61719
AD-61444

Figura 7

Figura 8A

>gi|189163524|ref|NM_000295.4| Inhibidor de serpina peptidasa de Homo sapiens, clado A (alfa-1 antiproteinasa, antitripsina), miembro 1 (SERPINA1), variante de transcripto 1, ARNm

ACAATGACTCCTTTCGGTAAGTGCAGTGGAAGCTGTACACTGCCCAGGCAAAGCGTCCGGGCAGCGTAGG
CGGGCGACTCAGATCCCAGCCAGTGGACTTAGCCCCTGTTTGCTCCTCCGATAACTGGGGTGACCTTGGT
TAATATTCACCAGCAGCCTCCCCCGTTGCCCCTCTGGATCCACTGCTTAAATACGGACGAGGACAGGGCC
CTGTCTCCTCAGCTTCAGGCACCACCACTGACCTGGGACAGTGAATCGACAATGCCGTCTTCTGTCTCGT
GGGGCATCCTCCTGCTGGCAGGCCTGTGCTGCCTGGTCCCTGTCTCCCTGGCTGAGGATCCCCAGGGAGA
TGCTGCCCAGAAGACAGATACATCCCACCATGATCAGGATCACCCAACCTTCAACAAGATCACCCCCAAC
CTGGCTGAGTTCGCCTTCAGCCTATACCGCCAGCTGGCACACCAGTCCAACAGCACCAATATCTTCTTCT
CCCCAGTGAGCATCGCTACAGCCTTTGCAATGCTCTCCCTGGGGACCAAGGCTGACACTCACGATGAAAT
CCTGGAGGGCCTGAATTTCAACCTCACGGAGATTCCGGAGGCTCAGATCCATGAAGGCTTCCAGGAACTC
CTCCGTACCCTCAACCAGCCAGACAGCCAGCTCCAGCTGACCACCGGCAATGGCCTGTTCCTCAGCGAGG
GCCTGAAGCTAGTGGATAAGTTTTTGGAGGATGTTAAAAAGTTGTACCACTCAGAAGCCTTCACTGTCAA
CTTCGGGGACACCGAAGAGGCCAAGAAACAGATCAACGATTACGTGGAGAAGGGTACTCAAGGGAAAATT
GTGGATTTGGTCAAGGAGCTTGACAGAGACACAGTTTTTGCTCTGGTGAATTACATCTTCTTTAAAGGCA
AATGGGAGAGACCCTTTGAAGTCAAGGACACCGAGGAAGAGGACTTCCACGTGGACCAGGTGACCACCGT
GAAGGTGCCTATGATGAAGCGTTTAGGCATGTTTAACATCCAGCACTGTAAGAAGCTGTCCAGCTGGGTG
CTGCTGATGAAATACCTGGGCAATGCCACCGCCATCTTCTTCCTGCCTGATGAGGGGAAACTACAGCACC
TGGAAAATGAACTCACCCACGATATCATCACCAAGTTCCTGGAAAATGAAGACAGAAGGTCTGCCAGCTT
ACATTTACCCAAACTGTCCATTACTGGAACCTATGATCTGAAGAGCGTCCTGGGTCAACTGGGCATCACT
AAGGTCTTCAGCAATGGGGCTGACCTCTCCGGGGTCACAGAGGAGGCACCCCTGAAGCTCTCCAAGGCCG
TGCATAAGGCTGTGCTGACCATCGACGAGAAAGGGACTGAAGCTGCTGGGGCCATGTTTTTAGAGGCCAT
ACCCATGTCTATCCCCCCCGAGGTCAAGTTCAACAAACCCTTTGTCTTCTTAATGATTGAACAAAATACC
AAGTCTCCCCTCTTCATGGGAAAAGTGGTGAATCCCACCCAAAAATAACTGCCTCTCGCTCCTCAACCCC
TCCCCTCCATCCCTGGCCCCCTCCCTGGATGACATTAAAGAAGGGTTGAGCTGGTCCCTGCCTGCATGTG
ACTGTAAATCCCTCCCATGTTTTCTCTGAGTCTCCCTTTGCCTGCTGAGGCTGTATGTGGGCTCCAGGTA
ACAGTGCTGTCTTCGGGCCCCCTGAACTGTGTTCATGGAGCATCTGGCTGGGTAGGCACATGCTGGGCTT
GAATCCAGGGGGGACTGAATCCTCAGCTTACGGACCTGGGCCCATCTGTTTCTGGAGGGCTCCAGTCTTC
CTTGTCCTGTCTTGGAGTCCCCAAGAAGGAATCACAGGGGAGGAACCAGATACCAGCCATGACCCCAGGC
TCCACCAAGCATCTTCATGTCCCCCTGCTCATCCCCCACTCCCCCCCCACCCAGAGTTGCTCATCCTGCCA
GGGCTGGCTGTGCCCACCCCAAGGCTGCCCTCCTGGGGGCCCCAGAACTGCCTGATCGTGCCGTGGCCCA
GTTTTGTGGCATCTGCAGCAACACAAGAGAGAGGACAATGTCCTCCTCTTGACCCGCTGTCACCTAACCA
GACTCGGGCCCTGCACCTCTCAGGCACTTCTGGAAAATGACTGAGGCAGATTCTTCCTGAAGCCCATTCT
CCATGGGGCAACAAGGACACCTATTCTGTCCTTGTCCTTCCATCGCTGCCCCAGAAAGCCTCACATATCT
CCGTTTAGAATCAGGTCCCTTCTCCCCAGATGAAGAGGAGGGTCTCTGCTTTGTTTTCTCTATCTCCTCC
TCAGACTTGACCAGGCCCAGCAGGCCCCAGAAGACCATTACCCTATATCCCTTCTCCTCCCTAGTCACAT
GGCCATAGGCCTGCTGATGGCTCAGGAAGGCCATTGCAAGGACTCCTCAGCTATGGGAGAGGAAGCACAT
CACCCATTGACCCCCGCAACCCCTCCCTTTCCTCCTCTGAGTCCCGACTGGGGCCACATGCAGCCTGACT
TCTTTGTGCCTGTTGCTGTCCCTGCAGTCTTCAGAGGGCCACCGCAGCTCCAGTGCCACGGCAGGAGGCT
GTTCCTGAATAGCCCCTGTGGTAAGGGCCAGGAGAGTCCTTCCATCCTCCAAGGCCCTGCTAAAGGACAC
AGCAGCCAGGAAGTCCCCTGGGCCCCTAGCTGAAGGACAGCCTGCTCCCTCCGTCTCTACCAGGAATGGC
CTTGTCCTATGGAAGGCACTGCCCCATCCCAAACTAATCTAGGAATCACTGTCTAACCACTCACTGTCAT
GAATGTGTACTTAAAGGATGAGGTTGAGTCATACCAAATAGTGATTTCGATAGTTCAAAATGGTGAAATT
AGCAATTCTACATGATTCAGTCTAATCAATGGATACCGACTGTTTCCCACACAAGTCTCCTGTTCTCTTA
AGCTTACTCACTGACAGCCTTTCACTCTCCACAAATACATTAAAGATATGGCCATCACCAAGCCCCCTAG
GATGACACCAGACCTGAGAGTCTGAAGACCTGGATCCAAGTTCTGACTTTTCCCCCTGACAGCTGTGTGA
CCTTCGTGAAGTCGCCAAACCTCTCTGAGCCCCAGTCATTGCTAGTAAGACCTGCCTTTGAGTTGGTATG
ATGTTCAAGTTAGATAACAAAATGTTTATACCCATTAGAACAGAGAATAAATAGAACTACATTTCTTGCA

Figura 8B

>gi|189163525|ref|NM_001002235.2| Inhibidor de serpina peptidasa de Homo sapiens, clado A (alfa-1 antiproteinasa, antitripsina), miembro 1 (SERPINA1), variante de transcripto 3, ARNm

TGGGCAGGAACTGGGCACTGTGCCCAGGGCATGCACTGCCTCCACGCAGCAACCCTCAGAGTCCTGAGCT
GAACCAAGAAGGAGGAGGGGGTCGGGCCTCCGAGGAAGGCCTAGCCGCTGCTGCTGCCAGGAATTCCAGG
TTGGAGGGGCGGCAACCTCCTGCCAGCCTTCAGGCCACTCTCCTGTGCCTGCCAGAAGAGACAGAGCTTG
AGGAGAGCTTGAGGAGAGCAGGAAAGGACAATGCCGTCTTCTGTCTCGTGGGGCATCCTCCTGCTGGCAG
GCCTGTGCTGCCTGGTCCCTGTCTCCCTGGCTGAGGATCCCCAGGGAGATGCTGCCCAGAAGACAGATAC
ATCCCACCATGATCAGGATCACCCAACCTTCAACAAGATCACCCCCAACCTGGCTGAGTTCGCCTTCAGC
CTATACCGCCAGCTGGCACACCAGTCCAACAGCACCAATATCTTCTTCTCCCCAGTGAGCATCGCTACAG
CCTTTGCAATGCTCTCCCTGGGGACCAAGGCTGACACTCACGATGAAATCCTGGAGGGCCTGAATTTCAA
CCTCACGGAGATTCCGGAGGCTCAGATCCATGAAGGCTTCCAGGAACTCCTCCGTACCCTCAACCAGCCA
GACAGCCAGCTCCAGCTGACCACCGGCAATGGCCTGTTCCTCAGCGAGGGCCTGAAGCTAGTGGATAAGT
TTTTGGAGGATGTTAAAAAGTTGTACCACTCAGAAGCCTTCACTGTCAACTTCGGGGACACCGAAGAGGC
CAAGAAACAGATCAACGATTACGTGGAGAAGGGTACTCAAGGGAAAATTGTGGATTTGGTCAAGGAGCTT
GACAGAGACACAGTTTTTGCTCTGGTGAATTACATCTTCTTTAAAGGCAAATGGGAGAGACCCTTTGAAG
TCAAGGACACCGAGGAAGAGGACTTCCACGTGGACCAGGTGACCACCGTGAAGGTGCCTATGATGAAGCG
TTTAGGCATGTTTAACATCCAGCACTGTAAGAAGCTGTCCAGCTGGGTGCTGCTGATGAAATACCTGGGC
AATGCCACCGCCATCTTCTTCCTGCCTGATGAGGGGAAACTACAGCACCTGGAAAATGAACTCACCCACG
ATATCATCACCAAGTTCCTGGAAAATGAAGACAGAAGGTCTGCCAGCTTACATTTACCCAAACTGTCCAT
TACTGGAACCTATGATCTGAAGAGCGTCCTGGGTCAACTGGGCATCACTAAGGTCTTCAGCAATGGGGCT
GACCTCTCCGGGGTCACAGAGGAGGCACCCCTGAAGCTCTCCAAGGCCGTGCATAAGGCTGTGCTGACCA
TCGACGAGAAAGGGACTGAAGCTGCTGGGGCCATGTTTTTAGAGGCCATACCCATGTCTATCCCCCCGA
GGTCAAGTTCAACAAACCCTTTGTCTTCTTAATGATTGAACAAAATACCAAGTCTCCCCTCTTCATGGGA
AAAGTGGTGAATCCCACCCAAAAATAACTGCCTCTCGCTCCTCAACCCCTCCCCTCCATCCCTGGCCCCC
TCCCTGGATGACATTAAAGAAGGGTTGAGCTGGTCCCTGCCTGCATGTGACTGTAAATCCCTCCCATGTT
TTCTCTGAGTCTCCCTTTGCCTGCTGAGGCTGTATGTGGGCTCCAGGTAACAGTGCTGTCTTCGGGCCCC
CTGAACTGTGTTCATGGAGCATCTGGCTGGGTAGGCACATGCTGGGCTTGAATCCAGGGGGGACTGAATC
CTCAGCTTACGGACCTGGGCCCATCTGTTTCTGGAGGGCTCCAGTCTTCCTTGTCCTGTCTTGGAGTCCC
CAAGAAGGAATCACAGGGGAGGAACCAGATACCAGCCATGACCCCAGGCTCCACCAAGCATCTTCATGTC
CCCCTGCTCATCCCCCACTCCCCCCCACCCAGAGTTGCTCATCCTGCCAGGGCTGGCTGTGCCCACCCCA
AGGCTGCCCTCCTGGGGGCCCCAGAACTGCCTGATCGTGCCGTGGCCCAGTTTTGTGGCATCTGCAGCAA
CACAAGAGAGAGGACAATGTCCTCCTCTTGACCCGCTGTCACCTAACCAGACTCGGGCCCTGCACCTCTC
AGGCACTTCTGGAAAATGACTGAGGCAGATTCTTCCTGAAGCCCATTCTCCATGGGGCAACAAGGACACC
TATTCTGTCCTTGTCCTTCCATCGCTGCCCCAGAAAGCCTCACATATCTCCGTTTAGAATCAGGTCCCTT
CTCCCCAGATGAAGAGGAGGGTCTCTGCTTTGTTTTCTCTATCTCCTCCTCAGACTTGACCAGGCCCAGC
AGGCCCCAGAAGACCATTACCCTATATCCCTTCTCCTCCCTAGTCACATGGCCATAGGCCTGCTGATGGC
TCAGGAAGGCCATTGCAAGGACTCCTCAGCTATGGGAGAGGAAGCACATCACCCATTGACCCCCGCAACC
CCTCCCTTTCCTCCTCTGAGTCCCGACTGGGGCCACATGCAGCCTGACTTCTTTGTGCCTGTTGCTGTCC
CTGCAGTCTTCAGAGGGCCACCGCAGCTCCAGTGCCACGGCAGGAGGCTGTTCCTGAATAGCCCCTGTGG
TAAGGGCCAGGAGAGTCCTTCCATCCTCCAAGGCCCTGCTAAAGGACACAGCAGCCAGGAAGTCCCCTGG
GCCCCTAGCTGAAGGACAGCCTGCTCCCTCCGTCTCTACCAGGAATGGCCTTGTCCTATGGAAGGCACTG
CCCCATCCCAAACTAATCTAGGAATCACTGTCTAACCACTCACTGTCATGAATGTGTACTTAAAGGATGA
GGTTGAGTCATACCAAATAGTGATTTCGATAGTTCAAAATGGTGAAATTAGCAATTCTACATGATTCAGT
CTAATCAATGGATACCGACTGTTTCCCACACAAGTCTCCTGTTCTCTTAAGCTTACTCACTGACAGCCTT
TCACTCTCCACAAATACATTAAAGATATGGCCATCACCAAGCCCCCTAGGATGACACCAGACCTGAGAGT
CTGAAGACCTGGATCCAAGTTCTGACTTTTCCCCCTGACAGCTGTGTGACCTTCGTGAAGTCGCCAAACC
TCTCTGAGCCCCAGTCATTGCTAGTAAGACCTGCCTTTGAGTTGGTATGATGTTCAAGTTAGATAACAAA
ATGTTTATACCCATTAGAACAGAGAATAAATAGAACTACATTTCTTGCA

SEQ ID NO:3
>gi|189163526|ref|NM_001002236.2| Inhibidor de serpina peptidasa de Homo sapiens, clado A (alfa-1 antiproteinasa, antitripsina), miembro 1 (SERPINA1), variante de transcripto 2, ARNm

TGGGCAGGAACTGGGCACTGTGCCCAGGGCATGCACTGCCTCCACGCAGCAACCCTCAGAGTCCTGAGCT
GAACCAAGAAGGAGGAGGGGGTCGGGCCTCCGAGGAAGGCCTAGCCGCTGCTGCTGCCAGGAATTCCAGG
TTGGAGGGGCGGCAACCTCCTGCCAGCCTTCAGGCCACTCTCCTGTGCCTGCCAGAAGAGACAGAGCTTG
AGGAGAGCTTGAGGAGAGCAGGAAAGGGCGGCAGTAAGTCTTCAGCATCAGGCATTTTGGGGTGACTCAG
TAAATGGTAGATCTTGCTACCAGTGGAACAGCCACTAAGGATTCTGCAGTGAGAGCAGAGGGCCAGCTAA
GTGGTACTCTCCCAGAGACTGTCTGACTCACGCCACCCCCTCCACCTTGGACACAGGACGCTGTGGTTTC
TGAGCCAGGTACAATGACTCCTTTCGCAGCCTCCCCCGTTGCCCCTCTGGATCCACTGCTTAAATACGGA
CGAGGACAGGGCCCTGTCTCCTCAGCTTCAGGCACCACCACTGACCTGGGACAGTGAATCGACAATGCCG
TCTTCTGTCTCGTGGGGCATCCTCCTGCTGGCAGGCCTGTGCTGCCTGGTCCCTGTCTCCCTGGCTGAGG
ATCCCCAGGGAGATGCTGCCCAGAAGACAGATACATCCCACCATGATCAGGATCACCCAACCTTCAACAA
GATCACCCCCAACCTGGCTGAGTTCGCCTTCAGCCTATACCGCCAGCTGGCACACCAGTCCAACAGCACC
AATATCTTCTTCTCCCCAGTGAGCATCGCTACAGCCTTTGCAATGCTCTCCCTGGGGACCAAGGCTGACA
CTCACGATGAAATCCTGGAGGGCCTGAATTTCAACCTCACGGAGATTCCGGAGGCTCAGATCCATGAAGG
CTTCCAGGAACTCCTCCGTACCCTCAACCAGCCAGACAGCCAGCTCCAGCTGACCACCGGCAATGGCCTG
TTCCTCAGCGAGGGCCTGAAGCTAGTGGATAAGTTTTTGGAGGATGTTAAAAAGTTGTACCACTCAGAAG
CCTTCACTGTCAACTTCGGGGACACCGAAGAGGCCAAGAAACAGATCAACGATTACGTGGAGAAGGGTAC
TCAAGGGAAAATTGTGGATTTGGTCAAGGAGCTTGACAGAGACACAGTTTTTGCTCTGGTGAATTACATC
TTCTTTAAAGGCAAATGGGAGAGACCCTTTGAAGTCAAGGACACCGAGGAAGAGGACTTCCACGTGGACC
AGGTGACCACCGTGAAGGTGCCTATGATGAAGCGTTTAGGCATGTTTAACATCCAGCACTGTAAGAAGCT
GTCCAGCTGGGTGCTGCTGATGAAATACCTGGGCAATGCCACCGCCATCTTCTTCCTGCCTGATGAGGGG
AAACTACAGCACCTGGAAAATGAACTCACCCACGATATCATCACCAAGTTCCTGGAAAATGAAGACAGAA
GGTCTGCCAGCTTACATTTACCCAAACTGTCCATTACTGGAACCTATGATCTGAAGAGCGTCCTGGGTCA
ACTGGGCATCACTAAGGTCTTCAGCAATGGGGCTGACCTCTCCGGGGTCACAGAGGAGGCACCCCTGAAG
CTCTCCAAGGCCGTGCATAAGGCTGTGCTGACCATCGACGAGAAAGGGACTGAAGCTGCTGGGGCCATGT
TTTTAGAGGCCATACCCATGTCTATCCCCCCCGAGGTCAAGTTCAACAAACCCTTTGTCTTCTTAATGAT
TGAACAAAATACCAAGTCTCCCCTCTTCATGGGAAAAGTGGTGAATCCCACCCAAAAATAACTGCCTCTC
GCTCCTCAACCCCTCCCCTCCATCCCTGGCCCCCTCCCTGGATGACATTAAAGAAGGGTTGAGCTGGTCC
CTGCCTGCATGTGACTGTAAATCCCTCCCATGTTTTCTCTGAGTCTCCCTTTGCCTGCTGAGGCTGTATG
TGGGCTCCAGGTAACAGTGCTGTCTTCGGGCCCCCTGAACTGTGTTCATGGAGCATCTGGCTGGGTAGGC
ACATGCTGGGCTTGAATCCAGGGGGGACTGAATCCTCAGCTTACGGACCTGGGCCCATCTGTTTCTGGAG
GGCTCCAGTCTTCCTTGTCCTGTCTTGGAGTCCCCAAGAAGGAATCACAGGGGAGGAACCAGATACCAGC
CATGACCCCAGGCTCCACCAAGCATCTTCATGTCCCCCTGCTCATCCCCCACTCCCCCCCACCCAGAGTT
GCTCATCCTGCCAGGGCTGGCTGTGCCCACCCCAAGGCTGCCCTCCTGGGGGCCCCAGAACTGCCTGATC
GTGCCGTGGCCCAGTTTTGTGGCATCTGCAGCAACACAAGAGAGAGGACAATGTCCTCCTCTTGACCCGC
TGTCACCTAACCAGACTCGGGCCCTGCACCTCTCAGGCACTTCTGGAAAATGACTGAGGCAGATTCTTCC
TGAAGCCCATTCTCCATGGGGCAACAAGGACACCTATTCTGTCCTTGTCCTTCCATCGCTGCCCCAGAAA
GCCTCACATATCTCCGTTTAGAATCAGGTCCCTTCTCCCCAGATGAAGAGGAGGGTCTCTGCTTTGTTTT
CTCTATCTCCTCCTCAGACTTGACCAGGCCCAGCAGGCCCCAGAAGACCATTACCCTATATCCCTTCTCC
TCCCTAGTCACATGGCCATAGGCCTGCTGATGGCTCAGGAAGGCCATTGCAAGGACTCCTCAGCTATGGG
AGAGGAAGCACATCACCCATTGACCCCCGCAACCCCTCCCTTTCCTCCTCTGAGTCCCGACTGGGGCCAC
ATGCAGCCTGACTTCTTTGTGCCTGTTGCTGTCCCTGCAGTCTTCAGAGGGCCACCGCAGCTCCAGTGCC
ACGGCAGGAGGCTGTTCCTGAATAGCCCCTGTGGTAAGGGCCAGGAGAGTCCTTCCATCCTCCAAGGCCC
TGCTAAAGGACACAGCAGCCAGGAAGTCCCCTGGGCCCCTAGCTGAAGGACAGCCTGCTCCCTCCGTCTC
TACCAGGAATGGCCTTGTCCTATGGAAGGCACTGCCCCATCCCAAACTAATCTAGGAATCACTGTCTAAC
CACTCACTGTCATGAATGTGTACTTAAAGGATGAGGTTGAGTCATACCAAATAGTGATTTCGATAGTTCA
AAATGGTGAAATTAGCAATTCTACATGATTCAGTCTAATCAATGGATACCGACTGTTTCCCACACAAGTC
TCCTGTTCTCTTAAGCTTACTCACTGACAGCCTTTCACTCTCCACAAATACATTAAAGATATGGCCATCA

CCAAGCCCCCTAGGATGACACCAGACCTGAGAGTCTGAAGACCTGGATCCAAGTTCTGACTTTTCCCCCT
GACAGCTGTGTGACCTTCGTGAAGTCGCCAAACCTCTCTGAGCCCCAGTCATTGCTAGTAAGACCTGCCT
TTGAGTTGGTATGATGTTCAAGTTAGATAACAAAATGTTTATACCCATTAGAACAGAGAATAAATAGAAC
TACATTTCTTGCA

Figura 8C

SEQ ID NO:4
>gi|189163527|ref|NM_001127700.1| Inhibidor de serpina peptidasa de Homo sapiens, clado A (alfa-1 antiproteinasa, antitripsina), miembro 1 (SERPINA1), variante de transcripto 4, ARNm

TGGGCAGGAACTGGGCACTGTGCCCAGGGCATGCACTGCCTCCACGCAGCAACCCTCAGAGTCCTGAGCT
GAACCAAGAAGGAGGAGGGGGTCGGGCCTCCGAGGAAGGCCTAGCCGCTGCTGCTGCCAGGAATTCCAGG
TTGGAGGGGCGGCAACCTCCTGCCAGCCTTCAGGCCACTCTCCTGTGCCTGCCAGAAGAGACAGAGCTTG
AGGAGAGCTTGAGGAGAGCAGGAAAGGTGGGACATTGCTGCTGCTGCTCACTCAGTTCCACAGGACAATG
CCGTCTTCTGTCTCGTGGGGCATCCTCCTGCTGGCAGGCCTGTGCTGCCTGGTCCCTGTCTCCCTGGCTG
AGGATCCCCAGGGAGATGCTGCCCAGAAGACAGATACATCCCACCATGATCAGGATCACCCAACCTTCAA
CAAGATCACCCCCAACCTGGCTGAGTTCGCCTTCAGCCTATACCGCCAGCTGGCACACCAGTCCAACAGC
ACCAATATCTTCTTCTCCCCAGTGAGCATCGCTACAGCCTTTGCAATGCTCTCCCTGGGGACCAAGGCTG
ACACTCACGATGAAATCCTGGAGGGCCTGAATTTCAACCTCACGGAGATTCCGGAGGCTCAGATCCATGA
AGGCTTCCAGGAACTCCTCCGTACCCTCAACCAGCCAGACAGCCAGCTCCAGCTGACCACCGGCAATGGC
CTGTTCCTCAGCGAGGGCCTGAAGCTAGTGGATAAGTTTTTGGAGGATGTTAAAAAGTTGTACCACTCAG
AAGCCTTCACTGTCAACTTCGGGGACACCGAAGAGGCCAAGAAACAGATCAACGATTACGTGGAGAAGGG
TACTCAAGGGAAAATTGTGGATTTGGTCAAGGAGCTTGACAGAGACACAGTTTTTGCTCTGGTGAATTAC
ATCTTCTTTAAAGGCAAATGGGAGAGACCCTTTGAAGTCAAGGACACCGAGGAAGAGGACTTCCACGTGG
ACCAGGTGACCACCGTGAAGGTGCCTATGATGAAGCGTTTAGGCATGTTTAACATCCAGCACTGTAAGAA
GCTGTCCAGCTGGGTGCTGCTGATGAAATACCTGGGCAATGCCACCGCCATCTTCTTCCTGCCTGATGAG
GGGAAACTACAGCACCTGGAAAATGAACTCACCCACGATATCATCACCAAGTTCCTGGAAAATGAAGACA
GAAGGTCTGCCAGCTTACATTTACCCAAACTGTCCATTACTGGAACCTATGATCTGAAGAGCGTCCTGGG
TCAACTGGGCATCACTAAGGTCTTCAGCAATGGGGCTGACCTCTCCGGGGTCACAGAGGAGGCACCCCTG
AAGCTCTCCAAGGCCGTGCATAAGGCTGTGCTGACCATCGACGAGAAAGGGACTGAAGCTGCTGGGGCCA
TGTTTTTAGAGGCCATACCCATGTCTATCCCCCCCGAGGTCAAGTTCAACAAACCCTTTGTCTTCTTAAT
GATTGAACAAAATACCAAGTCTCCCCTCTTCATGGGAAAAGTGGTGAATCCCACCCAAAAATAACTGCCT
CTCGCTCCTCAACCCCTCCCCTCCATCCCTGGCCCCCTCCCTGGATGACATTAAAGAAGGGTTGAGCTGG
TCCCTGCCTGCATGTGACTGTAAATCCCTCCCATGTTTTCTCTGAGTCTCCCTTTGCCTGCTGAGGCTGT
ATGTGGGCTCCAGGTAACAGTGCTGTCTTCGGGCCCCCTGAACTGTGTTCATGGAGCATCTGGCTGGGTA
GGCACATGCTGGGCTTGAATCCAGGGGGGACTGAATCCTCAGCTTACGGACCTGGGCCCATCTGTTTCTG
GAGGGCTCCAGTCTTCCTTGTCCTGTCTTGGAGTCCCCAAGAAGGAATCACAGGGGAGGAACCAGATACC
AGCCATGACCCCAGGCTCCACCAAGCATCTTCATGTCCCCCTGCTCATCCCCCACTCCCCCCCACCCAGA
GTTGCTCATCCTGCCAGGGCTGGCTGTGCCCACCCCAAGGCTGCCCTCCTGGGGGCCCCAGAACTGCCTG
ATCGTGCCGTGGCCCAGTTTTGTGGCATCTGCAGCAACACAAGAGAGAGGACAATGTCCTCCTCTTGACC
CGCTGTCACCTAACCAGACTCGGGCCCTGCACCTCTCAGGCACTTCTGGAAAATGACTGAGGCAGATTCT
TCCTGAAGCCCATTCTCCATGGGGCAACAAGGACACCTATTCTGTCCTTGTCCTTCCATCGCTGCCCCAG
AAAGCCTCACATATCTCCGTTTAGAATCAGGTCCCTTCTCCCCAGATGAAGAGGAGGGTCTCTGCTTTGT
TTTCTCTATCTCCTCCTCAGACTTGACCAGGCCCAGCAGGCCCCAGAAGACCATTACCCTATATCCCTTC
TCCTCCCTAGTCACATGGCCATAGGCCTGCTGATGGCTCAGGAAGGCCATTGCAAGGACTCCTCAGCTAT
GGGAGAGGAAGCACATCACCCATTGACCCCCGCAACCCCTCCCTTTCCTCCTCTGAGTCCCGACTGGGGC
CACATGCAGCCTGACTTCTTTGTGCCTGTTGCTGTCCCTGCAGTCTTCAGAGGGCCACCGCAGCTCCAGT
GCCACGGCAGGAGGCTGTTCCTGAATAGCCCCTGTGGTAAGGGCCAGGAGAGTCCTTCCATCCTCCAAGG
CCCTGCTAAAGGACACAGCAGCCAGGAAGTCCCCTGGGCCCCTAGCTGAAGGACAGCCTGCTCCCTCCGT

CTCTACCAGGAATGGCCTTGTCCTATGGAAGGCACTGCCCCATCCCAAACTAATCTAGGAATCACTGTCT
AACCACTCACTGTCATGAATGTGTACTTAAAGGATGAGGTTGAGTCATACCAAATAGTGATTTCGATAGT
TCAAAATGGTGAAATTAGCAATTCTACATGATTCAGTCTAATCAATGGATACCGACTGTTTCCCACACAA
GTCTCCTGTTCTCTTAAGCTTACTCACTGACAGCCTTTCACTCTCCACAAATACATTAAAGATATGGCCA
TCACCAAGCCCCCTAGGATGACACCAGACCTGAGAGTCTGAAGACCTGGATCCAAGTTCTGACTTTTCCC
CCTGACAGCTGTGTGACCTTCGTGAAGTCGCCAAACCTCTCTGAGCCCCAGTCATTGCTAGTAAGACCTG
CCTTTGAGTTGGTATGATGTTCAAGTTAGATAACAAAATGTTTATACCCATTAGAACAGAGAATAAATAG
AACTACATTTCTTGCA

Figura 8D

SEQ ID NO:5
>gi|189163529|ref|NM_001127701.1| Inhibidor de serpina peptidasa de Homo sapiens, clado A (alfa-1 antiproteinasa, antitripsina), miembro 1 (SERPINA1), variante de transcripto 5, ARNm
TGGGCAGGAACTGGGCACTGTGCCCAGGGCATGCACTGCCTCCACGCAGCAACCCTCAGAGTCCTGAGCT
GAACCAAGAAGGAGGAGGGGGTCGGGCCTCCGAGGAAGGCCTAGCCGCTGCTGCTGCCAGGAATTCCAGG
TTGGAGGGGCGGCAACCTCCTGCCAGCCTTCAGGCCACTCTCCTGTGCCTGCCAGAAGAGACAGAGCTTG
AGGAGAGCTTGAGGAGAGCAGGAAAGGTGGGACATTGCTGCTGCTGCTCACTCAGTTCCACAGGGCGGCA
GTAAGTCTTCAGCATCAGGCATTTTGGGGTGACTCAGTAAATGGTAGATCTTGCTACCAGTGGAACAGCC
ACTAAGGATTCTGCAGTGAGAGCAGAGGGCCAGCTAAGTGGTACTCTCCCAGAGACTGTCTGACTCACGC
CACCCCCTCCACCTTGGACACAGGACGCTGTGGTTTCTGAGCCAGCAGCCTCCCCCGTTGCCCCTCTGGA
TCCACTGCTTAAATACGGACGAGGACAGGGCCCTGTCTCCTCAGCTTCAGGCACCACCACTGACCTGGGA
CAGTGAATCGACAATGCCGTCTTCTGTCTCGTGGGGCATCCTCCTGCTGGCAGGCCTGTGCTGCCTGGTC
CCTGTCTCCCTGGCTGAGGATCCCCAGGGAGATGCTGCCCAGAAGACAGATACATCCCACCATGATCAGG
ATCACCCAACCTTCAACAAGATCACCCCCAACCTGGCTGAGTTCGCCTTCAGCCTATACCGCCAGCTGGC
ACACCAGTCCAACAGCACCAATATCTTCTTCTCCCCAGTGAGCATCGCTACAGCCTTTGCAATGCTCTCC
CTGGGGACCAAGGCTGACACTCACGATGAAATCCTGGAGGGCCTGAATTTCAACCTCACGGAGATTCCGG
AGGCTCAGATCCATGAAGGCTTCCAGGAACTCCTCCGTACCCTCAACCAGCCAGACAGCCAGCTCCAGCT
GACCACCGGCAATGGCCTGTTCCTCAGCGAGGGCCTGAAGCTAGTGGATAAGTTTTTGGAGGATGTTAAA
AAGTTGTACCACTCAGAAGCCTTCACTGTCAACTTCGGGGACACCGAAGAGGCCAAGAAACAGATCAACG
ATTACGTGGAGAAGGGTACTCAAGGGAAAATTGTGGATTTGGTCAAGGAGCTTGACAGAGACACAGTTTT
TGCTCTGGTGAATTACATCTTCTTTAAAGGCAAATGGGAGAGACCCTTTGAAGTCAAGGACACCGAGGAA
GAGGACTTCCACGTGGACCAGGTGACCACCGTGAAGGTGCCTATGATGAAGCGTTTAGGCATGTTTAACA
TCCAGCACTGTAAGAAGCTGTCCAGCTGGGTGCTGCTGATGAAATACCTGGGCAATGCCACCGCCATCTT
CTTCCTGCCTGATGAGGGGAAACTACAGCACCTGGAAAATGAACTCACCCACGATATCATCACCAAGTTC
CTGGAAAATGAAGACAGAAGGTCTGCCAGCTTACATTTACCCAAACTGTCCATTACTGGAACCTATGATC
TGAAGAGCGTCCTGGGTCAACTGGGCATCACTAAGGTCTTCAGCAATGGGGCTGACCTCTCCGGGGTCAC
AGAGGAGGCACCCCTGAAGCTCTCCAAGGCCGTGCATAAGGCTGTGCTGACCATCGACGAGAAAGGGACT
GAAGCTGCTGGGGCCATGTTTTTAGAGGCCATACCCATGTCTATCCCCCCCGAGGTCAAGTTCAACAAAC
CCTTTGTCTTCTTAATGATTGAACAAAATACCAAGTCTCCCCTCTTCATGGGAAAAGTGGTGAATCCCAC
CCAAAAATAACTGCCTCTCGCTCCTCAACCCCTCCCCTCCATCCCTGGCCCCCTCCCTGGATGACATTAA
AGAAGGGTTGAGCTGGTCCCTGCCTGCATGTGACTGTAAATCCCTCCCATGTTTTCTCTGAGTCTCCCTT
TGCCTGCTGAGGCTGTATGTGGGCTCCAGGTAACAGTGCTGTCTTCGGGCCCCCTGAACTGTGTTCATGG
AGCATCTGGCTGGGTAGGCACATGCTGGGCTTGAATCCAGGGGGGACTGAATCCTCAGCTTACGGACCTG
GGCCCATCTGTTTCTGGAGGGCTCCAGTCTTCCTTGTCCTGTCTTGGAGTCCCCAAGAAGGAATCACAGG

GGAGGAACCAGATACCAGCCATGACCCCAGGCTCCACCAAGCATCTTCATGTCCCCCTGCTCATCCCCCA
CTCCCCCCCCACCCAGAGTTGCTCATCCTGCCAGGGCTGGCTGTGCCCACCCCAAGGCTGCCCTCCTGGGG
GCCCCAGAACTGCCTGATCGTGCCGTGGCCCAGTTTTGTGGCATCTGCAGCAACACAAGAGAGAGGACAA
TGTCCTCCTCTTGACCCGCTGTCACCTAACCAGACTCGGGCCCTGCACCTCTCAGGCACTTCTGGAAAAT
GACTGAGGCAGATTCTTCCTGAAGCCCATTCTCCATGGGGCAACAAGGACACCTATTCTGTCCTTGTCCT
TCCATCGCTGCCCCAGAAAGCCTCACATATCTCCGTTTAGAATCAGGTCCCTTCTCCCCAGATGAAGAGG
AGGGTCTCTGCTTTGTTTTCTCTATCTCCTCCTCAGACTTGACCAGGCCCAGCAGGCCCCAGAAGACCAT
TACCCTATATCCCTTCTCCTCCCTAGTCACATGGCCATAGGCCTGCTGATGGCTCAGGAAGGCCATTGCA
AGGACTCCTCAGCTATGGGAGAGGAAGCACATCACCCATTGACCCCCGCAACCCCTCCCTTTCCTCCTCT
GAGTCCCGACTGGGGCCACATGCAGCCTGACTTCTTTGTGCCTGTTGCTGTCCCTGCAGTCTTCAGAGGG
CCACCGCAGCTCCAGTGCCACGGCAGGAGGCTGTTCCTGAATAGCCCCTGTGGTAAGGGCCAGGAGAGTC
CTTCCATCCTCCAAGGCCCTGCTAAAGGACACAGCAGCCAGGAAGTCCCCTGGGCCCCTAGCTGAAGGAC
AGCCTGCTCCCTCCGTCTCTACCAGGAATGGCCTTGTCCTATGGAAGGCACTGCCCCATCCCAAACTAAT
CTAGGAATCACTGTCTAACCACTCACTGTCATGAATGTGTACTTAAAGGATGAGGTTGAGTCATACCAAA
TAGTGATTTCGATAGTTCAAAATGGTGAAATTAGCAATTCTACATGATTCAGTCTAATCAATGGATACCG
ACTGTTTCCCACACAAGTCTCCTGTTCTCTTAAGCTTACTCACTGACAGCCTTTCACTCTCCACAAATAC
ATTAAAGATATGGCCATCACCAAGCCCCCTAGGATGACACCAGACCTGAGAGTCTGAAGACCTGGATCCA
AGTTCTGACTTTTCCCCCTGACAGCTGTGTGACCTTCGTGAAGTCGCCAAACCTCTCTGAGCCCCAGTCA
TTGCTAGTAAGACCTGCCTTTGAGTTGGTATGATGTTCAAGTTAGATAACAAAATGTTTATACCCATTAG
AACAGAGAATAAATAGAACTACATTTCTTGCA

Figura 8E

SEQ ID NO:6
>gi|189163531|ref|NM_001127702.1| Inhibidor de serpina peptidasa de Homo sapiens, clado A (alfa-1 antiproteinasa, antitripsina), miembro 1 (SERPINA1), variante de transcripto 6, ARNm

TGGGCAGGAACTGGGCACTGTGCCCAGGGCATGCACTGCCTCCACGCAGCAACCCTCAGAGTCCTGAGCT
GAACCAAGAAGGAGGAGGGGGTCGGGCCTCCGAGGAAGGCCTAGCCGCTGCTGCTGCCAGGAATTCCAGG
TTGGAGGGGCGGCAACCTCCTGCCAGCCTTCAGGCCACTCTCCTGTGCCTGCCAGAAGAGACAGAGCTTG
AGGAGAGCTTGAGGAGAGCAGGAAAGGTGGGACATTGCTGCTGCTGCTCACTCAGTTCCACAGCAGCCTC
CCCCGTTGCCCCTCTGGATCCACTGCTTAAATACGGACGAGGACAGGGCCCTGTCTCCTCAGCTTCAGGC
ACCACCACTGACCTGGGACAGTGAATCGACAATGCCGTCTTCTGTCTCGTGGGGCATCCTCCTGCTGGCA
GGCCTGTGCTGCCTGGTCCCTGTCTCCCTGGCTGAGGATCCCCAGGGAGATGCTGCCCAGAAGACAGATA
CATCCCACCATGATCAGGATCACCCAACCTTCAACAAGATCACCCCCAACCTGGCTGAGTTCGCCTTCAG
CCTATACCGCCAGCTGGCACACCAGTCCAACAGCACCAATATCTTCTTCTCCCCAGTGAGCATCGCTACA
GCCTTTGCAATGCTCTCCCTGGGGACCAAGGCTGACACTCACGATGAAATCCTGGAGGGCCTGAATTTCA
ACCTCACGGAGATTCCGGAGGCTCAGATCCATGAAGGCTTCCAGGAACTCCTCCGTACCCTCAACCAGCC
AGACAGCCAGCTCCAGCTGACCACCGGCAATGGCCTGTTCCTCAGCGAGGGCCTGAAGCTAGTGGATAAG
TTTTTGGAGGATGTTAAAAAGTTGTACCACTCAGAAGCCTTCACTGTCAACTTCGGGGACACCGAAGAGG
CCAAGAAACAGATCAACGATTACGTGGAGAAGGGTACTCAAGGGAAAATTGTGGATTTGGTCAAGGAGCT
TGACAGAGACACAGTTTTTGCTCTGGTGAATTACATCTTCTTTAAAGGCAAATGGGAGAGACCCTTTGAA
GTCAAGGACACCGAGGAAGAGGACTTCCACGTGGACCAGGTGACCACCGTGAAGGTGCCTATGATGAAGC
GTTTAGGCATGTTTAACATCCAGCACTGTAAGAAGCTGTCCAGCTGGGTGCTGCTGATGAAATACCTGGG
CAATGCCACCGCCATCTTCTTCCTGCCTGATGAGGGGAAACTACAGCACCTGGAAAATGAACTCACCCAC
GATATCATCACCAAGTTCCTGGAAAATGAAGACAGAAGGTCTGCCAGCTTACATTTACCCAAACTGTCCA
TTACTGGAACCTATGATCTGAAGAGCGTCCTGGGTCAACTGGGCATCACTAAGGTCTTCAGCAATGGGGC
TGACCTCTCCGGGGTCACAGAGGAGGCACCCCTGAAGCTCTCCAAGGCCGTGCATAAGGCTGTGCTGACC
ATCGACGAGAAAGGGACTGAAGCTGCTGGGGCCATGTTTTTAGAGGCCATACCCATGTCTATCCCCCCCG
AGGTCAAGTTCAACAAACCCTTTGTCTTCTTAATGATTGAACAAAATACCAAGTCTCCCCTCTTCATGGG

AAAAGTGGTGAATCCCACCCAAAAATAACTGCCTCTCGCTCCTCAACCCCTCCCCTCCATCCCTGGCCCC
CTCCCTGGATGACATTAAAGAAGGGTTGAGCTGGTCCCTGCCTGCATGTGACTGTAAATCCCTCCCATGT
TTTCTCTGAGTCTCCCTTTGCCTGCTGAGGCTGTATGTGGGCTCCAGGTAACAGTGCTGTCTTCGGGCCC
CCTGAACTGTGTTCATGGAGCATCTGGCTGGGTAGGCACATGCTGGGCTTGAATCCAGGGGGGACTGAAT
CCTCAGCTTACGGACCTGGGCCCATCTGTTTCTGGAGGGCTCCAGTCTTCCTTGTCCTGTCTTGGAGTCC
CCAAGAAGGAATCACAGGGGAGGAACCAGATACCAGCCATGACCCCAGGCTCCACCAAGCATCTTCATGT
CCCCCTGCTCATCCCCCACTCCCCCCCACCCAGAGTTGCTCATCCTGCCAGGGCTGGCTGTGCCCACCCC
AAGGCTGCCCTCCTGGGGGCCCCAGAACTGCCTGATCGTGCCGTGGCCCAGTTTTGTGGCATCTGCAGCA
ACACAAGAGAGAGGACAATGTCCTCCTCTTGACCCGCTGTCACCTAACCAGACTCGGGCCCTGCACCTCT
CAGGCACTTCTGGAAAATGACTGAGGCAGATTCTTCCTGAAGCCCATTCTCCATGGGGCAACAAGGACAC
CTATTCTGTCCTTGTCCTTCCATCGCTGCCCCAGAAAGCCTCACATATCTCCGTTTAGAATCAGGTCCCT
TCTCCCCAGATGAAGAGGAGGGTCTCTGCTTTGTTTTCTCTATCTCCTCCTCAGACTTGACCAGGCCCAG
CAGGCCCCAGAAGACCATTACCCTATATCCCTTCTCCTCCCTAGTCACATGGCCATAGGCCTGCTGATGG
CTCAGGAAGGCCATTGCAAGGACTCCTCAGCTATGGGAGAGGAAGCACATCACCCATTGACCCCCGCAAC
CCCTCCCTTTCCTCCTCTGAGTCCCGACTGGGGCCACATGCAGCCTGACTTCTTTGTGCCTGTTGCTGTC
CCTGCAGTCTTCAGAGGGCCACCGCAGCTCCAGTGCCACGGCAGGAGGCTGTTCCTGAATAGCCCCTGTG
GTAAGGGCCAGGAGAGTCCTTCCATCCTCCAAGGCCCTGCTAAAGGACACAGCAGCCAGGAAGTCCCCTG
GGCCCCTAGCTGAAGGACAGCCTGCTCCCTCCGTCTCTACCAGGAATGGCCTTGTCCTATGGAAGGCACT
GCCCCATCCCAAACTAATCTAGGAATCACTGTCTAACCACTCACTGTCATGAATGTGTACTTAAAGGATG
AGGTTGAGTCATACCAAATAGTGATTTCGATAGTTCAAAATGGTGAAATTAGCAATTCTACATGATTCAG
TCTAATCAATGGATACCGACTGTTTCCCACACAAGTCTCCTGTTCTCTTAAGCTTACTCACTGACAGCCT
TTCACTCTCCACAAATACATTAAAGATATGGCCATCACCAAGCCCCCTAGGATGACACCAGACCTGAGAG
TCTGAAGACCTGGATCCAAGTTCTGACTTTTCCCCCTGACAGCTGTGTGACCTTCGTGAAGTCGCCAAAC
CTCTCTGAGCCCCAGTCATTGCTAGTAAGACCTGCCTTTGAGTTGGTATGATGTTCAAGTTAGATAACAA
AATGTTTATACCCATTAGAACAGAGAATAAATAGAACTACATTTCTTGCA

Figura 8F

SEQ ID NO:7
>gi|189163533|ref|NM_001127703.1| Inhibidor de serpina peptidasa de Homo sapiens, clado A (alfa-1 antiproteinasa, antitripsina), miembro 1 (SERPINA1), variante de transcripto 7, ARNm
TGGGCAGGAACTGGGCACTGTGCCCAGGGCATGCACTGCCTCCACGCAGCAACCCTCAGAGTCCTGAGCT
GAACCAAGAAGGAGGAGGGGGTCGGGCCTCCGAGGAAGGCCTAGCCGCTGCTGCTGCCAGGAATTCCAGG
TTGGAGGGGCGGCAACCTCCTGCCAGCCTTCAGGCCACTCTCCTGTGCCTGCCAGAAGAGACAGAGCTTG
AGGAGAGCTTGAGGAGAGCAGGAAAGGGCGGCAGTAAGTCTTCAGCATCAGGCATTTTGGGGTGACTCAG
TAAATGGTAGATCTTGCTACCAGTGGAACAGCCACTAAGGATTCTGCAGTGAGAGCAGAGGGCCAGCTAA
GTGGTACTCTCCCAGAGACTGTCTGACTCACGCCACCCCCTCCACCTTGGACACAGGACGCTGTGGTTTC
TGAGCCAGCAGCCTCCCCCGTTGCCCCTCTGGATCCACTGCTTAAATACGGACGAGGACAGGGCCCTGTC
TCCTCAGCTTCAGGCACCACCACTGACCTGGGACAGTGAATCGACAATGCCGTCTTCTGTCTCGTGGGGC
ATCCTCCTGCTGGCAGGCCTGTGCTGCCTGGTCCCTGTCTCCCTGGCTGAGGATCCCCAGGGAGATGCTG
CCCAGAAGACAGATACATCCCACCATGATCAGGATCACCCAACCTTCAACAAGATCACCCCCAACCTGGC
TGAGTTCGCCTTCAGCCTATACCGCCAGCTGGCACACCAGTCCAACAGCACCAATATCTTCTTCTCCCCA
GTGAGCATCGCTACAGCCTTTGCAATGCTCTCCCTGGGGACCAAGGCTGACACTCACGATGAAATCCTGG
AGGGCCTGAATTTCAACCTCACGGAGATTCCGGAGGCTCAGATCCATGAAGGCTTCCAGGAACTCCTCCG
TACCCTCAACCAGCCAGACAGCCAGCTCCAGCTGACCACCGGCAATGGCCTGTTCCTCAGCGAGGGCCTG
AAGCTAGTGGATAAGTTTTTGGAGGATGTTAAAAAGTTGTACCACTCAGAAGCCTTCACTGTCAACTTCG

GGGACACCGAAGAGGCCAAGAAACAGATCAACGATTACGTGGAGAAGGGTACTCAAGGGAAAATTGTGGA
TTTGGTCAAGGAGCTTGACAGAGACACAGTTTTTGCTCTGGTGAATTACATCTTCTTTAAAGGCAAATGG
GAGAGACCCTTTGAAGTCAAGGACACCGAGGAAGAGGACTTCCACGTGGACCAGGTGACCACCGTGAAGG
TGCCTATGATGAAGCGTTTAGGCATGTTTAACATCCAGCACTGTAAGAAGCTGTCCAGCTGGGTGCTGCT
GATGAAATACCTGGGCAATGCCACCGCCATCTTCTTCCTGCCTGATGAGGGGAAACTACAGCACCTGGAA
AATGAACTCACCCACGATATCATCACCAAGTTCCTGGAAAATGAAGACAGAAGGTCTGCCAGCTTACATT
TACCCAAACTGTCCATTACTGGAACCTATGATCTGAAGAGCGTCCTGGGTCAACTGGGCATCACTAAGGT
CTTCAGCAATGGGGCTGACCTCTCCGGGGTCACAGAGGAGGCACCCCTGAAGCTCTCCAAGGCCGTGCAT
AAGGCTGTGCTGACCATCGACGAGAAAGGGACTGAAGCTGCTGGGGCCATGTTTTTAGAGGCCATACCCA
TGTCTATCCCCCCCGAGGTCAAGTTCAACAAACCCTTTGTCTTCTTAATGATTGAACAAAATACCAAGTC
TCCCCTCTTCATGGGAAAAGTGGTGAATCCCACCCAAAAATAACTGCCTCTCGCTCCTCAACCCCTCCCC
TCCATCCCTGGCCCCCTCCCTGGATGACATTAAAGAAGGGTTGAGCTGGTCCCTGCCTGCATGTGACTGT
AAATCCCTCCCATGTTTTCTCTGAGTCTCCCTTTGCCTGCTGAGGCTGTATGTGGGCTCCAGGTAACAGT
GCTGTCTTCGGGCCCCCTGAACTGTGTTCATGGAGCATCTGGCTGGGTAGGCACATGCTGGGCTTGAATC
CAGGGGGGACTGAATCCTCAGCTTACGGACCTGGGCCCATCTGTTTCTGGAGGGCTCCAGTCTTCCTTGT
CCTGTCTTGGAGTCCCCAAGAAGGAATCACAGGGGAGGAACCAGATACCAGCCATGACCCCAGGCTCCAC
CAAGCATCTTCATGTCCCCCTGCTCATCCCCCACTCCCCCCCACCCAGAGTTGCTCATCCTGCCAGGGCT
GGCTGTGCCCACCCCAAGGCTGCCCTCCTGGGGGCCCCAGAACTGCCTGATCGTGCCGTGGCCCAGTTTT
GTGGCATCTGCAGCAACACAAGAGAGAGGACAATGTCCTCCTCTTGACCCGCTGTCACCTAACCAGACTC
GGGCCCTGCACCTCTCAGGCACTTCTGGAAAATGACTGAGGCAGATTCTTCCTGAAGCCCATTCTCCATG
GGGCAACAAGGACACCTATTCTGTCCTTGTCCTTCCATCGCTGCCCCAGAAAGCCTCACATATCTCCGTT
TAGAATCAGGTCCCTTCTCCCCAGATGAAGAGGAGGGTCTCTGCTTTGTTTTCTCTATCTCCTCCTCAGA
CTTGACCAGGCCCAGCAGGCCCCAGAAGACCATTACCCTATATCCCTTCTCCTCCCTAGTCACATGGCCA
TAGGCCTGCTGATGGCTCAGGAAGGCCATTGCAAGGACTCCTCAGCTATGGGAGAGGAAGCACATCACCC
ATTGACCCCCGCAACCCCTCCCTTTCCTCCTCTGAGTCCCGACTGGGGCCACATGCAGCCTGACTTCTTT
GTGCCTGTTGCTGTCCCTGCAGTCTTCAGAGGGCCACCGCAGCTCCAGTGCCACGGCAGGAGGCTGTTCC
TGAATAGCCCCTGTGGTAAGGGCCAGGAGAGTCCTTCCATCCTCCAAGGCCCTGCTAAAGGACACAGCAG
CCAGGAAGTCCCCTGGGCCCCTAGCTGAAGGACAGCCTGCTCCCTCCGTCTCTACCAGGAATGGCCTTGT
CCTATGGAAGGCACTGCCCCATCCCAAACTAATCTAGGAATCACTGTCTAACCACTCACTGTCATGAATG
TGTACTTAAAGGATGAGGTTGAGTCATACCAAATAGTGATTTCGATAGTTCAAAATGGTGAAATTAGCAA
TTCTACATGATTCAGTCTAATCAATGGATACCGACTGTTTCCCACACAAGTCTCCTGTTCTCTTAAGCTT
ACTCACTGACAGCCTTTCACTCTCCACAAATACATTAAAGATATGGCCATCACCAAGCCCCCTAGGATGA
CACCAGACCTGAGAGTCTGAAGACCTGGATCCAAGTTCTGACTTTTCCCCCTGACAGCTGTGTGACCTTC
GTGAAGTCGCCAAACCTCTCTGAGCCCCAGTCATTGCTAGTAAGACCTGCCTTTGAGTTGGTATGATGTT
CAAGTTAGATAACAAAATGTTTATACCCATTAGAACAGAGAATAAATAGAACTACATTTCTTGCA

Figura 8G

SEQ ID NO:8
>gi|189163535|ref|NM_001127704.1| Inhibidor de serpina peptidasa de Homo sapiens, clado A (alfa-1 antiproteinasa, antitripsina), miembro 1 (SERPINA1), variante de transcripto 8, ARNm
TGGGCAGGAACTGGGCACTGTGCCCAGGGCATGCACTGCCTCCACGCAGCAACCCTCAGAGTCCTGAGCT
GAACCAAGAAGGAGGAGGGGGTCGGGCCTCCGAGGAAGGCCTAGCCGCTGCTGCTGCCAGGAATTCCAGG
TTGGAGGGGCGGCAACCTCCTGCCAGCCTTCAGGCCACTCTCCTGTGCCTGCCAGAAGAGACAGAGCTTG
AGGAGAGCTTGAGGAGAGCAGGAAAGGGCGGCAGTAAGTCTTCAGCATCAGGCATTTTGGGGTGACTCAG
TAAATGGTAGATCTTGCTACCAGTGGAACAGCCACTAAGGATTCTGCAGTGAGAGCAGAGGGCCAGCTAA
GTGGTACTCTCCCAGAGACTGTCTGACTCACGCCACCCCCTCCACCTTGGACACAGGACGCTGTGGTTTC
TGAGCCAGCCTCCCCCGTTGCCCCTCTGGATCCACTGCTTAAATACGGACGAGGACAGGGCCCTGTCTCC

TCAGCTTCAGGCACCACCACTGACCTGGGACAGTGAATCGACAATGCCGTCTTCTGTCTCGTGGGGCATC
CTCCTGCTGGCAGGCCTGTGCTGCCTGGTCCCTGTCTCCCTGGCTGAGGATCCCCAGGGAGATGCTGCCC
AGAAGACAGATACATCCCACCATGATCAGGATCACCCAACCTTCAACAAGATCACCCCCAACCTGGCTGA
GTTCGCCTTCAGCCTATACCGCCAGCTGGCACACCAGTCCAACAGCACCAATATCTTCTTCTCCCCAGTG
AGCATCGCTACAGCCTTTGCAATGCTCTCCCTGGGGACCAAGGCTGACACTCACGATGAAATCCTGGAGG
GCCTGAATTTCAACCTCACGGAGATTCCGGAGGCTCAGATCCATGAAGGCTTCCAGGAACTCCTCCGTAC
CCTCAACCAGCCAGACAGCCAGCTCCAGCTGACCACCGGCAATGGCCTGTTCCTCAGCGAGGGCCTGAAG
CTAGTGGATAAGTTTTTGGAGGATGTTAAAAAGTTGTACCACTCAGAAGCCTTCACTGTCAACTTCGGGG
ACACCGAAGAGGCCAAGAAACAGATCAACGATTACGTGGAGAAGGGTACTCAAGGGAAAATTGTGGATTT
GGTCAAGGAGCTTGACAGAGACACAGTTTTTGCTCTGGTGAATTACATCTTCTTTAAAGGCAAATGGGAG
AGACCCTTTGAAGTCAAGGACACCGAGGAAGAGGACTTCCACGTGGACCAGGTGACCACCGTGAAGGTGC
CTATGATGAAGCGTTTAGGCATGTTTAACATCCAGCACTGTAAGAAGCTGTCCAGCTGGGTGCTGCTGAT
GAAATACCTGGGCAATGCCACCGCCATCTTCTTCCTGCCTGATGAGGGGAAACTACAGCACCTGGAAAAT
GAACTCACCCACGATATCATCACCAAGTTCCTGGAAAATGAAGACAGAAGGTCTGCCAGCTTACATTTAC
CCAAACTGTCCATTACTGGAACCTATGATCTGAAGAGCGTCCTGGGTCAACTGGGCATCACTAAGGTCTT
CAGCAATGGGGCTGACCTCTCCGGGGTCACAGAGGAGGCACCCCTGAAGCTCTCCAAGGCCGTGCATAAG
GCTGTGCTGACCATCGACGAGAAAGGGACTGAAGCTGCTGGGGCCATGTTTTTAGAGGCCATACCCATGT
CTATCCCCCCCGAGGTCAAGTTCAACAAACCCTTTGTCTTCTTAATGATTGAACAAAATACCAAGTCTCC
CCTCTTCATGGGAAAAGTGGTGAATCCCACCCAAAAATAACTGCCTCTCGCTCCTCAACCCCTCCCCTCC
ATCCCTGGCCCCCTCCCTGGATGACATTAAAGAAGGGTTGAGCTGGTCCCTGCCTGCATGTGACTGTAAA
TCCCTCCCATGTTTTCTCTGAGTCTCCCTTTGCCTGCTGAGGCTGTATGTGGGCTCCAGGTAACAGTGCT
GTCTTCGGGCCCCCTGAACTGTGTTCATGGAGCATCTGGCTGGGTAGGCACATGCTGGGCTTGAATCCAG
GGGGGACTGAATCCTCAGCTTACGGACCTGGGCCCATCTGTTTCTGGAGGGCTCCAGTCTTCCTTGTCCT
GTCTTGGAGTCCCCAAGAAGGAATCACAGGGGAGGAACCAGATACCAGCCATGACCCCAGGCTCCACCAA
GCATCTTCATGTCCCCCTGCTCATCCCCCACTCCCCCCCACCCAGAGTTGCTCATCCTGCCAGGGCTGGC
TGTGCCCACCCCAAGGCTGCCCTCCTGGGGGCCCCAGAACTGCCTGATCGTGCCGTGGCCCAGTTTTGTG
GCATCTGCAGCAACACAAGAGAGAGGACAATGTCCTCCTCTTGACCCGCTGTCACCTAACCAGACTCGGG
CCCTGCACCTCTCAGGCACTTCTGGAAAATGACTGAGGCAGATTCTTCCTGAAGCCCATTCTCCATGGGG
CAACAAGGACACCTATTCTGTCCTTGTCCTTCCATCGCTGCCCCAGAAAGCCTCACATATCTCCGTTTAG
AATCAGGTCCCTTCTCCCCAGATGAAGAGGAGGGTCTCTGCTTTGTTTTCTCTATCTCCTCCTCAGACTT
GACCAGGCCCAGCAGGCCCCAGAAGACCATTACCCTATATCCCTTCTCCTCCCTAGTCACATGGCCATAG
GCCTGCTGATGGCTCAGGAAGGCCATTGCAAGGACTCCTCAGCTATGGGAGAGGAAGCACATCACCCATT
GACCCCCGCAACCCCTCCCTTTCCTCCTCTGAGTCCCGACTGGGGCCACATGCAGCCTGACTTCTTTGTG
CCTGTTGCTGTCCCTGCAGTCTTCAGAGGGCCACCGCAGCTCCAGTGCCACGGCAGGAGGCTGTTCCTGA
ATAGCCCCTGTGGTAAGGGCCAGGAGAGTCCTTCCATCCTCCAAGGCCCTGCTAAAGGACACAGCAGCCA
GGAAGTCCCCTGGGCCCCTAGCTGAAGGACAGCCTGCTCCCTCCGTCTCTACCAGGAATGGCCTTGTCCT
ATGGAAGGCACTGCCCCATCCCAAACTAATCTAGGAATCACTGTCTAACCACTCACTGTCATGAATGTGT
ACTTAAAGGATGAGGTTGAGTCATACCAAATAGTGATTTCGATAGTTCAAAATGGTGAAATTAGCAATTC
TACATGATTCAGTCTAATCAATGGATACCGACTGTTTCCCACACAAGTCTCCTGTTCTCTTAAGCTTACT
CACTGACAGCCTTTCACTCTCCACAAATACATTAAAGATATGGCCATCACCAAGCCCCCTAGGATGACAC
CAGACCTGAGAGTCTGAAGACCTGGATCCAAGTTCTGACTTTTCCCCCTGACAGCTGTGTGACCTTCGTG
AAGTCGCCAAACCTCTCTGAGCCCCAGTCATTGCTAGTAAGACCTGCCTTTGAGTTGGTATGATGTTCAA
GTTAGATAACAAAATGTTTATACCCATTAGAACAGAGAATAAATAGAACTACATTTCTTGCA

Figura 8H

SEQ ID NO:9

>gi|189163537|ref|NM_001127705.1| Inhibidor de serpina peptidasa de Homo sapiens, clado A (alfa-1 antiproteinasa, antitripsina), miembro 1 (SERPINA1), variante de transcripto 9, ARNm

TGGGCAGGAACTGGGCACTGTGCCCAGGGCATGCACTGCCTCCACGCAGCAACCCTCAGAGTCCTGAGCT
GAACCAAGAAGGAGGAGGGGGTCGGGCCTCCGAGGAAGGCCTAGCCGCTGCTGCTGCCAGGAATTCCAGG
TTGGAGGGGCGGCAACCTCCTGCCAGCCTTCAGGCCACTCTCCTGTGCCTGCCAGAAGAGACAGAGCTTG
AGGAGAGCTTGAGGAGAGCAGGAAAGGGCGGCAGTAAGTCTTCAGCATCAGGCATTTTGGGGTGACTCAG
TAAATGGTAGATCTTGCTACCAGTGGAACAGCCACTAAGGATTCTGCAGTGAGAGCAGAGGGCCAGCTAA
GTGGTACTCTCCCAGAGACTGTCTGACTCACGCCACCCCCTCCACCTTGGACACAGGACGCTGTGGTTTC
TGAGCCAGGTACAATGACTCCTTTCGCCTCCCCCGTTGCCCCTCTGGATCCACTGCTTAAATACGGACGA
GGACAGGGCCCTGTCTCCTCAGCTTCAGGCACCACCACTGACCTGGGACAGTGAATCGACAATGCCGTCT
TCTGTCTCGTGGGGCATCCTCCTGCTGGCAGGCCTGTGCTGCCTGGTCCCTGTCTCCCTGGCTGAGGATC
CCCAGGGAGATGCTGCCCAGAAGACAGATACATCCCACCATGATCAGGATCACCCAACCTTCAACAAGAT
CACCCCCAACCTGGCTGAGTTCGCCTTCAGCCTATACCGCCAGCTGGCACACCAGTCCAACAGCACCAAT
ATCTTCTTCTCCCCAGTGAGCATCGCTACAGCCTTTGCAATGCTCTCCCTGGGGACCAAGGCTGACACTC
ACGATGAAATCCTGGAGGGCCTGAATTTCAACCTCACGGAGATTCCGGAGGCTCAGATCCATGAAGGCTT
CCAGGAACTCCTCCGTACCCTCAACCAGCCAGACAGCCAGCTCCAGCTGACCACCGGCAATGGCCTGTTC
CTCAGCGAGGGCCTGAAGCTAGTGGATAAGTTTTTGGAGGATGTTAAAAAGTTGTACCACTCAGAAGCCT
TCACTGTCAACTTCGGGGACACCGAAGAGGCCAAGAAACAGATCAACGATTACGTGGAGAAGGGTACTCA
AGGGAAAATTGTGGATTTGGTCAAGGAGCTTGACAGAGACACAGTTTTTGCTCTGGTGAATTACATCTTC
TTTAAAGGCAAATGGGAGAGACCCTTTGAAGTCAAGGACACCGAGGAAGAGGACTTCCACGTGGACCAGG
TGACCACCGTGAAGGTGCCTATGATGAAGCGTTTAGGCATGTTTAACATCCAGCACTGTAAGAAGCTGTC
CAGCTGGGTGCTGCTGATGAAATACCTGGGCAATGCCACCGCCATCTTCTTCCTGCCTGATGAGGGGAAA
CTACAGCACCTGGAAAATGAACTCACCCACGATATCATCACCAAGTTCCTGGAAAATGAAGACAGAAGGT
CTGCCAGCTTACATTTACCCAAACTGTCCATTACTGGAACCTATGATCTGAAGAGCGTCCTGGGTCAACT
GGGCATCACTAAGGTCTTCAGCAATGGGGCTGACCTCTCCGGGGTCACAGAGGAGGCACCCCTGAAGCTC
TCCAAGGCCGTGCATAAGGCTGTGCTGACCATCGACGAGAAAGGGACTGAAGCTGCTGGGGCCATGTTTT
TAGAGGCCATACCCATGTCTATCCCCCCCGAGGTCAAGTTCAACAAACCCTTTGTCTTCTTAATGATTGA
ACAAAATACCAAGTCTCCCCTCTTCATGGGAAAAGTGGTGAATCCCACCCAAAAATAACTGCCTCTCGCT
CCTCAACCCCTCCCCTCCATCCCTGGCCCCCTCCCTGGATGACATTAAAGAAGGGTTGAGCTGGTCCCTG
CCTGCATGTGACTGTAAATCCCTCCCATGTTTTCTCTGAGTCTCCCTTTGCCTGCTGAGGCTGTATGTGG
GCTCCAGGTAACAGTGCTGTCTTCGGGCCCCCTGAACTGTGTTCATGGAGCATCTGGCTGGGTAGGCACA
TGCTGGGCTTGAATCCAGGGGGGACTGAATCCTCAGCTTACGGACCTGGGCCCATCTGTTTCTGGAGGGC
TCCAGTCTTCCTTGTCCTGTCTTGGAGTCCCCAAGAAGGAATCACAGGGGAGGAACCAGATACCAGCCAT
GACCCCAGGCTCCACCAAGCATCTTCATGTCCCCCTGCTCATCCCCCACTCCCCCCCACCCAGAGTTGCT
CATCCTGCCAGGGCTGGCTGTGCCCACCCCAAGGCTGCCCTCCTGGGGGCCCCAGAACTGCCTGATCGTG
CCGTGGCCCAGTTTTGTGGCATCTGCAGCAACACAAGAGAGAGGACAATGTCCTCCTCTTGACCCGCTGT
CACCTAACCAGACTCGGGCCCTGCACCTCTCAGGCACTTCTGGAAAATGACTGAGGCAGATTCTTCCTGA
AGCCCATTCTCCATGGGGCAACAAGGACACCTATTCTGTCCTTGTCCTTCCATCGCTGCCCCAGAAAGCC
TCACATATCTCCGTTTAGAATCAGGTCCCTTCTCCCCAGATGAAGAGGAGGGTCTCTGCTTTGTTTTCTC
TATCTCCTCCTCAGACTTGACCAGGCCCAGCAGGCCCCAGAAGACCATTACCCTATATCCCTTCTCCTCC
CTAGTCACATGGCCATAGGCCTGCTGATGGCTCAGGAAGGCCATTGCAAGGACTCCTCAGCTATGGGAGA
GGAAGCACATCACCCATTGACCCCCGCAACCCCTCCCTTTCCTCCTCTGAGTCCCGACTGGGGCCACATG
CAGCCTGACTTCTTTGTGCCTGTTGCTGTCCCTGCAGTCTTCAGAGGGCCACCGCAGCTCCAGTGCCACG
GCAGGAGGCTGTTCCTGAATAGCCCCTGTGGTAAGGGCCAGGAGAGTCCTTCCATCCTCCAAGGCCCTGC
TAAAGGACACAGCAGCCAGGAAGTCCCCTGGGCCCCTAGCTGAAGGACAGCCTGCTCCCTCCGTCTCTAC
CAGGAATGGCCTTGTCCTATGGAAGGCACTGCCCCATCCCAAACTAATCTAGGAATCACTGTCTAACCAC
TCACTGTCATGAATGTGTACTTAAAGGATGAGGTTGAGTCATACCAAATAGTGATTTCGATAGTTCAAAA
TGGTGAAATTAGCAATTCTACATGATTCAGTCTAATCAATGGATACCGACTGTTTCCCACACAAGTCTCC
TGTTCTCTTAAGCTTACTCACTGACAGCCTTTCACTCTCCACAAATACATTAAAGATATGGCCATCACCA
AGCCCCCTAGGATGACACCAGACCTGAGAGTCTGAAGACCTGGATCCAAGTTCTGACTTTTCCCCCTGAC
AGCTGTGTGACCTTCGTGAAGTCGCCAAACCTCTCTGAGCCCCAGTCATTGCTAGTAAGACCTGCCTTTG
AGTTGGTATGATGTTCAAGTTAGATAACAAAATGTTTATACCCATTAGAACAGAGAATAAATAGAACTAC
ATTTCTTGCA

Figura 8I

SEQ ID NO:10
>gi|189163539|ref|NM_001127706.1| Inhibidor de serpina peptidasa de Homo sapiens, clado A (alfa-1 antiproteinasa, antitripsina), miembro 1 (SERPINA1), variante de transcripto 10, ARNm

TGGGCAGGAACTGGGCACTGTGCCCAGGGCATGCACTGCCTCCACGCAGCAACCCTCAGAGTCCTGAGCT
GAACCAAGAAGGAGGAGGGGGTCGGGCCTCCGAGGAAGGCCTAGCCGCTGCTGCTGCCAGGAATTCCAGG
TTGGAGGGGCGGCAACCTCCTGCCAGCCTTCAGGCCACTCTCCTGTGCCTGCCAGAAGAGACAGAGCTTG
AGGAGAGCTTGAGGAGAGCAGGAAAGCAGCCTCCCCCGTTGCCCCTCTGGATCCACTGCTTAAATACGGA
CGAGGACAGGGCCCTGTCTCCTCAGCTTCAGGCACCACCACTGACCTGGGACAGTGAATCGACAATGCCG
TCTTCTGTCTCGTGGGGCATCCTCCTGCTGGCAGGCCTGTGCTGCCTGGTCCCTGTCTCCCTGGCTGAGG
ATCCCCAGGGAGATGCTGCCCAGAAGACAGATACATCCCACCATGATCAGGATCACCCAACCTTCAACAA
GATCACCCCCAACCTGGCTGAGTTCGCCTTCAGCCTATACCGCCAGCTGGCACACCAGTCCAACAGCACC
AATATCTTCTTCTCCCCAGTGAGCATCGCTACAGCCTTTGCAATGCTCTCCCTGGGGACCAAGGCTGACA
CTCACGATGAAATCCTGGAGGGCCTGAATTTCAACCTCACGGAGATTCCGGAGGCTCAGATCCATGAAGG
CTTCCAGGAACTCCTCCGTACCCTCAACCAGCCAGACAGCCAGCTCCAGCTGACCACCGGCAATGGCCTG
TTCCTCAGCGAGGGCCTGAAGCTAGTGGATAAGTTTTTGGAGGATGTTAAAAAGTTGTACCACTCAGAAG
CCTTCACTGTCAACTTCGGGGACACCGAAGAGGCCAAGAAACAGATCAACGATTACGTGGAGAAGGGTAC
TCAAGGGAAAATTGTGGATTTGGTCAAGGAGCTTGACAGAGACACAGTTTTTGCTCTGGTGAATTACATC
TTCTTTAAAGGCAAATGGGAGAGACCCTTTGAAGTCAAGGACACCGAGGAAGAGGACTTCCACGTGGACC
AGGTGACCACCGTGAAGGTGCCTATGATGAAGCGTTTAGGCATGTTTAACATCCAGCACTGTAAGAAGCT
GTCCAGCTGGGTGCTGCTGATGAAATACCTGGGCAATGCCACCGCCATCTTCTTCCTGCCTGATGAGGGG
AAACTACAGCACCTGGAAAATGAACTCACCCACGATATCATCACCAAGTTCCTGGAAAATGAAGACAGAA
GGTCTGCCAGCTTACATTTACCCAAACTGTCCATTACTGGAACCTATGATCTGAAGAGCGTCCTGGGTCA
ACTGGGCATCACTAAGGTCTTCAGCAATGGGGCTGACCTCTCCGGGGTCACAGAGGAGGCACCCCTGAAG
CTCTCCAAGGCCGTGCATAAGGCTGTGCTGACCATCGACGAGAAAGGGACTGAAGCTGCTGGGGCCATGT
TTTTAGAGGCCATACCCATGTCTATCCCCCCCGAGGTCAAGTTCAACAAACCCTTTGTCTTCTTAATGAT
TGAACAAAATACCAAGTCTCCCCTCTTCATGGGAAAAGTGGTGAATCCCACCCAAAAATAACTGCCTCTC
GCTCCTCAACCCCTCCCCTCCATCCCTGGCCCCCTCCCTGGATGACATTAAAGAAGGGTTGAGCTGGTCC
CTGCCTGCATGTGACTGTAAATCCCTCCCATGTTTTCTCTGAGTCTCCCTTTGCCTGCTGAGGCTGTATG
TGGGCTCCAGGTAACAGTGCTGTCTTCGGGCCCCCTGAACTGTGTTCATGGAGCATCTGGCTGGGTAGGC
ACATGCTGGGCTTGAATCCAGGGGGGACTGAATCCTCAGCTTACGGACCTGGGCCCATCTGTTTCTGGAG
GGCTCCAGTCTTCCTTGTCCTGTCTTGGAGTCCCCAAGAAGGAATCACAGGGGAGGAACCAGATACCAGC
CATGACCCCAGGCTCCACCAAGCATCTTCATGTCCCCCTGCTCATCCCCCACTCCCCCCCACCCAGAGTT
GCTCATCCTGCCAGGGCTGGCTGTGCCCACCCCAAGGCTGCCCTCCTGGGGGCCCCAGAACTGCCTGATC
GTGCCGTGGCCCAGTTTTGTGGCATCTGCAGCAACACAAGAGAGAGGACAATGTCCTCCTCTTGACCCGC
TGTCACCTAACCAGACTCGGGCCCTGCACCTCTCAGGCACTTCTGGAAAATGACTGAGGCAGATTCTTCC
TGAAGCCCATTCTCCATGGGGCAACAAGGACACCTATTCTGTCCTTGTCCTTCCATCGCTGCCCCAGAAA
GCCTCACATATCTCCGTTTAGAATCAGGTCCCTTCTCCCCAGATGAAGAGGAGGGTCTCTGCTTTGTTTT
CTCTATCTCCTCCTCAGACTTGACCAGGCCCAGCAGGCCCCAGAAGACCATTACCCTATATCCCTTCTCC
TCCCTAGTCACATGGCCATAGGCCTGCTGATGGCTCAGGAAGGCCATTGCAAGGACTCCTCAGCTATGGG
AGAGGAAGCACATCACCCATTGACCCCCGCAACCCCTCCCTTTCCTCCTCTGAGTCCCGACTGGGGCCAC
ATGCAGCCTGACTTCTTTGTGCCTGTTGCTGTCCCTGCAGTCTTCAGAGGGCCACCGCAGCTCCAGTGCC
ACGGCAGGAGGCTGTTCCTGAATAGCCCCTGTGGTAAGGGCCAGGAGAGTCCTTCCATCCTCCAAGGCCC
TGCTAAAGGACACAGCAGCCAGGAAGTCCCCTGGGCCCCTAGCTGAAGGACAGCCTGCTCCCTCCGTCTC
TACCAGGAATGGCCTTGTCCTATGGAAGGCACTGCCCCATCCCAAACTAATCTAGGAATCACTGTCTAAC
CACTCACTGTCATGAATGTGTACTTAAAGGATGAGGTTGAGTCATACCAAATAGTGATTTCGATAGTTCA
AAATGGTGAAATTAGCAATTCTACATGATTCAGTCTAATCAATGGATACCGACTGTTTCCCACACAAGTC
TCCTGTTCTCTTAAGCTTACTCACTGACAGCCTTTCACTCTCCACAAATACATTAAAGATATGGCCATCA
CCAAGCCCCCTAGGATGACACCAGACCTGAGAGTCTGAAGACCTGGATCCAAGTTCTGACTTTTCCCCCT
GACAGCTGTGTGACCTTCGTGAAGTCGCCAAACCTCTCTGAGCCCCAGTCATTGCTAGTAAGACCTGCCT
TTGAGTTGGTATGATGTTCAAGTTAGATAACAAAATGTTTATACCCATTAGAACAGAGAATAAATAGAAC
TACATTTCTTGCA

Figura 8J

SEQ ID NO:11
>gi|189163541|ref|NM_001127707.1| Inhibidor de serpina peptidasa de Homo sapiens, clado A (alfa-1 antiproteinasa, antitripsina), miembro 1 (SERPINA1), variante de transcripto 11, ARNm

TGGGCAGGAACTGGGCACTGTGCCCAGGGCATGCACTGCCTCCACGCAGCAACCCTCAGAGTCCTGAGCT
GAACCAAGAAGGAGGAGGGGGTCGGGCCTCCGAGGAAGGCCTAGCCGCTGCTGCTGCCAGGAATTCCAGG
TTGGAGGGGCGGCAACCTCCTGCCAGCCTTCAGGCCACTCTCCTGTGCCTGCCAGAAGAGACAGAGCTTG
AGGAGAGCTTGAGGAGAGCAGGAAAGCCTCCCCCGTTGCCCCTCTGGATCCACTGCTTAAATACGGACGA
GGACAGGGCCCTGTCTCCTCAGCTTCAGGCACCACCACTGACCTGGGACAGTGAATCGACAATGCCGTCT
TCTGTCTCGTGGGGCATCCTCCTGCTGGCAGGCCTGTGCTGCCTGGTCCCTGTCTCCCTGGCTGAGGATC
CCCAGGGAGATGCTGCCCAGAAGACAGATACATCCCACCATGATCAGGATCACCCAACCTTCAACAAGAT
CACCCCCAACCTGGCTGAGTTCGCCTTCAGCCTATACCGCCAGCTGGCACACCAGTCCAACAGCACCAAT
ATCTTCTTCTCCCCAGTGAGCATCGCTACAGCCTTTGCAATGCTCTCCCTGGGGACCAAGGCTGACACTC
ACGATGAAATCCTGGAGGGCCTGAATTTCAACCTCACGGAGATTCCGGAGGCTCAGATCCATGAAGGCTT
CCAGGAACTCCTCCGTACCCTCAACCAGCCAGACAGCCAGCTCCAGCTGACCACCGGCAATGGCCTGTTC
CTCAGCGAGGGCCTGAAGCTAGTGGATAAGTTTTTGGAGGATGTTAAAAAGTTGTACCACTCAGAAGCCT
TCACTGTCAACTTCGGGGACACCGAAGAGGCCAAGAAACAGATCAACGATTACGTGGAGAAGGGTACTCA
AGGGAAAATTGTGGATTTGGTCAAGGAGCTTGACAGAGACACAGTTTTTGCTCTGGTGAATTACATCTTC
TTTAAAGGCAAATGGGAGAGACCCTTTGAAGTCAAGGACACCGAGGAAGAGGACTTCCACGTGGACCAGG
TGACCACCGTGAAGGTGCCTATGATGAAGCGTTTAGGCATGTTTAACATCCAGCACTGTAAGAAGCTGTC
CAGCTGGGTGCTGCTGATGAAATACCTGGGCAATGCCACCGCCATCTTCTTCCTGCCTGATGAGGGGAAA
CTACAGCACCTGGAAAATGAACTCACCCACGATATCATCACCAAGTTCCTGGAAAATGAAGACAGAAGGT
CTGCCAGCTTACATTTACCCAAACTGTCCATTACTGGAACCTATGATCTGAAGAGCGTCCTGGGTCAACT
GGGCATCACTAAGGTCTTCAGCAATGGGGCTGACCTCTCCGGGGTCACAGAGGAGGCACCCCTGAAGCTC
TCCAAGGCCGTGCATAAGGCTGTGCTGACCATCGACGAGAAAGGGACTGAAGCTGCTGGGGCCATGTTTT
TAGAGGCCATACCCATGTCTATCCCCCCCGAGGTCAAGTTCAACAAACCCTTTGTCTTCTTAATGATTGA
ACAAAATACCAAGTCTCCCCTCTTCATGGGAAAAGTGGTGAATCCCACCCAAAAATAACTGCCTCTCGCT
CCTCAACCCCTCCCCTCCATCCCTGGCCCCCTCCCTGGATGACATTAAAGAAGGGTTGAGCTGGTCCCTG
CCTGCATGTGACTGTAAATCCCTCCCATGTTTTCTCTGAGTCTCCCTTTGCCTGCTGAGGCTGTATGTGG
GCTCCAGGTAACAGTGCTGTCTTCGGGCCCCCTGAACTGTGTTCATGGAGCATCTGGCTGGGTAGGCACA
TGCTGGGCTTGAATCCAGGGGGGACTGAATCCTCAGCTTACGGACCTGGGCCCATCTGTTTCTGGAGGGC
TCCAGTCTTCCTTGTCCTGTCTTGGAGTCCCCAAGAAGGAATCACAGGGGAGGAACCAGATACCAGCCAT
GACCCCAGGCTCCACCAAGCATCTTCATGTCCCCCTGCTCATCCCCCACTCCCCCCCACCCAGAGTTGCT
CATCCTGCCAGGGCTGGCTGTGCCCACCCCAAGGCTGCCCTCCTGGGGGCCCCAGAACTGCCTGATCGTG
CCGTGGCCCAGTTTTGTGGCATCTGCAGCAACACAAGAGAGAGGACAATGTCCTCCTCTTGACCCGCTGT
CACCTAACCAGACTCGGGCCCTGCACCTCTCAGGCACTTCTGGAAAATGACTGAGGCAGATTCTTCCTGA
AGCCCATTCTCCATGGGGCAACAAGGACACCTATTCTGTCCTTGTCCTTCCATCGCTGCCCCAGAAAGCC
TCACATATCTCCGTTTAGAATCAGGTCCCTTCTCCCCAGATGAAGAGGAGGGTCTCTGCTTTGTTTTCTC
TATCTCCTCCTCAGACTTGACCAGGCCCAGCAGGCCCCAGAAGACCATTACCCTATATCCCTTCTCCTCC
CTAGTCACATGGCCATAGGCCTGCTGATGGCTCAGGAAGGCCATTGCAAGGACTCCTCAGCTATGGGAGA
GGAAGCACATCACCCATTGACCCCCGCAACCCCTCCCTTTCCTCCTCTGAGTCCCGACTGGGGCCACATG
CAGCCTGACTTCTTTGTGCCTGTTGCTGTCCCTGCAGTCTTCAGAGGGCCACCGCAGCTCCAGTGCCACG
GCAGGAGGCTGTTCCTGAATAGCCCCTGTGGTAAGGGCCAGGAGAGTCCTTCCATCCTCCAAGGCCCTGC
TAAAGGACACAGCAGCCAGGAAGTCCCCTGGGCCCCTAGCTGAAGGACAGCCTGCTCCCTCCGTCTCTAC
CAGGAATGGCCTTGTCCTATGGAAGGCACTGCCCCATCCCAAACTAATCTAGGAATCACTGTCTAACCAC
TCACTGTCATGAATGTGTACTTAAAGGATGAGGTTGAGTCATACCAAATAGTGATTTCGATAGTTCAAAA
TGGTGAAATTAGCAATTCTACATGATTCAGTCTAATCAATGGATACCGACTGTTTCCCACACAAGTCTCC
TGTTCTCTTAAGCTTACTCACTGACAGCCTTTCACTCTCCACAAATACATTAAAGATATGGCCATCACCA

AGCCCCCTAGGATGACACCAGACCTGAGAGTCTGAAGACCTGGATCCAAGTTCTGACTTTTCCCCCTGAC
AGCTGTGTGACCTTCGTGAAGTCGCCAAACCTCTCTGAGCCCCAGTCATTGCTAGTAAGACCTGCCTTTG
AGTTGGTATGATGTTCAAGTTAGATAACAAAATGTTTATACCCATTAGAACAGAGAATAAATAGAACTAC
ATTTCTTGCA

Figura 8K

SEQ ID NO:12
>gi|402766667|ref|NM_001266017.2| inhibidor de serpina peptidasa de Macaca mulatta, clado A (alfa-1 antiproteinasa, antitripsina), miembro 1 (SERPINA1), ARNm
CAGGACAATGCCATCTTCTGTCTCATGGGGCGTCCTCCTGCTGGCAGGCCTGTGCTGCCTGCTCCCCGGC
TCTCTGGCTGAGGATCCCCAGGGAGATGCTGCCCAGAAGACGGATACATCCCACCATGATCAGGACCACC
CAACCCTCAACAAGATCACCCCCAGCCTGGCTGAGTTCGGCTTCAGCCTATACCGCCAGCTGGCACACCA
GTCCAACAGCACCAATATCTTCTTCTCCCCAGTGAGCATCGCTACAGCCTTTGCAATGCTCTCCCTGGGG
ACCAAGGCTGACACTCACAGTGAAATCCTGGAGGGCCTGAATTTCAACGTCACGGAGATTCCGGAGGCTC
AGGTCCATGAAGGCTTCCAGGAACTCCTCCATACCCTCAACAAGCCAGACAGCCAGCTCCAGCTGACCAC
CGGCAACGGCCTGTTCCTCAACAAGAGCCTGAAGGTAGTGGATAAGTTTTTGGAGGATGTCAAAAAACTG
TACCACTCAGAAGCCTTCTCTGTCAACTTTGAGGACACCGAAGAGGCCAAGAAACAGATCAACAATTACG
TGGAGAAGGAAACTCAAGGGAAAATTGTGGATTTGGTCAAGGAGCTTGACAGAGACACAGTTTTTGCTCT
GGTGAATTACATCTTCTTTAAAGGCAAATGGGAGAGACCCTTTGACGTTGAGGCCACCAAGGAAGAGGAC
TTCCACGTGGACCAGGCGACCACCGTGAAGGTGCCCATGATGAGGCGTTTAGGCATGTTTAACATCTACC
ACTGTGAGAAGCTGTCCAGCTGGGTGCTGCTGATGAAATACCTGGGCAATGCCACCGCCATCTTCTTCCT
GCCTGATGAGGGGAAACTGCAGCACCTGGAAAATGAACTCACCCATGATATCATCACCAAGTTCCTGGAA
AATGAAAACAGCAGGTCTGCCAACTTACATTTACCCAGACTGGCCATTACTGGAACCTATGATCTGAAGA
CAGTCCTGGGCCACCTGGGTATCACTAAGGTCTTCAGCAATGGGGCTGACCTCTCGGGGATCACGGAGGA
GGCACCCCTGAAGCTCTCCAAGGCCGTGCATAAGGCTGTGCTGACCATCGATGAGAAAGGGACTGAAGCT
GCTGGGGCCATGTTTTTAGAGGCCATACCCATGTCTATTCCCCCCGAGGTCAAGTTCAACAAACCCTTTG
TCTTCTTAATGATTGAACAAAATACCAAGTCTCCCCTCTTCATGGGAAAAGTGGTGAATCCCACCCAGAA
ATAACTGCCTGTCACTCCTCAGCCCCTCCCCTCCATCCCTGGCCCCCTCCCTGAATGACAT

Figura 8L

SEQ ID NO:13
>gi|297298519|ref|XM_001099255.2| PREDICTED: inhibidor de serpina peptidasa de Macaca mulatta, clado A (alfa-1 antiproteinasa, antitripsina), miembro 1, variante de transcripto 6 (SERPINA1), ARNm

GCCCAGTCTTGTGTCTGCCTGGCAATGGGCAAGGCCCCTTCCTGCCCAAGCTCCCCGCCCCTCCCCAACC
TATTGCCTCCGCCACCCGCCACCCGAGGCCAACTTCCTGGGTGGGCAGGAACTGGGCCCTGTGCCCAGGG
CGTGCACTGCCTCCACGCAGCAACCCTCAGAGTACTGAGCTGAGCAAAGGAGGAGGAGGGGATCAGCACT
CTGAGGAAGGCCTAGCCACTGCTGCTGCCAGGAATTCCAGGGCGGCATCAGTCTTCAGCATCAGGCATTT
CGGGGTGAATTAGTAAATGGTAGATCTTGCTACCAGTGGAACAGCCGCTAAGGATTCTGCAGTGAGAGCA
GAGGGCCAGCAAAGTGGTACTCTCCCAGCGACTGGCTGACTCACGCCACCCCCTCCACCTTGGACGCAGG
ACACTGTGGTTTCTGAGCCAGGTACAATGACTCCTTTTGGTACGTGCAGTGGAGGCTGTATGCTGCTCAG
GCAGAGCGTCCGGACAGCGTGGGCGGGCGACTCAGCGCCCAGCCTGTGAACTTAGTCCCTGTTTGCTCCT
CCGGTAACTGGGGTGATCTTGGTTAATATTCACCAGCAGCCTCCCCCGTTGCCCCTCTGCACCCACTGCT
TAAATACGGACAAGGACAGGGCTCTGTCTCCTCAGCCTCAGGCACCACCACTGACCTGGGACGGTGAATC
GACAATGCCATCTTCTGTCTCATGGGGCGTCCTCCTGCTGGCAGGCCTGTGCTGCCTGCTCCCCGGCTCT
CTGGCTGAGGATCCCCAGGGAGATGCTGCCCAGAAGACGGATACATCCCACCATGATCAGGACCACCCAA
CCCTCAACAAGATCACCCCCAGCCTGGCTGAGTTCGGCTTCAGCCTATACCGCCAGCTGGCACACCAGTC
CAACAGCACCAATATCTTCTTCTCCCCAGTGAGCATCGCTACAGCCTTTGCAATGCTCTCCCTGGGGACC
AAGGCTGACACTCACAGTGAAATCCTGGAGGGCCTGAATTTCAACGTCACGGAGATTCCGGAGGCTCAGG
TCCATGAAGGCTTCCAGGAACTCCTCCATACCCTCAACAAGCCAGACAGCCAGCTCCAGCTGACCACCGG
CAACGGCCTGTTCCTCAACAAGAGCCTGAAGGTAGTGGATAAGTTTTTGGAGGATGTCAAAAAACTGTAC
CACTCAGAAGCCTTCTCTGTCAACTTTGAGGACACCGAAGAGGCCAAGAAACAGATCAACAATTACGTGG
AGAAGGAAACTCAAGGGAAAATTGTGGATTTGGTCAAGGAGCTTGACAGAGACACAGTTTTTGCTCTGGT
GAATTACATCTTCTTTAAAGGCAAATGGGAGAGACCCTTTGACGTTGAGGCCACCAAGGAAGAGGACTTC
CACGTGGACCAGGCGACCACCGTGAAGGTGCCCATGATGAGGCGTTTAGGCATGTTTAACATCTACCACT
GTGAGAAGCTGTCCAGCTGGGTGCTGCTGATGAAATACCTGGGCAATGCCACCGCCATCTTCTTCCTGCC
TGATGAGGGGAAACTGCAGCACCTGGAAAATGAACTCACCCATGATATCATCACCAAGTTCCTGGAAAAT
GAAAACAGCAGGTCTGCCAACTTACATTTACCCAGACTGGCCATTACTGGAACCTATGATCTGAAGACAG
TCCTGGGCCACCTGGGTATCACTAAGGTCTTCAGCAATGGGGCTGACCTCTCGGGGATCACGGAGGAGGC
ACCCCTGAAGCTCTCCAAGGCCGTGCATAAGGCTGTGCTGACCATCGATGAGAAAGGGACTGAAGCTGCT
GGGGCCATGTTTTTAGAGGCCATACCCATGTCTATTCCCCCCGAGGTCAAGTTCAACAAACCCTTTGTCT
TCTTAATGATTGAACAAAATACCAAGTCTCCCCTCTTCATGGGAAAAGTGGTGAATCCCACCCAGAAATA

ACTGCCTGTCACTCCTCAGCCCCTCCCCTCCATCCCTGGCCCCCTCCCTGAATGACATTAAAGAAGGGTT
GAGCTGGTCCCTGCCTGCGTGTGTGACTGCAAAC

Figura 8M

SEQ ID NO:14
>gi|297298520|ref|XM_001099044.2| PREDICTED: inhibidor de serpina peptidasa de Macaca mulatta, clado A (alfa-1 antiproteinasa, antitripsina), miembro 1, variante de transcripto 4 (SERPINA1), ARNm

TCTTGTGTCTGCCTGGCAATGGGCAAGGCCCCTTCCTGCCCAAGCTCCCCGCCCCTCCCCAACCTATTGC
CTCCGCCACCCGCCACCCGAGGCCAACTTCCTGGGTGGGCAGGAACTGGGCCCTGTGCCCAGGGCGTGCA
CTGCCTCCACGCAGCAACCCTCAGAGTACTGAGCTGAGCAAAGGAGGAGGAGGGGATCAGCACTCTGAGG
AAGGCCTAGCCACTGCTGCTGCCAGGAATTCCAGGACAATGCCATCTTCTGTCTCATGGGGCGTCCTCCT
GCTGGCAGGCCTGTGCTGCCTGCTCCCCGGCTCTCTGGCTGAGGATCCCCAGGGAGATGCTGCCCAGAAG
ACGGATACATCCCACCATGATCAGGACCACCCAACCCTCAACAAGATCACCCCCAGCCTGGCTGAGTTCG
GCTTCAGCCTATACCGCCAGCTGGCACACCAGTCCAACAGCACCAATATCTTCTTCTCCCCAGTGAGCAT
CGCTACAGCCTTTGCAATGCTCTCCCTGGGGACCAAGGCTGACACTCACAGTGAAATCCTGGAGGGCCTG
AATTTCAACGTCACGGAGATTCCGGAGGCTCAGGTCCATGAAGGCTTCCAGGAACTCCTCCATACCCTCA
ACAAGCCAGACAGCCAGCTCCAGCTGACCACCGGCAACGGCCTGTTCCTCAACAAGAGCCTGAAGGTAGT
GGATAAGTTTTTGGAGGATGTCAAAAAACTGTACCACTCAGAAGCCTTCTCTGTCAACTTTGAGGACACC
GAAGAGGCCAAGAAACAGATCAACAATTACGTGGAGAAGGAAACTCAAGGGAAAATTGTGGATTTGGTCA
AGGAGCTTGACAGAGACACAGTTTTTGCTCTGGTGAATTACATCTTCTTTAAAGGCAAATGGGAGAGACC
CTTTGACGTTGAGGCCACCAAGGAAGAGGACTTCCACGTGGACCAGGCGACCACCGTGAAGGTGCCCATG
ATGAGGCGTTTAGGCATGTTTAACATCTACCACTGTGAGAAGCTGTCCAGCTGGGTGCTGCTGATGAAAT
ACCTGGGCAATGCCACCGCCATCTTCTTCCTGCCTGATGAGGGGAAACTGCAGCACCTGGAAAATGAACT
CACCCATGATATCATCACCAAGTTCCTGGAAAATGAAAACAGCAGGTCTGCCAACTTACATTTACCCAGA
CTGGCCATTACTGGAACCTATGATCTGAAGACAGTCCTGGGCCACCTGGGTATCACTAAGGTCTTCAGCA
ATGGGGCTGACCTCTCGGGGATCACGGAGGAGGCACCCCTGAAGCTCTCCAAGGCCGTGCATAAGGCTGT
GCTGACCATCGATGAGAAAGGGACTGAAGCTGCTGGGGCCATGTTTTTAGAGGCCATACCCATGTCTATT

CCCCCCGAGGTCAAGTTCAACAAACCCTTTGTCTTCTTAATGATTGAACAAAATACCAAGTCTCCCCTCT
TCATGGGAAAAGTGGTGAATCCCACCCAGAAATAACTGCCTGTCACTCCTCAGCCCCTCCCCTCCATCCC
TGGCCCCCTCCCTGAATGACATTAAAGAAGGGTTGAGCTGGTCCCTGCCTGCGTGTGTGACTGCAAAC

Figura 8N

SEQ ID NO:15
Complemento reverso de SEQ ID NO:1
TGCAAGAAATGTAGTTCTATTTATTCTCTGTTCTAATGGGTATAAACATTTTGTTATCTAACTTGAACATCATA
CCAACTCAAAGGCAGGTCTTACTAGCAATGACTGGGGCTCAGAGAGGTTTGGCGACTTCACGAAGGTCACACAG
CTGTCAGGGGGAAAAGTCAGAACTTGGATCCAGGTCTTCAGACTCTCAGGTCTGGTGTCATCCTAGGGGGCTTG
GTGATGGCCATATCTTTAATGTATTTGTGGAGAGTGAAAGGCTGTCAGTGAGTAAGCTTAAGAGAACAGGAGAC
TTGTGTGGGAAACAGTCGGTATCCATTGATTAGACTGAATCATGTAGAATTGCTAATTTCACCATTTTGAACTA
TCGAAATCACTATTTGGTATGACTCAACCTCATCCTTTAAGTACACATTCATGACAGTGAGTGGTTAGACAGTG
ATTCCTAGATTAGTTTGGGATGGGGCAGTGCCTTCCATAGGACAAGGCCATTCCTGGTAGAGACGGAGGGAGCA
GGCTGTCCTTCAGCTAGGGGCCCAGGGGACTTCCTGGCTGCTGTGTCCTTTAGCAGGGCCTTGGAGGATGGAAG
GACTCTCCTGGCCCTTACCACAGGGGCTATTCAGGAACAGCCTCCTGCCGTGGCACTGGAGCTGCGGTGGCCCT
CTGAAGACTGCAGGGACAGCAACAGGCACAAAGAAGTCAGGCTGCATGTGGCCCCAGTCGGGACTCAGAGGAGG
AAAGGGAGGGGTTGCGGGGGTCAATGGGTGATGTGCTTCCTCTCCCATAGCTGAGGAGTCCTTGCAATGGCCTT
CCTGAGCCATCAGCAGGCCTATGGCCATGTGACTAGGGAGGAGAAGGGATATAGGGTAATGGTCTTCTGGGGCC
TGCTGGGCCTGGTCAAGTCTGAGGAGGAGATAGAGAAAACAAAGCAGAGACCCTCCTCTTCATCTGGGGAGAAG
GGACCTGATTCTAAACGGAGATATGTGAGGCTTTCTGGGGCAGCGATGGAAGGACAAGGACAGAATAGGTGTCC

TTGTTGCCCCATGGAGAATGGGCTTCAGGAAGAATCTGCCTCAGTCATTTTCCAGAAGTGCCTGAGAGGTGCAG
GGCCCGAGTCTGGTTAGGTGACAGCGGGTCAAGAGGAGGACATTGTCCTCTCTCTTGTGTTGCTGCAGATGCCA
CAAAACTGGGCCACGGCACGATCAGGCAGTTCTGGGGCCCCCAGGAGGGCAGCCTTGGGGTGGGCACAGCCAGC
CCTGGCAGGATGAGCAACTCTGGGTGGGGGGGAGTGGGGGATGAGCAGGGGGACATGAAGATGCTTGGTGGAGC
CTGGGGTCATGGCTGGTATCTGGTTCCTCCCCTGTGATTCCTTCTTGGGGACTCCAAGACAGGACAAGGAAGAC
TGGAGCCCTCCAGAAACAGATGGGCCCAGGTCCGTAAGCTGAGGATTCAGTCCCCCCTGGATTCAAGCCCAGCA
TGTGCCTACCCAGCCAGATGCTCCATGAACACAGTTCAGGGGGCCCGAAGACAGCACTGTTACCTGGAGCCCAC
ATACAGCCTCAGCAGGCAAAGGGAGACTCAGAGAAAACATGGGAGGGATTTACAGTCACATGCAGGCAGGGACC
AGCTCAACCCTTCTTTAATGTCATCCAGGGAGGGGGCCAGGGATGGAGGGGAGGGGTTGAGGAGCGAGAGGCAG
TTATTTTTGGGTGGGATTCACCACTTTTCCCATGAAGAGGGGAGACTTGGTATTTTGTTCAATCATTAAGAAGA
CAAAGGGTTTGTTGAACTTGACCTCGGGGGGGATAGACATGGGTATGGCCTCTAAAAACATGGCCCCAGCAGCT
TCAGTCCCTTTCTCGTCGATGGTCAGCACAGCCTTATGCACGGCCTTGGAGAGCTTCAGGGGTGCCTCCTCTGT
GACCCCGGAGAGGTCAGCCCCATTGCTGAAGACCTTAGTGATGCCCAGTTGACCCAGGACGCTCTTCAGATCAT
AGGTTCCAGTAATGGACAGTTTGGGTAAATGTAAGCTGGCAGACCTTCTGTCTTCATTTTCCAGGAACTTGGTG
ATGATATCGTGGGTGAGTTCATTTTCCAGGTGCTGTAGTTTCCCCTCATCAGGCAGGAAGAAGATGGCGGTGGC
ATTGCCCAGGTATTTCATCAGCAGCACCCAGCTGGACAGCTTCTTACAGTGCTGGATGTTAAACATGCCTAAAC
GCTTCATCATAGGCACCTTCACGGTGGTCACCTGGTCCACGTGGAAGTCCTCTTCCTCGGTGTCCTTGACTTCA
AAGGGTCTCTCCCATTTGCCTTTAAAGAAGATGTAATTCACCAGAGCAAAAACTGTGTCTCTGTCAAGCTCCTT
GACCAAATCCACAATTTTCCCTTGAGTACCCTTCTCCACGTAATCGTTGATCTGTTTCTTGGCCTCTTCGGTGT
CCCCGAAGTTGACAGTGAAGGCTTCTGAGTGGTACAACTTTTTAACATCCTCCAAAAACTTATCCACTAGCTTC
AGGCCCTCGCTGAGGAACAGGCCATTGCCGGTGGTCAGCTGGAGCTGGCTGTCTGGCTGGTTGAGGGTACGGAG
GAGTTCCTGGAAGCCTTCATGGATCTGAGCCTCCGGAATCTCCGTGAGGTTGAAATTCAGGCCCTCCAGGATTT
CATCGTGAGTGTCAGCCTTGGTCCCCAGGGAGAGCATTGCAAAGGCTGTAGCGATGCTCACTGGGGAGAAGAAG
ATATTGGTGCTGTTGGACTGGTGTGCCAGCTGGCGGTATAGGCTGAAGGCGAACTCAGCCAGGTTGGGGGTGAT
CTTGTTGAAGGTTGGGTGATCCTGATCATGGTGGGATGTATCTGTCTTCTGGGCAGCATCTCCCTGGGGATCCT
CAGCCAGGGAGACAGGGACCAGGCAGCACAGGCCTGCCAGCAGGAGGATGCCCCACGAGACAGAAGACGGCATT
GTCGATTCACTGTCCCAGGTCAGTGGTGGTGCCTGAAGCTGAGGAGACAGGGCCCTGTCCTCGTCCGTATTTAA
GCAGTGGATCCAGAGGGGCAACGGGGGAGGCTGCTGGTGAATATTAACCAAGGTCACCCCAGTTATCGGAGGAG
CAAACAGGGGCTAAGTCCACTGGCTGGGATCTGAGTCGCCCGCCTACGCTGCCCGGACGCTTTGCCTGGGCAGT
GTACAGCTTCCACTGCACTTACCGAAAGGAGTCATTGT

Figura 8O

SEQ ID NO:16
Complemento reverso de SEQ ID NO:2
TGCAAGAAATGTAGTTCTATTTATTCTCTGTTCTAATGGGTATAAACATTTTGTTATCTAACTTGAACATCATA
CCAACTCAAAGGCAGGTCTTACTAGCAATGACTGGGGCTCAGAGAGGTTTGGCGACTTCACGAAGGTCACACAG
CTGTCAGGGGGAAAAGTCAGAACTTGGATCCAGGTCTTCAGACTCTCAGGTCTGGTGTCATCCTAGGGGGCTTG
GTGATGGCCATATCTTTAATGTATTTGTGGAGAGTGAAAGGCTGTCAGTGAGTAAGCTTAAGAGAACAGGAGAC
TTGTGTGGGAAACAGTCGGTATCCATTGATTAGACTGAATCATGTAGAATTGCTAATTTCACCATTTTGAACTA
TCGAAATCACTATTTGGTATGACTCAACCTCATCCTTTAAGTACACATTCATGACAGTGAGTGGTTAGACAGTG

ATTCCTAGATTAGTTTGGGATGGGGCAGTGCCTTCCATAGGACAAGGCCATTCCTGGTAGAGACGGAGGGAGCA
GGCTGTCCTTCAGCTAGGGGCCCAGGGGACTTCCTGGCTGCTGTGTCCTTTAGCAGGGCCTTGGAGGATGGAAG
GACTCTCCTGGCCCTTACCACAGGGGCTATTCAGGAACAGCCTCCTGCCGTGGCACTGGAGCTGCGGTGGCCCT
CTGAAGACTGCAGGGACAGCAACAGGCACAAAGAAGTCAGGCTGCATGTGGCCCCAGTCGGGACTCAGAGGAGG
AAAGGGAGGGGTTGCGGGGGTCAATGGGTGATGTGCTTCCTCTCCCATAGCTGAGGAGTCCTTGCAATGGCCTT
CCTGAGCCATCAGCAGGCCTATGGCCATGTGACTAGGGAGGAGAAGGGATATAGGGTAATGGTCTTCTGGGGCC
TGCTGGGCCTGGTCAAGTCTGAGGAGGAGATAGAGAAAACAAAGCAGAGACCCTCCTCTTCATCTGGGGAGAAG
GGACCTGATTCTAAACGGAGATATGTGAGGCTTTCTGGGGCAGCGATGGAAGGACAAGGACAGAATAGGTGTCC
TTGTTGCCCCATGGAGAATGGGCTTCAGGAAGAATCTGCCTCAGTCATTTTCCAGAAGTGCCTGAGAGGTGCAG
GGCCCGAGTCTGGTTAGGTGACAGCGGGTCAAGAGGAGGACATTGTCCTCTCTCTTGTGTTGCTGCAGATGCCA
CAAAACTGGGCCACGGCACGATCAGGCAGTTCTGGGGCCCCCAGGAGGGCAGCCTTGGGGTGGGCACAGCCAGC
CCTGGCAGGATGAGCAACTCTGGGTGGGGGGGAGTGGGGGATGAGCAGGGGGACATGAAGATGCTTGGTGGAGC
CTGGGGTCATGGCTGGTATCTGGTTCCTCCCCTGTGATTCCTTCTTGGGGACTCCAAGACAGGACAAGGAAGAC
TGGAGCCCTCCAGAAACAGATGGGCCCAGGTCCGTAAGCTGAGGATTCAGTCCCCCCTGGATTCAAGCCCAGCA
TGTGCCTACCCAGCCAGATGCTCCATGAACACAGTTCAGGGGGCCCGAAGACAGCACTGTTACCTGGAGCCCAC
ATACAGCCTCAGCAGGCAAAGGGAGACTCAGAGAAAACATGGGAGGGATTTACAGTCACATGCAGGCAGGGACC
AGCTCAACCCTTCTTTAATGTCATCCAGGGAGGGGGCCAGGGATGGAGGGGAGGGGTTGAGGAGCGAGAGGCAG
TTATTTTTGGGTGGGATTCACCACTTTTCCCATGAAGAGGGGAGACTTGGTATTTTGTTCAATCATTAAGAAGA
CAAAGGGTTTGTTGAACTTGACCTCGGGGGGGATAGACATGGGTATGGCCTCTAAAAACATGGCCCCAGCAGCT
TCAGTCCCTTTCTCGTCGATGGTCAGCACAGCCTTATGCACGGCCTTGGAGAGCTTCAGGGGTGCCTCCTCTGT
GACCCCGGAGAGGTCAGCCCCATTGCTGAAGACCTTAGTGATGCCCAGTTGACCCAGGACGCTCTTCAGATCAT
AGGTTCCAGTAATGGACAGTTTGGGTAAATGTAAGCTGGCAGACCTTCTGTCTTCATTTTCCAGGAACTTGGTG
ATGATATCGTGGGTGAGTTCATTTTCCAGGTGCTGTAGTTTCCCCTCATCAGGCAGGAAGAAGATGGCGGTGGC
ATTGCCCAGGTATTTCATCAGCAGCACCCAGCTGGACAGCTTCTTACAGTGCTGGATGTTAAACATGCCTAAAC
GCTTCATCATAGGCACCTTCACGGTGGTCACCTGGTCCACGTGGAAGTCCTCTTCCTCGGTGTCCTTGACTTCA
AAGGGTCTCTCCCATTTGCCTTTAAAGAAGATGTAATTCACCAGAGCAAAAACTGTGTCTCTGTCAAGCTCCTT
GACCAAATCCACAATTTTCCCTTGAGTACCCTTCTCCACGTAATCGTTGATCTGTTTCTTGGCCTCTTCGGTGT
CCCCGAAGTTGACAGTGAAGGCTTCTGAGTGGTACAACTTTTTAACATCCTCCAAAAACTTATCCACTAGCTTC
AGGCCCTCGCTGAGGAACAGGCCATTGCCGGTGGTCAGCTGGAGCTGGCTGTCTGGCTGGTTGAGGGTACGGAG
GAGTTCCTGGAAGCCTTCATGGATCTGAGCCTCCGGAATCTCCGTGAGGTTGAAATTCAGGCCCTCCAGGATTT
CATCGTGAGTGTCAGCCTTGGTCCCCAGGGAGAGCATTGCAAAGGCTGTAGCGATGCTCACTGGGGAGAAGAAG
ATATTGGTGCTGTTGGACTGGTGTGCCAGCTGGCGGTATAGGCTGAAGGCGAACTCAGCCAGGTTGGGGGTGAT
CTTGTTGAAGGTTGGGTGATCCTGATCATGGTGGGATGTATCTGTCTTCTGGGCAGCATCTCCCTGGGGATCCT
CAGCCAGGGAGACAGGGACCAGGCAGCACAGGCCTGCCAGCAGGAGGATGCCCCACGAGACAGAAGACGGCATT
GTCCTTTCCTGCTCTCCTCAAGCTCTCCTCAAGCTCTGTCTCTTCTGGCAGGCACAGGAGAGTGGCCTGAAGGC
TGGCAGGAGGTTGCCGCCCCTCCAACCTGGAATTCCTGGCAGCAGCAGCGGCTAGGCCTTCCTCGGAGGCCCGA
CCCCCTCCTCCTTCTTGGTTCAGCTCAGGACTCTGAGGGTTGCTGCGTGGAGGCAGTGCATGCCCTGGGCACAG
TGCCCAGTTCCTGCCCA

Figura 8P

SEQ ID NO:17
Complemento reverso de SEQ ID NO:3
TGCAAGAAATGTAGTTCTATTTATTCTCTGTTCTAATGGGTATAAACATTTTGTTATCTAACTTGAACATCATA
CCAACTCAAAGGCAGGTCTTACTAGCAATGACTGGGGCTCAGAGAGGTTTGGCGACTTCACGAAGGTCACACAG
CTGTCAGGGGGAAAAGTCAGAACTTGGATCCAGGTCTTCAGACTCTCAGGTCTGGTGTCATCCTAGGGGGCTTG
GTGATGGCCATATCTTTAATGTATTTGTGGAGAGTGAAAGGCTGTCAGTGAGTAAGCTTAAGAGAACAGGAGAC
TTGTGTGGGAAACAGTCGGTATCCATTGATTAGACTGAATCATGTAGAATTGCTAATTTCACCATTTTGAACTA
TCGAAATCACTATTTGGTATGACTCAACCTCATCCTTTAAGTACACATTCATGACAGTGAGTGGTTAGACAGTG
ATTCCTAGATTAGTTTGGGATGGGGCAGTGCCTTCCATAGGACAAGGCCATTCCTGGTAGAGACGGAGGGAGCA
GGCTGTCCTTCAGCTAGGGGCCCAGGGGACTTCCTGGCTGCTGTGTCCTTTAGCAGGGCCTTGGAGGATGGAAG
GACTCTCCTGGCCCTTACCACAGGGGCTATTCAGGAACAGCCTCCTGCCGTGGCACTGGAGCTGCGGTGGCCCT
CTGAAGACTGCAGGGACAGCAACAGGCACAAAGAAGTCAGGCTGCATGTGGCCCCAGTCGGGACTCAGAGGAGG
AAAGGGAGGGGTTGCGGGGGTCAATGGGTGATGTGCTTCCTCTCCCATAGCTGAGGAGTCCTTGCAATGGCCTT
CCTGAGCCATCAGCAGGCCTATGGCCATGTGACTAGGGAGGAGAAGGGATATAGGGTAATGGTCTTCTGGGGCC
TGCTGGGCCTGGTCAAGTCTGAGGAGGAGATAGAGAAAACAAAGCAGAGACCCTCCTCTTCATCTGGGGAGAAG
GGACCTGATTCTAAACGGAGATATGTGAGGCTTTCTGGGGCAGCGATGGAAGGACAAGGACAGAATAGGTGTCC
TTGTTGCCCCATGGAGAATGGGCTTCAGGAAGAATCTGCCTCAGTCATTTTCCAGAAGTGCCTGAGAGGTGCAG
GGCCCGAGTCTGGTTAGGTGACAGCGGGTCAAGAGGAGGACATTGTCCTCTCTCTTGTGTTGCTGCAGATGCCA
CAAAACTGGGCCACGGCACGATCAGGCAGTTCTGGGGCCCCCAGGAGGGCAGCCTTGGGGTGGGCACAGCCAGC
CCTGGCAGGATGAGCAACTCTGGGTGGGGGGGAGTGGGGGATGAGCAGGGGGACATGAAGATGCTTGGTGGAGC
CTGGGGTCATGGCTGGTATCTGGTTCCTCCCCTGTGATTCCTTCTTGGGGACTCCAAGACAGGACAAGGAAGAC
TGGAGCCCTCCAGAAACAGATGGGCCCAGGTCCGTAAGCTGAGGATTCAGTCCCCCCTGGATTCAAGCCCAGCA
TGTGCCTACCCAGCCAGATGCTCCATGAACACAGTTCAGGGGGCCCGAAGACAGCACTGTTACCTGGAGCCCAC
ATACAGCCTCAGCAGGCAAAGGGAGACTCAGAGAAAACATGGGAGGGATTTACAGTCACATGCAGGCAGGGACC
AGCTCAACCCTTCTTTAATGTCATCCAGGGAGGGGGCCAGGGATGGAGGGGAGGGGTTGAGGAGCGAGAGGCAG
TTATTTTTGGGTGGGATTCACCACTTTTCCCATGAAGAGGGGAGACTTGGTATTTTGTTCAATCATTAAGAAGA
CAAAGGGTTTGTTGAACTTGACCTCGGGGGGGATAGACATGGGTATGGCCTCTAAAAACATGGCCCCAGCAGCT
TCAGTCCCTTTCTCGTCGATGGTCAGCACAGCCTTATGCACGGCCTTGGAGAGCTTCAGGGGTGCCTCCTCTGT
GACCCCGGAGAGGTCAGCCCCATTGCTGAAGACCTTAGTGATGCCCAGTTGACCCAGGACGCTCTTCAGATCAT
AGGTTCCAGTAATGGACAGTTTGGGTAAATGTAAGCTGGCAGACCTTCTGTCTTCATTTTCCAGGAACTTGGTG
ATGATATCGTGGGTGAGTTCATTTTCCAGGTGCTGTAGTTTCCCCTCATCAGGCAGGAAGAAGATGGCGGTGGC
ATTGCCCAGGTATTTCATCAGCAGCACCCAGCTGGACAGCTTCTTACAGTGCTGGATGTTAAACATGCCTAAAC
GCTTCATCATAGGCACCTTCACGGTGGTCACCTGGTCCACGTGGAAGTCCTCTTCCTCGGTGTCCTTGACTTCA
AAGGGTCTCTCCCATTTGCCTTTAAAGAAGATGTAATTCACCAGAGCAAAAACTGTGTCTCTGTCAAGCTCCTT
GACCAAATCCACAATTTTCCCTTGAGTACCCTTCTCCACGTAATCGTTGATCTGTTTCTTGGCCTCTTCGGTGT
CCCCGAAGTTGACAGTGAAGGCTTCTGAGTGGTACAACTTTTTAACATCCTCCAAAAACTTATCCACTAGCTTC
AGGCCCTCGCTGAGGAACAGGCCATTGCCGGTGGTCAGCTGGAGCTGGCTGTCTGGCTGGTTGAGGGTACGGAG
GAGTTCCTGGAAGCCTTCATGGATCTGAGCCTCCGGAATCTCCGTGAGGTTGAAATTCAGGCCCTCCAGGATTT
CATCGTGAGTGTCAGCCTTGGTCCCCAGGGAGAGCATTGCAAAGGCTGTAGCGATGCTCACTGGGGAGAAGAAG
ATATTGGTGCTGTTGGACTGGTGTGCCAGCTGGCGGTATAGGCTGAAGGCGAACTCAGCCAGGTTGGGGGTGAT
CTTGTTGAAGGTTGGGTGATCCTGATCATGGTGGGATGTATCTGTCTTCTGGGCAGCATCTCCCTGGGGATCCT
CAGCCAGGGAGACAGGGACCAGGCAGCACAGGCCTGCCAGCAGGAGGATGCCCCACGAGACAGAAGACGGCATT
GTCGATTCACTGTCCCAGGTCAGTGGTGGTGCCTGAAGCTGAGGAGACAGGGCCCTGTCCTCGTCCGTATTTAA
GCAGTGGATCCAGAGGGGCAACGGGGGAGGCTGCGAAAGGAGTCATTGTACCTGGCTCAGAAACCACAGCGTCC
TGTGTCCAAGGTGGAGGGGGTGGCGTGAGTCAGACAGTCTCTGGGAGAGTACCACTTAGCTGGCCCTCTGCTCT
CACTGCAGAATCCTTAGTGGCTGTTCCACTGGTAGCAAGATCTACCATTTACTGAGTCACCCCAAAATGCCTGA
TGCTGAAGACTTACTGCCGCCCTTTCCTGCTCTCCTCAAGCTCTCCTCAAGCTCTGTCTCTTCTGGCAGGCACA
GGAGAGTGGCCTGAAGGCTGGCAGGAGGTTGCCGCCCCTCCAACCTGGAATTCCTGGCAGCAGCAGCGGCTAGG
CCTTCCTCGGAGGCCCGACCCCCTCCTCCTTCTTGGTTCAGCTCAGGACTCTGAGGGTTGCTGCGTGGAGGCAG
TGCATGCCCTGGGCACAGTGCCCAGTTCCTGCCCA

Figura 8Q

SEQ ID NO:18
Complemento reverso de SEQ ID NO:4
TGCAAGAAATGTAGTTCTATTTATTCTCTGTTCTAATGGGTATAAACATTTTGTTATCTAACTTGAACATCATA
CCAACTCAAAGGCAGGTCTTACTAGCAATGACTGGGGCTCAGAGAGGTTTGGCGACTTCACGAAGGTCACACAG
CTGTCAGGGGGAAAAGTCAGAACTTGGATCCAGGTCTTCAGACTCTCAGGTCTGGTGTCATCCTAGGGGGCTTG
GTGATGGCCATATCTTTAATGTATTTGTGGAGAGTGAAAGGCTGTCAGTGAGTAAGCTTAAGAGAACAGGAGAC
TTGTGTGGGAAACAGTCGGTATCCATTGATTAGACTGAATCATGTAGAATTGCTAATTTCACCATTTTGAACTA
TCGAAATCACTATTTGGTATGACTCAACCTCATCCTTTAAGTACACATTCATGACAGTGAGTGGTTAGACAGTG
ATTCCTAGATTAGTTTGGGATGGGGCAGTGCCTTCCATAGGACAAGGCCATTCCTGGTAGAGACGGAGGGAGCA
GGCTGTCCTTCAGCTAGGGGCCCAGGGGACTTCCTGGCTGCTGTGTCCTTTAGCAGGGCCTTGGAGGATGGAAG
GACTCTCCTGGCCCTTACCACAGGGGCTATTCAGGAACAGCCTCCTGCCGTGGCACTGGAGCTGCGGTGGCCCT
CTGAAGACTGCAGGGACAGCAACAGGCACAAAGAAGTCAGGCTGCATGTGGCCCCAGTCGGGACTCAGAGGAGG
AAAGGGAGGGGTTGCGGGGGTCAATGGGTGATGTGCTTCCTCTCCCATAGCTGAGGAGTCCTTGCAATGGCCTT
CCTGAGCCATCAGCAGGCCTATGGCCATGTGACTAGGGAGGAGAAGGGATATAGGGTAATGGTCTTCTGGGGCC
TGCTGGGCCTGGTCAAGTCTGAGGAGGAGATAGAGAAAACAAAGCAGAGACCCTCCTCTTCATCTGGGGAGAAG
GGACCTGATTCTAAACGGAGATATGTGAGGCTTTCTGGGGCAGCGATGGAAGGACAAGGACAGAATAGGTGTCC
TTGTTGCCCCATGGAGAATGGGCTTCAGGAAGAATCTGCCTCAGTCATTTTCCAGAAGTGCCTGAGAGGTGCAG
GGCCCGAGTCTGGTTAGGTGACAGCGGGTCAAGAGGAGGACATTGTCCTCTCTCTTGTGTTGCTGCAGATGCCA
CAAAACTGGGCCACGGCACGATCAGGCAGTTCTGGGGCCCCCAGGAGGGCAGCCTTGGGGTGGGCACAGCCAGC
CCTGGCAGGATGAGCAACTCTGGGTGGGGGGGAGTGGGGGATGAGCAGGGGGACATGAAGATGCTTGGTGGAGC
CTGGGGTCATGGCTGGTATCTGGTTCCTCCCCTGTGATTCCTTCTTGGGGACTCCAAGACAGGACAAGGAAGAC
TGGAGCCCTCCAGAAACAGATGGGCCCAGGTCCGTAAGCTGAGGATTCAGTCCCCCCTGGATTCAAGCCCAGCA
TGTGCCTACCCAGCCAGATGCTCCATGAACACAGTTCAGGGGGCCCGAAGACAGCACTGTTACCTGGAGCCCAC
ATACAGCCTCAGCAGGCAAAGGGAGACTCAGAGAAAACATGGGAGGGATTTACAGTCACATGCAGGCAGGGACC
AGCTCAACCCTTCTTTAATGTCATCCAGGGAGGGGGCCAGGGATGGAGGGGAGGGGTTGAGGAGCGAGAGGCAG
TTATTTTTGGGTGGGATTCACCACTTTTCCCATGAAGAGGGGAGACTTGGTATTTTGTTCAATCATTAAGAAGA
CAAAGGGTTTGTTGAACTTGACCTCGGGGGGGATAGACATGGGTATGGCCTCTAAAAACATGGCCCCAGCAGCT
TCAGTCCCTTTCTCGTCGATGGTCAGCACAGCCTTATGCACGGCCTTGGAGAGCTTCAGGGGTGCCTCCTCTGT
GACCCCGGAGAGGTCAGCCCCATTGCTGAAGACCTTAGTGATGCCCAGTTGACCCAGGACGCTCTTCAGATCAT
AGGTTCCAGTAATGGACAGTTTGGGTAAATGTAAGCTGGCAGACCTTCTGTCTTCATTTTCCAGGAACTTGGTG
ATGATATCGTGGGTGAGTTCATTTTCCAGGTGCTGTAGTTTCCCCTCATCAGGCAGGAAGAAGATGGCGGTGGC
ATTGCCCAGGTATTTCATCAGCAGCACCCAGCTGGACAGCTTCTTACAGTGCTGGATGTTAAACATGCCTAAAC
GCTTCATCATAGGCACCTTCACGGTGGTCACCTGGTCCACGTGGAAGTCCTCTTCCTCGGTGTCCTTGACTTCA
AAGGGTCTCTCCCATTTGCCTTTAAAGAAGATGTAATTCACCAGAGCAAAAACTGTGTCTCTGTCAAGCTCCTT
GACCAAATCCACAATTTTCCCTTGAGTACCCTTCTCCACGTAATCGTTGATCTGTTTCTTGGCCTCTTCGGTGT
CCCCGAAGTTGACAGTGAAGGCTTCTGAGTGGTACAACTTTTTAACATCCTCCAAAAACTTATCCACTAGCTTC
AGGCCCTCGCTGAGGAACAGGCCATTGCCGGTGGTCAGCTGGAGCTGGCTGTCTGGCTGGTTGAGGGTACGGAG
GAGTTCCTGGAAGCCTTCATGGATCTGAGCCTCCGGAATCTCCGTGAGGTTGAAATTCAGGCCCTCCAGGATTT
CATCGTGAGTGTCAGCCTTGGTCCCCAGGGAGAGCATTGCAAAGGCTGTAGCGATGCTCACTGGGGAGAAGAAG
ATATTGGTGCTGTTGGACTGGTGTGCCAGCTGGCGGTATAGGCTGAAGGCGAACTCAGCCAGGTTGGGGGTGAT
CTTGTTGAAGGTTGGGTGATCCTGATCATGGTGGGATGTATCTGTCTTCTGGGCAGCATCTCCCTGGGGATCCT
CAGCCAGGGAGACAGGGACCAGGCAGCACAGGCCTGCCAGCAGGAGGATGCCCCACGAGACAGAAGACGGCATT
GTCCTGTGGAACTGAGTGAGCAGCAGCAGCAATGTCCCACCTTTCCTGCTCTCCTCAAGCTCTCCTCAAGCTCT
GTCTCTTCTGGCAGGCACAGGAGAGTGGCCTGAAGGCTGGCAGGAGGTTGCCGCCCCTCCAACCTGGAATTCCT
GGCAGCAGCAGCGGCTAGGCCTTCCTCGGAGGCCCGACCCCCTCCTCCTTCTTGGTTCAGCTCAGGACTCTGAG
GGTTGCTGCGTGGAGGCAGTGCATGCCCTGGGCACAGTGCCCAGTTCCTGCCCA

Figura 8R

SEQ ID NO:19
Complemento reverso de SEQ ID NO:5
TGCAAGAAATGTAGTTCTATTTATTCTCTGTTCTAATGGGTATAAACATTTTGTTATCTAACTTGAACATCATA
CCAACTCAAAGGCAGGTCTTACTAGCAATGACTGGGGCTCAGAGAGGTTTGGCGACTTCACGAAGGTCACACAG
CTGTCAGGGGGAAAAGTCAGAACTTGGATCCAGGTCTTCAGACTCTCAGGTCTGGTGTCATCCTAGGGGGCTTG
GTGATGGCCATATCTTTAATGTATTTGTGGAGAGTGAAAGGCTGTCAGTGAGTAAGCTTAAGAGAACAGGAGAC
TTGTGTGGGAAACAGTCGGTATCCATTGATTAGACTGAATCATGTAGAATTGCTAATTTCACCATTTTGAACTA
TCGAAATCACTATTTGGTATGACTCAACCTCATCCTTTAAGTACACATTCATGACAGTGAGTGGTTAGACAGTG
ATTCCTAGATTAGTTTGGGATGGGGCAGTGCCTTCCATAGGACAAGGCCATTCCTGGTAGAGACGGAGGGAGCA
GGCTGTCCTTCAGCTAGGGGCCCAGGGGACTTCCTGGCTGCTGTGTCCTTTAGCAGGGCCTTGGAGGATGGAAG
GACTCTCCTGGCCCTTACCACAGGGGCTATTCAGGAACAGCCTCCTGCCGTGGCACTGGAGCTGCGGTGGCCCT
CTGAAGACTGCAGGGACAGCAACAGGCACAAAGAAGTCAGGCTGCATGTGGCCCCAGTCGGGACTCAGAGGAGG
AAAGGGAGGGGTTGCGGGGGTCAATGGGTGATGTGCTTCCTCTCCCATAGCTGAGGAGTCCTTGCAATGGCCTT
CCTGAGCCATCAGCAGGCCTATGGCCATGTGACTAGGGAGGAGAAGGGATATAGGGTAATGGTCTTCTGGGGCC
TGCTGGGCCTGGTCAAGTCTGAGGAGGAGATAGAGAAAACAAAGCAGAGACCCTCCTCTTCATCTGGGGAGAAG
GGACCTGATTCTAAACGGAGATATGTGAGGCTTTCTGGGGCAGCGATGGAAGGACAAGGACAGAATAGGTGTCC
TTGTTGCCCCATGGAGAATGGGCTTCAGGAAGAATCTGCCTCAGTCATTTTCCAGAAGTGCCTGAGAGGTGCAG
GGCCCGAGTCTGGTTAGGTGACAGCGGGTCAAGAGGAGGACATTGTCCTCTCTCTTGTGTTGCTGCAGATGCCA
CAAAACTGGGCCACGGCACGATCAGGCAGTTCTGGGGCCCCCAGGAGGGCAGCCTTGGGGTGGGCACAGCCAGC
CCTGGCAGGATGAGCAACTCTGGGTGGGGGGGAGTGGGGGATGAGCAGGGGGACATGAAGATGCTTGGTGGAGC
CTGGGGTCATGGCTGGTATCTGGTTCCTCCCCTGTGATTCCTTCTTGGGGACTCCAAGACAGGACAAGGAAGAC
TGGAGCCCTCCAGAAACAGATGGGCCCAGGTCCGTAAGCTGAGGATTCAGTCCCCCCTGGATTCAAGCCCAGCA
TGTGCCTACCCAGCCAGATGCTCCATGAACACAGTTCAGGGGGCCCGAAGACAGCACTGTTACCTGGAGCCCAC
ATACAGCCTCAGCAGGCAAAGGGAGACTCAGAGAAAACATGGGAGGGATTTACAGTCACATGCAGGCAGGGACC
AGCTCAACCCTTCTTTAATGTCATCCAGGGAGGGGGCCAGGGATGGAGGGGAGGGGTTGAGGAGCGAGAGGCAG
TTATTTTTGGGTGGGATTCACCACTTTTCCCATGAAGAGGGGAGACTTGGTATTTTGTTCAATCATTAAGAAGA
CAAAGGGTTTGTTGAACTTGACCTCGGGGGGGATAGACATGGGTATGGCCTCTAAAAACATGGCCCCAGCAGCT
TCAGTCCCTTTCTCGTCGATGGTCAGCACAGCCTTATGCACGGCCTTGGAGAGCTTCAGGGGTGCCTCCTCTGT
GACCCCGGAGAGGTCAGCCCCATTGCTGAAGACCTTAGTGATGCCCAGTTGACCCAGGACGCTCTTCAGATCAT
AGGTTCCAGTAATGGACAGTTTGGGTAAATGTAAGCTGGCAGACCTTCTGTCTTCATTTTCCAGGAACTTGGTG
ATGATATCGTGGGTGAGTTCATTTTCCAGGTGCTGTAGTTTCCCCTCATCAGGCAGGAAGAAGATGGCGGTGGC
ATTGCCCAGGTATTTCATCAGCAGCACCCAGCTGGACAGCTTCTTACAGTGCTGGATGTTAAACATGCCTAAAC
GCTTCATCATAGGCACCTTCACGGTGGTCACCTGGTCCACGTGGAAGTCCTCTTCCTCGGTGTCCTTGACTTCA
AAGGGTCTCTCCCATTTGCCTTTAAAGAAGATGTAATTCACCAGAGCAAAAACTGTGTCTCTGTCAAGCTCCTT
GACCAAATCCACAATTTTCCCTTGAGTACCCTTCTCCACGTAATCGTTGATCTGTTTCTTGGCCTCTTCGGTGT
CCCCGAAGTTGACAGTGAAGGCTTCTGAGTGGTACAACTTTTTAACATCCTCCAAAAACTTATCCACTAGCTTC
AGGCCCTCGCTGAGGAACAGGCCATTGCCGGTGGTCAGCTGGAGCTGGCTGTCTGGCTGGTTGAGGGTACGGAG
GAGTTCCTGGAAGCCTTCATGGATCTGAGCCTCCGGAATCTCCGTGAGGTTGAAATTCAGGCCCTCCAGGATTT
CATCGTGAGTGTCAGCCTTGGTCCCCAGGGAGAGCATTGCAAAGGCTGTAGCGATGCTCACTGGGGAGAAGAAG
ATATTGGTGCTGTTGGACTGGTGTGCCAGCTGGCGGTATAGGCTGAAGGCGAACTCAGCCAGGTTGGGGGTGAT
CTTGTTGAAGGTTGGGTGATCCTGATCATGGTGGGATGTATCTGTCTTCTGGGCAGCATCTCCCTGGGGATCCT
CAGCCAGGGAGACAGGGACCAGGCAGCACAGGCCTGCCAGCAGGAGGATGCCCCACGAGACAGAAGACGGCATT
GTCGATTCACTGTCCCAGGTCAGTGGTGGTGCCTGAAGCTGAGGAGACAGGGCCCTGTCCTCGTCCGTATTTAA
GCAGTGGATCCAGAGGGGCAACGGGGGAGGCTGCTGGCTCAGAAACCACAGCGTCCTGTGTCCAAGGTGGAGGG
GGTGGCGTGAGTCAGACAGTCTCTGGGAGAGTACCACTTAGCTGGCCCTCTGCTCTCACTGCAGAATCCTTAGT
GGCTGTTCCACTGGTAGCAAGATCTACCATTTACTGAGTCACCCCAAAATGCCTGATGCTGAAGACTTACTGCC
GCCCTGTGGAACTGAGTGAGCAGCAGCAGCAATGTCCCACCTTTCCTGCTCTCCTCAAGCTCTCCTCAAGCTCT

GTCTCTTCTGGCAGGCACAGGAGAGTGGCCTGAAGGCTGGCAGGAGGTTGCCGCCCCTCCAACCTGGAATTCCT
GGCAGCAGCAGCGGCTAGGCCTTCCTCGGAGGCCCGACCCCCTCCTCCTTCTTGGTTCAGCTCAGGACTCTGAG
GGTTGCTGCGTGGAGGCAGTGCATGCCCTGGGCACAGTGCCCAGTTCCTGCCCA

Figura 8S

SEQ ID NO:20
Complemento reverso de SEQ ID NO:6
TGCAAGAAATGTAGTTCTATTTATTCTCTGTTCTAATGGGTATAAACATTTTGTTATCTAACTTGAACATCATA
CCAACTCAAAGGCAGGTCTTACTAGCAATGACTGGGGCTCAGAGAGGTTTGGCGACTTCACGAAGGTCACACAG
CTGTCAGGGGGAAAAGTCAGAACTTGGATCCAGGTCTTCAGACTCTCAGGTCTGGTGTCATCCTAGGGGGCTTG
GTGATGGCCATATCTTTAATGTATTTGTGGAGAGTGAAAGGCTGTCAGTGAGTAAGCTTAAGAGAACAGGAGAC
TTGTGTGGGAAACAGTCGGTATCCATTGATTAGACTGAATCATGTAGAATTGCTAATTTCACCATTTTGAACTA
TCGAAATCACTATTTGGTATGACTCAACCTCATCCTTTAAGTACACATTCATGACAGTGAGTGGTTAGACAGTG
ATTCCTAGATTAGTTTGGGATGGGGCAGTGCCTTCCATAGGACAAGGCCATTCCTGGTAGAGACGGAGGGAGCA
GGCTGTCCTTCAGCTAGGGGCCCAGGGGACTTCCTGGCTGCTGTGTCCTTTAGCAGGGCCTTGGAGGATGGAAG
GACTCTCCTGGCCCTTACCACAGGGGCTATTCAGGAACAGCCTCCTGCCGTGGCACTGGAGCTGCGGTGGCCCT
CTGAAGACTGCAGGGACAGCAACAGGCACAAAGAAGTCAGGCTGCATGTGGCCCCAGTCGGGACTCAGAGGAGG
AAAGGGAGGGGTTGCGGGGGTCAATGGGTGATGTGCTTCCTCTCCCATAGCTGAGGAGTCCTTGCAATGGCCTT
CCTGAGCCATCAGCAGGCCTATGGCCATGTGACTAGGGAGGAGAAGGGATATAGGGTAATGGTCTTCTGGGGCC
TGCTGGGCCTGGTCAAGTCTGAGGAGGAGATAGAGAAAACAAAGCAGAGACCCTCCTCTTCATCTGGGGAGAAG
GGACCTGATTCTAAACGGAGATATGTGAGGCTTTCTGGGGCAGCGATGGAAGGACAAGGACAGAATAGGTGTCC
TTGTTGCCCCATGGAGAATGGGCTTCAGGAAGAATCTGCCTCAGTCATTTTCCAGAAGTGCCTGAGAGGTGCAG
GGCCCGAGTCTGGTTAGGTGACAGCGGGTCAAGAGGAGGACATTGTCCTCTCTCTTGTGTTGCTGCAGATGCCA
CAAAACTGGGCCACGGCACGATCAGGCAGTTCTGGGGCCCCCAGGAGGGCAGCCTTGGGGTGGGCACAGCCAGC
CCTGGCAGGATGAGCAACTCTGGGTGGGGGGGAGTGGGGGATGAGCAGGGGGACATGAAGATGCTTGGTGGAGC
CTGGGGTCATGGCTGGTATCTGGTTCCTCCCCTGTGATTCCTTCTTGGGGACTCCAAGACAGGACAAGGAAGAC
TGGAGCCCTCCAGAAACAGATGGGCCCAGGTCCGTAAGCTGAGGATTCAGTCCCCCCTGGATTCAAGCCCAGCA
TGTGCCTACCCAGCCAGATGCTCCATGAACACAGTTCAGGGGGCCCGAAGACAGCACTGTTACCTGGAGCCCAC
ATACAGCCTCAGCAGGCAAAGGGAGACTCAGAGAAAACATGGGAGGGATTTACAGTCACATGCAGGCAGGGACC
AGCTCAACCCTTCTTTAATGTCATCCAGGGAGGGGGCCAGGGATGGAGGGGAGGGGTTGAGGAGCGAGAGGCAG
TTATTTTTGGGTGGGATTCACCACTTTTCCCATGAAGAGGGGAGACTTGGTATTTTGTTCAATCATTAAGAAGA
CAAAGGGTTTGTTGAACTTGACCTCGGGGGGGATAGACATGGGTATGGCCTCTAAAAACATGGCCCCAGCAGCT
TCAGTCCCTTTCTCGTCGATGGTCAGCACAGCCTTATGCACGGCCTTGGAGAGCTTCAGGGGTGCCTCCTCTGT
GACCCCGGAGAGGTCAGCCCCATTGCTGAAGACCTTAGTGATGCCCAGTTGACCCAGGACGCTCTTCAGATCAT
AGGTTCCAGTAATGGACAGTTTGGGTAAATGTAAGCTGGCAGACCTTCTGTCTTCATTTTCCAGGAACTTGGTG
ATGATATCGTGGGTGAGTTCATTTTCCAGGTGCTGTAGTTTCCCCTCATCAGGCAGGAAGAAGATGGCGGTGGC
ATTGCCCAGGTATTTCATCAGCAGCACCCAGCTGGACAGCTTCTTACAGTGCTGGATGTTAAACATGCCTAAAC
GCTTCATCATAGGCACCTTCACGGTGGTCACCTGGTCCACGTGGAAGTCCTCTTCCTCGGTGTCCTTGACTTCA
AAGGGTCTCTCCCATTTGCCTTTAAAGAAGATGTAATTCACCAGAGCAAAAACTGTGTCTCTGTCAAGCTCCTT
GACCAAATCCACAATTTTCCCTTGAGTACCCTTCTCCACGTAATCGTTGATCTGTTTCTTGGCCTCTTCGGTGT
CCCCGAAGTTGACAGTGAAGGCTTCTGAGTGGTACAACTTTTTAACATCCTCCAAAAACTTATCCACTAGCTTC
AGGCCCTCGCTGAGGAACAGGCCATTGCCGGTGGTCAGCTGGAGCTGGCTGTCTGGCTGGTTGAGGGTACGGAG
GAGTTCCTGGAAGCCTTCATGGATCTGAGCCTCCGGAATCTCCGTGAGGTTGAAATTCAGGCCCTCCAGGATTT
CATCGTGAGTGTCAGCCTTGGTCCCCAGGGAGAGCATTGCAAAGGCTGTAGCGATGCTCACTGGGGAGAAGAAG

ATATTGGTGCTGTTGGACTGGTGTGCCAGCTGGCGGTATAGGCTGAAGGCGAACTCAGCCAGGTTGGGGGTGAT
CTTGTTGAAGGTTGGGTGATCCTGATCATGGTGGGATGTATCTGTCTTCTGGGCAGCATCTCCCTGGGGATCCT
CAGCCAGGGAGACAGGGACCAGGCAGCACAGGCCTGCCAGCAGGAGGATGCCCCACGAGACAGAAGACGGCATT
GTCGATTCACTGTCCCAGGTCAGTGGTGGTGCCTGAAGCTGAGGAGACAGGGCCCTGTCCTCGTCCGTATTTAA
GCAGTGGATCCAGAGGGGCAACGGGGGAGGCTGCTGTGGAACTGAGTGAGCAGCAGCAGCAATGTCCCACCTTT
CCTGCTCTCCTCAAGCTCTCCTCAAGCTCTGTCTCTTCTGGCAGGCACAGGAGAGTGGCCTGAAGGCTGGCAGG
AGGTTGCCGCCCCTCCAACCTGGAATTCCTGGCAGCAGCAGCGGCTAGGCCTTCCTCGGAGGCCCGACCCCCTC
CTCCTTCTTGGTTCAGCTCAGGACTCTGAGGGTTGCTGCGTGGAGGCAGTGCATGCCCTGGGCACAGTGCCCAG
TTCCTGCCCA

Figura 8T

SEQ ID NO:21
Complemento reverso de SEQ ID NO:7
TGCAAGAAATGTAGTTCTATTTATTCTCTGTTCTAATGGGTATAAACATTTTGTTATCTAACTTGAACATCATA
CCAACTCAAAGGCAGGTCTTACTAGCAATGACTGGGGCTCAGAGAGGTTTGGCGACTTCACGAAGGTCACACAG
CTGTCAGGGGGAAAAGTCAGAACTTGGATCCAGGTCTTCAGACTCTCAGGTCTGGTGTCATCCTAGGGGGCTTG
GTGATGGCCATATCTTTAATGTATTTGTGGAGAGTGAAAGGCTGTCAGTGAGTAAGCTTAAGAGAACAGGAGAC
TTGTGTGGGAAACAGTCGGTATCCATTGATTAGACTGAATCATGTAGAATTGCTAATTTCACCATTTTGAACTA
TCGAAATCACTATTTGGTATGACTCAACCTCATCCTTTAAGTACACATTCATGACAGTGAGTGGTTAGACAGTG
ATTCCTAGATTAGTTTGGGATGGGGCAGTGCCTTCCATAGGACAAGGCCATTCCTGGTAGAGACGGAGGGAGCA
GGCTGTCCTTCAGCTAGGGGCCCAGGGGACTTCCTGGCTGCTGTGTCCTTTAGCAGGGCCTTGGAGGATGGAAG
GACTCTCCTGGCCCTTACCACAGGGGCTATTCAGGAACAGCCTCCTGCCGTGGCACTGGAGCTGCGGTGGCCCT
CTGAAGACTGCAGGGACAGCAACAGGCACAAAGAAGTCAGGCTGCATGTGGCCCCAGTCGGGACTCAGAGGAGG
AAAGGGAGGGGTTGCGGGGGTCAATGGGTGATGTGCTTCCTCTCCCATAGCTGAGGAGTCCTTGCAATGGCCTT
CCTGAGCCATCAGCAGGCCTATGGCCATGTGACTAGGGAGGAGAAGGGATATAGGGTAATGGTCTTCTGGGGCC
TGCTGGGCCTGGTCAAGTCTGAGGAGGAGATAGAGAAAACAAAGCAGAGACCCTCCTCTTCATCTGGGGAGAAG
GGACCTGATTCTAAACGGAGATATGTGAGGCTTTCTGGGGCAGCGATGGAAGGACAAGGACAGAATAGGTGTCC
TTGTTGCCCCATGGAGAATGGGCTTCAGGAAGAATCTGCCTCAGTCATTTTCCAGAAGTGCCTGAGAGGTGCAG
GGCCCGAGTCTGGTTAGGTGACAGCGGGTCAAGAGGAGGACATTGTCCTCTCTCTTGTGTTGCTGCAGATGCCA
CAAAACTGGGCCACGGCACGATCAGGCAGTTCTGGGGCCCCCAGGAGGGCAGCCTTGGGGTGGGCACAGCCAGC
CCTGGCAGGATGAGCAACTCTGGGTGGGGGGGAGTGGGGGATGAGCAGGGGGACATGAAGATGCTTGGTGGAGC
CTGGGGGTCATGGCTGGTATCTGGTTCCTCCCCTGTGATTCCTTCTTGGGGACTCCAAGACAGGACAAGGAAGAC
TGGAGCCCTCCAGAAACAGATGGGCCCAGGTCCGTAAGCTGAGGATTCAGTCCCCCCTGGATTCAAGCCCAGCA
TGTGCCTACCCAGCCAGATGCTCCATGAACACAGTTCAGGGGGCCCGAAGACAGCACTGTTACCTGGAGCCCAC
ATACAGCCTCAGCAGGCAAAGGGAGACTCAGAGAAAACATGGGAGGGATTTACAGTCACATGCAGGCAGGGACC
AGCTCAACCCTTCTTTAATGTCATCCAGGGAGGGGGCCAGGGATGGAGGGGAGGGGTTGAGGAGCGAGAGGCAG
TTATTTTTGGGTGGGATTCACCACTTTTCCCATGAAGAGGGGAGACTTGGTATTTTGTTCAATCATTAAGAAGA
CAAAGGGTTTGTTGAACTTGACCTCGGGGGGGATAGACATGGGTATGGCCTCTAAAAACATGGCCCCAGCAGCT
TCAGTCCCTTTCTCGTCGATGGTCAGCACAGCCTTATGCACGGCCTTGGAGAGCTTCAGGGGTGCCTCCTCTGT
GACCCCGGAGAGGTCAGCCCCATTGCTGAAGACCTTAGTGATGCCCAGTTGACCCAGGACGCTCTTCAGATCAT
AGGTTCCAGTAATGGACAGTTTGGGTAAATGTAAGCTGGCAGACCTTCTGTCTTCATTTTCCAGGAACTTGGTG
ATGATATCGTGGGTGAGTTCATTTTCCAGGTGCTGTAGTTTCCCCTCATCAGGCAGGAAGAAGATGGCGGTGGC

ATTGCCCAGGTATTTCATCAGCAGCACCCAGCTGGACAGCTTCTTACAGTGCTGGATGTTAAACATGCCTAAAC
GCTTCATCATAGGCACCTTCACGGTGGTCACCTGGTCCACGTGGAAGTCCTCTTCCTCGGTGTCCTTGACTTCA
AAGGGTCTCTCCCATTTGCCTTTAAAGAAGATGTAATTCACCAGAGCAAAAACTGTGTCTCTGTCAAGCTCCTT
GACCAAATCCACAATTTTCCCTTGAGTACCCTTCTCCACGTAATCGTTGATCTGTTTCTTGGCCTCTTCGGTGT
CCCCGAAGTTGACAGTGAAGGCTTCTGAGTGGTACAACTTTTTAACATCCTCCAAAAACTTATCCACTAGCTTC
AGGCCCTCGCTGAGGAACAGGCCATTGCCGGTGGTCAGCTGGAGCTGGCTGTCTGGCTGGTTGAGGGTACGGAG
GAGTTCCTGGAAGCCTTCATGGATCTGAGCCTCCGGAATCTCCGTGAGGTTGAAATTCAGGCCCTCCAGGATTT
CATCGTGAGTGTCAGCCTTGGTCCCCAGGGAGAGCATTGCAAAGGCTGTAGCGATGCTCACTGGGGAGAAGAAG
ATATTGGTGCTGTTGGACTGGTGTGCCAGCTGGCGGTATAGGCTGAAGGCGAACTCAGCCAGGTTGGGGGTGAT
CTTGTTGAAGGTTGGGTGATCCTGATCATGGTGGGATGTATCTGTCTTCTGGGCAGCATCTCCCTGGGGATCCT
CAGCCAGGGAGACAGGGACCAGGCAGCACAGGCCTGCCAGCAGGAGGATGCCCCACGAGACAGAAGACGGCATT
GTCGATTCACTGTCCCAGGTCAGTGGTGGTGCCTGAAGCTGAGGAGACAGGGCCCTGTCCTCGTCCGTATTTAA
GCAGTGGATCCAGAGGGGCAACGGGGGAGGCTGCTGGCTCAGAAACCACAGCGTCCTGTGTCCAAGGTGGAGGG
GGTGGCGTGAGTCAGACAGTCTCTGGGAGAGTACCACTTAGCTGGCCCTCTGCTCTCACTGCAGAATCCTTAGT
GGCTGTTCCACTGGTAGCAAGATCTACCATTTACTGAGTCACCCCAAAATGCCTGATGCTGAAGACTTACTGCC
GCCCTTTCCTGCTCTCCTCAAGCTCTCCTCAAGCTCTGTCTCTTCTGGCAGGCACAGGAGAGTGGCCTGAAGGC
TGGCAGGAGGTTGCCGCCCCTCCAACCTGGAATTCCTGGCAGCAGCAGCGGCTAGGCCTTCCTCGGAGGCCCGA
CCCCCTCCTCCTTCTTGGTTCAGCTCAGGACTCTGAGGGTTGCTGCGTGGAGGCAGTGCATGCCCTGGGCACAG
TGCCCAGTTCCTGCCCA

Figura 8U

SEQ ID NO:22
Complemento reverso de SEQ ID NO:8
TGCAAGAAATGTAGTTCTATTTATTCTCTGTTCTAATGGGTATAAACATTTTGTTATCTAACTTGAACATCATA
CCAACTCAAAGGCAGGTCTTACTAGCAATGACTGGGGCTCAGAGAGGTTTGGCGACTTCACGAAGGTCACACAG
CTGTCAGGGGGAAAAGTCAGAACTTGGATCCAGGTCTTCAGACTCTCAGGTCTGGTGTCATCCTAGGGGGCTTG
GTGATGGCCATATCTTTAATGTATTTGTGGAGAGTGAAAGGCTGTCAGTGAGTAAGCTTAAGAGAACAGGAGAC
TTGTGTGGGAAACAGTCGGTATCCATTGATTAGACTGAATCATGTAGAATTGCTAATTTCACCATTTTGAACTA
TCGAAATCACTATTTGGTATGACTCAACCTCATCCTTTAAGTACACATTCATGACAGTGAGTGGTTAGACAGTG
ATTCCTAGATTAGTTTGGGATGGGGCAGTGCCTTCCATAGGACAAGGCCATTCCTGGTAGAGACGGAGGGAGCA
GGCTGTCCTTCAGCTAGGGGCCCAGGGGACTTCCTGGCTGCTGTGTCCTTTAGCAGGGCCTTGGAGGATGGAAG
GACTCTCCTGGCCCTTACCACAGGGGCTATTCAGGAACAGCCTCCTGCCGTGGCACTGGAGCTGCGGTGGCCCT
CTGAAGACTGCAGGGACAGCAACAGGCACAAAGAAGTCAGGCTGCATGTGGCCCCAGTCGGGACTCAGAGGAGG
AAAGGGAGGGGTTGCGGGGGTCAATGGGTGATGTGCTTCCTCTCCCATAGCTGAGGAGTCCTTGCAATGGCCTT
CCTGAGCCATCAGCAGGCCTATGGCCATGTGACTAGGGAGGAGAAGGGATATAGGGTAATGGTCTTCTGGGGCC
TGCTGGGCCTGGTCAAGTCTGAGGAGGAGATAGAGAAAACAAAGCAGAGACCCTCCTCTTCATCTGGGGAGAAG
GGACCTGATTCTAAACGGAGATATGTGAGGCTTTCTGGGGCAGCGATGGAAGGACAAGGACAGAATAGGTGTCC
TTGTTGCCCCATGGAGAATGGGCTTCAGGAAGAATCTGCCTCAGTCATTTTCCAGAAGTGCCTGAGAGGTGCAG
GGCCCGAGTCTGGTTAGGTGACAGCGGGTCAAGAGGAGGACATTGTCCTCTCTCTTGTGTTGCTGCAGATGCCA
CAAAACTGGGCCACGGCACGATCAGGCAGTTCTGGGGCCCCCAGGAGGGCAGCCTTGGGGTGGGCACAGCCAGC
CCTGGCAGGATGAGCAACTCTGGGTGGGGGGGAGTGGGGGATGAGCAGGGGGACATGAAGATGCTTGGTGGAGC
CTGGGGTCATGGCTGGTATCTGGTTCCTCCCCTGTGATTCCTTCTTGGGGACTCCAAGACAGGACAAGGAAGAC
TGGAGCCCTCCAGAAACAGATGGGCCCAGGTCCGTAAGCTGAGGATTCAGTCCCCCCTGGATTCAAGCCCAGCA
TGTGCCTACCCAGCCAGATGCTCCATGAACACAGTTCAGGGGGCCCGAAGACAGCACTGTTACCTGGAGCCCAC

ATACAGCCTCAGCAGGCAAAGGGAGACTCAGAGAAAACATGGGAGGGATTTACAGTCACATGCAGGCAGGGACC
AGCTCAACCCTTCTTTAATGTCATCCAGGGAGGGGGCCAGGGATGGAGGGGAGGGGTTGAGGAGCGAGAGGCAG
TTATTTTTGGGTGGGATTCACCACTTTTCCCATGAAGAGGGGAGACTTGGTATTTTGTTCAATCATTAAGAAGA
CAAAGGGTTTGTTGAACTTGACCTCGGGGGGGATAGACATGGGTATGGCCTCTAAAAACATGGCCCCAGCAGCT
TCAGTCCCTTTCTCGTCGATGGTCAGCACAGCCTTATGCACGGCCTTGGAGAGCTTCAGGGGTGCCTCCTCTGT
GACCCCGGAGAGGTCAGCCCCATTGCTGAAGACCTTAGTGATGCCCAGTTGACCCAGGACGCTCTTCAGATCAT
AGGTTCCAGTAATGGACAGTTTGGGTAAATGTAAGCTGGCAGACCTTCTGTCTTCATTTTCCAGGAACTTGGTG
ATGATATCGTGGGTGAGTTCATTTTCCAGGTGCTGTAGTTTCCCCTCATCAGGCAGGAAGAAGATGGCGGTGGC
ATTGCCCAGGTATTTCATCAGCAGCACCCAGCTGGACAGCTTCTTACAGTGCTGGATGTTAAACATGCCTAAAC
GCTTCATCATAGGCACCTTCACGGTGGTCACCTGGTCCACGTGGAAGTCCTCTTCCTCGGTGTCCTTGACTTCA
AAGGGTCTCTCCCATTTGCCTTTAAAGAAGATGTAATTCACCAGAGCAAAAACTGTGTCTCTGTCAAGCTCCTT
GACCAAATCCACAATTTTCCCTTGAGTACCCTTCTCCACGTAATCGTTGATCTGTTTCTTGGCCTCTTCGGTGT
CCCCGAAGTTGACAGTGAAGGCTTCTGAGTGGTACAACTTTTTAACATCCTCCAAAAACTTATCCACTAGCTTC
AGGCCCTCGCTGAGGAACAGGCCATTGCCGGTGGTCAGCTGGAGCTGGCTGTCTGGCTGGTTGAGGGTACGGAG
GAGTTCCTGGAAGCCTTCATGGATCTGAGCCTCCGGAATCTCCGTGAGGTTGAAATTCAGGCCCTCCAGGATTT
CATCGTGAGTGTCAGCCTTGGTCCCCAGGGAGAGCATTGCAAAGGCTGTAGCGATGCTCACTGGGGAGAAGAAG
ATATTGGTGCTGTTGGACTGGTGTGCCAGCTGGCGGTATAGGCTGAAGGCGAACTCAGCCAGGTTGGGGGTGAT
CTTGTTGAAGGTTGGGTGATCCTGATCATGGTGGGATGTATCTGTCTTCTGGGCAGCATCTCCCTGGGGATCCT
CAGCCAGGGAGACAGGGACCAGGCAGCACAGGCCTGCCAGCAGGAGGATGCCCCACGAGACAGAAGACGGCATT
GTCGATTCACTGTCCCAGGTCAGTGGTGGTGCCTGAAGCTGAGGAGACAGGGCCCTGTCCTCGTCCGTATTTAA
GCAGTGGATCCAGAGGGGCAACGGGGGAGGCTGGCTCAGAAACCACAGCGTCCTGTGTCCAAGGTGGAGGGGGT
GGCGTGAGTCAGACAGTCTCTGGGAGAGTACCACTTAGCTGGCCCTCTGCTCTCACTGCAGAATCCTTAGTGGC
TGTTCCACTGGTAGCAAGATCTACCATTTACTGAGTCACCCCAAAATGCCTGATGCTGAAGACTTACTGCCGCC
CTTTCCTGCTCTCCTCAAGCTCTCCTCAAGCTCTGTCTCTTCTGGCAGGCACAGGAGAGTGGCCTGAAGGCTGG
CAGGAGGTTGCCGCCCCTCCAACCTGGAATTCCTGGCAGCAGCAGCGGCTAGGCCTTCCTCGGAGGCCCGACCC
CCTCCTCCTTCTTGGTTCAGCTCAGGACTCTGAGGGTTGCTGCGTGGAGGCAGTGCATGCCCTGGGCACAGTGC
CCAGTTCCTGCCCA

Figura 8V

SEQ ID NO:23
Complemento reverso de SEQ ID NO:9
TGCAAGAAATGTAGTTCTATTTATTCTCTGTTCTAATGGGTATAAACATTTTGTTATCTAACTTGAACATCATA
CCAACTCAAAGGCAGGTCTTACTAGCAATGACTGGGGCTCAGAGAGGTTTGGCGACTTCACGAAGGTCACACAG
CTGTCAGGGGGAAAAGTCAGAACTTGGATCCAGGTCTTCAGACTCTCAGGTCTGGTGTCATCCTAGGGGGCTTG
GTGATGGCCATATCTTTAATGTATTTGTGGAGAGTGAAAGGCTGTCAGTGAGTAAGCTTAAGAGAACAGGAGAC
TTGTGTGGGAAACAGTCGGTATCCATTGATTAGACTGAATCATGTAGAATTGCTAATTTCACCATTTTGAACTA
TCGAAATCACTATTTGGTATGACTCAACCTCATCCTTTAAGTACACATTCATGACAGTGAGTGGTTAGACAGTG
ATTCCTAGATTAGTTTGGGATGGGGCAGTGCCTTCCATAGGACAAGGCCATTCCTGGTAGAGACGGAGGGAGCA
GGCTGTCCTTCAGCTAGGGGCCCAGGGGACTTCCTGGCTGCTGTGTCCTTTAGCAGGGCCTTGGAGGATGGAAG
GACTCTCCTGGCCCTTACCACAGGGGCTATTCAGGAACAGCCTCCTGCCGTGGCACTGGAGCTGCGGTGGCCCT
CTGAAGACTGCAGGGACAGCAACAGGCACAAAGAAGTCAGGCTGCATGTGGCCCCAGTCGGGACTCAGAGGAGG
AAAGGGAGGGGTTGCGGGGGTCAATGGGTGATGTGCTTCCTCTCCCATAGCTGAGGAGTCCTTGCAATGGCCTT
CCTGAGCCATCAGCAGGCCTATGGCCATGTGACTAGGGAGGAGAAGGGATATAGGGTAATGGTCTTCTGGGGCC
TGCTGGGCCTGGTCAAGTCTGAGGAGGAGATAGAGAAAACAAAGCAGAGACCCTCCTCTTCATCTGGGGAGAAG

GGACCTGATTCTAAACGGAGATATGTGAGGCTTTCTGGGGCAGCGATGGAAGGACAAGGACAGAATAGGTGTCC
TTGTTGCCCCATGGAGAATGGGCTTCAGGAAGAATCTGCCTCAGTCATTTTCCAGAAGTGCCTGAGAGGTGCAG
GGCCCGAGTCTGGTTAGGTGACAGCGGGTCAAGAGGAGGACATTGTCCTCTCTCTTGTGTTGCTGCAGATGCCA
CAAAACTGGGCCACGGCACGATCAGGCAGTTCTGGGGCCCCCAGGAGGGCAGCCTTGGGGTGGGCACAGCCAGC
CCTGGCAGGATGAGCAACTCTGGGTGGGGGGGAGTGGGGGATGAGCAGGGGGACATGAAGATGCTTGGTGGAGC
CTGGGGTCATGGCTGGTATCTGGTTCCTCCCCTGTGATTCCTTCTTGGGGACTCCAAGACAGGACAAGGAAGAC
TGGAGCCCTCCAGAAACAGATGGGCCCAGGTCCGTAAGCTGAGGATTCAGTCCCCCCTGGATTCAAGCCCAGCA
TGTGCCTACCCAGCCAGATGCTCCATGAACACAGTTCAGGGGGCCCGAAGACAGCACTGTTACCTGGAGCCCAC
ATACAGCCTCAGCAGGCAAAGGGAGACTCAGAGAAAACATGGGAGGGATTTACAGTCACATGCAGGCAGGGACC
AGCTCAACCCTTCTTTAATGTCATCCAGGGAGGGGGCCAGGGATGGAGGGGAGGGGTTGAGGAGCGAGAGGCAG
TTATTTTTGGGTGGGATTCACCACTTTTCCCATGAAGAGGGGAGACTTGGTATTTTGTTCAATCATTAAGAAGA
CAAAGGGTTTGTTGAACTTGACCTCGGGGGGGATAGACATGGGTATGGCCTCTAAAAACATGGCCCCAGCAGCT
TCAGTCCCTTTCTCGTCGATGGTCAGCACAGCCTTATGCACGGCCTTGGAGAGCTTCAGGGGTGCCTCCTCTGT
GACCCCGGAGAGGTCAGCCCCATTGCTGAAGACCTTAGTGATGCCCAGTTGACCCAGGACGCTCTTCAGATCAT
AGGTTCCAGTAATGGACAGTTTGGGTAAATGTAAGCTGGCAGACCTTCTGTCTTCATTTTCCAGGAACTTGGTG
ATGATATCGTGGGTGAGTTCATTTTCCAGGTGCTGTAGTTTCCCCTCATCAGGCAGGAAGAAGATGGCGGTGGC
ATTGCCCAGGTATTTCATCAGCAGCACCCAGCTGGACAGCTTCTTACAGTGCTGGATGTTAAACATGCCTAAAC
GCTTCATCATAGGCACCTTCACGGTGGTCACCTGGTCCACGTGGAAGTCCTCTTCCTCGGTGTCCTTGACTTCA
AAGGGTCTCTCCCATTTGCCTTTAAAGAAGATGTAATTCACCAGAGCAAAAACTGTGTCTCTGTCAAGCTCCTT
GACCAAATCCACAATTTTCCCTTGAGTACCCTTCTCCACGTAATCGTTGATCTGTTTCTTGGCCTCTTCGGTGT
CCCCGAAGTTGACAGTGAAGGCTTCTGAGTGGTACAACTTTTTAACATCCTCCAAAAACTTATCCACTAGCTTC
AGGCCCTCGCTGAGGAACAGGCCATTGCCGGTGGTCAGCTGGAGCTGGCTGTCTGGCTGGTTGAGGGTACGGAG
GAGTTCCTGGAAGCCTTCATGGATCTGAGCCTCCGGAATCTCCGTGAGGTTGAAATTCAGGCCCTCCAGGATTT
CATCGTGAGTGTCAGCCTTGGTCCCCAGGGAGAGCATTGCAAAGGCTGTAGCGATGCTCACTGGGGAGAAGAAG
ATATTGGTGCTGTTGGACTGGTGTGCCAGCTGGCGGTATAGGCTGAAGGCGAACTCAGCCAGGTTGGGGGTGAT
CTTGTTGAAGGTTGGGTGATCCTGATCATGGTGGGATGTATCTGTCTTCTGGGCAGCATCTCCCTGGGGATCCT
CAGCCAGGGAGACAGGGACCAGGCAGCACAGGCCTGCCAGCAGGAGGATGCCCCACGAGACAGAAGACGGCATT
GTCGATTCACTGTCCCAGGTCAGTGGTGGTGCCTGAAGCTGAGGAGACAGGGCCCTGTCCTCGTCCGTATTTAA
GCAGTGGATCCAGAGGGGCAACGGGGGAGGCGAAAGGAGTCATTGTACCTGGCTCAGAAACCACAGCGTCCTGT
GTCCAAGGTGGAGGGGGTGGCGTGAGTCAGACAGTCTCTGGGAGAGTACCACTTAGCTGGCCCTCTGCTCTCAC
TGCAGAATCCTTAGTGGCTGTTCCACTGGTAGCAAGATCTACCATTTACTGAGTCACCCCAAAATGCCTGATGC
TGAAGACTTACTGCCGCCCTTTCCTGCTCTCCTCAAGCTCTCCTCAAGCTCTGTCTCTTCTGGCAGGCACAGGA
GAGTGGCCTGAAGGCTGGCAGGAGGTTGCCGCCCCTCCAACCTGGAATTCCTGGCAGCAGCAGCGGCTAGGCCT
TCCTCGGAGGCCCGACCCCCTCCTCCTTCTTGGTTCAGCTCAGGACTCTGAGGGTTGCTGCGTGGAGGCAGTGC
ATGCCCTGGGCACAGTGCCCAGTTCCTGCCCA

Figura 8W

SEQ ID NO:24
Complemento reverso de SEQ ID NO:10
TGCAAGAAATGTAGTTCTATTTATTCTCTGTTCTAATGGGTATAAACATTTTGTTATCTAACTTGAACATCATA
CCAACTCAAAGGCAGGTCTTACTAGCAATGACTGGGGCTCAGAGAGGTTTGGCGACTTCACGAAGGTCACACAG
CTGTCAGGGGGAAAAGTCAGAACTTGGATCCAGGTCTTCAGACTCTCAGGTCTGGTGTCATCCTAGGGGGCTTG
GTGATGGCCATATCTTTAATGTATTTGTGGAGAGTGAAAGGCTGTCAGTGAGTAAGCTTAAGAGAACAGGAGAC
TTGTGTGGGAAACAGTCGGTATCCATTGATTAGACTGAATCATGTAGAATTGCTAATTTCACCATTTTGAACTA

TCGAAATCACTATTTGGTATGACTCAACCTCATCCTTTAAGTACACATTCATGACAGTGAGTGGTTAGACAGTG
ATTCCTAGATTAGTTTGGGATGGGGCAGTGCCTTCCATAGGACAAGGCCATTCCTGGTAGAGACGGAGGGAGCA
GGCTGTCCTTCAGCTAGGGGCCCAGGGGACTTCCTGGCTGCTGTGTCCTTTAGCAGGGCCTTGGAGGATGGAAG
GACTCTCCTGGCCCTTACCACAGGGGCTATTCAGGAACAGCCTCCTGCCGTGGCACTGGAGCTGCGGTGGCCCT
CTGAAGACTGCAGGGACAGCAACAGGCACAAAGAAGTCAGGCTGCATGTGGCCCCAGTCGGGACTCAGAGGAGG
AAAGGGAGGGGTTGCGGGGGTCAATGGGTGATGTGCTTCCTCTCCCATAGCTGAGGAGTCCTTGCAATGGCCTT
CCTGAGCCATCAGCAGGCCTATGGCCATGTGACTAGGGAGGAGAAGGGATATAGGGTAATGGTCTTCTGGGGCC
TGCTGGGCCTGGTCAAGTCTGAGGAGGAGATAGAGAAAACAAAGCAGAGACCCTCCTCTTCATCTGGGGAGAAG
GGACCTGATTCTAAACGGAGATATGTGAGGCTTTCTGGGGCAGCGATGGAAGGACAAGGACAGAATAGGTGTCC
TTGTTGCCCCATGGAGAATGGGCTTCAGGAAGAATCTGCCTCAGTCATTTTCCAGAAGTGCCTGAGAGGTGCAG
GGCCCGAGTCTGGTTAGGTGACAGCGGGTCAAGAGGAGGACATTGTCCTCTCTCTTGTGTTGCTGCAGATGCCA
CAAAACTGGGCCACGGCACGATCAGGCAGTTCTGGGGCCCCCAGGAGGGCAGCCTTGGGGTGGGCACAGCCAGC
CCTGGCAGGATGAGCAACTCTGGGTGGGGGGGAGTGGGGGATGAGCAGGGGGACATGAAGATGCTTGGTGGAGC
CTGGGGTCATGGCTGGTATCTGGTTCCTCCCCTGTGATTCCTTCTTGGGGACTCCAAGACAGGACAAGGAAGAC
TGGAGCCCTCCAGAAACAGATGGGCCCAGGTCCGTAAGCTGAGGATTCAGTCCCCCCTGGATTCAAGCCCAGCA
TGTGCCTACCCAGCCAGATGCTCCATGAACACAGTTCAGGGGGCCCGAAGACAGCACTGTTACCTGGAGCCCAC
ATACAGCCTCAGCAGGCAAAGGGAGACTCAGAGAAAACATGGGAGGGATTTACAGTCACATGCAGGCAGGGACC
AGCTCAACCCTTCTTTAATGTCATCCAGGGAGGGGGCCAGGGATGGAGGGGAGGGGTTGAGGAGCGAGAGGCAG
TTATTTTTGGGTGGGATTCACCACTTTTCCCATGAAGAGGGGAGACTTGGTATTTTGTTCAATCATTAAGAAGA
CAAAGGGTTTGTTGAACTTGACCTCGGGGGGGATAGACATGGGTATGGCCTCTAAAAACATGGCCCCAGCAGCT
TCAGTCCCTTTCTCGTCGATGGTCAGCACAGCCTTATGCACGGCCTTGGAGAGCTTCAGGGGTGCCTCCTCTGT
GACCCCGGAGAGGTCAGCCCCATTGCTGAAGACCTTAGTGATGCCCAGTTGACCCAGGACGCTCTTCAGATCAT
AGGTTCCAGTAATGGACAGTTTGGGTAAATGTAAGCTGGCAGACCTTCTGTCTTCATTTTCCAGGAACTTGGTG
ATGATATCGTGGGTGAGTTCATTTTCCAGGTGCTGTAGTTTCCCCTCATCAGGCAGGAAGAAGATGGCGGTGGC
ATTGCCCAGGTATTTCATCAGCAGCACCCAGCTGGACAGCTTCTTACAGTGCTGGATGTTAAACATGCCTAAAC
GCTTCATCATAGGCACCTTCACGGTGGTCACCTGGTCCACGTGGAAGTCCTCTTCCTCGGTGTCCTTGACTTCA
AAGGGTCTCTCCCATTTGCCTTTAAAGAAGATGTAATTCACCAGAGCAAAAACTGTGTCTCTGTCAAGCTCCTT
GACCAAATCCACAATTTTCCCTTGAGTACCCTTCTCCACGTAATCGTTGATCTGTTTCTTGGCCTCTTCGGTGT
CCCCGAAGTTGACAGTGAAGGCTTCTGAGTGGTACAACTTTTTAACATCCTCCAAAAACTTATCCACTAGCTTC
AGGCCCTCGCTGAGGAACAGGCCATTGCCGGTGGTCAGCTGGAGCTGGCTGTCTGGCTGGTTGAGGGTACGGAG
GAGTTCCTGGAAGCCTTCATGGATCTGAGCCTCCGGAATCTCCGTGAGGTTGAAATTCAGGCCCTCCAGGATTT
CATCGTGAGTGTCAGCCTTGGTCCCCAGGGAGAGCATTGCAAAGGCTGTAGCGATGCTCACTGGGGAGAAGAAG
ATATTGGTGCTGTTGGACTGGTGTGCCAGCTGGCGGTATAGGCTGAAGGCGAACTCAGCCAGGTTGGGGGTGAT
CTTGTTGAAGGTTGGGTGATCCTGATCATGGTGGGATGTATCTGTCTTCTGGGCAGCATCTCCCTGGGGATCCT
CAGCCAGGGAGACAGGGACCAGGCAGCACAGGCCTGCCAGCAGGAGGATGCCCCACGAGACAGAAGACGGCATT
GTCGATTCACTGTCCCAGGTCAGTGGTGGTGCCTGAAGCTGAGGAGACAGGGCCCTGTCCTCGTCCGTATTTAA
GCAGTGGATCCAGAGGGGCAACGGGGGAGGCTGCTTTCCTGCTCTCCTCAAGCTCTCCTCAAGCTCTGTCTCTT
CTGGCAGGCACAGGAGAGTGGCCTGAAGGCTGGCAGGAGGTTGCCGCCCCTCCAACCTGGAATTCCTGGCAGCA
GCAGCGGCTAGGCCTTCCTCGGAGGCCCGACCCCCTCCTCCTTCTTGGTTCAGCTCAGGACTCTGAGGGTTGCT
GCGTGGAGGCAGTGCATGCCCTGGGCACAGTGCCCAGTTCCTGCCCA

Figura 8X

SEQ ID NO:25
Complemento reverso de SEQ ID NO:11
TGCAAGAAATGTAGTTCTATTTATTCTCTGTTCTAATGGGTATAAACATTTTGTTATCTAACTTGAACATCATA
CCAACTCAAAGGCAGGTCTTACTAGCAATGACTGGGGCTCAGAGAGGTTTGGCGACTTCACGAAGGTCACACAG
CTGTCAGGGGGAAAAGTCAGAACTTGGATCCAGGTCTTCAGACTCTCAGGTCTGGTGTCATCCTAGGGGGCTTG
GTGATGGCCATATCTTTAATGTATTTGTGGAGAGTGAAAGGCTGTCAGTGAGTAAGCTTAAGAGAACAGGAGAC
TTGTGTGGGAAACAGTCGGTATCCATTGATTAGACTGAATCATGTAGAATTGCTAATTTCACCATTTTGAACTA
TCGAAATCACTATTTGGTATGACTCAACCTCATCCTTTAAGTACACATTCATGACAGTGAGTGGTTAGACAGTG
ATTCCTAGATTAGTTTGGGATGGGGCAGTGCCTTCCATAGGACAAGGCCATTCCTGGTAGAGACGGAGGGAGCA
GGCTGTCCTTCAGCTAGGGGCCCAGGGGACTTCCTGGCTGCTGTGTCCTTTAGCAGGGCCTTGGAGGATGGAAG
GACTCTCCTGGCCCTTACCACAGGGGCTATTCAGGAACAGCCTCCTGCCGTGGCACTGGAGCTGCGGTGGCCCT
CTGAAGACTGCAGGGACAGCAACAGGCACAAAGAAGTCAGGCTGCATGTGGCCCCAGTCGGGACTCAGAGGAGG
AAAGGGAGGGGTTGCGGGGGTCAATGGGTGATGTGCTTCCTCTCCCATAGCTGAGGAGTCCTTGCAATGGCCTT
CCTGAGCCATCAGCAGGCCTATGGCCATGTGACTAGGGAGGAGAAGGGATATAGGGTAATGGTCTTCTGGGGCC
TGCTGGGCCTGGTCAAGTCTGAGGAGGAGATAGAGAAAACAAAGCAGAGACCCTCCTCTTCATCTGGGGAGAAG
GGACCTGATTCTAAACGGAGATATGTGAGGCTTTCTGGGGCAGCGATGGAAGGACAAGGACAGAATAGGTGTCC
TTGTTGCCCCATGGAGAATGGGCTTCAGGAAGAATCTGCCTCAGTCATTTTCCAGAAGTGCCTGAGAGGTGCAG
GGCCCGAGTCTGGTTAGGTGACAGCGGGTCAAGAGGAGGACATTGTCCTCTCTCTTGTGTTGCTGCAGATGCCA
CAAAACTGGGCCACGGCACGATCAGGCAGTTCTGGGGCCCCCAGGAGGGCAGCCTTGGGGTGGGCACAGCCAGC
CCTGGCAGGATGAGCAACTCTGGGTGGGGGGGAGTGGGGGATGAGCAGGGGGACATGAAGATGCTTGGTGGAGC
CTGGGGTCATGGCTGGTATCTGGTTCCTCCCCTGTGATTCCTTCTTGGGGACTCCAAGACAGGACAAGGAAGAC
TGGAGCCCTCCAGAAACAGATGGGCCCAGGTCCGTAAGCTGAGGATTCAGTCCCCCCTGGATTCAAGCCCAGCA
TGTGCCTACCCAGCCAGATGCTCCATGAACACAGTTCAGGGGGCCCGAAGACAGCACTGTTACCTGGAGCCCAC
ATACAGCCTCAGCAGGCAAAGGGAGACTCAGAGAAAACATGGGAGGGATTTACAGTCACATGCAGGCAGGGACC
AGCTCAACCCTTCTTTAATGTCATCCAGGGAGGGGGCCAGGGATGGAGGGGAGGGGTTGAGGAGCGAGAGGCAG
TTATTTTTGGGTGGGATTCACCACTTTTCCCATGAAGAGGGGAGACTTGGTATTTTGTTCAATCATTAAGAAGA
CAAAGGGTTTGTTGAACTTGACCTCGGGGGGGATAGACATGGGTATGGCCTCTAAAAACATGGCCCCAGCAGCT
TCAGTCCCTTTCTCGTCGATGGTCAGCACAGCCTTATGCACGGCCTTGGAGAGCTTCAGGGGTGCCTCCTCTGT
GACCCCGGAGAGGTCAGCCCCATTGCTGAAGACCTTAGTGATGCCCAGTTGACCCAGGACGCTCTTCAGATCAT
AGGTTCCAGTAATGGACAGTTTGGGTAAATGTAAGCTGGCAGACCTTCTGTCTTCATTTTCCAGGAACTTGGTG
ATGATATCGTGGGTGAGTTCATTTTCCAGGTGCTGTAGTTTCCCCTCATCAGGCAGGAAGAAGATGGCGGTGGC
ATTGCCCAGGTATTTCATCAGCAGCACCCAGCTGGACAGCTTCTTACAGTGCTGGATGTTAAACATGCCTAAAC
GCTTCATCATAGGCACCTTCACGGTGGTCACCTGGTCCACGTGGAAGTCCTCTTCCTCGGTGTCCTTGACTTCA
AAGGGTCTCTCCCATTTGCCTTTAAAGAAGATGTAATTCACCAGAGCAAAAACTGTGTCTCTGTCAAGCTCCTT
GACCAAATCCACAATTTTCCCTTGAGTACCCTTCTCCACGTAATCGTTGATCTGTTTCTTGGCCTCTTCGGTGT
CCCCGAAGTTGACAGTGAAGGCTTCTGAGTGGTACAACTTTTTAACATCCTCCAAAAACTTATCCACTAGCTTC
AGGCCCTCGCTGAGGAACAGGCCATTGCCGGTGGTCAGCTGGAGCTGGCTGTCTGGCTGGTTGAGGGTACGGAG
GAGTTCCTGGAAGCCTTCATGGATCTGAGCCTCCGGAATCTCCGTGAGGTTGAAATTCAGGCCCTCCAGGATTT
CATCGTGAGTGTCAGCCTTGGTCCCCAGGGAGAGCATTGCAAAGGCTGTAGCGATGCTCACTGGGGAGAAGAAG
ATATTGGTGCTGTTGGACTGGTGTGCCAGCTGGCGGTATAGGCTGAAGGCGAACTCAGCCAGGTTGGGGGTGAT
CTTGTTGAAGGTTGGGTGATCCTGATCATGGTGGGATGTATCTGTCTTCTGGGCAGCATCTCCCTGGGGATCCT
CAGCCAGGGAGACAGGGACCAGGCAGCACAGGCCTGCCAGCAGGAGGATGCCCCACGAGACAGAAGACGGCATT
GTCGATTCACTGTCCCAGGTCAGTGGTGGTGCCTGAAGCTGAGGAGACAGGGCCCTGTCCTCGTCCGTATTTAA
GCAGTGGATCCAGAGGGGCAACGGGGGAGGCTTTCCTGCTCTCCTCAAGCTCTCCTCAAGCTCTGTCTCTTCTG
GCAGGCACAGGAGAGTGGCCTGAAGGCTGGCAGGAGGTTGCCGCCCCTCCAACCTGGAATTCCTGGCAGCAGCA
GCGGCTAGGCCTTCCTCGGAGGCCCGACCCCCTCCTCCTTCTTGGTTCAGCTCAGGACTCTGAGGGTTGCTGCG
TGGAGGCAGTGCATGCCCTGGGCACAGTGCCCAGTTCCTGCCCA

Figura 8Y

SEQ ID NO:26
Complemento reverso de SEQ ID NO:12
ATGTCATTCAGGGAGGGGGCCAGGGATGGAGGGGAGGGGCTGAGGAGTGACAGGCAGTTATTTCTGGGTGGGAT
TCACCACTTTTCCCATGAAGAGGGGAGACTTGGTATTTTGTTCAATCATTAAGAAGACAAAGGGTTTGTTGAAC
TTGACCTCGGGGGGAATAGACATGGGTATGGCCTCTAAAAACATGGCCCCAGCAGCTTCAGTCCCTTTCTCATC
GATGGTCAGCACAGCCTTATGCACGGCCTTGGAGAGCTTCAGGGGTGCCTCCTCCGTGATCCCCGAGAGGTCAG
CCCCATTGCTGAAGACCTTAGTGATACCCAGGTGGCCCAGGACTGTCTTCAGATCATAGGTTCCAGTAATGGCC
AGTCTGGGTAAATGTAAGTTGGCAGACCTGCTGTTTTCATTTTCCAGGAACTTGGTGATGATATCATGGGTGAG
TTCATTTTCCAGGTGCTGCAGTTTCCCCTCATCAGGCAGGAAGAAGATGGCGGTGGCATTGCCCAGGTATTTCA
TCAGCAGCACCCAGCTGGACAGCTTCTCACAGTGGTAGATGTTAAACATGCCTAAACGCCTCATCATGGGCACC
TTCACGGTGGTCGCCTGGTCCACGTGGAAGTCCTCTTCCTTGGTGGCCTCAACGTCAAAGGGTCTCTCCCATTT
GCCTTTAAAGAAGATGTAATTCACCAGAGCAAAAACTGTGTCTCTGTCAAGCTCCTTGACCAAATCCACAATTT
TCCCTTGAGTTTCCTTCTCCACGTAATTGTTGATCTGTTTCTTGGCCTCTTCGGTGTCCTCAAAGTTGACAGAG
AAGGCTTCTGAGTGGTACAGTTTTTTGACATCCTCCAAAAACTTATCCACTACCTTCAGGCTCTTGTTGAGGAA
CAGGCCGTTGCCGGTGGTCAGCTGGAGCTGGCTGTCTGGCTTGTTGAGGGTATGGAGGAGTTCCTGGAAGCCTT
CATGGACCTGAGCCTCCGGAATCTCCGTGACGTTGAAATTCAGGCCCTCCAGGATTTCACTGTGAGTGTCAGCC
TTGGTCCCCAGGGAGAGCATTGCAAAGGCTGTAGCGATGCTCACTGGGGAGAAGAAGATATTGGTGCTGTTGGA
CTGGTGTGCCAGCTGGCGGTATAGGCTGAAGCCGAACTCAGCCAGGCTGGGGGTGATCTTGTTGAGGGTTGGGT
GGTCCTGATCATGGTGGGATGTATCCGTCTTCTGGGCAGCATCTCCCTGGGGATCCTCAGCCAGAGAGCCGGGG
AGCAGGCAGCACAGGCCTGCCAGCAGGAGGACGCCCCATGAGACAGAAGATGGCATTGTCCTG

Figura 8Z

SEQ ID NO:27
Complemento reverso de SEQ ID NO:13
GTTTGCAGTCACACACGCAGGCAGGGACCAGCTCAACCCTTCTTTAATGTCATTCAGGGAGGGGGCCAGGGATG
GAGGGGAGGGGCTGAGGAGTGACAGGCAGTTATTTCTGGGTGGGATTCACCACTTTTCCCATGAAGAGGGGAGA
CTTGGTATTTTGTTCAATCATTAAGAAGACAAAGGGTTTGTTGAACTTGACCTCGGGGGGAATAGACATGGGTA
TGGCCTCTAAAAACATGGCCCCAGCAGCTTCAGTCCCTTTCTCATCGATGGTCAGCACAGCCTTATGCACGGCC
TTGGAGAGCTTCAGGGGTGCCTCCTCCGTGATCCCCGAGAGGTCAGCCCCATTGCTGAAGACCTTAGTGATACC
CAGGTGGCCCAGGACTGTCTTCAGATCATAGGTTCCAGTAATGGCCAGTCTGGGTAAATGTAAGTTGGCAGACC
TGCTGTTTTCATTTTCCAGGAACTTGGTGATGATATCATGGGTGAGTTCATTTTCCAGGTGCTGCAGTTTCCCC
TCATCAGGCAGGAAGAAGATGGCGGTGGCATTGCCCAGGTATTTCATCAGCAGCACCCAGCTGGACAGCTTCTC
ACAGTGGTAGATGTTAAACATGCCTAAACGCCTCATCATGGGCACCTTCACGGTGGTCGCCTGGTCCACGTGGA
AGTCCTCTTCCTTGGTGGCCTCAACGTCAAAGGGTCTCTCCCATTTGCCTTTAAAGAAGATGTAATTCACCAGA
GCAAAAACTGTGTCTCTGTCAAGCTCCTTGACCAAATCCACAATTTTCCCTTGAGTTTCCTTCTCCACGTAATT
GTTGATCTGTTTCTTGGCCTCTTCGGTGTCCTCAAAGTTGACAGAGAAGGCTTCTGAGTGGTACAGTTTTTTGA
CATCCTCCAAAAACTTATCCACTACCTTCAGGCTCTTGTTGAGGAACAGGCCGTTGCCGGTGGTCAGCTGGAGC
TGGCTGTCTGGCTTGTTGAGGGTATGGAGGAGTTCCTGGAAGCCTTCATGGACCTGAGCCTCCGGAATCTCCGT
GACGTTGAAATTCAGGCCCTCCAGGATTTCACTGTGAGTGTCAGCCTTGGTCCCCAGGGAGAGCATTGCAAAGG
CTGTAGCGATGCTCACTGGGGAGAAGAAGATATTGGTGCTGTTGGACTGGTGTGCCAGCTGGCGGTATAGGCTG
AAGCCGAACTCAGCCAGGCTGGGGGGTGATCTTGTTGAGGGTTGGGTGGTCCTGATCATGGTGGGATGTATCCGT
CTTCTGGGCAGCATCTCCCTGGGGATCCTCAGCCAGAGAGCCGGGGAGCAGGCAGCACAGGCCTGCCAGCAGGA
GGACGCCCCATGAGACAGAAGATGGCATTGTCGATTCACCGTCCCAGGTCAGTGGTGGTGCCTGAGGCTGAGGA
GACAGAGCCCTGTCCTTGTCCGTATTTAAGCAGTGGGTGCAGAGGGGCAACGGGGGAGGCTGCTGGTGAATATT
AACCAAGATCACCCCAGTTACCGGAGGAGCAAACAGGGACTAAGTTCACAGGCTGGGCGCTGAGTCGCCCGCCC
ACGCTGTCCGGACGCTCTGCCTGAGCAGCATACAGCCTCCACTGCACGTACCAAAAGGAGTCATTGTACCTGGC
TCAGAAACCACAGTGTCCTGCGTCCAAGGTGGAGGGGGTGGCGTGAGTCAGCCAGTCGCTGGGAGAGTACCACT
TTGCTGGCCCTCTGCTCTCACTGCAGAATCCTTAGCGGCTGTTCCACTGGTAGCAAGATCTACCATTTACTAAT
TCACCCCGAAATGCCTGATGCTGAAGACTGATGCCGCCCTGGAATTCCTGGCAGCAGCAGTGGCTAGGCCTTCC
TCAGAGTGCTGATCCCCTCCTCCTCCTTTGCTCAGCTCAGTACTCTGAGGGTTGCTGCGTGGAGGCAGTGCACG
CCCTGGGCACAGGGCCCAGTTCCTGCCCACCCAGGAAGTTGGCCTCGGGTGGCGGGTGGCGGAGGCAATAGGTT
GGGGAGGGGCGGGGAGCTTGGGCAGGAAGGGGCCTTGCCCATTGCCAGGCAGACACAAGACTGGGC

Figura 8AA

SEQ ID NO:28
Complemento reverso de SEQ ID NO:14
GTTTGCAGTCACACACGCAGGCAGGGACCAGCTCAACCCTTCTTTAATGTCATTCAGGGAGGGGGCCAGGGATG
GAGGGGAGGGGCTGAGGAGTGACAGGCAGTTATTTCTGGGTGGGATTCACCACTTTTCCCATGAAGAGGGGAGA
CTTGGTATTTTGTTCAATCATTAAGAAGACAAAGGGTTTGTTGAACTTGACCTCGGGGGGAATAGACATGGGTA
TGGCCTCTAAAAACATGGCCCCAGCAGCTTCAGTCCCTTTCTCATCGATGGTCAGCACAGCCTTATGCACGGCC
TTGGAGAGCTTCAGGGGTGCCTCCTCCGTGATCCCCGAGAGGTCAGCCCCATTGCTGAAGACCTTAGTGATACC
CAGGTGGCCCAGGACTGTCTTCAGATCATAGGTTCCAGTAATGGCCAGTCTGGGTAAATGTAAGTTGGCAGACC
TGCTGTTTTCATTTTCCAGGAACTTGGTGATGATATCATGGGTGAGTTCATTTTCCAGGTGCTGCAGTTTCCCC
TCATCAGGCAGGAAGAAGATGGCGGTGGCATTGCCCAGGTATTTCATCAGCAGCACCCAGCTGGACAGCTTCTC
ACAGTGGTAGATGTTAAACATGCCTAAACGCCTCATCATGGGCACCTTCACGGTGGTCGCCTGGTCCACGTGGA
AGTCCTCTTCCTTGGTGGCCTCAACGTCAAAGGGTCTCTCCCATTTGCCTTTAAAGAAGATGTAATTCACCAGA
GCAAAAACTGTGTCTCTGTCAAGCTCCTTGACCAAATCCACAATTTTCCCTTGAGTTTCCTTCTCCACGTAATT
GTTGATCTGTTTCTTGGCCTCTTCGGTGTCCTCAAAGTTGACAGAGAAGGCTTCTGAGTGGTACAGTTTTTTGA
CATCCTCCAAAAACTTATCCACTACCTTCAGGCTCTTGTTGAGGAACAGGCCGTTGCCGGTGGTCAGCTGGAGC
TGGCTGTCTGGCTTGTTGAGGGTATGGAGGAGTTCCTGGAAGCCTTCATGGACCTGAGCCTCCGGAATCTCCGT
GACGTTGAAATTCAGGCCCTCCAGGATTTCACTGTGAGTGTCAGCCTTGGTCCCCAGGGAGAGCATTGCAAAGG
CTGTAGCGATGCTCACTGGGGAGAAGAAGATATTGGTGCTGTTGGACTGGTGTGCCAGCTGGCGGTATAGGCTG
AAGCCGAACTCAGCCAGGCTGGGGGTGATCTTGTTGAGGGTTGGGTGGTCCTGATCATGGTGGGATGTATCCGT
CTTCTGGGCAGCATCTCCCTGGGGATCCTCAGCCAGAGAGCCGGGGAGCAGGCAGCACAGGCCTGCCAGCAGGA
GGACGCCCCATGAGACAGAAGATGGCATTGTCCTGGAATTCCTGGCAGCAGCAGTGGCTAGGCCTTCCTCAGAG
TGCTGATCCCCTCCTCCTCCTTTGCTCAGCTCAGTACTCTGAGGGTTGCTGCGTGGAGGCAGTGCACGCCCTGG
GCACAGGGCCCAGTTCCTGCCCACCCAGGAAGTTGGCCTCGGGTGGCGGGTGGCGGAGGCAATAGGTTGGGGAG
GGGCGGGGAGCTTGGGCAGGAAGGGGCCTTGCCCATTGCCAGGCAGACACAAGA

Figura 8AB

LISTADO DE LA SECUENCIAS

<110> ALNYLAM PHARMACEUTICALS, INC.

<120> COMPOSICIONES DE ARNi DE SERPINA1 Y SUS MÉTODOS DE USO

<130> 121301-00620

<140>
<141>

<150> 61/989.028
<151> 2014-05-06

<150> 61/979.727
<151> 2014-04-15

<150> 61/898.695
<151> 2013-11-01

<150> 61/826.125
<151> 2013-05-22

<160> 436

<170> PatentIn versión 3.5

<210> 1
<211> 3220
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 1
acaatgactc ctttcggtaa gtgcagtgga agctgtacac tgcccaggca aagcgtccgg 60

gcagcgtagg cgggcgactc agatcccagc cagtggactt agcccctgtt tgctcctccg 120

ataactgggg tgaccttggt taatattcac cagcagcctc ccccgttgcc cctctggatc 180

cactgcttaa atacggacga ggacagggcc ctgtctcctc agcttcaggc accaccactg 240

acctgggaca gtgaatcgac aatgccgtct tctgtctcgt ggggcatcct cctgctggca 300

ggcctgtgct gcctggtccc tgtctccctg gctgaggatc cccagggaga tgctgcccag 360

aagacagata catcccacca tgatcaggat cacccaacct tcaacaagat caccccccaac 420

ctggctgagt tcgccttcag cctataccgc cagctggcac accagtccaa cagcaccaat 480

atcttcttct ccccagtgag catcgctaca gcctttgcaa tgctctccct ggggaccaag 540

gctgacactc acgatgaaat cctggagggc ctgaatttca acctcacgga gattccggag 600

gctcagatcc atgaaggctt ccaggaactc ctccgtaccc tcaaccagcc agacagccag 660

ctccagctga ccaccggcaa tggcctgttc ctcagcgagg gcctgaagct agtggataag 720

tttttggagg atgttaaaaa gttgtaccac tcagaagcct tcactgtcaa cttcggggac 780

accgaagagg ccaagaaaca gatcaacgat tacgtggaga agggtactca agggaaaatt 840

gtggatttgg tcaaggagct tgacagagac acagtttttg ctctggtgaa ttacatcttc 900

tttaaaggca aatgggagag acccctttgaa gtcaaggaca ccgaggaaga ggacttccac 960

gtggaccagg tgaccaccgt gaaggtgcct atgatgaagc gtttaggcat gtttaacatc 1020

cagcactgta agaagctgtc cagctgggtg ctgctgatga aatacctggg caatgccacc 1080

gccatcttct tcctgcctga tgaggggaaa ctacagcacc tggaaaatga actcacccac 1140

gatatcatca ccaagttcct ggaaaatgaa gacagaaggt ctgccagctt acatttaccc 1200

aaactgtcca ttactggaac ctatgatctg aagagcgtcc tgggtcaact gggcatcact 1260

aaggtcttca gcaatggggc tgacctctcc ggggtcacag aggaggcacc cctgaagctc 1320

tccaaggccg tgcataaggc tgtgctgacc atcgacgaga aagggactga agctgctggg 1380

gccatgtttt tagaggccat acccatgtct atccccccccg aggtcaagtt caacaaaccc 1440

tttgtcttct taatgattga acaaaatacc aagtctcccc tcttcatggg aaaagtggtg 1500

aatcccaccc aaaaataact gcctctcgct cctcaacccc tcccctccat ccctggcccc 1560

ctccctggat gacattaaag aagggttgag ctggtccctg cctgcatgtg actgtaaatc 1620

cctcccatgt tttctctgag tctccctttg cctgctgagg ctgtatgtgg gctccaggta 1680

acagtgctgt cttcgggccc cctgaactgt gttcatggag catctggctg ggtaggcaca 1740

tgctgggctt gaatccaggg gggactgaat cctcagctta cggacctggg cccatctgtt 1800

tctggagggc tccagtcttc cttgtcctgt cttggagtcc ccaagaagga atcacagggg 1860

aggaaccaga taccagccat gaccccaggc tccaccaagc atcttcatgt ccccctgctc 1920

atcccccact ccccccccacc cagagttgct catcctgcca gggctggctg tgcccacccc 1980

aaggctgccc tcctgggggc cccagaactg cctgatcgtg ccgtggccca gttttgtggc 2040

atctgcagca acacaagaga gaggacaatg tcctcctctt gacccgctgt cacctaacca 2100

gactcgggcc ctgcacctct caggcacttc tggaaaatga ctgaggcaga ttcttcctga 2160

agcccattct ccatggggca acaaggacac ctattctgtc cttgtccttc catcgctgcc 2220

ccagaaagcc tcacatatct ccgtttagaa tcaggtccct tctccccaga tgaagaggag 2280

ggtctctgct ttgttttctc tatctcctcc tcagacttga ccaggcccag caggccccag 2340

aagaccatta ccctatatcc cttctcctcc ctagtcacat ggccataggc ctgctgatgg 2400

ctcaggaagg ccattgcaag gactcctcag ctatgggaga ggaagcacat cacccattga 2460

cccccgcaac ccctcccttt cctcctctga gtcccgactg gggccacatg cagcctgact 2520

tctttgtgcc tgttgctgtc cctgcagtct tcagagggcc accgcagctc cagtgccacg 2580

gcaggaggct gttcctgaat agcccctgtg gtaagggcca ggagagtcct tccatcctcc 2640

aaggccctgc taaaggacac agcagccagg aagtcccctg ggcccctagc tgaaggacag 2700

cctgctccct ccgtctctac caggaatggc cttgtcctat ggaaggcact gccccatccc 2760

aaactaatct aggaatcact gtctaaccac tcactgtcat gaatgtgtac ttaaaggatg 2820

aggttgagtc ataccaaata gtgatttcga tagttcaaaa tggtgaaatt agcaattcta 2880

catgattcag tctaatcaat ggataccgac tgtttcccac acaagtctcc tgttctctta 2940

agcttactca ctgacagcct ttcactctcc acaaatacat taaagatatg gccatcacca 3000

agccccctag gatgacacca gacctgagag tctgaagacc tggatccaag ttctgacttt 3060

tccccctgac agctgtgtga ccttcgtgaa gtcgccaaac ctctctgagc cccagtcatt 3120

gctagtaaga cctgcctttg agttggtatg atgttcaagt tagataacaa aatgtttata 3180

cccattagaa cagagaataa atagaactac atttcttgca 3220

<210> 2
<211> 3199

<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 2
tgggcaggaa ctgggcactg tgcccagggc atgcactgcc tccacgcagc aaccctcaga 60

gtcctgagct gaaccaagaa ggaggagggg gtcgggcctc cgaggaaggc ctagccgctg 120

ctgctgccag gaattccagg ttggaggggc ggcaacctcc tgccagcctt caggccactc 180

tcctgtgcct gccagaagag acagagcttg aggagagctt gaggagagca ggaaaggaca 240

atgccgtctt ctgtctcgtg gggcatcctc ctgctggcag gcctgtgctg cctggtccct 300

gtctccctgg ctgaggatcc ccagggagat gctgcccaga agacagatac atcccaccat 360

gatcaggatc acccaacctt caacaagatc acccccaacc tggctgagtt cgccttcagc 420

ctataccgcc agctggcaca ccagtccaac agcaccaata tcttcttctc cccagtgagc 480

atcgctacag cctttgcaat gctctccctg gggaccaagg ctgacactca cgatgaaatc 540

ctggagggcc tgaatttcaa cctcacggag attccggagg ctcagatcca tgaaggcttc 600

caggaactcc tccgtaccct caaccagcca gacagccagc tccagctgac caccggcaat 660

ggcctgttcc tcagcgaggg cctgaagcta gtggataagt ttttggagga tgttaaaaag 720

ttgtaccact cagaagcctt cactgtcaac ttcggggaca ccgaagaggc caagaaacag 780

atcaacgatt acgtggagaa gggtactcaa gggaaaattg tggatttggt caaggagctt 840

gacagagaca cagtttttgc tctggtgaat tacatcttct ttaaaggcaa atgggagaga 900

ccctttgaag tcaaggacac cgaggaagag gacttccacg tggaccaggt gaccaccgtg 960

aaggtgccta tgatgaagcg tttaggcatg tttaacatcc agcactgtaa gaagctgtcc 1020

agctgggtgc tgctgatgaa atacctgggc aatgccaccg ccatcttctt cctgcctgat 1080

gaggggaaac tacagcacct ggaaaatgaa ctcacccacg atatcatcac caagttcctg 1140

gaaaatgaag acagaaggtc tgccagctta catttaccca aactgtccat tactggaacc 1200

tatgatctga agagcgtcct gggtcaactg ggcatcacta aggtcttcag caatggggct 1260

gacctctccg gggtcacaga ggaggcaccc ctgaagctct ccaaggccgt gcataaggct 1320

gtgctgacca tcgacgagaa agggactgaa gctgctgggg ccatgttttt agaggccata 1380

cccatgtcta tccccccccga ggtcaagttc aacaaaccct ttgtcttctt aatgattgaa 1440

caaaatacca agtctcccct cttcatggga aaagtggtga atcccaccca aaaataactg 1500

cctctcgctc ctcaacccct cccctccatc cctggccccc tccctggatg acattaaaga 1560

agggttgagc tggtccctgc ctgcatgtga ctgtaaatcc ctcccatgtt ttctctgagt 1620

ctccctttgc ctgctgaggc tgtatgtggg ctccaggtaa cagtgctgtc ttcgggcccc 1680

ctgaactgtg ttcatggagc atctggctgg gtaggcacat gctgggcttg aatccagggg 1740

ggactgaatc ctcagcttac ggacctgggc ccatctgttt ctggagggct ccagtcttcc 1800

ttgtcctgtc ttggagtccc caagaaggaa tcacagggga ggaaccagat accagccatg 1860

accccaggct ccaccaagca tcttcatgtc cccctgctca tcccccactc ccccccaccc 1920

agagttgctc atcctgccag ggctggctgt gcccacccca aggctgccct cctgggggcc 1980

ccagaactgc ctgatcgtgc cgtggcccag ttttgtggca tctgcagcaa cacaagagag 2040

aggacaatgt cctcctcttg acccgctgtc acctaaccag actcgggccc tgcacctctc 2100

aggcacttct ggaaaatgac tgaggcagat tcttcctgaa gcccattctc catggggcaa 2160

caaggacacc tattctgtcc ttgtccttcc atcgctgccc cagaaagcct cacatatctc 2220

cgtttagaat caggtccctt ctccccagat gaagaggagg gtctctgctt tgttttctct 2280

atctcctcct cagacttgac caggcccagc aggccccaga agaccattac cctatatccc 2340

ttctcctccc tagtcacatg gccataggcc tgctgatggc tcaggaaggc cattgcaagg 2400

actcctcagc tatgggagag gaagcacatc acccattgac ccccgcaacc cctccctttc 2460

ctcctctgag tcccgactgg ggccacatgc agcctgactt ctttgtgcct gttgctgtcc 2520

ctgcagtctt cagagggcca ccgcagctcc agtgccacgg caggaggctg ttcctgaata 2580

gcccctgtgg taagggccag gagagtcctt ccatcctcca aggccctgct aaaggacaca 2640

gcagccagga agtcccctgg gcccctagct gaaggacagc ctgctccctc cgtctctacc 2700

aggaatggcc ttgtcctatg gaaggcactg ccccatccca aactaatcta ggaatcactg 2760

tctaaccact cactgtcatg aatgtgtact taaaggatga ggttgagtca taccaaatag 2820

tgatttcgat agttcaaaat ggtgaaatta gcaattctac atgattcagt ctaatcaatg 2880

gataccgact gtttcccaca caagtctcct gttctcttaa gcttactcac tgacagcctt 2940

tcactctcca caaatacatt aaagatatgg ccatcaccaa gccccctagg atgacaccag 3000

acctgagagt ctgaagacct ggatccaagt tctgactttt ccccctgaca gctgtgtgac 3060

cttcgtgaag tcgccaaacc tctctgagcc ccagtcattg ctagtaagac ctgcctttga 3120

gttggtatga tgttcaagtt agataacaaa atgtttatac ccattagaac agagaataaa 3180

tagaactaca tttcttgca 3199

<210> 3
<211> 3513
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 3
tgggcaggaa ctgggcactg tgcccagggc atgcactgcc tccacgcagc aaccctcaga 60

gtcctgagct gaaccaagaa ggaggagggg gtcgggcctc cgaggaaggc ctagccgctg 120

ctgctgccag gaattccagg ttggaggggc ggcaacctcc tgccagcctt caggccactc 180

tcctgtgcct gccagaagag acagagcttg aggagagctt gaggagagca ggaaagggcg 240

gcagtaagtc ttcagcatca ggcattttgg ggtgactcag taaatggtag atcttgctac 300

cagtggaaca gccactaagg attctgcagt gagagcagag ggccagctaa gtggtactct 360

cccagagact gtctgactca cgccacccca tccaccttgg acacaggacg ctgtggtttc 420

tgagccaggt acaatgactc ctttcgcagc ctccccccgtt gcccctctgg atccactgct 480

taaatacgga cgaggacagg gccctgtctc ctcagcttca ggcaccacca ctgacctggg 540

acagtgaatc gacaatgccg tcttctgtct cgtggggcat cctcctgctg gcaggcctgt 600

gctgcctggt ccctgtctcc ctggctgagg atccccaggg agatgctgcc cagaagacag 660

atacatccca ccatgatcag gatcacccaa ccttcaacaa gatcaccccc aacctggctg 720

agttcgcctt cagcctatac cgccagctgg cacaccagtc caacagcacc aatatcttct 780

tctccccagt gagcatcgct acagcctttg caatgctctc cctggggacc aaggctgaca 840

ctcacgatga aatcctggag ggcctgaatt tcaacctcac ggagattccg gaggctcaga 900

tccatgaagg cttccaggaa ctcctccgta ccctcaacca gccagacagc cagctccagc 960

tgaccaccgg caatggcctg ttcctcagcg agggcctgaa gctagtggat aagtttttgg 1020

aggatgttaa aaagttgtac cactcagaag ccttcactgt caacttcggg gacaccgaag 1080

aggccaagaa acagatcaac gattacgtgg agaagggtac tcaagggaaa attgtggatt 1140

tggtcaagga gcttgacaga gacacagttt ttgctctggt gaattacatc ttctttaaag 1200

gcaaatggga gagacccttt gaagtcaagg acaccgagga agaggacttc cacgtggacc 1260

aggtgaccac cgtgaaggtg cctatgatga agcgtttagg catgtttaac atccagcact 1320

gtaagaagct gtccagctgg gtgctgctga tgaaatacct gggcaatgcc accgccatct 1380

tcttcctgcc tgatgagggg aaactacagc acctggaaaa tgaactcacc cacgatatca 1440

tcaccaagtt cctggaaaat gaagacagaa ggtctgccag cttacattta cccaaactgt 1500

ccattactgg aacctatgat ctgaagagcg tcctgggtca actgggcatc actaaggtct 1560

tcagcaatgg ggctgacctc tccggggtca cagaggaggc acccctgaag ctctccaagg 1620

ccgtgcataa ggctgtgctg accatcgacg agaaagggac tgaagctgct ggggccatgt 1680

ttttagaggc catacccatg tctatccccc ccgaggtcaa gttcaacaaa ccctttgtct 1740

tcttaatgat tgaacaaaat accaagtctc ccctcttcat gggaaaagtg gtgaatccca 1800

cccaaaaata actgcctctc gctcctcaac ccctcccctc catccctggc cccctccctg 1860

gatgacatta aagaagggtt gagctggtcc ctgcctgcat gtgactgtaa atccctccca 1920

tgttttctct gagtctccct ttgcctgctg aggctgtatg tgggctccag gtaacagtgc 1980

tgtcttcggg ccccctgaac tgtgttcatg gagcatctgg ctgggtaggc acatgctggg 2040

cttgaatcca ggggggactg aatcctcagc ttacggacct gggcccatct gtttctggag 2100

ggctccagtc ttccttgtcc tgtcttggag tccccaagaa ggaatcacag gggaggaacc 2160

agataccagc catgacccca ggctccacca agcatcttca tgtcccctg ctcatccccc 2220

actccccccc acccagagtt gctcatcctg ccagggctgg ctgtgcccac cccaaggctg 2280

ccctcctggg ggccccagaa ctgcctgatc gtgccgtggc ccagttttgt ggcatctgca 2340

gcaacacaag agagaggaca atgtcctcct cttgacccgc tgtcacctaa ccagactcgg 2400

gccctgcacc tctcaggcac ttctggaaaa tgactgaggc agattcttcc tgaagcccat 2460

tctccatggg gcaacaagga cacctattct gtccttgtcc ttccatcgct gccccagaaa 2520

gcctcacata tctccgttta gaatcaggtc ccttctcccc agatgaagag gagggtctct 2580

gctttgtttt ctctatctcc tcctcagact tgaccaggcc cagcaggccc cagaagacca 2640

ttaccctata tcccttctcc tccctagtca catggccata ggcctgctga tggctcagga 2700

aggccattgc aaggactcct cagctatggg agaggaagca catcacccat tgacccccgc 2760

aacccctccc tttcctcctc tgagtcccga ctggggccac atgcagcctg acttctttgt 2820

gcctgttgct gtccctgcag tcttcagagg gccaccgcag ctccagtgcc acggcaggag 2880

gctgttcctg aatagcccct gtggtaaggg ccaggagagt ccttccatcc tccaaggccc 2940

tgctaaagga cacagcagcc aggaagtccc ctgggcccct agctgaagga cagcctgctc 3000

cctccgtctc taccaggaat ggccttgtcc tatggaaggc actgccccat cccaaactaa 3060

tctaggaatc actgtctaac cactcactgt catgaatgtg tacttaaagg atgaggttga 3120

gtcataccaa atagtgattt cgatagttca aaatggtgaa attagcaatt ctacatgatt 3180

cagtctaatc aatggatacc gactgtttcc cacacaagtc tcctgttctc ttaagcttac 3240

tcactgacag cctttcactc tccacaaata cattaaagat atggccatca ccaagccccc 3300

taggatgaca ccagacctga gagtctgaag acctggatcc aagttctgac ttttcccct 3360

gacagctgtg tgaccttcgt gaagtcgcca aacctctctg agccccagtc attgctagta 3420

agacctgcct ttgagttggt atgatgttca agttagataa caaaatgttt atacccatta 3480

gaacagagaa taaatagaac tacatttctt gca 3513

<210> 4
<211> 3236

<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 4
tgggcaggaa ctgggcactg tgcccagggc atgcactgcc tccacgcagc aaccctcaga 60

gtcctgagct gaaccaagaa ggaggagggg gtcgggcctc cgaggaaggc ctagccgctg 120

ctgctgccag gaattccagg ttggaggggc ggcaacctcc tgccagcctt caggccactc 180

tcctgtgcct gccagaagag acagagcttg aggagagctt gaggagagca ggaaaggtgg 240

gacattgctg ctgctgctca ctcagttcca caggacaatg ccgtcttctg tctcgtgggg 300

catcctcctg ctggcaggcc tgtgctgcct ggtccctgtc tccctggctg aggatcccca 360

gggagatgct gcccagaaga cagatacatc ccaccatgat caggatcacc caaccttcaa 420

caagatcacc cccaacctgg ctgagttcgc cttcagccta taccgccagc tggcacacca 480

gtccaacagc accaatatct tcttctcccc agtgagcatc gctacagcct ttgcaatgct 540

ctccctgggg accaaggctg acactcacga tgaaatcctg gagggcctga atttcaacct 600

cacggagatt ccggaggctc agatccatga aggcttccag gaactcctcc gtaccctcaa 660

ccagccagac agccagctcc agctgaccac cggcaatggc ctgttcctca gcgagggcct 720

gaagctagtg gataagtttt tggaggatgt taaaaagttg taccactcag aagccttcac 780

tgtcaacttc ggggacaccg aagaggccaa gaaacagatc aacgattacg tggagaaggg 840

tactcaaggg aaaattgtgg atttggtcaa ggagcttgac agagacacag tttttgctct 900

ggtgaattac atcttcttta aaggcaaatg ggagagaccc tttgaagtca aggacaccga 960

ggaagaggac ttccacgtgg accaggtgac caccgtgaag gtgcctatga tgaagcgttt 1020

aggcatgttt aacatccagc actgtaagaa gctgtccagc tgggtgctgc tgatgaaata 1080

cctgggcaat gccaccgcca tcttcttcct gcctgatgag gggaaactac agcacctgga 1140

aaatgaactc acccacgata tcatcaccaa gttcctggaa aatgaagaca gaaggtctgc 1200

cagcttacat ttacccaaac tgtccattac tggaacctat gatctgaaga gcgtcctggg 1260

tcaactgggc atcactaagg tcttcagcaa tggggctgac ctctccgggg tcacagagga 1320

ggcacccctg aagctctcca aggccgtgca taaggctgtg ctgaccatcg acgagaaagg 1380

gactgaagct gctggggcca tgtttttaga ggccataccc atgtctatcc cccccgaggt 1440

caagttcaac aaacccttttg tcttcttaat gattgaacaa aataccaagt ctcccctctt 1500

catgggaaaa gtggtgaatc ccacccaaaa ataactgcct ctcgctcctc aacccctccc 1560

ctccatccct ggcccccctcc ctggatgaca ttaaagaagg gttgagctgg tccctgcctg 1620

catgtgactg taaatccctc ccatgttttc tctgagtctc cctttgcctg ctgaggctgt 1680

atgtgggctc caggtaacag tgctgtcttc gggcccccctg aactgtgttc atggagcatc 1740

tggctgggta ggcacatgct gggcttgaat ccaggggggа ctgaatcctc agcttacgga 1800

cctgggccca tctgtttctg gagggctcca gtcttccttg tcctgtcttg gagtccccaa 1860

gaaggaatca caggggagga accagatacc agccatgacc ccaggctcca ccaagcatct 1920

tcatgtcccc ctgctcatcc cccactcccc cccacccaga gttgctcatc ctgccagggc 1980

tggctgtgcc caccccaagg ctgccctcct gggggcccca gaactgcctg atcgtgccgt 2040

ggcccagttt tgtggcatct gcagcaacac aagagagagg acaatgtcct cctcttgacc 2100

cgctgtcacc taaccagact cgggccctgc acctctcagg cacttctgga aaatgactga 2160

ggcagattct tcctgaagcc cattctccat ggggcaacaa ggacacctat tctgtccttg 2220

tccttccatc gctgccccag aaagcctcac atatctccgt ttagaatcag gtcccttctc 2280

cccagatgaa gaggagggtc tctgctttgt tttctctatc tcctcctcag acttgaccag 2340

gcccagcagg ccccagaaga ccattaccct atatcccttc tcctccctag tcacatggcc 2400

ataggcctgc tgatggctca ggaaggccat tgcaaggact cctcagctat gggagaggaa 2460

gcacatcacc cattgacccc cgcaacccct ccctttcctc ctctgagtcc cgactggggc 2520

cacatgcagc ctgacttctt tgtgcctgtt gctgtccctg cagtcttcag agggccaccg 2580

cagctccagt gccacggcag gaggctgttc ctgaatagcc cctgtggtaa gggccaggag 2640

agtccttcca tcctccaagg ccctgctaaa ggacacagca gccaggaagt cccctgggcc 2700

cctagctgaa ggacagcctg ctccctccgt ctctaccagg aatggccttg tcctatggaa 2760

ggcactgccc catcccaaac taatctagga atcactgtct aaccactcac tgtcatgaat 2820

gtgtacttaa aggatgaggt tgagtcatac caaatagtga tttcgatagt tcaaaatggt 2880

gaaattagca attctacatg attcagtcta atcaatggat accgactgtt tcccacacaa 2940

gtctcctgtt ctcttaagct tactcactga cagcctttca ctctccacaa atacattaaa 3000

gatatggcca tcaccaagcc ccctaggatg acaccagacc tgagagtctg aagacctgga 3060

tccaagttct gacttttccc cctgacagct gtgtgacctt cgtgaagtcg ccaaacctct 3120

ctgagcccca gtcattgcta gtaagacctg cctttgagtt ggtatgatgt tcaagttaga 3180

taacaaaatg tttataccca ttagaacaga gaataaatag aactacattt cttgca 3236

<210> 5
<211> 3532
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 5
tgggcaggaa ctgggcactg tgcccagggc atgcactgcc tccacgcagc aaccctcaga 60

gtcctgagct gaaccaagaa ggaggagggg gtcgggcctc cgaggaaggc ctagccgctg 120

ctgctgccag gaattccagg ttggaggggc ggcaacctcc tgccagcctt caggccactc 180

tcctgtgcct gccagaagag acagagcttg aggagagctt gaggagagca ggaaaggtgg 240

gacattgctg ctgctgctca ctcagttcca cagggcggca gtaagtcttc agcatcaggc 300

attttggggt gactcagtaa atggtagatc ttgctaccag tggaacagcc actaaggatt 360

ctgcagtgag agcagagggc cagctaagtg gtactctccc agagactgtc tgactcacgc 420

caccccctcc accttggaca caggacgctg tggtttctga gccagcagcc tcccccgttg 480

cccctctgga tccactgctt aaatacggac gaggacaggg ccctgtctcc tcagcttcag 540

gcaccaccac tgacctggga cagtgaatcg acaatgccgt cttctgtctc gtggggcatc 600

ctcctgctgg caggcctgtg ctgcctggtc cctgtctccc tggctgagga tccccaggga 660

gatgctgccc agaagacaga tacatcccac catgatcagg atcacccaac cttcaacaag 720

atcaccccca acctggctga gttcgccttc agcctatacc gccagctggc acaccagtcc 780

aacagcacca atatcttctt ctccccagtg agcatcgcta cagcctttgc aatgctctcc 840

ctggggacca aggctgacac tcacgatgaa atcctggagg gcctgaattt caacctcacg 900

gagattccgg aggctcagat ccatgaaggc ttccaggaac tcctccgtac cctcaaccag 960

ccagacagcc agctccagct gaccaccggc aatggcctgt tcctcagcga gggcctgaag 1020

ctagtggata agtttttgga ggatgttaaa aagttgtacc actcagaagc cttcactgtc 1080

aacttcgggg acaccgaaga ggccaagaaa cagatcaacg attacgtgga gaagggtact 1140

caagggaaaa ttgtggattt ggtcaaggag cttgacagag acacagtttt tgctctggtg 1200

aattacatct tctttaaagg caaatgggag agacccttttg aagtcaagga caccgaggaa 1260

gaggacttcc acgtggacca ggtgaccacc gtgaaggtgc ctatgatgaa gcgtttaggc 1320

atgtttaaca tccagcactg taagaagctg tccagctggg tgctgctgat gaaatacctg 1380

ggcaatgcca ccgccatctt cttcctgcct gatgagggga aactacagca cctggaaaat 1440

gaactcaccc acgatatcat caccaagttc ctggaaaatg aagacagaag gtctgccagc 1500

ttacatttac ccaaactgtc cattactgga acctatgatc tgaagagcgt cctgggtcaa 1560

ctgggcatca ctaaggtctt cagcaatggg gctgacctct ccggggtcac agaggaggca 1620

cccctgaagc tctccaaggc cgtgcataag gctgtgctga ccatcgacga gaaagggact 1680

gaagctgctg gggccatgtt tttagaggcc atacccatgt ctatcccccc cgaggtcaag 1740

ttcaacaaac cctttgtctt cttaatgatt gaacaaaata ccaagtctcc cctcttcatg 1800

ggaaaagtgg tgaatcccac ccaaaaataa ctgcctctcg ctcctcaacc cctcccctcc 1860

atccctggcc ccctccctgg atgacattaa agaagggttg agctggtccc tgcctgcatg 1920

tgactgtaaa tccctcccat gttttctctg agtctccctt tgcctgctga ggctgtatgt 1980

gggctccagg taacagtgct gtcttcgggc cccctgaact gtgttcatgg agcatctggc 2040

tgggtaggca catgctgggc ttgaatccag gggggactga atcctcagct tacggacctg 2100

ggcccatctg tttctggagg gctccagtct tccttgtcct gtcttggagt ccccaagaag 2160

gaatcacagg ggaggaacca gataccagcc atgaccccag gctccaccaa gcatcttcat 2220

gtccccctgc tcatccccca ctcccccccа cccagagttg ctcatcctgc cagggctggc 2280

tgtgcccacc ccaaggctgc cctcctgggg gccccagaac tgcctgatcg tgccgtggcc 2340

cagttttgtg gcatctgcag caacacaaga gagaggacaa tgtcctcctc ttgacccgct 2400

gtcacctaac cagactcggg ccctgcacct ctcaggcact tctggaaaat gactgaggca 2460

gattcttcct gaagcccatt ctccatgggg caacaaggac acctattctg tccttgtcct 2520

tccatcgctg ccccagaaag cctcacatat ctccgtttag aatcaggtcc cttctcccca 2580

gatgaagagg agggtctctg ctttgttttc tctatctcct cctcagactt gaccaggccc 2640

agcaggcccc agaagaccat taccctatat cccttctcct ccctagtcac atggccatag 2700

gcctgctgat ggctcaggaa ggccattgca aggactcctc agctatggga gaggaagcac 2760

atcacccatt gacccccgca acccctccct ttcctcctct gagtcccgac tggggccaca 2820

tgcagcctga cttctttgtg cctgttgctg tccctgcagt cttcagaggg ccaccgcagc 2880

tccagtgcca cggcaggagg ctgttcctga atagcccctg tggtaagggc caggagagtc 2940

cttccatcct ccaaggccct gctaaaggac acagcagcca ggaagtcccc tgggccccta 3000

gctgaaggac agcctgctcc ctccgtctct accaggaatg gccttgtcct atggaaggca 3060

ctgccccatc ccaaactaat ctaggaatca ctgtctaacc actcactgtc atgaatgtgt 3120

acttaaagga tgaggttgag tcataccaaa tagtgatttc gatagttcaa aatggtgaaa 3180

ttagcaattc tacatgattc agtctaatca atggataccg actgtttccc acacaagtct 3240

cctgttctct taagcttact cactgacagc ctttcactct ccacaaatac attaaagata 3300

tggccatcac caagcccccт aggatgacac cagacctgag agtctgaaga cctggatcca 3360

agttctgact tttccccctg acagctgtgt gaccttcgtg aagtcgccaa acctctctga 3420

gccccagtca ttgctagtaa gacctgcctt tgagttggta tgatgttcaa gttagataac 3480

aaaatgttta tacccattag aacagagaat aaatagaact acatttcttg ca 3532

<210> 6
<211> 3340

<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 6
tgggcaggaa ctgggcactg tgcccagggc atgcactgcc tccacgcagc aaccctcaga 60

gtcctgagct gaaccaagaa ggaggagggg gtcgggcctc cgaggaaggc ctagccgctg 120

ctgctgccag gaattccagg ttggaggggc ggcaacctcc tgccagcctt caggccactc 180

tcctgtgcct gccagaagag acagagcttg aggagagctt gaggagagca ggaaaggtgg 240

gacattgctg ctgctgctca ctcagttcca cagcagcctc ccccgttgcc cctctggatc 300

cactgcttaa atacggacga ggacagggcc ctgtctcctc agcttcaggc accaccactg 360

acctgggaca gtgaatcgac aatgccgtct tctgtctcgt ggggcatcct cctgctggca 420

ggcctgtgct gcctggtccc tgtctccctg gctgaggatc cccagggaga tgctgcccag 480

aagacagata catcccacca tgatcaggat cacccaacct tcaacaagat cacccccaac 540

ctggctgagt tcgccttcag cctataccgc cagctggcac accagtccaa cagcaccaat 600

atcttcttct ccccagtgag catcgctaca gcctttgcaa tgctctccct ggggaccaag 660

gctgacactc acgatgaaat cctggagggc ctgaatttca acctcacgga gattccggag 720

gctcagatcc atgaaggctt ccaggaactc ctccgtaccc tcaaccagcc agacagccag 780

ctccagctga ccaccggcaa tggcctgttc ctcagcgagg gcctgaagct agtggataag 840

tttttggagg atgttaaaaa gttgtaccac tcagaagcct tcactgtcaa cttcggggac 900

accgaagagg ccaagaaaca gatcaacgat tacgtggaga agggtactca agggaaaatt 960

gtggatttgg tcaaggagct tgacagagac acagtttttg ctctggtgaa ttacatcttc 1020

tttaaaggca aatgggagag acccttttgaa gtcaaggaca ccgaggaaga ggacttccac 1080

gtggaccagg tgaccaccgt gaaggtgcct atgatgaagc gtttaggcat gtttaacatc 1140

cagcactgta agaagctgtc cagctgggtg ctgctgatga aatacctggg caatgccacc 1200

gccatcttct tcctgcctga tgaggggaaa ctacagcacc tggaaaatga actcacccac 1260

gatatcatca ccaagttcct ggaaaatgaa gacagaaggt ctgccagctt acatttaccc 1320

aaactgtcca ttactggaac ctatgatctg aagagcgtcc tgggtcaact gggcatcact 1380

aaggtcttca gcaatggggc tgacctctcc ggggtcacag aggaggcacc cctgaagctc 1440

tccaaggccg tgcataaggc tgtgctgacc atcgacgaga aagggactga agctgctggg 1500

gccatgtttt tagaggccat acccatgtct atccccccccg aggtcaagtt caacaaaccc 1560

tttgtcttct taatgattga acaaaatacc aagtctcccc tcttcatggg aaaagtggtg 1620

aatcccaccc aaaaataact gcctctcgct cctcaacccc tcccctccat ccctggcccc 1680

ctccctggat gacattaaag aagggttgag ctggtccctg cctgcatgtg actgtaaatc 1740

cctcccatgt tttctctgag tctccctttg cctgctgagg ctgtatgtgg gctccaggta 1800

acagtgctgt cttcgggccc cctgaactgt gttcatggag catctggctg ggtaggcaca 1860

tgctgggctt gaatccaggg gggactgaat cctcagctta cggacctggg cccatctgtt 1920

tctggagggc tccagtcttc cttgtcctgt cttggagtcc ccaagaagga atcacagggg 1980

aggaaccaga taccagccat gaccccaggc tccaccaagc atcttcatgt ccccctgctc 2040

atcccccact ccccccccacc cagagttgct catcctgcca gggctggctg tgcccacccc 2100

aaggctgccc tcctgggggc cccagaactg cctgatcgtg ccgtggccca gttttgtggc 2160

atctgcagca acacaagaga gaggacaatg tcctcctctt gacccgctgt cacctaacca 2220

gactcgggcc ctgcacctct caggcacttc tggaaaatga ctgaggcaga ttcttcctga 2280

agcccattct ccatggggca acaaggacac ctattctgtc cttgtccttc catcgctgcc 2340

ccagaaagcc tcacatatct ccgtttagaa tcaggtccct tctccccaga tgaagaggag 2400

ggtctctgct ttgttttctc tatctcctcc tcagacttga ccaggcccag caggccccag 2460

aagaccatta ccctatatcc cttctcctcc ctagtcacat ggccataggc ctgctgatgg 2520

ctcaggaagg ccattgcaag gactcctcag ctatgggaga ggaagcacat cacccattga 2580

cccccgcaac ccctcccttt cctcctctga gtcccgactg gggccacatg cagcctgact 2640

tctttgtgcc tgttgctgtc cctgcagtct tcagagggcc accgcagctc cagtgccacg 2700

gcaggaggct gttcctgaat agcccctgtg gtaagggcca ggagagtcct tccatcctcc 2760

aaggccctgc taaaggacac agcagccagg aagtcccctg ggcccctagc tgaaggacag 2820

cctgctccct ccgtctctac caggaatggc cttgtcctat ggaaggcact gccccatccc 2880

aaactaatct aggaatcact gtctaaccac tcactgtcat gaatgtgtac ttaaaggatg 2940

aggttgagtc ataccaaata gtgatttcga tagttcaaaa tggtgaaatt agcaattcta 3000

catgattcag tctaatcaat ggataccgac tgtttcccac acaagtctcc tgttctctta 3060

agcttactca ctgacagcct ttcactctcc acaaatacat taaagatatg gccatcacca 3120

agcccccctag gatgacacca gacctgagag tctgaagacc tggatccaag ttctgacttt 3180

tccccctgac agctgtgtga ccttcgtgaa gtcgccaaac ctctctgagc cccagtcatt 3240

gctagtaaga cctgcctttg agttggtatg atgttcaagt tagataacaa aatgtttata 3300

cccattagaa cagagaataa atagaactac atttcttgca 3340

<210> 7
<211> 3495
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 7
tgggcaggaa ctgggcactg tgcccagggc atgcactgcc tccacgcagc aaccctcaga 60

gtcctgagct gaaccaagaa ggaggagggg gtcgggcctc cgaggaaggc ctagccgctg 120

ctgctgccag gaattccagg ttggaggggc ggcaacctcc tgccagcctt caggccactc 180

tcctgtgcct gccagaagag acagagcttg aggagagctt gaggagagca ggaaagggcg 240

gcagtaagtc ttcagcatca ggcattttgg ggtgactcag taaatggtag atcttgctac 300

cagtggaaca gccactaagg attctgcagt gagagcagag ggccagctaa gtggtactct 360

cccagagact gtctgactca cgccaccccc tccaccttgg acacaggacg ctgtggtttc 420

tgagccagca gcctcccccg ttgcccctct ggatccactg cttaaatacg gacgaggaca 480

gggccctgtc tcctcagctt caggcaccac cactgacctg ggacagtgaa tcgacaatgc 540

cgtcttctgt ctcgtggggc atcctcctgc tggcaggcct gtgctgcctg gtccctgtct 600

ccctggctga ggatccccag ggagatgctg cccagaagac agatacatcc caccatgatc 660

aggatcaccc aaccttcaac aagatcaccc ccaacctggc tgagttcgcc ttcagcctat 720

accgccagct ggcacaccag tccaacagca ccaatatctt cttctcccca gtgagcatcg 780

ctacagcctt tgcaatgctc tccctgggga ccaaggctga cactcacgat gaaatcctgg 840

agggcctgaa tttcaacctc acggagattc cggaggctca gatccatgaa ggcttccagg 900

aactcctccg taccctcaac cagccagaca gccagctcca gctgaccacc ggcaatggcc 960

tgttcctcag cgagggcctg aagctagtgg ataagttttt ggaggatgtt aaaaagttgt 1020

accactcaga agccttcact gtcaacttcg gggacaccga agaggccaag aaacagatca 1080

acgattacgt ggagaagggt actcaaggga aaattgtgga tttggtcaag gagcttgaca 1140

gagacacagt ttttgctctg gtgaattaca tcttctttaa aggcaaatgg gagagaccct 1200

ttgaagtcaa ggacaccgag gaagaggact tccacgtgga ccaggtgacc accgtgaagg 1260

tgcctatgat gaagcgttta ggcatgttta acatccagca ctgtaagaag ctgtccagct 1320

gggtgctgct gatgaaatac ctgggcaatg ccaccgccat cttcttcctg cctgatgagg 1380

ggaaactaca gcacctggaa aatgaactca cccacgatat catcaccaag ttcctggaaa 1440

atgaagacag aaggtctgcc agcttacatt tacccaaact gtccattact ggaacctatg 1500

atctgaagag cgtcctgggt caactgggca tcactaaggt cttcagcaat ggggctgacc 1560

tctccggggt cacagaggag gcacccctga agctctccaa ggccgtgcat aaggctgtgc 1620

tgaccatcga cgagaaaggg actgaagctg ctggggccat gtttttagag gccataccca 1680

tgtctatccc ccccgaggtc aagttcaaca aaccctttgt cttcttaatg attgaacaaa 1740

ataccaagtc tcccctcttc atgggaaaag tggtgaatcc cacccaaaaa taactgcctc 1800

tcgctcctca acccctcccc tccatccctg gccccctccc tggatgacat taaagaaggg 1860

ttgagctggt ccctgcctgc atgtgactgt aaatccctcc catgttttct ctgagtctcc 1920

ctttgcctgc tgaggctgta tgtgggctcc aggtaacagt gctgtcttcg ggccccctga 1980

actgtgttca tggagcatct ggctgggtag gcacatgctg ggcttgaatc caggggggac 2040

tgaatcctca gcttacggac ctgggcccat ctgtttctgg agggctccag tcttccttgt 2100

cctgtcttgg agtccccaag aaggaatcac aggggaggaa ccagatacca gccatgaccc 2160

caggctccac caagcatctt catgtccccc tgctcatccc ccactccccc ccacccagag 2220

ttgctcatcc tgccagggct ggctgtgccc accccaaggc tgccctcctg ggggccccag 2280

aactgcctga tcgtgccgtg gcccagtttt gtggcatctg cagcaacaca agagagagga 2340

caatgtcctc ctcttgaccc gctgtcacct aaccagactc gggccctgca cctctcaggc 2400

acttctggaa aatgactgag gcagattctt cctgaagccc attctccatg gggcaacaag 2460

gacacctatt ctgtccttgt ccttccatcg ctgccccaga aagcctcaca tatctccgtt 2520

tagaatcagg tcccttctcc ccagatgaag aggagggtct ctgctttgtt ttctctatct 2580

cctcctcaga cttgaccagg cccagcaggc cccagaagac cattacccta tatcccttct 2640

cctccctagt cacatggcca taggcctgct gatggctcag gaaggccatt gcaaggactc 2700

ctcagctatg ggagaggaag cacatcaccc attgaccccc gcaacccctc cctttcctcc 2760

tctgagtccc gactggggcc acatgcagcc tgacttcttt gtgcctgttg ctgtccctgc 2820

agtcttcaga gggccaccgc agctccagtg ccacggcagg aggctgttcc tgaatagccc 2880

ctgtggtaag ggccaggaga gtccttccat cctccaaggc cctgctaaag gacacagcag 2940

ccaggaagtc ccctgggccc ctagctgaag gacagcctgc tccctccgtc tctaccagga 3000

atggccttgt cctatggaag gcactgcccc atcccaaact aatctaggaa tcactgtcta 3060

accactcact gtcatgaatg tgtacttaaa ggatgaggtt gagtcatacc aaatagtgat 3120

ttcgatagtt caaaatggtg aaattagcaa ttctacatga ttcagtctaa tcaatggata 3180

ccgactgttt cccacacaag tctcctgttc tcttaagctt actcactgac agcctttcac 3240

tctccacaaa tacattaaag atatggccat caccaagccc cctaggatga caccagacct 3300

gagagtctga agacctggat ccaagttctg acttttcccc ctgacagctg tgtgaccttc 3360

gtgaagtcgc caaacctctc tgagccccag tcattgctag taagacctgc ctttgagttg 3420

gtatgatgtt caagttagat aacaaaatgt ttatacccat tagaacagag aataaataga 3480

actacatttc ttgca 3495

<210> 8
<211> 3492
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 8
tgggcaggaa ctgggcactg tgcccagggc atgcactgcc tccacgcagc aaccctcaga 60

gtcctgagct gaaccaagaa ggaggagggg gtcgggcctc cgaggaaggc ctagccgctg 120

ctgctgccag gaattccagg ttggaggggc ggcaacctcc tgccagcctt caggccactc 180

tcctgtgcct gccagaagag acagagcttg aggagagctt gaggagagca ggaaagggcg 240

gcagtaagtc ttcagcatca ggcattttgg ggtgactcag taaatggtag atcttgctac 300

cagtggaaca gccactaagg attctgcagt gagagcagag ggccagctaa gtggtactct 360

cccagagact gtctgactca cgccaccccc tccaccttgg acacaggacg ctgtggtttc 420

tgagccagcc tcccccgttg cccctctgga tccactgctt aaatacggac gaggacaggg 480

ccctgtctcc tcagcttcag gcaccaccac tgacctggga cagtgaatcg acaatgccgt 540

cttctgtctc gtggggcatc ctcctgctgg caggcctgtg ctgcctggtc cctgtctccc 600

tggctgagga tccccaggga gatgctgccc agaagacaga tacatcccac catgatcagg 660

atcacccaac cttcaacaag atcaccccca acctggctga gttcgccttc agcctatacc 720

gccagctggc acaccagtcc aacagcacca atatcttctt ctccccagtg agcatcgcta 780

cagcctttgc aatgctctcc ctggggacca aggctgacac tcacgatgaa atcctggagg 840

gcctgaattt caacctcacg gagattccgg aggctcagat ccatgaaggc ttccaggaac 900

tcctccgtac cctcaaccag ccagacagcc agctccagct gaccaccggc aatggcctgt 960

tcctcagcga gggcctgaag ctagtggata agtttttgga ggatgttaaa aagttgtacc 1020

actcagaagc cttcactgtc aacttcgggg acaccgaaga ggccaagaaa cagatcaacg 1080

attacgtgga gaagggtact caagggaaaa ttgtggattt ggtcaaggag cttgacagag 1140

acacagtttt tgctctggtg aattacatct tctttaaagg caaatgggag agacccttg 1200

aagtcaagga caccgaggaa gaggacttcc acgtggacca ggtgaccacc gtgaaggtgc 1260

ctatgatgaa gcgtttaggc atgtttaaca tccagcactg taagaagctg tccagctggg 1320

tgctgctgat gaaatacctg ggcaatgcca ccgccatctt cttcctgcct gatgagggga 1380

aactacagca cctggaaaat gaactcaccc acgatatcat caccaagttc ctggaaaatg 1440

aagacagaag gtctgccagc ttacatttac ccaaactgtc cattactgga acctatgatc 1500

tgaagagcgt cctgggtcaa ctgggcatca ctaaggtctt cagcaatggg gctgacctct 1560

ccggggtcac agaggaggca cccctgaagc tctccaaggc cgtgcataag gctgtgctga 1620

ccatcgacga gaaagggact gaagctgctg gggccatgtt tttagaggcc atacccatgt 1680

ctatcccccc cgaggtcaag ttcaacaaac cctttgtctt cttaatgatt gaacaaaata 1740

ccaagtctcc cctcttcatg ggaaaagtgg tgaatcccac ccaaaaataa ctgcctctcg 1800

ctcctcaacc cctcccctcc atccctggcc ccctccctgg atgacattaa agaagggttg 1860

agctggtccc tgcctgcatg tgactgtaaa tccctcccat gttttctctg agtctccctt 1920

tgcctgctga ggctgtatgt gggctccagg taacagtgct gtcttcgggc cccctgaact 1980

gtgttcatgg agcatctggc tgggtaggca catgctgggc ttgaatccag gggggactga 2040

atcctcagct tacggacctg ggcccatctg tttctggagg gctccagtct tccttgtcct 2100

gtcttggagt ccccaagaag gaatcacagg ggaggaacca gataccagcc atgaccccag 2160

gctccaccaa gcatcttcat gtccccctgc tcatccccca ctccccccca cccagagttg 2220

ctcatcctgc cagggctggc tgtgcccacc ccaaggctgc cctcctgggg gccccagaac 2280

tgcctgatcg tgccgtggcc cagttttgtg gcatctgcag caacacaaga gagaggacaa 2340

tgtcctcctc ttgacccgct gtcacctaac cagactcggg ccctgcacct ctcaggcact 2400

tctggaaaat gactgaggca gattcttcct gaagcccatt ctccatgggg caacaaggac 2460

acctattctg tccttgtcct tccatcgctg ccccagaaag cctcacatat ctccgtttag 2520

aatcaggtcc cttctcccca gatgaagagg agggtctctg ctttgttttc tctatctcct 2580

cctcagactt gaccaggccc agcaggcccc agaagaccat taccctatat cccttctcct 2640

ccctagtcac atggccatag gcctgctgat ggctcaggaa ggccattgca aggactcctc 2700

agctatggga gaggaagcac atcacccatt gacccccgca acccctccct ttcctcctct 2760

gagtcccgac tggggccaca tgcagcctga cttctttgtg cctgttgctg tccctgcagt 2820

cttcagaggg ccaccgcagc tccagtgcca cggcaggagg ctgttcctga atagcccctg 2880

tggtaagggc caggagagtc cttccatcct ccaaggccct gctaaaggac acagcagcca 2940

ggaagtcccc tgggccccta gctgaaggac agcctgctcc ctccgtctct accaggaatg 3000

gccttgtcct atggaaggca ctgccccatc ccaaactaat ctaggaatca ctgtctaacc 3060

actcactgtc atgaatgtgt acttaaagga tgaggttgag tcataccaaa tagtgatttc 3120

gatagttcaa aatggtgaaa ttagcaattc tacatgattc agtctaatca atggataccg 3180

actgtttccc acacaagtct cctgttctct taagcttact cactgacagc ctttcactct 3240

ccacaaatac attaaagata tggccatcac caagcccccc aggatgacac cagacctgag 3300

agtctgaaga cctggatcca agttctgact tttccccctg acagctgtgt gaccttcgtg 3360

aagtcgccaa acctctctga gccccagtca ttgctagtaa gacctgcctt tgagttggta 3420

tgatgttcaa gttagataac aaaatgttta tacccattag aacagagaat aaatagaact 3480

acatttcttg ca 3492

<210> 9
<211> 3510
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 9
tgggcaggaa ctgggcactg tgcccagggc atgcactgcc tccacgcagc aaccctcaga 60

gtcctgagct gaaccaagaa ggaggagggg gtcgggcctc cgaggaaggc ctagccgctg 120

ctgctgccag gaattccagg ttggaggggc ggcaacctcc tgccagcctt caggccactc 180

tcctgtgcct gccagaagag acagagcttg aggagagctt gaggagagca ggaaagggcg 240

gcagtaagtc ttcagcatca ggcattttgg ggtgactcag taaatggtag atcttgctac 300

cagtggaaca gccactaagg attctgcagt gagagcagag ggccagctaa gtggtactct 360

cccagagact gtctgactca cgccaccccc tccaccttgg acacaggacg ctgtggtttc 420

tgagccaggt acaatgactc ctttcgcctc ccccgttgcc cctctggatc cactgcttaa 480

atacggacga ggacagggcc ctgtctcctc agcttcaggc accaccactg acctgggaca 540

gtgaatcgac aatgccgtct tctgtctcgt ggggcatcct cctgctggca ggcctgtgct 600

gcctggtccc tgtctccctg gctgaggatc cccagggaga tgctgcccag aagacagata 660

catcccacca tgatcaggat cacccaacct tcaacaagat cacccccaac ctggctgagt 720

tcgccttcag cctataccgc cagctggcac accagtccaa cagcaccaat atcttcttct 780

ccccagtgag catcgctaca gcctttgcaa tgctctccct ggggaccaag gctgacactc 840

acgatgaaat cctggagggc ctgaatttca acctcacgga gattccggag gctcagatcc 900

atgaaggctt ccaggaactc ctccgtaccc tcaaccagcc agacagccag ctccagctga 960

ccaccggcaa tggcctgttc ctcagcgagg gcctgaagct agtggataag tttttggagg 1020

atgttaaaaa gttgtaccac tcagaagcct tcactgtcaa cttcggggac accgaagagg 1080

ccaagaaaca gatcaacgat tacgtggaga agggtactca agggaaaatt gtggatttgg 1140

tcaaggagct tgacagagac acagtttttg ctctggtgaa ttacatcttc tttaaaggca 1200

aatgggagag acccctttgaa gtcaaggaca ccgaggaaga ggacttccac gtggaccagg 1260

tgaccaccgt gaaggtgcct atgatgaagc gtttaggcat gtttaacatc cagcactgta 1320

agaagctgtc cagctgggtg ctgctgatga aatacctggg caatgccacc gccatcttct 1380

tcctgcctga tgaggggaaa ctacagcacc tggaaaatga actcacccac gatatcatca 1440

ccaagttcct ggaaaatgaa gacagaaggt ctgccagctt acatttaccc aaactgtcca 1500

ttactggaac ctatgatctg aagagcgtcc tgggtcaact gggcatcact aaggtcttca 1560

gcaatggggc tgacctctcc ggggtcacag aggaggcacc cctgaagctc tccaaggccg 1620

tgcataaggc tgtgctgacc atcgacgaga aagggactga agctgctggg gccatgtttt 1680

tagaggccat acccatgtct atccccccccg aggtcaagtt caacaaaccc tttgtcttct 1740

taatgattga acaaaatacc aagtctcccc tcttcatggg aaaagtggtg aatcccaccc 1800

aaaaataact gcctctcgct cctcaacccc tcccctccat ccctggcccc ctccctggat 1860

gacattaaag aagggttgag ctggtccctg cctgcatgtg actgtaaatc cctcccatgt 1920

tttctctgag tctccctttg cctgctgagg ctgtatgtgg gctccaggta acagtgctgt 1980

cttcgggccc cctgaactgt gttcatggag catctggctg ggtaggcaca tgctgggctt 2040

gaatccaggg gggactgaat cctcagctta cggacctggg cccatctgtt tctggagggc 2100

tccagtcttc cttgtcctgt cttggagtcc ccaagaagga atcacagggg aggaaccaga 2160

taccagccat gaccccaggc tccaccaagc atcttcatgt ccccctgctc atcccccact 2220

ccccccccacc cagagttgct catcctgcca gggctggctg tgcccacccc aaggctgccc 2280

tcctgggggc cccagaactg cctgatcgtg ccgtggccca gttttgtggc atctgcagca 2340

acacaagaga gaggacaatg tcctcctctt gacccgctgt cacctaacca gactcgggcc 2400

ctgcacctct caggcacttc tggaaaatga ctgaggcaga ttcttcctga agcccattct 2460

ccatggggca acaaggacac ctattctgtc cttgtccttc catcgctgcc ccagaaagcc 2520

tcacatatct ccgtttagaa tcaggtccct tctccccaga tgaagaggag ggtctctgct 2580

ttgttttctc tatctcctcc tcagacttga ccaggcccag caggccccag aagaccatta 2640

ccctatatcc cttctcctcc ctagtcacat ggccataggc ctgctgatgg ctcaggaagg 2700

ccattgcaag gactcctcag ctatgggaga ggaagcacat cacccattga cccccgcaac 2760

ccctcccttt cctcctctga gtcccgactg gggccacatg cagcctgact tctttgtgcc 2820

tgttgctgtc cctgcagtct tcagagggcc accgcagctc cagtgccacg gcaggaggct 2880

gttcctgaat agcccctgtg gtaagggcca ggagagtcct tccatcctcc aaggccctgc 2940

taaaggacac agcagccagg aagtcccctg ggcccctagc tgaaggacag cctgctccct 3000

ccgtctctac caggaatggc cttgtcctat ggaaggcact gccccatccc aaactaatct 3060

aggaatcact gtctaaccac tcactgtcat gaatgtgtac ttaaaggatg aggttgagtc 3120

ataccaaata gtgatttcga tagttcaaaa tggtgaaatt agcaattcta catgattcag 3180

tctaatcaat ggataccgac tgtttcccac acaagtctcc tgttctctta agcttactca 3240

ctgacagcct ttcactctcc acaaatacat taaagatatg gccatcacca agccccctag 3300

gatgacacca gacctgagag tctgaagacc tggatccaag ttctgacttt tccccctgac 3360

agctgtgtga ccttcgtgaa gtcgccaaac ctctctgagc cccagtcatt gctagtaaga 3420

cctgcctttg agttggtatg atgttcaagt tagataacaa aatgtttata cccattagaa 3480

cagagaataa atagaactac atttcttgca 3510

<210> 10
<211> 3303
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 10
tgggcaggaa ctgggcactg tgcccagggc atgcactgcc tccacgcagc aaccctcaga 60

gtcctgagct gaaccaagaa ggaggagggg gtcgggcctc cgaggaaggc ctagccgctg 120

ctgctgccag gaattccagg ttggaggggc ggcaacctcc tgccagcctt caggccactc 180

tcctgtgcct gccagaagag acagagcttg aggagagctt gaggagagca ggaaagcagc 240

ctcccccgtt gcccctctgg atccactgct taaatacgga cgaggacagg gccctgtctc 300

ctcagcttca ggcaccacca ctgacctggg acagtgaatc gacaatgccg tcttctgtct 360

cgtggggcat cctcctgctg gcaggcctgt gctgcctggt ccctgtctcc ctggctgagg 420

atccccaggg agatgctgcc cagaagacag atacatccca ccatgatcag gatcacccaa 480

ccttcaacaa gatcaccccc aacctggctg agttcgcctt cagcctatac cgccagctgg 540

cacaccagtc caacagcacc aatatcttct tctccccagt gagcatcgct acagcctttg 600

caatgctctc cctggggacc aaggctgaca ctcacgatga aatcctggag ggcctgaatt 660

tcaacctcac ggagattccg gaggctcaga tccatgaagg cttccaggaa ctcctccgta 720

ccctcaacca gccagacagc cagctccagc tgaccaccgg caatggcctg ttcctcagcg 780

agggcctgaa gctagtggat aagtttttgg aggatgttaa aaagttgtac cactcagaag 840

ccttcactgt caacttcggg gacaccgaag aggccaagaa acagatcaac gattacgtgg 900

agaagggtac tcaagggaaa attgtggatt tggtcaagga gcttgacaga gacacagttt 960

ttgctctggt gaattacatc ttctttaaag gcaaatggga gagacccttt gaagtcaagg 1020

acaccgagga agaggacttc cacgtggacc aggtgaccac cgtgaaggtg cctatgatga 1080

agcgtttagg catgtttaac atccagcact gtaagaagct gtccagctgg gtgctgctga 1140

tgaaatacct gggcaatgcc accgccatct tcttcctgcc tgatgagggg aaactacagc 1200

acctggaaaa tgaactcacc cacgatatca tcaccaagtt cctggaaaat gaagacagaa 1260

ggtctgccag cttacattta cccaaactgt ccattactgg aacctatgat ctgaagagcg 1320

tcctgggtca actgggcatc actaaggtct tcagcaatgg ggctgacctc tccggggtca 1380

cagaggaggc acccctgaag ctctccaagg ccgtgcataa ggctgtgctg accatcgacg 1440

agaaagggac tgaagctgct ggggccatgt ttttagaggc catacccatg tctatccccc 1500

ccgaggtcaa gttcaacaaa ccctttgtct tcttaatgat tgaacaaaat accaagtctc 1560

ccctcttcat gggaaaagtg gtgaatccca cccaaaaata actgcctctc gctcctcaac 1620

ccctcccctc catccctggc cccctccctg gatgacatta aagaagggtt gagctggtcc 1680

ctgcctgcat gtgactgtaa atccctccca tgttttctct gagtctccct ttgcctgctg 1740

aggctgtatg tgggctccag gtaacagtgc tgtcttcggg ccccctgaac tgtgttcatg 1800

gagcatctgg ctgggtaggc acatgctggg cttgaatcca ggggggactg aatcctcagc 1860

ttacggacct gggcccatct gtttctggag ggctccagtc ttccttgtcc tgtcttggag 1920

tccccaagaa ggaatcacag gggaggaacc agataccagc catgacccca ggctccacca 1980

agcatcttca tgtccccctg ctcatccccc actccccccc acccagagtt gctcatcctg 2040

ccagggctgg ctgtgcccac cccaaggctg ccctcctggg ggccccagaa ctgcctgatc 2100

gtgccgtggc ccagttttgt ggcatctgca gcaacacaag agagaggaca atgtcctcct 2160

cttgacccgc tgtcacctaa ccagactcgg gccctgcacc tctcaggcac ttctggaaaa 2220

tgactgaggc agattcttcc tgaagcccat tctccatggg gcaacaagga cacctattct 2280

gtccttgtcc ttccatcgct gccccagaaa gcctcacata tctccgttta gaatcaggtc 2340

ccttctcccc agatgaagag gagggtctct gctttgtttt ctctatctcc tcctcagact 2400

tgaccaggcc cagcaggccc cagaagacca ttaccctata tcccttctcc tccctagtca 2460

catggccata ggcctgctga tggctcagga aggccattgc aaggactcct cagctatggg 2520

agaggaagca catcacccat tgacccccgc aacccctccc tttcctcctc tgagtcccga 2580

ctggggccac atgcagcctg acttctttgt gcctgttgct gtccctgcag tcttcagagg 2640

gccaccgcag ctccagtgcc acggcaggag gctgttcctg aatagcccct gtggtaaggg 2700

ccaggagagt ccttccatcc tccaaggccc tgctaaagga cacagcagcc aggaagtccc 2760

ctgggcccct agctgaagga cagcctgctc cctccgtctc taccaggaat ggccttgtcc 2820

tatggaaggc actgccccat cccaaactaa tctaggaatc actgtctaac cactcactgt 2880

catgaatgtg tacttaaagg atgaggttga gtcataccaa atagtgattt cgatagttca 2940

aaatggtgaa attagcaatt ctacatgatt cagtctaatc aatggatacc gactgtttcc 3000

cacacaagtc tcctgttctc ttaagcttac tcactgacag cctttcactc tccacaaata 3060

cattaaagat atggccatca ccaagccccc taggatgaca ccagacctga gagtctgaag 3120

acctggatcc aagttctgac ttttcccccc gacagctgtg tgaccttcgt gaagtcgcca 3180

aacctctctg agccccagtc attgctagta agacctgcct ttgagttggt atgatgttca 3240

agttagataa caaaatgttt atacccatta gaacagagaa taaatagaac tacatttctt 3300

gca 3303

<210> 11
<211> 3300
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 11
tgggcaggaa ctgggcactg tgcccagggc atgcactgcc tccacgcagc aaccctcaga 60

gtcctgagct gaaccaagaa ggaggagggg gtcgggcctc cgaggaaggc ctagccgctg 120

ctgctgccag gaattccagg ttggaggggc ggcaacctcc tgccagcctt caggccactc 180

tcctgtgcct gccagaagag acagagcttg aggagagctt gaggagagca ggaaagcctc 240

ccccgttgcc cctctggatc cactgcttaa atacggacga ggacagggcc ctgtctcctc 300

agcttcaggc accaccactg acctgggaca gtgaatcgac aatgccgtct tctgtctcgt 360

ggggcatcct cctgctggca ggcctgtgct gcctggtccc tgtctccctg gctgaggatc 420

cccagggaga tgctgcccag aagacagata catcccacca tgatcaggat cacccaacct 480

tcaacaagat caccccccaac ctggctgagt tcgccttcag cctataccgc cagctggcac 540

accagtccaa cagcaccaat atcttcttct ccccagtgag catcgctaca gcctttgcaa 600

tgctctccct ggggaccaag gctgacactc acgatgaaat cctggagggc ctgaatttca 660

acctcacgga gattccggag gctcagatcc atgaaggctt ccaggaactc ctccgtaccc 720

tcaaccagcc agacagccag ctccagctga ccaccggcaa tggcctgttc ctcagcgagg 780

gcctgaagct agtggataag tttttggagg atgttaaaaa gttgtaccac tcagaagcct 840

tcactgtcaa cttcggggac accgaagagg ccaagaaaca gatcaacgat tacgtggaga 900

agggtactca agggaaaatt gtggatttgg tcaaggagct tgacagagac acagtttttg 960

ctctggtgaa ttacatcttc tttaaaggca aatgggagag acccttgaa gtcaaggaca 1020

ccgaggaaga ggacttccac gtggaccagg tgaccaccgt gaaggtgcct atgatgaagc 1080

gtttaggcat gtttaacatc cagcactgta agaagctgtc cagctgggtg ctgctgatga 1140

aatacctggg caatgccacc gccatcttct tcctgcctga tgaggggaaa ctacagcacc 1200

tggaaaatga actcacccac gatatcatca ccaagttcct ggaaaatgaa gacagaaggt 1260

ctgccagctt acatttaccc aaactgtcca ttactggaac ctatgatctg aagagcgtcc 1320

tgggtcaact gggcatcact aaggtcttca gcaatggggc tgacctctcc ggggtcacag 1380

aggaggcacc cctgaagctc tccaaggccg tgcataaggc tgtgctgacc atcgacgaga 1440

aagggactga agctgctggg gccatgtttt tagaggccat acccatgtct atccccccccg 1500

aggtcaagtt caacaaaccc tttgtcttct taatgattga acaaaatacc aagtctcccc 1560

tcttcatggg aaaagtggtg aatcccaccc aaaaataact gcctctcgct cctcaacccc 1620

tcccctccat ccctggcccc ctccctggat gacattaaag aagggttgag ctggtccctg 1680

cctgcatgtg actgtaaatc cctcccatgt tttctctgag tctccctttg cctgctgagg 1740

ctgtatgtgg gctccaggta acagtgctgt cttcgggccc cctgaactgt gttcatggag 1800

catctggctg ggtaggcaca tgctgggctt gaatccaggg gggactgaat cctcagctta 1860

cggacctggg cccatctgtt tctggagggc tccagtcttc cttgtcctgt cttggagtcc 1920

ccaagaagga atcacagggg aggaaccaga taccagccat gaccccaggc tccaccaagc 1980

atcttcatgt ccccctgctc atcccccact ccccccccacc cagagttgct catcctgcca 2040

gggctggctg tgcccacccc aaggctgccc tcctgggggc cccagaactg cctgatcgtg 2100

ccgtggccca gttttgtggc atctgcagca acacaagaga gaggacaatg tcctcctctt 2160

gacccgctgt cacctaacca gactcgggcc ctgcacctct caggcacttc tggaaaatga 2220

ctgaggcaga ttcttcctga agcccattct ccatggggca acaaggacac ctattctgtc 2280

cttgtccttc catcgctgcc ccagaaagcc tcacatatct ccgtttagaa tcaggtccct 2340

tctccccaga tgaagaggag ggtctctgct ttgttttctc tatctcctcc tcagacttga 2400

ccaggcccag caggccccag aagaccatta ccctatatcc cttctcctcc ctagtcacat 2460

ggccataggc ctgctgatgg ctcaggaagg ccattgcaag gactcctcag ctatgggaga 2520

ggaagcacat cacccattga cccccgcaac ccctcccttt cctcctctga gtcccgactg 2580

gggccacatg cagcctgact tctttgtgcc tgttgctgtc cctgcagtct tcagagggcc 2640

accgcagctc cagtgccacg gcaggaggct gttcctgaat agcccctgtg gtaagggcca 2700

ggagagtcct tccatcctcc aaggccctgc taaaggacac agcagccagg aagtcccctg 2760

ggcccctagc tgaaggacag cctgctccct ccgtctctac caggaatggc cttgtcctat 2820

ggaaggcact gccccatccc aaactaatct aggaatcact gtctaaccac tcactgtcat 2880

gaatgtgtac ttaaaggatg aggttgagtc ataccaaata gtgatttcga tagttcaaaa 2940

tggtgaaatt agcaattcta catgattcag tctaatcaat ggataccgac tgtttcccac 3000

acaagtctcc tgttctctta agcttactca ctgacagcct ttcactctcc acaaatacat 3060

taaagatatg gccatcacca agccccctag gatgacacca gacctgagag tctgaagacc 3120

tggatccaag ttctgacttt tccccctgac agctgtgtga ccttcgtgaa gtcgccaaac 3180

ctctctgagc cccagtcatt gctagtaaga cctgcctttg agttggtatg atgttcaagt 3240

tagataacaa aatgtttata cccattagaa cagagaataa atagaactac atttcttgca 3300

<210> 12
<211> 1321
<212> ADN
<213> Macaca mulatta

<400> 12
caggacaatg ccatcttctg tctcatgggg cgtcctcctg ctggcaggcc tgtgctgcct 60

gctccccggc tctctggctg aggatcccca gggagatgct gcccagaaga cggatacatc 120

ccaccatgat caggaccacc caaccctcaa caagatcacc cccagcctgg ctgagttcgg 180

cttcagccta taccgccagc tggcacacca gtccaacagc accaatatct tcttctcccc 240

agtgagcatc gctacagcct ttgcaatgct ctccctgggg accaaggctg acactcacag 300

tgaaatcctg gagggcctga atttcaacgt cacggagatt ccggaggctc aggtccatga 360

aggcttccag gaactcctcc ataccctcaa caagccagac agccagctcc agctgaccac 420

cggcaacggc ctgttcctca acaagagcct gaaggtagtg gataagtttt tggaggatgt 480

caaaaaactg taccactcag aagccttctc tgtcaacttt gaggacaccg aagaggccaa 540

gaaacagatc aacaattacg tggagaagga aactcaaggg aaaattgtgg atttggtcaa 600

ggagcttgac agagacacag tttttgctct ggtgaattac atcttcttta aaggcaaatg 660

ggagagaccc tttgacgttg aggccaccaa ggaagaggac ttccacgtgg accaggcgac 720

caccgtgaag gtgcccatga tgaggcgttt aggcatgttt aacatctacc actgtgagaa 780

gctgtccagc tgggtgctgc tgatgaaata cctgggcaat gccaccgcca tcttcttcct 840

gcctgatgag gggaaactgc agcacctgga aaatgaactc acccatgata tcatcaccaa 900

gttcctggaa aatgaaaaca gcaggtctgc caacttacat ttacccagac tggccattac 960

tggaacctat gatctgaaga cagtcctggg ccacctgggt atcactaagg tcttcagcaa 1020

tggggctgac ctctcgggga tcacggagga ggcacccctg aagctctcca aggccgtgca 1080

taaggctgtg ctgaccatcg atgagaaagg gactgaagct gctggggcca tgtttttaga 1140

ggccataccc atgtctattc cccccgaggt caagttcaac aaaccctttg tcttcttaat 1200

gattgaacaa aataccaagt ctcccctctt catgggaaaa gtggtgaatc ccacccagaa 1260

ataactgcct gtcactcctc agcccctccc ctccatccct ggcccccctcc ctgaatgaca 1320

t 1321

<210> 13
<211> 2064
<212> ADN
<213> Macaca mulatta

<400> 13
gcccagtctt gtgtctgcct ggcaatgggc aaggcccctt cctgcccaag ctccccgccc 60

ctccccaacc tattgcctcc gccacccgcc acccgaggcc aacttcctgg gtgggcagga 120

actgggccct gtgcccaggg cgtgcactgc ctccacgcag caaccctcag agtactgagc 180

tgagcaaagg aggaggaggg gatcagcact ctgaggaagg cctagccact gctgctgcca 240

ggaattccag ggcggcatca gtcttcagca tcaggcattt cggggtgaat tagtaaatgg 300

tagatcttgc taccagtgga acagccgcta aggattctgc agtgagagca gagggccagc 360

aaagtggtac tctcccagcg actggctgac tcacgccacc ccctccacct tggacgcagg 420

acactgtggt ttctgagcca ggtacaatga ctccttttgg tacgtgcagt ggaggctgta 480

tgctgctcag gcagagcgtc cggacagcgt gggcgggcga ctcagcgccc agcctgtgaa 540

cttagtccct gtttgctcct ccggtaactg gggtgatctt ggttaatatt caccagcagc 600

ctcccccgtt gcccctctgc acccactgct taaatacgga caaggacagg gctctgtctc 660

ctcagcctca ggcaccacca ctgacctggg acggtgaatc gacaatgcca tcttctgtct 720

catggggcgt cctcctgctg gcaggcctgt gctgcctgct ccccggctct ctggctgagg 780

atccccaggg agatgctgcc cagaagacgg atacatccca ccatgatcag gaccacccaa 840

ccctcaacaa gatcaccccc agcctggctg agttcggctt cagcctatac cgccagctgg 900

cacaccagtc caacagcacc aatatcttct tctccccagt gagcatcgct acagcctttg 960

caatgctctc cctggggacc aaggctgaca ctcacagtga aatcctggag ggcctgaatt 1020

tcaacgtcac ggagattccg gaggctcagg tccatgaagg cttccaggaa ctcctccata 1080

ccctcaacaa gccagacagc cagctccagc tgaccaccgg caacggcctg ttcctcaaca 1140

agagcctgaa ggtagtggat aagtttttgg aggatgtcaa aaaactgtac cactcagaag 1200

ccttctctgt caactttgag gacaccgaag aggccaagaa acagatcaac aattacgtgg 1260

agaaggaaac tcaagggaaa attgtggatt tggtcaagga gcttgacaga gacacagttt 1320

ttgctctggt gaattacatc ttctttaaag gcaaatggga gagacccttt gacgttgagg 1380

ccaccaagga agaggacttc cacgtggacc aggcgaccac cgtgaaggtg cccatgatga 1440

ggcgtttagg catgtttaac atctaccact gtgagaagct gtccagctgg gtgctgctga 1500

tgaaatacct gggcaatgcc accgccatct tcttcctgcc tgatgagggg aaactgcagc 1560

acctggaaaa tgaactcacc catgatatca tcaccaagtt cctggaaaat gaaaacagca 1620

ggtctgccaa cttacattta cccagactgg ccattactgg aacctatgat ctgaagacag 1680

tcctgggcca cctgggtatc actaaggtct tcagcaatgg ggctgacctc tcggggatca 1740

cggaggaggc acccctgaag ctctccaagg ccgtgcataa ggctgtgctg accatcgatg 1800

agaaagggac tgaagctgct ggggccatgt ttttagaggc catacccatg tctattcccc 1860

ccgaggtcaa gttcaacaaa ccctttgtct tcttaatgat tgaacaaaat accaagtctc 1920

ccctcttcat gggaaaagtg gtgaatccca cccagaaata actgcctgtc actcctcagc 1980

ccctcccctc catccctggc cccctccctg aatgacatta aagaagggtt gagctggtcc 2040

ctgcctgcgt gtgtgactgc aaac 2064

<210> 14
<211> 1608
<212> ADN
<213> Macaca mulatta

<400> 14

tcttgtgtct gcctggcaat gggcaaggcc ccttcctgcc caagctcccc gcccctcccc 60

aacctattgc ctccgccacc cgccacccga ggccaacttc ctgggtgggc aggaactggg 120

ccctgtgccc agggcgtgca ctgcctccac gcagcaaccc tcagagtact gagctgagca 180

aaggaggagg aggggatcag cactctgagg aaggcctagc cactgctgct gccaggaatt 240

ccaggacaat gccatcttct gtctcatggg gcgtcctcct gctggcaggc ctgtgctgcc 300

tgctccccgg ctctctggct gaggatcccc agggagatgc tgcccagaag acggatacat 360

cccaccatga tcaggaccac ccaaccctca acaagatcac ccccagcctg gctgagttcg 420

gcttcagcct ataccgccag ctggcacacc agtccaacag caccaatatc ttcttctccc 480

cagtgagcat cgctacagcc tttgcaatgc tctccctggg gaccaaggct gacactcaca 540

gtgaaatcct ggagggcctg aatttcaacg tcacggagat tccggaggct caggtccatg 600

aaggcttcca ggaactcctc cataccctca acaagccaga cagccagctc cagctgacca 660

ccggcaacgg cctgttcctc aacaagagcc tgaaggtagt ggataagttt ttggaggatg 720

tcaaaaaact gtaccactca gaagccttct ctgtcaactt tgaggacacc gaagaggcca 780

agaaacagat caacaattac gtggagaagg aaactcaagg gaaaattgtg gatttggtca 840

aggagcttga cagagacaca gtttttgctc tggtgaatta catcttcttt aaaggcaaat 900

gggagagacc ctttgacgtt gaggccacca aggaagagga cttccacgtg gaccaggcga 960

ccaccgtgaa ggtgcccatg atgaggcgtt taggcatgtt taacatctac cactgtgaga 1020

agctgtccag ctgggtgctg ctgatgaaat acctgggcaa tgccaccgcc atcttcttcc 1080

tgcctgatga ggggaaactg cagcacctgg aaaatgaact cacccatgat atcatcacca 1140

agttcctgga aaatgaaaac agcaggtctg ccaacttaca tttacccaga ctggccatta 1200

ctggaaccta tgatctgaag acagtcctgg gccacctggg tatcactaag gtcttcagca 1260

atggggctga cctctcgggg atcacggagg aggcacccct gaagctctcc aaggccgtgc 1320

ataaggctgt gctgaccatc gatgagaaag ggactgaagc tgctggggcc atgtttttag 1380

aggccatacc catgtctatt ccccccgagg tcaagttcaa caaacccttt gtcttcttaa 1440

tgattgaaca aaataccaag tctcccctct tcatgggaaa agtggtgaat cccacccaga 1500

aataactgcc tgtcactcct cagcccctcc cctccatccc tggccccctc cctgaatgac 1560

attaaagaag ggttgagctg gtccctgcct gcgtgtgtga ctgcaaac 1608

<210> 15
<211> 3220
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 15
tgcaagaaat gtagttctat ttattctctg ttctaatggg tataaacatt ttgttatcta 60

acttgaacat cataccaact caaaggcagg tcttactagc aatgactggg gctcagagag 120

gtttggcgac ttcacgaagg tcacacagct gtcaggggga aaagtcagaa cttggatcca 180

ggtcttcaga ctctcaggtc tggtgtcatc ctaggggct tggtgatggc catatcttta 240

atgtatttgt ggagagtgaa aggctgtcag tgagtaagct taagagaaca ggagacttgt 300

gtgggaaaca gtcggtatcc attgattaga ctgaatcatg tagaattgct aatttcacca 360

ttttgaacta tcgaaatcac tatttggtat gactcaacct catcctttaa gtacacattc 420

atgacagtga gtggttagac agtgattcct agattagttt gggatggggc agtgccttcc 480

ataggacaag gccattcctg gtagagacgg agggagcagg ctgtccttca gctaggggcc 540

caggggactt cctggctgct gtgtccttta gcagggcctt ggaggatgga aggactctcc 600

tggcccttac cacaggggct attcaggaac agcctcctgc cgtggcactg gagctgcggt 660

ggccctctga agactgcagg gacagcaaca ggcacaaaga agtcaggctg catgtggccc 720

cagtcgggac tcagaggagg aaagggaggg gttgcggggg tcaatgggtg atgtgcttcc 780

tctcccatag ctgaggagtc cttgcaatgg ccttcctgag ccatcagcag gcctatggcc 840

atgtgactag ggaggagaag ggatataggg taatggtctt ctggggcctg ctgggcctgg 900

tcaagtctga ggaggagata gagaaaacaa agcagagacc ctcctcttca tctggggaga 960

agggacctga ttctaaacgg agatatgtga ggctttctgg ggcagcgatg gaaggacaag 1020

gacagaatag gtgtccttgt tgccccatgg agaatgggct tcaggaagaa tctgcctcag 1080

tcattttcca gaagtgcctg agaggtgcag ggcccgagtc tggttaggtg acagcgggtc 1140

aagaggagga cattgtcctc tctcttgtgt tgctgcagat gccacaaaac tgggccacgg 1200

cacgatcagg cagttctggg gcccccagga gggcagcctt ggggtgggca cagccagccc 1260

tggcaggatg agcaactctg ggtgggggggg agtgggggat gagcaggggg acatgaagat 1320

gcttggtgga gcctggggtc atggctggta tctggttcct cccctgtgat tccttcttgg 1380

ggactccaag acaggacaag gaagactgga gccctccaga aacagatggg cccaggtccg 1440

taagctgagg attcagtccc ccctggattc aagcccagca tgtgcctacc cagccagatg 1500

ctccatgaac acagttcagg gggcccgaag acagcactgt tacctggagc ccacatacag 1560

cctcagcagg caaagggaga ctcagagaaa acatgggagg gatttacagt cacatgcagg 1620

cagggaccag ctcaaccctt ctttaatgtc atccagggag ggggccaggg atggagggga 1680

ggggttgagg agcgagaggc agttatttttt gggtgggatt caccactttt cccatgaaga 1740

ggggagactt ggtattttgt tcaatcatta agaagacaaa gggtttgttg aacttgacct 1800

cgggggggat agacatgggt atggcctcta aaaacatggc cccagcagct tcagtcccttt 1860

tctcgtcgat ggtcagcaca gccttatgca cggccttgga gagcttcagg ggtgcctcct 1920

ctgtgacccc ggagaggtca gccccattgc tgaagacctt agtgatgccc agttgaccca 1980

ggacgctctt cagatcatag gttccagtaa tggacagttt gggtaaatgt aagctggcag 2040

accttctgtc ttcattttcc aggaacttgg tgatgatatc gtgggtgagt tcattttcca 2100

ggtgctgtag tttcccctca tcaggcagga agaagatggc ggtggcattg cccaggtatt 2160

tcatcagcag cacccagctg gacagcttct tacagtgctg gatgttaaac atgcctaaac 2220

gcttcatcat aggcaccttc acggtggtca cctggtccac gtggaagtcc tcttcctcgg 2280

tgtccttgac ttcaaagggt ctctcccatt tgcctttaaa gaagatgtaa ttcaccagag 2340

caaaaactgt gtctctgtca agctccttga ccaaatccac aattttccct tgagtaccct 2400

tctccacgta atcgttgatc tgtttcttgg cctcttcggt gtccccgaag ttgacagtga 2460

aggcttctga gtggtacaac tttttaacat cctccaaaaa cttatccact agcttcaggc 2520

cctcgctgag gaacaggcca ttgccggtgg tcagctggag ctggctgtct ggctggttga 2580

gggtacggag gagttcctgg aagccttcat ggatctgagc ctccggaatc tccgtgaggt 2640

tgaaattcag gccctccagg atttcatcgt gagtgtcagc cttggtcccc agggagagca 2700

ttgcaaaggc tgtagcgatg ctcactgggg agaagaagat attggtgctg ttggactggt 2760

gtgccagctg gcggtatagg ctgaaggcga actcagccag gttgggggtg atcttgttga 2820

aggttgggtg atcctgatca tggtgggatg tatctgtctt ctgggcagca tctccctggg 2880

gatcctcagc cagggagaca gggaccaggc agcacaggcc tgccagcagg aggatgcccc 2940

acgagacaga agacggcatt gtcgattcac tgtcccaggt cagtggtggt gcctgaagct 3000

gaggagacag ggccctgtcc tcgtccgtat ttaagcagtg gatccagagg ggcaacgggg 3060

gaggctgctg gtgaatatta accaaggtca ccccagttat cggaggagca aacaggggct 3120

aagtccactg gctgggatct gagtcgcccg cctacgctgc ccggacgctt tgcctgggca 3180

gtgtacagct tccactgcac ttaccgaaag gagtcattgt 3220

<210> 16
<211> 3199
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 16
tgcaagaaat gtagttctat ttattctctg ttctaatggg tataaacatt ttgttatcta 60

acttgaacat cataccaact caaaggcagg tcttactagc aatgactggg gctcagagag 120

gtttggcgac ttcacgaagg tcacacagct gtcaggggga aaagtcagaa cttggatcca 180

ggtcttcaga ctctcaggtc tggtgtcatc ctaggggct tggtgatggc catatcttta 240

atgtatttgt ggagagtgaa aggctgtcag tgagtaagct taagagaaca ggagacttgt 300

gtgggaaaca gtcggtatcc attgattaga ctgaatcatg tagaattgct aatttcacca 360

ttttgaacta tcgaaatcac tatttggtat gactcaacct catcctttaa gtacacattc 420

atgacagtga gtggttagac agtgattcct agattagttt gggatggggc agtgccttcc 480

ataggacaag gccattcctg gtagagacgg agggagcagg ctgtccttca gctaggggcc 540

caggggactt cctggctgct gtgtccttta gcagggcctt ggaggatgga aggactctcc 600

tggcccttac cacaggggct attcaggaac agcctcctgc cgtggcactg gagctgcggt 660

ggccctctga agactgcagg gacagcaaca ggcacaaaga agtcaggctg catgtggccc 720

cagtcgggac tcagaggagg aaagggaggg gttgcggggg tcaatgggtg atgtgcttcc 780

tctcccatag ctgaggagtc cttgcaatgg ccttcctgag ccatcagcag gcctatggcc 840

atgtgactag ggaggagaag ggatataggg taatggtctt ctggggcctg ctgggcctgg 900

tcaagtctga ggaggagata gagaaaacaa agcagagacc ctcctcttca tctggggaga 960

agggacctga ttctaaacgg agatatgtga ggctttctgg ggcagcgatg gaaggacaag 1020

gacagaatag gtgtccttgt tgccccatgg agaatgggct tcaggaagaa tctgcctcag 1080

tcattttcca gaagtgcctg agaggtgcag ggcccgagtc tggttaggtg acagcgggtc 1140

aagaggagga cattgtcctc tctcttgtgt tgctgcagat gccacaaaac tgggccacgg 1200

cacgatcagg cagttctggg gcccccagga gggcagcctt ggggtgggca cagccagccc 1260

tggcaggatg agcaactctg ggtgggggggg agtgggggat gagcaggggg acatgaagat 1320

gcttggtgga gcctggggtc atggctggta tctggttcct cccctgtgat tccttcttgg 1380

ggactccaag acaggacaag gaagactgga gccctccaga aacagatggg cccaggtccg 1440

taagctgagg attcagtccc ccctggattc aagcccagca tgtgcctacc cagccagatg 1500

ctccatgaac acagttcagg gggcccgaag acagcactgt tacctggagc ccacatacag 1560

cctcagcagg caaagggaga ctcagagaaa acatgggagg gatttacagt cacatgcagg 1620

cagggaccag ctcaaccctt ctttaatgtc atccagggag ggggccaggg atggagggga 1680

ggggttgagg agcgagaggc agttatttttt gggtgggatt caccactttt cccatgaaga 1740

ggggagactt ggtattttgt tcaatcatta agaagacaaa gggtttgttg aacttgacct 1800

cgggggggat agacatgggt atggcctcta aaaacatggc cccagcagct tcagtccctt 1860

tctcgtcgat ggtcagcaca gccttatgca cggccttgga gagcttcagg ggtgcctcct 1920

ctgtgacccc ggagaggtca gccccattgc tgaagacctt agtgatgccc agttgaccca 1980

ggacgctctt cagatcatag gttccagtaa tggacagttt gggtaaatgt aagctggcag 2040

accttctgtc ttcattttcc aggaacttgg tgatgatatc gtgggtgagt tcattttcca 2100

ggtgctgtag tttcccctca tcaggcagga agaagatggc ggtggcattg cccaggtatt 2160

tcatcagcag cacccagctg gacagcttct tacagtgctg gatgttaaac atgcctaaac 2220

gcttcatcat aggcaccttc acggtggtca cctggtccac gtggaagtcc tcttcctcgg 2280

tgtccttgac ttcaaagggt ctctcccatt tgcctttaaa gaagatgtaa ttcaccagag 2340

caaaaactgt gtctctgtca agctccttga ccaaatccac aattttccct tgagtaccct 2400

tctccacgta atcgttgatc tgtttcttgg cctcttcggt gtccccgaag ttgacagtga 2460

aggcttctga gtggtacaac tttttaacat cctccaaaaa cttatccact agcttcaggc 2520

cctcgctgag gaacaggcca ttgccggtgg tcagctggag ctggctgtct ggctggttga 2580

gggtacggag gagttcctgg aagccttcat ggatctgagc ctccggaatc tccgtgaggt 2640

tgaaattcag gccctccagg atttcatcgt gagtgtcagc cttggtcccc agggagagca 2700

ttgcaaaggc tgtagcgatg ctcactgggg agaagaagat attggtgctg ttggactggt 2760

gtgccagctg gcggtatagg ctgaaggcga actcagccag gttgggggtg atcttgttga 2820

aggttgggtg atcctgatca tggtgggatg tatctgtctt ctgggcagca tctccctggg 2880

gatcctcagc cagggagaca gggaccaggc agcacaggcc tgccagcagg aggatgcccc 2940

acgagacaga agacggcatt gtcctttcct gctctcctca agctctcctc aagctctgtc 3000

tcttctggca ggcacaggag agtggcctga aggctggcag gaggttgccg cccctccaac 3060

ctggaattcc tggcagcagc agcggctagg ccttcctcgg aggcccgacc ccctcctcct 3120

tcttggttca gctcaggact ctgagggttg ctgcgtggag gcagtgcatg ccctgggcac 3180

agtgcccagt tcctgccca 3199

<210> 17

<211> 3513
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 17
tgcaagaaat gtagttctat ttattctctg ttctaatggg tataaacatt ttgttatcta 60

acttgaacat cataccaact caaaggcagg tcttactagc aatgactggg gctcagagag 120

gtttggcgac ttcacgaagg tcacacagct gtcaggggga aaagtcagaa cttggatcca 180

ggtcttcaga ctctcaggtc tggtgtcatc ctaggggct tggtgatggc catatcttta 240

atgtatttgt ggagagtgaa aggctgtcag tgagtaagct taagagaaca ggagacttgt 300

gtgggaaaca gtcggtatcc attgattaga ctgaatcatg tagaattgct aatttcacca 360

ttttgaacta tcgaaatcac tatttggtat gactcaacct catcctttaa gtacacattc 420

atgacagtga gtggttagac agtgattcct agattagttt gggatggggc agtgccttcc 480

ataggacaag gccattcctg gtagagacgg agggagcagg ctgtccttca gctaggggcc 540

caggggactt cctggctgct gtgtccttta gcagggcctt ggaggatgga aggactctcc 600

tggcccttac cacaggggct attcaggaac agcctcctgc cgtggcactg gagctgcggt 660

ggccctctga agactgcagg gacagcaaca ggcacaaaga agtcaggctg catgtggccc 720

cagtcgggac tcagaggagg aaagggaggg gttgcggggg tcaatgggtg atgtgcttcc 780

tctcccatag ctgaggagtc cttgcaatgg ccttcctgag ccatcagcag gcctatggcc 840

atgtgactag ggaggagaag ggatataggg taatggtctt ctggggcctg ctgggcctgg 900

tcaagtctga ggaggagata gagaaaacaa agcagagacc ctcctcttca tctggggaga 960

agggacctga ttctaaacgg agatatgtga ggctttctgg ggcagcgatg gaaggacaag 1020

gacagaatag gtgtccttgt tgccccatgg agaatgggct tcaggaagaa tctgcctcag 1080

tcattttcca gaagtgcctg agaggtgcag ggcccgagtc tggttaggtg acagcgggtc 1140

aagaggagga cattgtcctc tctcttgtgt tgctgcagat gccacaaaac tgggccacgg 1200

cacgatcagg cagttctggg gccccccagga gggcagcctt ggggtgggca cagccagccc 1260

tggcaggatg agcaactctg ggtgggggggg agtgggggat gagcaggggg acatgaagat 1320

gcttggtgga gcctggggtc atggctggta tctggttcct cccctgtgat tccttcttgg 1380

ggactccaag acaggacaag gaagactgga gccctccaga aacagatggg cccaggtccg 1440

taagctgagg attcagtccc ccctggattc aagcccagca tgtgcctacc cagccagatg 1500

ctccatgaac acagttcagg gggcccgaag acagcactgt tacctggagc ccacatacag 1560

cctcagcagg caaagggaga ctcagagaaa acatgggagg gatttacagt cacatgcagg 1620

cagggaccag ctcaaccctt ctttaatgtc atccagggag ggggccaggg atggagggga 1680

ggggttgagg agcgagaggc agttatttttt gggtgggatt caccactttt cccatgaaga 1740

ggggagactt ggtattttgt tcaatcatta agaagacaaa gggtttgttg aacttgacct 1800

cgggggggat agacatgggt atggcctcta aaaacatggc cccagcagct tcagtccctt 1860

tctcgtcgat ggtcagcaca gccttatgca cggccttgga gagcttcagg ggtgcctcct 1920

ctgtgacccc ggagaggtca gccccattgc tgaagacctt agtgatgccc agttgaccca 1980

ggacgctctt cagatcatag gttccagtaa tggacagttt gggtaaatgt aagctggcag 2040

accttctgtc ttcattttcc aggaacttgg tgatgatatc gtgggtgagt tcattttcca 2100

ggtgctgtag tttcccctca tcaggcagga agaagatggc ggtggcattg cccaggtatt 2160

tcatcagcag cacccagctg gacagcttct tacagtgctg gatgttaaac atgcctaaac 2220

gcttcatcat aggcaccttc acggtggtca cctggtccac gtggaagtcc tcttcctcgg 2280

tgtccttgac ttcaaagggt ctctcccatt tgcctttaaa gaagatgtaa ttcaccagag 2340

caaaaactgt gtctctgtca agctccttga ccaaatccac aattttccct tgagtaccct 2400

tctccacgta atcgttgatc tgtttcttgg cctcttcggt gtccccgaag ttgacagtga 2460

aggcttctga gtggtacaac tttttaacat cctccaaaaa cttatccact agcttcaggc 2520

cctcgctgag gaacaggcca ttgccggtgg tcagctggag ctggctgtct ggctggttga 2580

gggtacggag gagttcctgg aagccttcat ggatctgagc ctccggaatc tccgtgaggt 2640

tgaaattcag gccctccagg atttcatcgt gagtgtcagc cttggtcccc agggagagca 2700

ttgcaaaggc tgtagcgatg ctcactgggg agaagaagat attggtgctg ttggactggt 2760

gtgccagctg gcggtatagg ctgaaggcga actcagccag gttgggggtg atcttgttga 2820

aggttgggtg atcctgatca tggtgggatg tatctgtctt ctgggcagca tctccctggg 2880

gatcctcagc cagggagaca gggaccaggc agcacaggcc tgccagcagg aggatgcccc 2940

acgagacaga agacggcatt gtcgattcac tgtcccaggt cagtggtggt gcctgaagct 3000

gaggagacag ggccctgtcc tcgtccgtat ttaagcagtg gatccagagg ggcaacgggg 3060

gaggctgcga aaggagtcat tgtacctggc tcagaaacca cagcgtcctg tgtccaaggt 3120

ggaggggtg gcgtgagtca gacagtctct gggagagtac cacttagctg gccctctgct 3180

ctcactgcag aatccttagt ggctgttcca ctggtagcaa gatctaccat ttactgagtc 3240

accccaaaat gcctgatgct gaagacttac tgccgccctt tcctgctctc ctcaagctct 3300

cctcaagctc tgtctcttct ggcaggcaca ggagagtggc ctgaaggctg gcaggaggtt 3360

gccgcccctc caacctggaa ttcctggcag cagcagcggc taggccttcc tcggaggccc 3420

gacccctcc tccttcttgg ttcagctcag gactctgagg gttgctgcgt ggaggcagtg 3480

catgccctgg gcacagtgcc cagttcctgc cca 3513

<210> 18
<211> 3236
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 18
tgcaagaaat gtagttctat ttattctctg ttctaatggg tataaacatt ttgttatcta 60

acttgaacat cataccaact caaaggcagg tcttactagc aatgactggg gctcagagag 120

gtttggcgac ttcacgaagg tcacacagct gtcaggggga aaagtcagaa cttggatcca 180

ggtcttcaga ctctcaggtc tggtgtcatc ctaggggct tggtgatggc catatcttta 240

atgtatttgt ggagagtgaa aggctgtcag tgagtaagct taagagaaca ggagacttgt 300

gtgggaaaca gtcggtatcc attgattaga ctgaatcatg tagaattgct aatttcacca 360

ttttgaacta tcgaaatcac tatttggtat gactcaacct catcctttaa gtacacattc 420

atgacagtga gtggttagac agtgattcct agattagttt gggatggggc agtgccttcc 480

ataggacaag gccattcctg gtagagacgg agggagcagg ctgtccttca gctaggggcc 540

caggggactt cctggctgct gtgtccttta gcagggcctt ggaggatgga aggactctcc 600

tggcccttac cacaggggct attcaggaac agcctcctgc cgtggcactg gagctgcggt 660

ggccctctga agactgcagg gacagcaaca ggcacaaaga agtcaggctg catgtggccc 720

cagtcgggac tcagaggagg aaagggaggg gttgcggggg tcaatgggtg atgtgcttcc 780

tctcccatag ctgaggagtc cttgcaatgg ccttcctgag ccatcagcag gcctatggcc 840

atgtgactag ggaggagaag ggatataggg taatggtctt ctggggcctg ctgggcctgg 900

tcaagtctga ggaggagata gagaaaacaa agcagagacc ctcctcttca tctggggaga 960

agggacctga ttctaaacgg agatatgtga ggctttctgg ggcagcgatg gaaggacaag 1020

gacagaatag gtgtccttgt tgccccatgg agaatgggct tcaggaagaa tctgcctcag 1080

tcattttcca gaagtgcctg agaggtgcag ggcccgagtc tggttaggtg acagcgggtc 1140

aagaggagga cattgtcctc tctcttgtgt tgctgcagat gccacaaaac tgggccacgg 1200

cacgatcagg cagttctggg gcccccagga gggcagcctt ggggtgggca cagccagccc 1260

tggcaggatg agcaactctg ggtgggggggg agtgggggat gagcaggggg acatgaagat 1320

gcttggtgga gcctggggtc atggctggta tctggttcct cccctgtgat tccttcttgg 1380

ggactccaag acaggacaag gaagactgga gccctccaga aacagatggg cccaggtccg 1440

taagctgagg attcagtccc ccctggattc aagcccagca tgtgcctacc cagccagatg 1500

ctccatgaac acagttcagg gggcccgaag acagcactgt tacctggagc ccacatacag 1560

cctcagcagg caaagggaga ctcagagaaa acatgggagg gatttacagt cacatgcagg 1620

cagggaccag ctcaaccctt ctttaatgtc atccagggag ggggccaggg atggagggga 1680

ggggttgagg agcgagaggc agttattttt gggtgggatt caccactttt cccatgaaga 1740

ggggagactt ggtattttgt tcaatcatta agaagacaaa gggtttgttg aacttgacct 1800

cgggggggat agacatgggt atggcctcta aaaacatggc cccagcagct tcagtccctt 1860

tctcgtcgat ggtcagcaca gccttatgca cggccttgga gagcttcagg ggtgcctcct 1920

ctgtgacccc ggagaggtca gccccattgc tgaagacctt agtgatgccc agttgaccca 1980

ggacgctctt cagatcatag gttccagtaa tggacagttt gggtaaatgt aagctggcag 2040

accttctgtc ttcattttcc aggaacttgg tgatgatatc gtgggtgagt tcattttcca 2100

ggtgctgtag tttcccctca tcaggcagga agaagatggc ggtggcattg cccaggtatt 2160

tcatcagcag cacccagctg gacagcttct tacagtgctg gatgttaaac atgcctaaac 2220

gcttcatcat aggcaccttc acggtggtca cctggtccac gtggaagtcc tcttcctcgg 2280

tgtccttgac ttcaaagggt ctctcccatt tgcctttaaa gaagatgtaa ttcaccagag 2340

caaaaactgt gtctctgtca agctccttga ccaaatccac aattttccct tgagtaccct 2400

tctccacgta atcgttgatc tgtttcttgg cctcttcggt gtccccgaag ttgacagtga 2460

aggcttctga gtggtacaac tttttaacat cctccaaaaa cttatccact agcttcaggc 2520

cctcgctgag gaacaggcca ttgccggtgg tcagctggag ctggctgtct ggctggttga 2580

gggtacggag gagttcctgg aagccttcat ggatctgagc ctccggaatc tccgtgaggt 2640

tgaaattcag gccctccagg atttcatcgt gagtgtcagc cttggtcccc agggagagca 2700

ttgcaaaggc tgtagcgatg ctcactgggg agaagaagat attggtgctg ttggactggt 2760

gtgccagctg gcggtatagg ctgaaggcga actcagccag gttgggggtg atcttgttga 2820

aggttgggtg atcctgatca tggtgggatg tatctgtctt ctgggcagca tctccctggg 2880

gatcctcagc cagggagaca gggaccaggc agcacaggcc tgccagcagg aggatgcccc 2940

acgagacaga agacggcatt gtcctgtgga actgagtgag cagcagcagc aatgtcccac 3000

ctttcctgct ctcctcaagc tctcctcaag ctctgtctct tctggcaggc acaggagagt 3060

ggcctgaagg ctggcaggag gttgccgccc ctccaacctg gaattcctgg cagcagcagc 3120

ggctaggcct tcctcggagg cccgaccccc tcctccttct tggttcagct caggactctg 3180

agggttgctg cgtggaggca gtgcatgccc tgggcacagt gcccagttcc tgccca 3236

<210> 19
<211> 3532
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 19
tgcaagaaat gtagttctat ttattctctg ttctaatggg tataaacatt ttgttatcta 60

acttgaacat cataccaact caaaggcagg tcttactagc aatgactggg gctcagagag 120

gtttggcgac ttcacgaagg tcacacagct gtcaggggga aaagtcagaa cttggatcca 180

ggtcttcaga ctctcaggtc tggtgtcatc ctaggggct tggtgatggc catatcttta 240

atgtatttgt ggagagtgaa aggctgtcag tgagtaagct taagagaaca ggagacttgt 300

gtgggaaaca gtcggtatcc attgattaga ctgaatcatg tagaattgct aatttcacca 360

ttttgaacta tcgaaatcac tatttggtat gactcaacct catcctttaa gtacacattc 420

atgacagtga gtggttagac agtgattcct agattagttt gggatggggc agtgccttcc 480

ataggacaag gccattcctg gtagagacgg agggagcagg ctgtccttca gctaggggcc 540

caggggactt cctggctgct gtgtccttta gcagggcctt ggaggatgga aggactctcc 600

tggcccttac cacaggggct attcaggaac agcctcctgc cgtggcactg gagctgcggt 660

ggccctctga agactgcagg gacagcaaca ggcacaaaga agtcaggctg catgtggccc 720

cagtcgggac tcagaggagg aaagggaggg gttgcggggg tcaatgggtg atgtgcttcc 780

tctcccatag ctgaggagtc cttgcaatgg ccttcctgag ccatcagcag gcctatggcc 840

atgtgactag ggaggagaag ggatataggg taatggtctt ctggggcctg ctgggcctgg 900

tcaagtctga ggaggagata gagaaaacaa agcagagacc ctcctcttca tctggggaga 960

agggacctga ttctaaacgg agatatgtga ggctttctgg ggcagcgatg gaaggacaag 1020

gacagaatag gtgtccttgt tgccccatgg agaatgggct tcaggaagaa tctgcctcag 1080

tcattttcca gaagtgcctg agaggtgcag ggcccgagtc tggttaggtg acagcgggtc 1140

aagaggagga cattgtcctc tctcttgtgt tgctgcagat gccacaaaac tgggccacgg 1200

cacgatcagg cagttctggg gcccccagga gggcagcctt ggggtgggca cagccagccc 1260

tggcaggatg agcaactctg ggtgggggg agtgggggat gagcaggggg acatgaagat 1320

gcttggtgga gcctggggtc atggctggta tctggttcct cccctgtgat tccttcttgg 1380

ggactccaag acaggacaag gaagactgga gccctccaga aacagatggg cccaggtccg 1440

taagctgagg attcagtccc ccctggattc aagcccagca tgtgcctacc cagccagatg 1500

ctccatgaac acagttcagg gggcccgaag acagcactgt tacctggagc ccacatacag 1560

cctcagcagg caaagggaga ctcagagaaa acatgggagg gatttacagt cacatgcagg 1620

cagggaccag ctcaaccctt ctttaatgtc atccagggag ggggccaggg atggagggga 1680

ggggttgagg agcgagaggc agttatttt gggtgggatt caccactttt cccatgaaga 1740

ggggagactt ggtattttgt tcaatcatta agaagacaaa gggtttgttg aacttgacct 1800

cgggggggat agacatgggt atggcctcta aaaacatggc cccagcagct tcagtccctt 1860

tctcgtcgat ggtcagcaca gccttatgca cggccttgga gagcttcagg ggtgcctcct 1920

ctgtgacccc ggagaggtca gccccattgc tgaagacctt agtgatgccc agttgaccca 1980

ggacgctctt cagatcatag gttccagtaa tggacagttt gggtaaatgt aagctggcag 2040

accttctgtc ttcattttcc aggaacttgg tgatgatatc gtgggtgagt tcattttcca 2100

ggtgctgtag tttcccctca tcaggcagga agaagatggc ggtggcattg cccaggtatt 2160

tcatcagcag cacccagctg gacagcttct tacagtgctg gatgttaaac atgcctaaac 2220

gcttcatcat aggcaccttc acggtggtca cctggtccac gtggaagtcc tcttcctcgg 2280

tgtccttgac ttcaaagggt ctctcccatt tgcctttaaa gaagatgtaa ttcaccagag 2340

caaaaactgt gtctctgtca agctccttga ccaaatccac aattttccct tgagtaccct 2400

tctccacgta atcgttgatc tgtttcttgg cctcttcggt gtccccgaag ttgacagtga 2460

aggcttctga gtggtacaac tttttaacat cctccaaaaa cttatccact agcttcaggc 2520

cctcgctgag gaacaggcca ttgccggtgg tcagctggag ctggctgtct ggctggttga 2580

gggtacggag gagttcctgg aagccttcat ggatctgagc ctccggaatc tccgtgaggt 2640

tgaaattcag gccctccagg atttcatcgt gagtgtcagc cttggtcccc agggagagca 2700

ttgcaaaggc tgtagcgatg ctcactgggg agaagaagat attggtgctg ttggactggt 2760

gtgccagctg gcggtatagg ctgaaggcga actcagccag gttgggggtg atcttgttga 2820

aggttgggtg atcctgatca tggtgggatg tatctgtctt ctgggcagca tctccctggg 2880

gatcctcagc cagggagaca gggaccaggc agcacaggcc tgccagcagg aggatgcccc 2940

acgagacaga agacggcatt gtcgattcac tgtcccaggt cagtggtggt gcctgaagct 3000

gaggagacag ggccctgtcc tcgtccgtat ttaagcagtg gatccagagg ggcaacgggg 3060

gaggctgctg gctcagaaac cacagcgtcc tgtgtccaag gtggaggggg tggcgtgagt 3120

cagacagtct ctgggagagt accacttagc tggccctctg ctctcactgc agaatcctta 3180

gtggctgttc cactggtagc aagatctacc atttactgag tcaccccaaa atgcctgatg 3240

ctgaagactt actgccgccc tgtggaactg agtgagcagc agcagcaatg tcccaccttt 3300

cctgctctcc tcaagctctc ctcaagctct gtctcttctg gcaggcacag gagagtggcc 3360

tgaaggctgg caggaggttg ccgcccctcc aacctggaat tcctggcagc agcagcggct 3420

aggccttcct cggaggcccg acccccctcct ccttcttggt tcagctcagg actctgaggg 3480

ttgctgcgtg gaggcagtgc atgccctggg cacagtgccc agttcctgcc ca 3532

<210> 20
<211> 3340
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 20
tgcaagaaat gtagttctat ttattctctg ttctaatggg tataaacatt ttgttatcta 60

acttgaacat cataccaact caaaggcagg tcttactagc aatgactggg gctcagagag 120

gtttggcgac ttcacgaagg tcacacagct gtcaggggga aaagtcagaa cttggatcca 180

ggtcttcaga ctctcaggtc tggtgtcatc ctaggggct tggtgatggc catatcttta 240

atgtatttgt ggagagtgaa aggctgtcag tgagtaagct taagagaaca ggagacttgt 300

gtgggaaaca gtcggtatcc attgattaga ctgaatcatg tagaattgct aatttcacca 360

ttttgaacta tcgaaatcac tatttggtat gactcaacct catcctttaa gtacacattc 420

atgacagtga gtggttagac agtgattcct agattagttt gggatggggc agtgccttcc 480

ataggacaag gccattcctg gtagagacgg agggagcagg ctgtccttca gctaggggcc 540

caggggactt cctggctgct gtgtccttta gcagggcctt ggaggatgga aggactctcc 600

tggcccttac cacaggggct attcaggaac agcctcctgc cgtggcactg gagctgcggt 660

ggccctctga agactgcagg gacagcaaca ggcacaaaga agtcaggctg catgtggccc 720

cagtcgggac tcagaggagg aaagggaggg gttgcggggg tcaatgggtg atgtgcttcc 780

tctcccatag ctgaggagtc cttgcaatgg ccttcctgag ccatcagcag gcctatggcc 840

atgtgactag ggaggagaag ggatataggg taatggtctt ctggggcctg ctgggcctgg 900

tcaagtctga ggaggagata gagaaaacaa agcagagacc ctcctcttca tctggggaga 960

agggacctga ttctaaacgg agatatgtga ggctttctgg ggcagcgatg gaaggacaag 1020

gacagaatag gtgtccttgt tgccccatgg agaatgggct tcaggaagaa tctgcctcag 1080

tcattttcca gaagtgcctg agaggtgcag ggcccgagtc tggttaggtg acagcgggtc 1140

aagaggagga cattgtcctc tctcttgtgt tgctgcagat gccacaaaac tgggccacgg 1200

cacgatcagg cagttctggg gccccccagga gggcagcctt ggggtgggca cagccagccc 1260

tggcaggatg agcaactctg ggtgggggggg agtgggggat gagcaggggg acatgaagat 1320

gcttggtgga gcctggggtc atggctggta tctggttcct cccctgtgat tccttcttgg 1380

ggactccaag acaggacaag gaagactgga gccctccaga aacagatggg cccaggtccg 1440

taagctgagg attcagtccc ccctggattc aagcccagca tgtgcctacc cagccagatg 1500

ctccatgaac acagttcagg gggcccgaag acagcactgt tacctggagc ccacatacag 1560

cctcagcagg caaagggaga ctcagagaaa acatgggagg gatttacagt cacatgcagg 1620

cagggaccag ctcaaccctt ctttaatgtc atccagggag ggggccaggg atggagggga 1680

ggggttgagg agcgagaggc agttatttttt gggtgggatt caccactttt cccatgaaga 1740

ggggagactt ggtattttgt tcaatcatta agaagacaaa gggtttgttg aacttgacct 1800

cgggggggat agacatgggt atggcctcta aaaacatggc cccagcagct tcagtccctt 1860

tctcgtcgat ggtcagcaca gccttatgca cggccttgga gagcttcagg ggtgcctcct 1920

ctgtgacccc ggagaggtca gccccattgc tgaagacctt agtgatgccc agttgaccca 1980

ggacgctctt cagatcatag gttccagtaa tggacagttt gggtaaatgt aagctggcag 2040

accttctgtc ttcattttcc aggaacttgg tgatgatatc gtgggtgagt tcattttcca 2100

ggtgctgtag tttcccctca tcaggcagga agaagatggc ggtggcattg cccaggtatt 2160

tcatcagcag cacccagctg gacagcttct tacagtgctg gatgttaaac atgcctaaac 2220

gcttcatcat aggcaccttc acggtggtca cctggtccac gtggaagtcc tcttcctcgg 2280

tgtccttgac ttcaaagggt ctctcccatt tgcctttaaa gaagatgtaa ttcaccagag 2340

caaaaactgt gtctctgtca agctccttga ccaaatccac aattttccct tgagtaccct 2400

tctccacgta atcgttgatc tgtttcttgg cctcttcggt gtccccgaag ttgacagtga 2460

aggcttctga gtggtacaac tttttaacat cctccaaaaa cttatccact agcttcaggc 2520

cctcgctgag gaacaggcca ttgccggtgg tcagctggag ctggctgtct ggctggttga 2580

gggtacggag gagttcctgg aagccttcat ggatctgagc ctccggaatc tccgtgaggt 2640

tgaaattcag gccctccagg atttcatcgt gagtgtcagc cttggtcccc agggagagca 2700

ttgcaaaggc tgtagcgatg ctcactgggg agaagaagat attggtgctg ttggactggt 2760

gtgccagctg gcggtatagg ctgaaggcga actcagccag gttgggggtg atcttgttga 2820

aggttgggtg atcctgatca tggtgggatg tatctgtctt ctgggcagca tctccctggg 2880

gatcctcagc cagggagaca gggaccaggc agcacaggcc tgccagcagg aggatgcccc 2940

acgagacaga agacggcatt gtcgattcac tgtcccaggt cagtggtggt gcctgaagct 3000

gaggagacag ggccctgtcc tcgtccgtat ttaagcagtg gatccagagg ggcaacgggg 3060

gaggctgctg tggaactgag tgagcagcag cagcaatgtc ccacctttcc tgctctcctc 3120

aagctctcct caagctctgt ctcttctggc aggcacagga gagtggcctg aaggctggca 3180

ggaggttgcc gcccctccaa cctggaattc ctggcagcag cagcggctag gccttcctcg 3240

gaggcccgac cccctcctcc ttcttggttc agctcaggac tctgagggtt gctgcgtgga 3300

ggcagtgcat gccctgggca cagtgcccag ttcctgccca 3340

<210> 21
<211> 3495
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 21
tgcaagaaat gtagttctat ttattctctg ttctaatggg tataaacatt ttgttatcta 60

acttgaacat cataccaact caaaggcagg tcttactagc aatgactggg gctcagagag 120

gtttggcgac ttcacgaagg tcacacagct gtcaggggga aaagtcagaa cttggatcca 180

ggtcttcaga ctctcaggtc tggtgtcatc ctaggggct tggtgatggc catatcttta 240

atgtatttgt ggagagtgaa aggctgtcag tgagtaagct taagagaaca ggagacttgt 300

gtgggaaaca gtcggtatcc attgattaga ctgaatcatg tagaattgct aatttcacca 360

ttttgaacta tcgaaatcac tatttggtat gactcaacct catcctttaa gtacacattc 420

atgacagtga gtggttagac agtgattcct agattagttt gggatggggc agtgccttcc 480

ataggacaag gccattcctg gtagagacgg agggagcagg ctgtccttca gctaggggcc 540

caggggactt cctggctgct gtgtccttta gcagggcctt ggaggatgga aggactctcc 600

tggcccttac cacaggggct attcaggaac agcctcctgc cgtggcactg gagctgcggt 660

ggccctctga agactgcagg gacagcaaca ggcacaaaga agtcaggctg catgtggccc 720

cagtcgggac tcagaggagg aaagggaggg gttgcggggg tcaatgggtg atgtgcttcc 780

tctcccatag ctgaggagtc cttgcaatgg ccttcctgag ccatcagcag gcctatggcc 840

atgtgactag ggaggagaag ggatataggg taatggtctt ctggggcctg ctgggcctgg 900

tcaagtctga ggaggagata gagaaaacaa agcagagacc ctcctcttca tctggggaga 960

agggacctga ttctaaacgg agatatgtga ggctttctgg ggcagcgatg gaaggacaag 1020

gacagaatag gtgtccttgt tgccccatgg agaatgggct tcaggaagaa tctgcctcag 1080

tcattttcca gaagtgcctg agaggtgcag ggcccgagtc tggttaggtg acagcgggtc 1140

aagaggagga cattgtcctc tctcttgtgt tgctgcagat gccacaaaac tgggccacgg 1200

cacgatcagg cagttctggg gcccccagga gggcagcctt ggggtgggca cagccagccc 1260

tggcaggatg agcaactctg ggtgggggg agtgggggat gagcaggggg acatgaagat 1320

gcttggtgga gcctggggtc atggctggta tctggttcct cccctgtgat tccttcttgg 1380

ggactccaag acaggacaag gaagactgga gccctccaga aacagatggg cccaggtccg 1440

taagctgagg attcagtccc ccctggattc aagcccagca tgtgcctacc cagccagatg 1500

ctccatgaac acagttcagg gggcccgaag acagcactgt tacctggagc ccacatacag 1560

cctcagcagg caaagggaga ctcagagaaa acatgggagg gatttacagt cacatgcagg 1620

cagggaccag ctcaaccctt ctttaatgtc atccagggag ggggccaggg atggagggga 1680

ggggttgagg agcgagaggc agttattttt gggtgggatt caccactttt cccatgaaga 1740

ggggagactt ggtattttgt tcaatcatta agaagacaaa gggtttgttg aacttgacct 1800

cgggggggat agacatgggt atggcctcta aaaacatggc cccagcagct tcagtccctt 1860

tctcgtcgat ggtcagcaca gccttatgca cggccttgga gagcttcagg ggtgcctcct 1920

ctgtgacccc ggagaggtca gccccattgc tgaagacctt agtgatgccc agttgaccca 1980

ggacgctctt cagatcatag gttccagtaa tggacagttt gggtaaatgt aagctggcag 2040

accttctgtc ttcattttcc aggaacttgg tgatgatatc gtgggtgagt tcattttcca 2100

ggtgctgtag tttcccctca tcaggcagga agaagatggc ggtggcattg cccaggtatt 2160

tcatcagcag cacccagctg gacagcttct tacagtgctg gatgttaaac atgcctaaac 2220

gcttcatcat aggcaccttc acggtggtca cctggtccac gtggaagtcc tcttcctcgg 2280

tgtccttgac ttcaaagggt ctctcccatt tgcctttaaa gaagatgtaa ttcaccagag 2340

caaaaactgt gtctctgtca agctccttga ccaaatccac aattttccct tgagtaccct 2400

tctccacgta atcgttgatc tgtttcttgg cctcttcggt gtccccgaag ttgacagtga 2460

aggcttctga gtggtacaac tttttaacat cctccaaaaa cttatccact agcttcaggc 2520

cctcgctgag gaacaggcca ttgccggtgg tcagctggag ctggctgtct ggctggttga 2580

gggtacggag gagttcctgg aagccttcat ggatctgagc ctccggaatc tccgtgaggt 2640

tgaaattcag gccctccagg atttcatcgt gagtgtcagc cttggtcccc agggagagca 2700

ttgcaaaggc tgtagcgatg ctcactgggg agaagaagat attggtgctg ttggactggt 2760

gtgccagctg gcggtatagg ctgaaggcga actcagccag gttgggggtg atcttgttga 2820

aggttgggtg atcctgatca tggtgggatg tatctgtctt ctgggcagca tctccctggg 2880

gatcctcagc cagggagaca gggaccaggc agcacaggcc tgccagcagg aggatgcccc 2940

acgagacaga agacggcatt gtcgattcac tgtcccaggt cagtggtggt gcctgaagct 3000

gaggagacag ggccctgtcc tcgtccgtat ttaagcagtg gatccagagg ggcaacgggg 3060

gaggctgctg gctcagaaac cacagcgtcc tgtgtccaag gtggaggggg tggcgtgagt 3120

cagacagtct ctgggagagt accacttagc tggccctctg ctctcactgc agaatcctta 3180

gtggctgttc cactggtagc aagatctacc atttactgag tcaccccaaa atgcctgatg 3240

ctgaagactt actgccgccc tttcctgctc tcctcaagct ctcctcaagc tctgtctctt 3300

ctggcaggca caggagagtg gcctgaaggc tggcaggagg ttgccgcccc tccaacctgg 3360

aattcctggc agcagcagcg gctaggcctt cctcggaggc ccgacccccc cctccttctt 3420

ggttcagctc aggactctga gggttgctgc gtggaggcag tgcatgccct gggcacagtg 3480

cccagttcct gccca 3495

<210> 22
<211> 3492
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 22
tgcaagaaat gtagttctat ttattctctg ttctaatggg tataaacatt ttgttatcta 60

acttgaacat cataccaact caaaggcagg tcttactagc aatgactggg gctcagagag 120

gtttggcgac ttcacgaagg tcacacagct gtcaggggga aaagtcagaa cttggatcca 180

ggtcttcaga ctctcaggtc tggtgtcatc ctaggggct tggtgatggc catatcttta 240

atgtatttgt ggagagtgaa aggctgtcag tgagtaagct taagagaaca ggagacttgt 300

gtgggaaaca gtcggtatcc attgattaga ctgaatcatg tagaattgct aatttcacca 360

ttttgaacta tcgaaatcac tatttggtat gactcaacct catcctttaa gtacacattc 420

atgacagtga gtggttagac agtgattcct agattagttt gggatggggc agtgccttcc 480

ataggacaag gccattcctg gtagagacgg agggagcagg ctgtccttca gctaggggcc 540

caggggactt cctggctgct gtgtccttta gcagggcctt ggaggatgga aggactctcc 600

tggcccttac cacaggggct attcaggaac agcctcctgc cgtggcactg gagctgcggt 660

ggccctctga agactgcagg gacagcaaca ggcacaaaga agtcaggctg catgtggccc 720

cagtcgggac tcagaggagg aaagggaggg gttgcggggg tcaatgggtg atgtgcttcc 780

tctcccatag ctgaggagtc cttgcaatgg ccttcctgag ccatcagcag gcctatggcc 840

atgtgactag ggaggagaag ggatataggg taatggtctt ctggggcctg ctgggcctgg 900

tcaagtctga ggaggagata gagaaaacaa agcagagacc ctcctcttca tctggggaga 960

agggacctga ttctaaacgg agatatgtga ggctttctgg ggcagcgatg gaaggacaag 1020

gacagaatag gtgtccttgt tgccccatgg agaatgggct tcaggaagaa tctgcctcag 1080

tcattttcca gaagtgcctg agaggtgcag ggcccgagtc tggttaggtg acagcgggtc 1140

aagaggagga cattgtcctc tctcttgtgt tgctgcagat gccacaaaac tgggccacgg 1200

cacgatcagg cagttctggg gcccccagga gggcagcctt ggggtgggca cagccagccc 1260

tggcaggatg agcaactctg ggtgggggg agtgggggat gagcaggggg acatgaagat 1320

gcttggtgga gcctggggtc atggctggta tctggttcct cccctgtgat tccttcttgg 1380

ggactccaag acaggacaag gaagactgga gccctccaga aacagatggg cccaggtccg 1440

taagctgagg attcagtccc ccctggattc aagcccagca tgtgcctacc cagccagatg 1500

ctccatgaac acagttcagg gggcccgaag acagcactgt tacctggagc ccacatacag 1560

cctcagcagg caaagggaga ctcagagaaa acatgggagg gatttacagt cacatgcagg 1620

cagggaccag ctcaaccctt ctttaatgtc atccagggag ggggccaggg atggagggga 1680

ggggttgagg agcgagaggc agttatttt gggtgggatt caccactttt cccatgaaga 1740

ggggagactt ggtattttgt tcaatcatta agaagacaaa gggtttgttg aacttgacct 1800

cgggggggat agacatgggt atggcctcta aaaacatggc cccagcagct tcagtccctt 1860

tctcgtcgat ggtcagcaca gccttatgca cggccttgga gagcttcagg ggtgcctcct 1920

ctgtgacccc ggagaggtca gccccattgc tgaagacctt agtgatgccc agttgaccca 1980

ggacgctctt cagatcatag gttccagtaa tggacagttt gggtaaatgt aagctggcag 2040

accttctgtc ttcattttcc aggaacttgg tgatgatatc gtgggtgagt tcattttcca 2100

ggtgctgtag tttcccctca tcaggcagga agaagatggc ggtggcattg cccaggtatt 2160

tcatcagcag cacccagctg gacagcttct tacagtgctg gatgttaaac atgcctaaac 2220

gcttcatcat aggcaccttc acggtggtca cctggtccac gtggaagtcc tcttcctcgg 2280

tgtccttgac ttcaaagggt ctctcccatt tgcctttaaa gaagatgtaa ttcaccagag 2340

caaaaactgt gtctctgtca agctccttga ccaaatccac aattttccct tgagtaccct 2400

tctccacgta atcgttgatc tgtttcttgg cctcttcggt gtccccgaag ttgacagtga 2460

aggcttctga gtggtacaac tttttaacat cctccaaaaa cttatccact agcttcaggc 2520

cctcgctgag gaacaggcca ttgccggtgg tcagctggag ctggctgtct ggctggttga 2580

gggtacggag gagttcctgg aagccttcat ggatctgagc ctccggaatc tccgtgaggt 2640

tgaaattcag gccctccagg atttcatcgt gagtgtcagc cttggtcccc agggagagca 2700

ttgcaaaggc tgtagcgatg ctcactgggg agaagaagat attggtgctg ttggactggt 2760

gtgccagctg gcggtatagg ctgaaggcga actcagccag gttgggggtg atcttgttga 2820

aggttgggtg atcctgatca tggtgggatg tatctgtctt ctgggcagca tctccctggg 2880

gatcctcagc cagggagaca gggaccaggc agcacaggcc tgccagcagg aggatgcccc 2940

acgagacaga agacggcatt gtcgattcac tgtcccaggt cagtggtggt gcctgaagct 3000

gaggagacag ggccctgtcc tcgtccgtat ttaagcagtg gatccagagg ggcaacgggg 3060

gaggctggct cagaaaccac agcgtcctgt gtccaaggtg gaggggggtgg cgtgagtcag 3120

acagtctctg ggagagtacc acttagctgg ccctctgctc tcactgcaga atccttagtg 3180

gctgttccac tggtagcaag atctaccatt tactgagtca ccccaaaatg cctgatgctg 3240

aagacttact gccgcccttt cctgctctcc tcaagctctc ctcaagctct gtctcttctg 3300

gcaggcacag gagagtggcc tgaaggctgg caggaggttg ccgcccctcc aacctggaat 3360

tcctggcagc agcagcggct aggccttcct cggaggcccg acccccctcct ccttcttggt 3420

tcagctcagg actctgaggg ttgctgcgtg gaggcagtgc atgccctggg cacagtgccc 3480

agttcctgcc ca 3492

<210> 23
<211> 3510
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 23
tgcaagaaat gtagttctat ttattctctg ttctaatggg tataaacatt ttgttatcta 60

acttgaacat cataccaact caaaggcagg tcttactagc aatgactggg gctcagagag 120

gtttggcgac ttcacgaagg tcacacagct gtcaggggga aaagtcagaa cttggatcca 180

ggtcttcaga ctctcaggtc tggtgtcatc ctaggggct tggtgatggc catatcttta 240

atgtatttgt ggagagtgaa aggctgtcag tgagtaagct taagagaaca ggagacttgt 300

gtgggaaaca gtcggtatcc attgattaga ctgaatcatg tagaattgct aatttcacca 360

ttttgaacta tcgaaatcac tatttggtat gactcaacct catcctttaa gtacacattc 420

atgacagtga gtggttagac agtgattcct agattagttt gggatggggc agtgccttcc 480

ataggacaag gccattcctg gtagagacgg agggagcagg ctgtccttca gctaggggcc 540

caggggactt cctggctgct gtgtccttta gcagggcctt ggaggatgga aggactctcc 600

tggcccttac cacaggggct attcaggaac agcctcctgc cgtggcactg gagctgcggt 660

ggccctctga agactgcagg gacagcaaca ggcacaaaga agtcaggctg catgtggccc 720

cagtcgggac tcagaggagg aaagggaggg gttgcggggg tcaatgggtg atgtgcttcc 780

tctcccatag ctgaggagtc cttgcaatgg ccttcctgag ccatcagcag gcctatggcc 840

atgtgactag ggaggagaag ggatataggg taatggtctt ctggggcctg ctgggcctgg 900

tcaagtctga ggaggagata gagaaaacaa agcagagacc ctcctcttca tctggggaga 960

agggacctga ttctaaacgg agatatgtga ggctttctgg ggcagcgatg gaaggacaag 1020

gacagaatag gtgtccttgt tgccccatgg agaatgggct tcaggaagaa tctgcctcag 1080

tcattttcca gaagtgcctg agaggtgcag ggcccgagtc tggttaggtg acagcgggtc 1140

aagaggagga cattgtcctc tctcttgtgt tgctgcagat gccacaaaac tgggccacgg 1200

cacgatcagg cagttctggg gcccccagga gggcagcctt ggggtgggca cagccagccc 1260

tggcaggatg agcaactctg ggtgggggg agtgggggat gagcaggggg acatgaagat 1320

gcttggtgga gcctggggtc atggctggta tctggttcct cccctgtgat tccttcttgg 1380

ggactccaag acaggacaag gaagactgga gccctccaga aacagatggg cccaggtccg 1440

taagctgagg attcagtccc ccctggattc aagcccagca tgtgcctacc cagccagatg 1500

ctccatgaac acagttcagg gggcccgaag acagcactgt tacctggagc ccacatacag 1560

cctcagcagg caaagggaga ctcagagaaa acatgggagg gatttacagt cacatgcagg 1620

cagggaccag ctcaaccctt ctttaatgtc atccagggag ggggccaggg atggagggga 1680

ggggttgagg agcgagaggc agttatttt gggtgggatt caccactttt cccatgaaga 1740

ggggagactt ggtattttgt tcaatcatta agaagacaaa gggtttgttg aacttgacct 1800

cgggggggat agacatgggt atggcctcta aaaacatggc cccagcagct tcagtccctt 1860

tctcgtcgat ggtcagcaca gccttatgca cggccttgga gagcttcagg ggtgcctcct 1920

ctgtgacccc ggagaggtca gccccattgc tgaagacctt agtgatgccc agttgaccca 1980

ggacgctctt cagatcatag gttccagtaa tggacagttt gggtaaatgt aagctggcag 2040

accttctgtc ttcattttcc aggaacttgg tgatgatatc gtgggtgagt tcattttcca 2100

ggtgctgtag tttcccctca tcaggcagga agaagatggc ggtggcattg cccaggtatt 2160

tcatcagcag cacccagctg gacagcttct tacagtgctg gatgttaaac atgcctaaac 2220

gcttcatcat aggcaccttc acggtggtca cctggtccac gtggaagtcc tcttcctcgg 2280

tgtccttgac ttcaaagggt ctctcccatt tgcctttaaa gaagatgtaa ttcaccagag 2340

caaaaactgt gtctctgtca agctccttga ccaaatccac aattttccct tgagtaccct 2400

tctccacgta atcgttgatc tgtttcttgg cctcttcggt gtccccgaag ttgacagtga 2460

aggcttctga gtggtacaac tttttaacat cctccaaaaa cttatccact agcttcaggc 2520

cctcgctgag gaacaggcca ttgccggtgg tcagctggag ctggctgtct ggctggttga 2580

gggtacggag gagttcctgg aagccttcat ggatctgagc ctccggaatc tccgtgaggt 2640

tgaaattcag gccctccagg atttcatcgt gagtgtcagc cttggtcccc agggagagca 2700

ttgcaaaggc tgtagcgatg ctcactgggg agaagaagat attggtgctg ttggactggt 2760

gtgccagctg gcggtatagg ctgaaggcga actcagccag gttgggggtg atcttgttga 2820

aggttgggtg atcctgatca tggtgggatg tatctgtctt ctgggcagca tctccctggg 2880

gatcctcagc cagggagaca gggaccaggc agcacaggcc tgccagcagg aggatgcccc 2940

acgagacaga agacggcatt gtcgattcac tgtcccaggt cagtggtggt gcctgaagct 3000

gaggagacag ggccctgtcc tcgtccgtat ttaagcagtg gatccagagg ggcaacgggg 3060

gaggcgaaag gagtcattgt acctggctca gaaaccacag cgtcctgtgt ccaaggtgga 3120

gggggtggcg tgagtcagac agtctctggg agagtaccac ttagctggcc ctctgctctc 3180

actgcagaat ccttagtggc tgttccactg gtagcaagat ctaccattta ctgagtcacc 3240

ccaaaatgcc tgatgctgaa gacttactgc cgcccctttcc tgctctcctc aagctctcct 3300

caagctctgt ctcttctggc aggcacagga gagtggcctg aaggctggca ggaggttgcc 3360

gcccctccaa cctggaattc ctggcagcag cagcggctag gccttcctcg gaggcccgac 3420

cccctcctcc ttcttggttc agctcaggac tctgagggtt gctgcgtgga ggcagtgcat 3480

gccctgggca cagtgcccag ttcctgccca 3510

<210> 24
<211> 3303
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 24
tgcaagaaat gtagttctat ttattctctg ttctaatggg tataaacatt ttgttatcta 60

acttgaacat cataccaact caaaggcagg tcttactagc aatgactggg gctcagagag 120

gtttggcgac ttcacgaagg tcacacagct gtcaggggga aaagtcagaa cttggatcca 180

ggtcttcaga ctctcaggtc tggtgtcatc ctaggggct tggtgatggc catatcttta 240

atgtatttgt ggagagtgaa aggctgtcag tgagtaagct taagagaaca ggagacttgt 300

gtgggaaaca gtcggtatcc attgattaga ctgaatcatg tagaattgct aatttcacca 360

ttttgaacta tcgaaatcac tatttggtat gactcaacct catcctttaa gtacacattc 420

atgacagtga gtggttagac agtgattcct agattagttt gggatggggc agtgccttcc 480

ataggacaag gccattcctg gtagagacgg agggagcagg ctgtccttca gctaggggcc 540

caggggactt cctggctgct gtgtccttta gcagggcctt ggaggatgga aggactctcc 600

tggcccttac cacaggggct attcaggaac agcctcctgc cgtggcactg gagctgcggt 660

ggccctctga agactgcagg gacagcaaca ggcacaaaga agtcaggctg catgtggccc 720

cagtcgggac tcagaggagg aaagggaggg gttgcggggg tcaatgggtg atgtgcttcc 780

tctcccatag ctgaggagtc cttgcaatgg ccttcctgag ccatcagcag gcctatggcc 840

atgtgactag ggaggagaag ggatataggg taatggtctt ctggggcctg ctgggcctgg 900

tcaagtctga ggaggagata gagaaaacaa agcagagacc ctcctcttca tctggggaga 960

agggacctga ttctaaacgg agatatgtga ggctttctgg ggcagcgatg gaaggacaag 1020

gacagaatag gtgtccttgt tgccccatgg agaatgggct tcaggaagaa tctgcctcag 1080

tcattttcca gaagtgcctg agaggtgcag ggcccgagtc tggttaggtg acagcgggtc 1140

aagaggagga cattgtcctc tctcttgtgt tgctgcagat gccacaaaac tgggccacgg 1200

cacgatcagg cagttctggg gcccccagga gggcagcctt ggggtgggca cagccagccc 1260

tggcaggatg agcaactctg ggtgggggg agtgggggat gagcaggggg acatgaagat 1320

gcttggtgga gcctggggtc atggctggta tctggttcct cccctgtgat tccttcttgg 1380

ggactccaag acaggacaag gaagactgga gccctccaga aacagatggg cccaggtccg 1440

taagctgagg attcagtccc ccctggattc aagcccagca tgtgcctacc cagccagatg 1500

ctccatgaac acagttcagg gggcccgaag acagcactgt tacctggagc ccacatacag 1560

cctcagcagg caaagggaga ctcagagaaa acatgggagg gatttacagt cacatgcagg 1620

cagggaccag ctcaaccctt ctttaatgtc atccagggag ggggccaggg atggagggga 1680

ggggttgagg agcgagaggc agttatttt gggtgggatt caccactttt cccatgaaga 1740

ggggagactt ggtattttgt tcaatcatta agaagacaaa gggtttgttg aacttgacct 1800

cgggggggat agacatgggt atggcctcta aaaacatggc cccagcagct tcagtccctt 1860

tctcgtcgat ggtcagcaca gccttatgca cggccttgga gagcttcagg ggtgcctcct 1920

ctgtgacccc ggagaggtca gccccattgc tgaagacctt agtgatgccc agttgaccca 1980

ggacgctctt cagatcatag gttccagtaa tggacagttt gggtaaatgt aagctggcag 2040

accttctgtc ttcattttcc aggaacttgg tgatgatatc gtgggtgagt tcattttcca 2100

ggtgctgtag tttcccctca tcaggcagga agaagatggc ggtggcattg cccaggtatt 2160

tcatcagcag cacccagctg gacagcttct tacagtgctg gatgttaaac atgcctaaac 2220

gcttcatcat aggcaccttc acggtggtca cctggtccac gtggaagtcc tcttcctcgg 2280

tgtccttgac ttcaaagggt ctctcccatt tgcctttaaa gaagatgtaa ttcaccagag 2340

caaaaactgt gtctctgtca agctccttga ccaaatccac aattttccct tgagtaccct 2400

tctccacgta atcgttgatc tgtttcttgg cctcttcggt gtccccgaag ttgacagtga 2460

aggcttctga gtggtacaac tttttaacat cctccaaaaa cttatccact agcttcaggc 2520

cctcgctgag gaacaggcca ttgccggtgg tcagctggag ctggctgtct ggctggttga 2580

gggtacggag gagttcctgg aagccttcat ggatctgagc ctccggaatc tccgtgaggt 2640

tgaaattcag gccctccagg atttcatcgt gagtgtcagc cttggtcccc agggagagca 2700

ttgcaaaggc tgtagcgatg ctcactgggg agaagaagat attggtgctg ttggactggt 2760

gtgccagctg gcggtatagg ctgaaggcga actcagccag gttgggggtg atcttgttga 2820

aggttgggtg atcctgatca tggtgggatg tatctgtctt ctgggcagca tctccctggg 2880

gatcctcagc cagggagaca gggaccaggc agcacaggcc tgccagcagg aggatgcccc 2940

acgagacaga agacggcatt gtcgattcac tgtcccaggt cagtggtggt gcctgaagct 3000

gaggagacag ggccctgtcc tcgtccgtat ttaagcagtg gatccagagg ggcaacgggg 3060

gaggctgctt tcctgctctc ctcaagctct cctcaagctc tgtctcttct ggcaggcaca 3120

ggagagtggc ctgaaggctg gcaggaggtt gccgcccctc caacctggaa ttcctggcag 3180

cagcagcggc taggccttcc tcggaggccc gacccccctcc tccttcttgg ttcagctcag 3240

gactctgagg gttgctgcgt ggaggcagtg catgccctgg gcacagtgcc cagttcctgc 3300

cca 3303

<210> 25
<211> 3300
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 25
tgcaagaaat gtagttctat ttattctctg ttctaatggg tataaacatt ttgttatcta 60

acttgaacat cataccaact caaaggcagg tcttactagc aatgactggg gctcagagag 120

gtttggcgac ttcacgaagg tcacacagct gtcaggggga aaagtcagaa cttggatcca 180

ggtcttcaga ctctcaggtc tggtgtcatc ctaggggct tggtgatggc catatcttta 240

atgtatttgt ggagagtgaa aggctgtcag tgagtaagct taagagaaca ggagacttgt 300

gtgggaaaca gtcggtatcc attgattaga ctgaatcatg tagaattgct aatttcacca 360

ttttgaacta tcgaaatcac tatttggtat gactcaacct catcctttaa gtacacattc 420

atgacagtga gtggttagac agtgattcct agattagttt gggatggggc agtgccttcc 480

ataggacaag gccattcctg gtagagacgg agggagcagg ctgtccttca gctaggggcc 540

caggggactt cctggctgct gtgtccttta gcagggcctt ggaggatgga aggactctcc 600

tggcccttac cacaggggct attcaggaac agcctcctgc cgtggcactg gagctgcggt 660

ggccctctga agactgcagg gacagcaaca ggcacaaaga agtcaggctg catgtggccc 720

cagtcgggac tcagaggagg aaagggaggg gttgcggggg tcaatgggtg atgtgcttcc 780

tctcccatag ctgaggagtc cttgcaatgg ccttcctgag ccatcagcag gcctatggcc 840

atgtgactag ggaggagaag ggatataggg taatggtctt ctggggcctg ctgggcctgg 900

tcaagtctga ggaggagata gagaaaacaa agcagagacc ctcctcttca tctggggaga 960

agggacctga ttctaaacgg agatatgtga ggctttctgg ggcagcgatg gaaggacaag 1020

gacagaatag gtgtccttgt tgccccatgg agaatgggct tcaggaagaa tctgcctcag 1080

tcattttcca gaagtgcctg agaggtgcag ggcccgagtc tggttaggtg acagcgggtc 1140

aagaggagga cattgtcctc tctcttgtgt tgctgcagat gccacaaaac tgggccacgg 1200

cacgatcagg cagttctggg gcccccagga gggcagcctt ggggtgggca cagccagccc 1260

tggcaggatg agcaactctg ggtgggggggg agtgggggat gagcaggggg acatgaagat 1320

gcttggtgga gcctggggtc atggctggta tctggttcct cccctgtgat tccttcttgg 1380

ggactccaag acaggacaag gaagactgga gccctccaga aacagatggg cccaggtccg 1440

taagctgagg attcagtccc ccctggattc aagcccagca tgtgcctacc cagccagatg 1500

ctccatgaac acagttcagg gggcccgaag acagcactgt tacctggagc ccacatacag 1560

cctcagcagg caaagggaga ctcagagaaa acatgggagg gatttacagt cacatgcagg 1620

cagggaccag ctcaaccctt ctttaatgtc atccagggag ggggccaggg atggagggga 1680

ggggttgagg agcgagaggc agttatttttt gggtgggatt caccactttt cccatgaaga 1740

ggggagactt ggtattttgt tcaatcatta agaagacaaa gggtttgttg aacttgacct 1800

cgggggggat agacatgggt atggcctcta aaaacatggc cccagcagct tcagtccctt 1860

tctcgtcgat ggtcagcaca gccttatgca cggccttgga gagcttcagg ggtgcctcct 1920

ctgtgacccc ggagaggtca gccccattgc tgaagacctt agtgatgccc agttgaccca 1980

ggacgctctt cagatcatag gttccagtaa tggacagttt gggtaaatgt aagctggcag 2040

accttctgtc ttcattttcc aggaacttgg tgatgatatc gtgggtgagt tcattttcca 2100

ggtgctgtag tttcccctca tcaggcagga agaagatggc ggtggcattg cccaggtatt 2160

tcatcagcag cacccagctg gacagcttct tacagtgctg gatgttaaac atgcctaaac 2220

gcttcatcat aggcaccttc acggtggtca cctggtccac gtggaagtcc tcttcctcgg 2280

tgtccttgac ttcaaagggt ctctcccatt tgcctttaaa gaagatgtaa ttcaccagag 2340

caaaaactgt gtctctgtca agctccttga ccaaatccac aattttccct tgagtaccct 2400

tctccacgta atcgttgatc tgtttcttgg cctcttcggt gtccccgaag ttgacagtga 2460

aggcttctga gtggtacaac tttttaacat cctccaaaaa cttatccact agcttcaggc 2520

cctcgctgag gaacaggcca ttgccggtgg tcagctggag ctggctgtct ggctggttga 2580

gggtacggag gagttcctgg aagccttcat ggatctgagc ctccggaatc tccgtgaggt 2640

tgaaattcag gccctccagg atttcatcgt gagtgtcagc cttggtcccc agggagagca 2700

ttgcaaaggc tgtagcgatg ctcactgggg agaagaagat attggtgctg ttggactggt 2760

gtgccagctg gcggtatagg ctgaaggcga actcagccag gttgggggtg atcttgttga 2820

aggttgggtg atcctgatca tggtgggatg tatctgtctt ctgggcagca tctccctggg 2880

gatcctcagc cagggagaca gggaccaggc agcacaggcc tgccagcagg aggatgcccc 2940

acgagacaga agacggcatt gtcgattcac tgtcccaggt cagtggtggt gcctgaagct 3000

gaggagacag ggccctgtcc tcgtccgtat ttaagcagtg gatccagagg ggcaacgggg 3060

gaggctttcc tgctctcctc aagctctcct caagctctgt ctcttctggc aggcacagga 3120

gagtggcctg aaggctggca ggaggttgcc gcccctccaa cctggaattc ctggcagcag 3180

cagcggctag gccttcctcg gaggcccgac cccctcctcc ttcttggttc agctcaggac 3240

tctgagggtt gctgcgtgga ggcagtgcat gccctgggca cagtgcccag ttcctgccca 3300

<210> 26
<211> 1321
<212> ADN
<213> Macaca mulatta

<400> 26
atgtcattca gggaggggc cagggatgga ggggaggggc tgaggagtga caggcagtta 60

tttctgggtg ggattcacca cttttcccat gaagagggga gacttggtat tttgttcaat 120

cattaagaag acaaagggtt tgttgaactt gacctcgggg ggaatagaca tgggtatggc 180

ctctaaaaac atggccccag cagcttcagt ccctttctca tcgatggtca gcacagcctt 240

atgcacggcc ttggagagct tcaggggtgc ctcctccgtg atccccgaga ggtcagcccc 300

attgctgaag accttagtga tacccaggtg gcccaggact gtcttcagat cataggttcc 360

agtaatggcc agtctgggta aatgtaagtt ggcagacctg ctgttttcat tttccaggaa 420

cttggtgatg atatcatggg tgagttcatt ttccaggtgc tgcagtttcc cctcatcagg 480

caggaagaag atggcggtgg cattgcccag gtatttcatc agcagcaccc agctggacag 540

cttctcacag tggtagatgt taaacatgcc taaacgcctc atcatgggca ccttcacggt 600

ggtcgcctgg tccacgtgga agtcctcttc cttggtggcc tcaacgtcaa agggtctctc 660

ccatttgcct ttaaagaaga tgtaattcac cagagcaaaa actgtgtctc tgtcaagctc 720

cttgaccaaa tccacaattt tcccttgagt ttccttctcc acgtaattgt tgatctgttt 780

cttggcctct tcggtgtcct caaagttgac agagaaggct tctgagtggt acagtttttt 840

gacatcctcc aaaaacttat ccactacctt caggctcttg ttgaggaaca ggccgttgcc 900

ggtggtcagc tggagctggc tgtctggctt gttgagggta tggaggagtt cctggaagcc 960

ttcatggacc tgagcctccg gaatctccgt gacgttgaaa ttcaggccct ccaggatttc 1020

actgtgagtg tcagccttgg tccccaggga gagcattgca aaggctgtag cgatgctcac 1080

tggggagaag aagatattgg tgctgttgga ctggtgtgcc agctggcggt ataggctgaa 1140

gccgaactca gccaggctgg gggtgatctt gttgagggtt gggtggtcct gatcatggtg 1200

ggatgtatcc gtcttctggg cagcatctcc ctggggatcc tcagccagag agccggggag 1260

caggcagcac aggcctgcca gcaggaggac gccccatgag acagaagatg gcattgtcct 1320

g 1321

<210> 27
<211> 2064
<212> ADN
<213> Macaca mulatta

<400> 27
gtttgcagtc acacacgcag gcagggacca gctcaaccct tctttaatgt cattcaggga 60

gggggccagg gatggagggg aggggctgag gagtgacagg cagttatttc tgggtgggat 120

tcaccacttt tcccatgaag aggggagact tggtattttg ttcaatcatt aagaagacaa 180

agggtttgtt gaacttgacc tcgggggggaa tagacatggg tatggcctct aaaaacatgg 240

ccccagcagc ttcagtccct ttctcatcga tggtcagcac agccttatgc acggccttgg 300

agagcttcag gggtgcctcc tccgtgatcc ccgagaggtc agccccattg ctgaagacct 360

tagtgatacc caggtggccc aggactgtct tcagatcata ggttccagta atggccagtc 420

tgggtaaatg taagttggca gacctgctgt tttcattttc caggaacttg gtgatgatat 480

catgggtgag ttcattttcc aggtgctgca gtttcccctc atcaggcagg aagaagatgg 540

cggtggcatt gcccaggtat ttcatcagca gcacccagct ggacagcttc tcacagtggt 600

agatgttaaa catgcctaaa cgcctcatca tgggcacctt cacggtggtc gcctggtcca 660

cgtggaagtc ctcttccttg gtggcctcaa cgtcaaaggg tctctcccat ttgcctttaa 720

agaagatgta attcaccaga gcaaaaactg tgtctctgtc aagctccttg accaaatcca 780

caattttccc ttgagtttcc ttctccacgt aattgttgat ctgtttcttg gcctcttcgg 840

tgtcctcaaa gttgacagag aaggcttctg agtggtacag ttttttgaca tcctccaaaa 900

acttatccac taccttcagg ctcttgttga ggaacaggcc gttgccggtg gtcagctgga 960

gctggctgtc tggcttgttg agggtatgga ggagttcctg gaagccttca tggacctgag 1020

cctccggaat ctccgtgacg ttgaaattca ggccctccag gatttcactg tgagtgtcag 1080

ccttggtccc cagggagagc attgcaaagg ctgtagcgat gctcactggg gagaagaaga 1140

tattggtgct gttggactgg tgtgccagct ggcggtatag gctgaagccg aactcagcca 1200

ggctgggggt gatcttgttg agggttgggt ggtcctgatc atggtgggat gtatccgtct 1260

tctgggcagc atctccctgg ggatcctcag ccagagagcc ggggagcagg cagcacaggc 1320

ctgccagcag gaggacgccc catgagacag aagatggcat tgtcgattca ccgtcccagg 1380

tcagtggtgg tgcctgaggc tgaggagaca gagccctgtc cttgtccgta tttaagcagt 1440

gggtgcagag gggcaacggg ggaggctgct ggtgaatatt aaccaagatc accccagtta 1500

ccggaggagc aaacagggac taagttcaca ggctgggcgc tgagtcgccc gcccacgctg 1560

tccggacgct ctgcctgagc agcatacagc ctccactgca cgtaccaaaa ggagtcattg 1620

tacctggctc agaaaccaca gtgtcctgcg tccaaggtgg agggggtggc gtgagtcagc 1680

cagtcgctgg gagagtacca ctttgctggc cctctgctct cactgcagaa tccttagcgg 1740

ctgttccact ggtagcaaga tctaccattt actaattcac cccgaaatgc ctgatgctga 1800

agactgatgc cgccctggaa ttcctggcag cagcagtggc taggccttcc tcagagtgct 1860

gatcccctcc tcctcctttg ctcagctcag tactctgagg gttgctgcgt ggaggcagtg 1920

cacgccctgg gcacagggcc cagttcctgc ccacccagga agttggcctc gggtggcggg 1980

tggcggaggc aataggttgg ggaggggcgg ggagcttggg caggaagggg ccttgcccat 2040

tgccaggcag acacaagact gggc 2064

<210> 28
<211> 1608
<212> ADN
<213> Macaca mulatta

<400> 28
gtttgcagtc acacacgcag gcagggacca gctcaaccct tctttaatgt cattcaggga 60

gggggccagg gatggagggg aggggctgag gagtgacagg cagttatttc tgggtgggat 120

tcaccacttt tcccatgaag aggggagact tggtattttg ttcaatcatt aagaagacaa 180

agggtttgtt gaacttgacc tcgggggggaa tagacatggg tatggcctct aaaaacatgg 240

ccccagcagc ttcagtccct ttctcatcga tggtcagcac agccttatgc acggccttgg 300

agagcttcag gggtgcctcc tccgtgatcc ccgagaggtc agccccattg ctgaagacct 360

tagtgatacc caggtggccc aggactgtct tcagatcata ggttccagta atggccagtc 420

tgggtaaatg taagttggca gacctgctgt tttcattttc caggaacttg gtgatgatat 480

catgggtgag ttcattttcc aggtgctgca gtttcccctc atcaggcagg aagaagatgg 540

cggtggcatt gcccaggtat ttcatcagca gcacccagct ggacagcttc tcacagtggt 600

agatgttaaa catgcctaaa cgcctcatca tgggcacctt cacggtggtc gcctggtcca 660

cgtggaagtc ctcttccttg gtggcctcaa cgtcaaaggg tctctcccat ttgcctttaa 720

agaagatgta attcaccaga gcaaaaactg tgtctctgtc aagctccttg accaaatcca 780

caattttccc ttgagtttcc ttctccacgt aattgttgat ctgtttcttg gcctcttcgg 840

tgtcctcaaa gttgacagag aaggcttctg agtggtacag ttttttgaca tcctccaaaa 900

acttatccac taccttcagg ctcttgttga ggaacaggcc gttgccggtg gtcagctgga 960

gctggctgtc tggcttgttg agggtatgga ggagttcctg gaagccttca tggacctgag 1020

cctccggaat ctccgtgacg ttgaaattca ggccctccag gatttcactg tgagtgtcag 1080

ccttggtccc cagggagagc attgcaaagg ctgtagcgat gctcactggg gagaagaaga 1140

tattggtgct gttggactgg tgtgccagct ggcggtatag gctgaagccg aactcagcca 1200

ggctgggggt gatcttgttg agggttgggt ggtcctgatc atggtgggat gtatccgtct 1260

tctgggcagc atctccctgg ggatcctcag ccagagagcc ggggagcagg cagcacaggc 1320

ctgccagcag gaggacgccc catgagacag aagatggcat tgtcctggaa ttcctggcag 1380

cagcagtggc taggccttcc tcagagtgct gatcccctcc tcctcctttg ctcagctcag 1440

tactctgagg gttgctgcgt ggaggcagtg cacgccctgg gcacagggcc cagttcctgc 1500

ccacccagga agttggcctc gggtggcggg tggcggaggc aataggttgg ggaggggcgg 1560

ggagcttggg caggaagggg ccttgcccat tgccaggcag acacaaga 1608

<210> 29
<211> 16
<212> PRT
<213> Desconocida

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la proteína desconocida: péptido RFGF"

<400> 29
Ala Ala Val Ala Leu Leu Pro Ala Val Leu Leu Ala Leu Leu Ala Pro
1 5 10 15

<210> 30
<211> 11
<212> PRT
<213> Desconocida

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la proteína desconocida: análogo del péptido RFGF"

<400> 30
Ala Ala Leu Leu Pro Val Leu Leu Ala Ala Pro
1 5 10

<210> 31
<211> 13
<212> PRT
<213> Virus de inmunodeficiencia humana

<400> 31
Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Pro Pro Gln
1 5 10

<210> 32
<211> 16
<212> PRT
<213> Drosophila sp.

<400> 32
Arg Gln Ile Lys Ile Trp Phe Gln Asn Arg Arg Met Lys Trp Lys Lys
1 5 10 15

<210> 33
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Oligonucleótido sintético"

<400> 33
cuuacgcuga guacuucgat t 21

<210> 34
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Cebador sintético"

<400> 34
actaaggtct tcagcaatgg g 21

<210> 35
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Cebador sintético"

<400> 35
gcttcagtcc ctttctcatc g 21

<210> 36
<211> 23
<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Sonda sintética"

<400> 36
tggtcagcac agccttatgc acg 23

<210> 37
<211> 19
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Cebador sintético"

<400> 37
gcatcctggg ctacactga 19

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

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Cebador sintético"

<400> 38
tgggtgtcgc tgttgaagtc 20

<210> 39
<211> 16
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Sonda sintética"

<400> 39
ccaggtggtc tcctcc 16

<210> 40
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Oligonucleótido sintético"

<400> 40
ucgaaguacu cagcguaagt t 21

<210> 41
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 41
guccaacagc accaauaucu u 21

<210> 42
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 42
guccaacagc accaauaucu u 21

<210> 43
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 43
uaaugauuga acaaaauacc a 21

<210> 44
<211> 21

<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 44
uaaugauuga acaaaauacc a 21

<210> 45
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 45
cuucuuaaug auugaacaaa a 21

<210> 46
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 46
cuucuuaaug auugaacaaa a 21

<210> 47
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 47
auugaacaaa auaccaaguc u 21

<210> 48
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 48
auugaacaaa auaccaaguc u 21

<210> 49
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 49
uucuuaauga uugaacaaaa u 21

<210> 50
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 50
uucuuaauga uugaacaaaa u 21

<210> 51
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 51
caaacccuuu gucuucuuaa u 21

<210> 52
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 52
caaacccuuu gucuucuuaa u 21

<210> 53
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 53
ugucuucuua augauugaac a 21

<210> 54
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 54
ugucuucuua augauugaac a 21

<210> 55
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 55
caccuggaaa augaacucac c 21

<210> 56
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 56
caccuggaaa augaacucac c 21

<210> 57
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 57
uuuugcucug gugaauuaca u 21

<210> 58
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 58
uuuugcucug gugaauuaca u 21

<210> 59
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 59
acccuuuguc uucuuaauga u 21

<210> 60
<211> 21

<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 60
acccuuuguc uucuuaauga u 21

<210> 61
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 61
uugaacaaaa uaccaagucu c 21

<210> 62
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 62
uugaacaaaa uaccaagucu c 21

<210> 63
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 63
guucaacaaa cccuuugucu u 21

<210> 64
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 64
guucaacaaa cccuuugucu u 21

<210> 65
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 65
aaauaccaag ucucccccucu u 21

<210> 66
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 66
aaauaccaag ucucccccucu u 21

<210> 67
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 67
uuuuugcucu ggugaauuac a 21

<210> 68
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 68
uuuuugcucu ggugaauuac a 21

<210> 69
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 69
aguucaacaa acccuuuguc u 21

<210> 70
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 70
aguucaacaa acccuuuguc u 21

<210> 71
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 71
aaugauugaa caaaauacca a 21

<210> 72
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 72
aaugauugaa caaaauacca a 21

<210> 73
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 73
uacuggaacc uaugaucuga a 21

<210> 74
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 74
uacuggaacc uaugaucuga a 21

<210> 75
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 75
acauuaaaga aggguugagc u 21

<210> 76
<211> 21

<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 76
acauuaaaga aggguugagc u 21

<210> 77
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 77
aaaauugugg auuuggucaa g 21

<210> 78
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 78
aaaauugugg auuuggucaa g 21

<210> 79
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 79
auuacuggaa ccuaugaucu g 21

<210> 80
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 80
auuacuggaa ccuaugaucu g 21

<210> 81
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 81
cacaguuuuu gcucugguga a 21

<210> 82
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 82
cacaguuuuu gcucugguga a 21

<210> 83
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 83
uuaaagaagg guugagcugg u 21

<210> 84
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 84
uuaaagaagg guugagcugg u 21

<210> 85
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 85
agugagcauc gcuacagccu u 21

<210> 86
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 86
agugagcauc gcuacagccu u 21

<210> 87
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 87
aaggagcuug acagagacac a 21

<210> 88
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 88
aaggagcuug acagagacac a 21

<210> 89
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 89
guggauaagu uuuuggagga u 21

<210> 90
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 90
guggauaagu uuuuggagga u 21

<210> 91
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 91
gauugaacaa aauaccaagu c 21

<210> 92
<211> 21

<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 92
gauugaacaa aauaccaagu c 21

<210> 93
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 93
gcucuccaag gccgugcaua a 21

<210> 94
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 94
gcucuccaag gccgugcaua a 21

<210> 95
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 95
accuggaaaa ugaacucacc c 21

<210> 96
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 96
accuggaaaa ugaacucacc c 21

<210> 97
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 97
gggaccaagg cugacacuca c 21

<210> 98
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 98
gggaccaagg cugacacuca c 21

<210> 99
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 99
gccauguuuu uagaggccau a 21

<210> 100
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 100
gccauguuuu uagaggccau a 21

<210> 101
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 101
ccuggaaaau gaacucaccc a 21

<210> 102
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 102
ccuggaaaau gaacucaccc a 21

<210> 103
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 103
aagaggccaa gaaacagauc a 21

<210> 104
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 104
aagaggccaa gaaacagauc a 21

<210> 105
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 105
ggcaaauggg agagacccuu u 21

<210> 106
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 106
ggcaaauggg agagacccuu u 21

<210> 107
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 107
ugggaaaagu ggugaauccc a 21

<210> 108
<211> 21

<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 108
ugggaaaagu ggugaauccc a 21

<210> 109
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 109
ggggaccaag gcugacacuc a 21

<210> 110
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 110
ggggaccaag gcugacacuc a 21

<210> 111
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 111
gacauuaaag aaggguugag c 21

<210> 112
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 112
gacauuaaag aaggguugag c 21

<210> 113
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 113
ggccauguuu uuagaggcca u 21

<210> 114
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 114
ggccauguuu uuagaggcca u 21

<210> 115
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 115
uuccugccug augaggggaa a 21

<210> 116
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 116
uuccugccug augaggggaa a 21

<210> 117
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 117
cucuccaagg ccgugcauaa g 21

<210> 118
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 118
cucuccaagg ccgugcauaa g 21

<210> 119
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 119
agcucuccaa ggccgugcau a 21

<210> 120
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 120
agcucuccaa ggccgugcau a 21

<210> 121
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 121
uccuggaggg ccugaauuuc a 21

<210> 122
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 122
uccuggaggg ccugaauuuc a 21

<210> 123
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 123
uuggucaagg agcuugacag a 21

<210> 124
<211> 21

<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 124
uuggucaagg agcuugacag a 21

<210> 125
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 125
uuuggucaag gagcuugaca g 21

<210> 126
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 126
uuuggucaag gagcuugaca g 21

<210> 127
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 127
uccccaguga gcaucgcuac a 21

<210> 128
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 128
uccccaguga gcaucgcuac a 21

<210> 129
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 129
aagauauugg ugcuguugga cug 23

<210> 130
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 130
aagauauugg ugcuguugga cug 23

<210> 131
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 131
ugguauuuug uucaaucauu aag 23

<210> 132
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 132
ugguauuuug uucaaucauu aag 23

<210> 133
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 133
uuuuguucaa ucauuaagaa gac 23

<210> 134
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 134
uuuuguucaa ucauuaagaa gac 23

<210> 135
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 135
agacuuggua uuuuguucaa uca 23

<210> 136
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 136
agacuuggua uuuuguucaa uca 23

<210> 137
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 137
auuuuguuca aucauuaaga aga 23

<210> 138
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 138
auuuuguuca aucauuaaga aga 23

<210> 139
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 139
auuaagaaga caaaggguuu guu 23

<210> 140
<211> 23

<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 140
auuaagaaga caaaggguuu guu 23

<210> 141
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 141
uguucaauca uuaagaagac aaa 23

<210> 142
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 142
uguucaauca uuaagaagac aaa 23

<210> 143
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 143
ggugaguuca uuuuccaggu gcu 23

<210> 144
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 144
ggugaguuca uuuuccaggu gcu 23

<210> 145
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 145
auguaauuca ccagagcaaa aac 23

<210> 146
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 146
auguaauuca ccagagcaaa aac 23

<210> 147
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 147
aucauuaaga agacaaaggg uuu 23

<210> 148
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 148
aucauuaaga agacaaaggg uuu 23

<210> 149
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 149
gagacuuggu auuuuguuca auc 23

<210> 150
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 150
gagacuuggu auuuuguuca auc 23

<210> 151
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 151
aagacaaagg guuuguugaa cuu 23

<210> 152
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 152
aagacaaagg guuuguugaa cuu 23

<210> 153
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 153
aagaggggag acuugguauu uug 23

<210> 154
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 154
aagaggggag acuugguauu uug 23

<210> 155
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 155
uguaauucac cagagcaaaa acu 23

<210> 156
<211> 23

<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 156
uguaauucac cagagcaaaa acu 23

<210> 157
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 157
agacaaaggg uuuguugaac uug 23

<210> 158
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 158
agacaaaggg uuuguugaac uug 23

<210> 159
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 159
uugguauuuu guucaaucau uaa 23

<210> 160
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 160
uugguauuuu guucaaucau uaa 23

<210> 161
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 161
uucagaucau agguuccagu aau 23

<210> 162
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 162
uucagaucau agguuccagu aau 23

<210> 163
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 163
agcucaaccc uucuuuaaug uca 23

<210> 164
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 164
agcucaaccc uucuuuaaug uca 23

<210> 165
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 165
cuugaccaaa uccacaauuu ucc 23

<210> 166
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 166
cuugaccaaa uccacaauuu ucc 23

<210> 167
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 167
cagaucauag guuccaguaa ugg 23

<210> 168
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 168
cagaucauag guuccaguaa ugg 23

<210> 169
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 169
uucaccagag caaaaacugu guc 23

<210> 170
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 170
uucaccagag caaaaacugu guc 23

<210> 171
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 171
accagcucaa cccuucuuua aug 23

<210> 172
<211> 23

<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 172
accagcucaa cccuucuuua aug 23

<210> 173
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 173
aaggcuguag cgaugcucac ugg 23

<210> 174
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 174
aaggcuguag cgaugcucac ugg 23

<210> 175
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 175
ugugucucug ucaagcuccu uga 23

<210> 176
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 176
ugugucucug ucaagcuccu uga 23

<210> 177
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 177
auccuccaaa aacuuaucca cua 23

<210> 178
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 178
auccuccaaa aacuuaucca cua 23

<210> 179
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 179
gacuugguau uuuguucaau cau 23

<210> 180
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 180
gacuugguau uuuguucaau cau 23

<210> 181
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 181
uuaugcacgg ccuuggagag cuu 23

<210> 182
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 182
uuaugcacgg ccuuggagag cuu 23

<210> 183
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 183
gggugaguuc auuuuccagg ugc 23

<210> 184
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 184
gggugaguuc auuuuccagg ugc 23

<210> 185
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 185
gugaguguca gccuuggucc cca 23

<210> 186
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 186
gugaguguca gccuuggucc cca 23

<210> 187
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 187
uauggccucu aaaaacaugg ccc 23

<210> 188
<211> 23

<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 188
uauggccucu aaaaacaugg ccc 23

<210> 189
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 189
ugggugaguu cauuuuccag gug 23

<210> 190
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 190
ugggugaguu cauuuuccag gug 23

<210> 191
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 191
ugaucuguuu cuuggccucu ucg 23

<210> 192
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 192
ugaucuguuu cuuggccucu ucg 23

<210> 193
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 193
aaagggucuc ucccauuugc cuu 23

<210> 194
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 194
aaagggucuc ucccauuugc cuu 23

<210> 195
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 195
ugggauucac cacuuuuccc aug 23

<210> 196
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 196
ugggauucac cacuuuuccc aug 23

<210> 197
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 197
ugagugucag ccuuggcccc cag 23

<210> 198
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 198
ugagugucag ccuuggcccc cag 23

<210> 199
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 199
gcucaacccu ucuuuaaugu cau 23

<210> 200
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 200
gcucaacccu ucuuuaaugu cau 23

<210> 201
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 201
auggccucua aaaacauggc ccc 23

<210> 202
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 202
auggccucua aaaacauggc ccc 23

<210> 203
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 203
uuucccccuca ucaggcagga aga 23

<210> 204
<211> 23

<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 204
uuucccccuca ucaggcagga aga 23

<210> 205
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 205
cuuaugcacg gccuuggaga gcu 23

<210> 206
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 206
cuuaugcacg gccuuggaga gcu 23

<210> 207
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 207
uaugcacggc cuuggagagc uuc 23

<210> 208
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 208
uaugcacggc cuuggagagc uuc 23

<210> 209
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 209
ugaaauucag gcccuccagg auu 23

<210> 210
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 210
ugaaauucag gcccuccagg auu 23

<210> 211
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 211
ucugucaagc uccuugacca aau 23

<210> 212
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 212
ucugucaagc uccuugacca aau 23

<210> 213
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 213
cugucaagcu ccuugaccaa auc 23

<210> 214
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 214
cugucaagcu ccuugaccaa auc 23

<210> 215
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 215
uguagcgaug cucacugggg aga 23

<210> 216
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 216
uguagcgaug cucacugggg aga 23

<210> 217
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 217
guccaacagc accaauaucu u 21

<210> 218
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 218
guccaacagc accaauaucu u 21

<210> 219
<211> 21
<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 219
uaaugauuga acaaaauacc a 21

<210> 220
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 220
uaaugauuga acaaaauacc a 21

<210> 221
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 221
cuucuuaaug auugaacaaa a 21

<210> 222
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 222
cuucuuaaug auugaacaaa a 21

<210> 223
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 223
auugaacaaa auaccaaguc u 21

<210> 224
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 224
auugaacaaa auaccaaguc u 21

<210> 225
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 225
uucuuaauga uugaacaaaa u 21

<210> 226
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 226
uucuuaauga uugaacaaaa u 21

<210> 227
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 227
caaacccuuu gucuucuuaa u 21

<210> 228
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 228
caaacccuuu gucuucuuaa u 21

<210> 229
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 229
ugucuucuua augauugaac a 21

<210> 230
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 230
ugucuucuua augauugaac a 21

<210> 231
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 231
caccuggaaa augaacucac c 21

<210> 232
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 232
caccuggaaa augaacucac c 21

<210> 233
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 233
uuuugcucug gugaauuaca u 21

<210> 234
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 234
uuuugcucug gugaauuaca u 21

<210> 235
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 235
acccuuuguc uucuuaauga u 21

<210> 236
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 236
acccuuuguc uucuuaauga u 21

<210> 237
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 237
uugaacaaaa uaccaagucu c 21

<210> 238
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 238
uugaacaaaa uaccaagucu c 21

<210> 239
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 239
guucaacaaa cccuuugucu u 21

<210> 240
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 240
guucaacaaa cccuuugucu u 21

<210> 241
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 241
aaauaccaag ucucccucu u 21

<210> 242
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 242
aaauaccaag ucucccucu u 21

<210> 243
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 243
uuuuugcucu ggugaauuac a 21

<210> 244
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 244
uuuuugcucu ggugaauuac a 21

<210> 245

<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 245
aguucaacaa acccuuuguc u 21

<210> 246
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 246
aguucaacaa acccuuuguc u 21

<210> 247
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 247
aaugauugaa caaaauacca a 21

<210> 248
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 248

aaugauugaa caaaauacca a 21

<210> 249
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 249
uacuggaacc uaugaucuga a 21

<210> 250
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 250
uacuggaacc uaugaucuga a 21

<210> 251
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 251
acauuaaaga aggguugagc u 21

<210> 252
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 252
acauuaaaga aggguugagc u 21

<210> 253
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 253
aaaauugugg auuuggucaa g 21

<210> 254
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 254
aaaauugugg auuuggucaa g 21

<210> 255
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 255
auuacuggaa ccuaugaucu g 21

<210> 256
<211> 21

<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 256
auuacuggaa ccuaugaucu g 21

<210> 257
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 257
cacaguuuuu gcucugguga a 21

<210> 258
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 258
cacaguuuuu gcucugguga a 21

<210> 259
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 259
uuaaagaagg guugagcugg u 21

<210> 260
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 260
uuaaagaagg guugagcugg u 21

<210> 261
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 261
agugagcauc gcuacagccu u 21

<210> 262
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 262
agugagcauc gcuacagccu u 21

<210> 263
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 263
aaggagcuug acagagacac a 21

<210> 264
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 264
aaggagcuug acagagacac a 21

<210> 265
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 265
guggauaagu uuuuggagga u 21

<210> 266
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 266
guggauaagu uuuuggagga u 21

<210> 267
<211> 21
<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 267
gauugaacaa aauaccaagu c 21

<210> 268
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 268
gauugaacaa aauaccaagu c 21

<210> 269
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 269
gcucuccaag gccgugcaua a 21

<210> 270
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 270
gcucuccaag gccgugcaua a 21

<210> 271
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 271
accuggaaaa ugaacucacc c 21

<210> 272
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 272
accuggaaaa ugaacucacc c 21

<210> 273
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 273
gggaccaagg cugacacuca c 21

<210> 274
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 274
gggaccaagg cugacacuca c 21

<210> 275
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 275
gccauguuuu uagaggccau a 21

<210> 276
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 276
gccauguuuu uagaggccau a 21

<210> 277
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 277
ccuggaaaau gaacucaccc a 21

<210> 278
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 278
ccuggaaaau gaacucaccc a 21

<210> 279
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 279
aagaggccaa gaaacagauc a 21

<210> 280
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 280
aagaggccaa gaaacagauc a 21

<210> 281
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 281
ggcaaauggg agagacccuu u 21

<210> 282
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 282
ggcaaauggg agagacccuu u 21

<210> 283
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 283
ugggaaaagu ggugaauccc a 21

<210> 284
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 284
ugggaaaagu ggugaauccc a 21

<210> 285
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 285
ggggaccaag gcugacacuc a 21

<210> 286
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 286
ggggaccaag gcugacacuc a 21

<210> 287
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 287
gacauuaaag aaggguugag c 21

<210> 288
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 288
gacauuaaag aaggguugag c 21

<210> 289
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 289
ggccauguuu uuagaggcca u 21

<210> 290
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 290
ggccauguuu uuagaggcca u 21

<210> 291
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 291
uuccugccug augaggggaa a 21

<210> 292
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 292
uuccugccug augaggggaa a 21

<210> 293

<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 293
cucuccaagg ccgugcauaa g 21

<210> 294
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 294
cucuccaagg ccgugcauaa g 21

<210> 295
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 295
agcucuccaa ggccgugcau a 21

<210> 296
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 296

agcucuccaa ggccgugcau a 21

<210> 297
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 297
uccuggaggg ccugaauuuc a 21

<210> 298
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 298
uccuggaggg ccugaauuuc a 21

<210> 299
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 299
uuggucaagg agcuugacag a 21

<210> 300
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 300
uuggucaagg agcuugacag a 21

<210> 301
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 301
uuuggucaag gagcuugaca g 21

<210> 302
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 302
uuuggucaag gagcuugaca g 21

<210> 303
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 303
uccccaguga gcaucgcuac a 21

<210> 304
<211> 21

<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 304
uccccaguga gcaucgcuac a 21

<210> 305
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 305
aagauauugg ugcuguugga cug 23

<210> 306
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 306
aagauauugg ugcuguugga cug 23

<210> 307
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 307
ugguauuuug uucaaucauu aag 23

<210> 308
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 308
ugguauuuug uucaaucauu aag 23

<210> 309
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 309
uuuuguucaa ucauuaagaa gac 23

<210> 310
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 310
uuuuguucaa ucauuaagaa gac 23

<210> 311
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 311
agacuuggua uuuuguucaa uca 23

<210> 312
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 312
agacuuggua uuuuguucaa uca 23

<210> 313
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 313
auuuuguuca aucauuaaga aga 23

<210> 314
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 314
auuuuguuca aucauuaaga aga 23

<210> 315
<211> 23
<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 315
auuaagaaga caaaggguuu guu 23

<210> 316
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 316
auuaagaaga caaaggguuu guu 23

<210> 317
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 317
uguucaauca uuaagaagac aaa 23

<210> 318
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 318
uguucaauca uuaagaagac aaa 23

<210> 319
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 319
ggugaguuca uuuuccaggu gcu 23

<210> 320
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 320
ggugaguuca uuuuccaggu gcu 23

<210> 321
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 321
auguaauuca ccagagcaaa aac 23

<210> 322
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 322
auguaauuca ccagagcaaa aac 23

<210> 323
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 323
aucauuaaga agacaaaggg uuu 23

<210> 324
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 324
aucauuaaga agacaaaggg uuu 23

<210> 325
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 325
gagacuuggu auuuuguuca auc 23

<210> 326
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 326
gagacuuggu auuuuguuca auc 23

<210> 327
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 327
aagacaaagg guuuguugaa cuu 23

<210> 328
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 328
aagacaaagg guuuguugaa cuu 23

<210> 329
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 329
aagaggggag acuugguauu uug 23

<210> 330
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 330
aagaggggag acuugguauu uug 23

<210> 331
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 331
uguaauucac cagagcaaaa acu 23

<210> 332
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 332
uguaauucac cagagcaaaa acu 23

<210> 333
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 333
agacaaaggg uuuguugaac uug 23

<210> 334
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 334
agacaaaggg uuuguugaac uug 23

<210> 335
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 335
uugguauuuu guucaaucau uaa 23

<210> 336
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 336
uugguauuuu guucaaucau uaa 23

<210> 337
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 337
uucagaucau agguuccagu aau 23

<210> 338
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 338
uucagaucau agguuccagu aau 23

<210> 339
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 339
agcucaaccc uucuuuaaug uca 23

<210> 340
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 340
agcucaaccc uucuuuaaug uca 23

<210> 341

<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 341
cuugaccaaa uccacaauuu ucc 23

<210> 342
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 342
cuugaccaaa uccacaauuu ucc 23

<210> 343
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 343
cagaucauag guuccaguaa ugg 23

<210> 344
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 344

cagaucauag guuccaguaa ugg 23

<210> 345
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 345
uucaccagag caaaaacugu guc 23

<210> 346
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 346
uucaccagag caaaaacugu guc 23

<210> 347
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 347
accagcucaa cccuucuuua aug 23

<210> 348
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 348
accagcucaa cccuucuuua aug 23

<210> 349
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 349
aaggcuguag cgaugcucac ugg 23

<210> 350
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 350
aaggcuguag cgaugcucac ugg 23

<210> 351
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 351
ugugucucug ucaagcuccu uga 23

<210> 352
<211> 23

<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 352
ugugucucug ucaagcuccu uga 23

<210> 353
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 353
auccuccaaa aacuuaucca cua 23

<210> 354
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 354
auccuccaaa aacuuaucca cua 23

<210> 355
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 355
gacuugguau uuuguucaau cau 23

<210> 356
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 356
gacuugguau uuuguucaau cau 23

<210> 357
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 357
uuaugcacgg ccuuggagag cuu 23

<210> 358
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 358
uuaugcacgg ccuuggagag cuu 23

<210> 359
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 359
gggugaguuc auuuuccagg ugc 23

<210> 360
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 360
gggugaguuc auuuuccagg ugc 23

<210> 361
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 361
gugaguguca gccuuggucc cca 23

<210> 362
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 362
gugaguguca gccuuggucc cca 23

<210> 363
<211> 23
<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 363
uauggccucu aaaaacaugg ccc 23

<210> 364
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 364
uauggccucu aaaaacaugg ccc 23

<210> 365
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 365
ugggugaguu cauuuuccag gug 23

<210> 366
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 366
ugggugaguu cauuuuccag gug 23

<210> 367
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 367
ugaucuguuu cuuggccucu ucg 23

<210> 368
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 368
ugaucuguuu cuuggccucu ucg 23

<210> 369
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 369
aaagggucuc ucccauuugc cuu 23

<210> 370
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 370
aaagggucuc ucccauuugc cuu 23

<210> 371
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 371
ugggauucac cacuuuuccc aug 23

<210> 372
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 372
ugggauucac cacuuuuccc aug 23

<210> 373
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 373
ugagugucag ccuugguccc cag 23

<210> 374
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 374
ugagugucag ccuugguccc cag 23

<210> 375
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 375
gcucaacccu ucuuuaaugu cau 23

<210> 376
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 376
gcucaacccu ucuuuaaugu cau 23

<210> 377
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 377
auggccucua aaaacauggc ccc 23

<210> 378
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 378
auggccucua aaaacauggc ccc 23

<210> 379
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 379
uuuccccuca ucaggcagga aga 23

<210> 380
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 380
uuuccccuca ucaggcagga aga 23

<210> 381
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 381
cuuaugcacg gccuuggaga gcu 23

<210> 382
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 382
cuuaugcacg gccuuggaga gcu 23

<210> 383
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 383
uaugcacggc cuuggagagc uuc 23

<210> 384
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 384
uaugcacggc cuuggagagc uuc 23

<210> 385
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 385
ugaaauucag gcccuccagg auu 23

<210> 386
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 386
ugaaauucag gcccuccagg auu 23

<210> 387
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 387
ucugucaagc uccuugacca aau 23

<210> 388
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 388
ucugucaagc uccuugacca aau 23

<210> 389

<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 389
cugucaagcu ccuugaccaa auc 23

<210> 390
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 390
cugucaagcu ccuugaccaa auc 23

<210> 391
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 391
uguagcgaug cucacugggg aga 23

<210> 392
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 392

uguagcgaug cucacugggg aga 23

<210> 393
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 393
guccaacagc accaauaucu u 21

<210> 394
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 394
aagauauugg ugcuguugga cug 23

<210> 395
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 395
guccaacagc accaauaucu u 21

<210> 396
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 396
aagauauugg ugcuguugga cug 23

<210> 397
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 397
guccaacagc accaauaucu u 21

<210> 398
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 398
aagauauugg ugcuguugga cug 23

<210> 399
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 399
guccaacagc accaauaucu u 21

<210> 400
<211> 23

<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 400
aagauauugg ugcuguugga cug 23

<210> 401
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 401
cuucuuaaug auugaacaaa a 21

<210> 402
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 402
cuucuuaaug auugaccaaa a 21

<210> 403
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 403
cuucuuaaug auugaucaaa a 21

<210> 404
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 404
cuucuuaaug auugagcaaa a 21

<210> 405
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 405
cuucuuaaug auugaccaaa a 21

<210> 406
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 406
cuucuuaaug auugaccaaa a 21

<210> 407
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 407
cuucuuaaug auugaacaaa a 21

<210> 408
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 408
cuucuuaaug auugaacaaa a 21

<210> 409
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 409
uuuuguucaa ucauuaagaa gac 23

<210> 410
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 410
uuuuggucaa ucauuaagaa gac 23

<210> 411
<211> 23
<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 411
uuuugaucaa ucauuaagaa gac 23

<210> 412
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 412
uuuugcucaa ucauuaagaa gac 23

<210> 413
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> base modificada
<222> (6)..(6)
<223> Inosine

<400> 413
uuuugnucaa ucauuaagaa gac 23

<210> 414
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> base modificada
<222> (6)..(6)
<223> a, c, u o g

<400> 414
uuuugnucaa ucauuaagaa gac 23

<210> 415
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> base modificada
<222> (6)..(6)
<223> a, c, u o g

<400> 415
uuuugnucaa ucauuaagaa gac 23

<210> 416
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> base modificada
<222> (6)..(6)
<223> a, c, u o g

<400> 416

uuuugnucaa ucauuaagaa gac 23

<210> 417
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 417
cuucuuaaug auugaacaaa a 21

<210> 418
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 418
cuucuuaaug auugaacaaa a 21

<210> 419
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 419
uuuuguucaa ucauuaagaa gac 23

<210> 420
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 420
uuuuguucaa ucauuaagaa gac 23

<210> 421
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 421
cuucuuaaug auugaacaaa a 21

<210> 422
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 422
cuucuuaaug auugaccaaa a 21

<210> 423
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 423
cuucuuaaug auugaucaaa a 21

<210> 424
<211> 21

<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 424
cuucuuaaug auugagcaaa a 21

<210> 425
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 425
cuucuuaaug auugaccaaa a 21

<210> 426
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 426
cuucuuaaug auugaccaaa a 21

<210> 427
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 427
cuucuuaaug auugaacaaa a 21

<210> 428
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 428
cuucuuaaug auugaacaaa a 21

<210> 429
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 429
uuuuguucaa ucauuaagaa gac 23

<210> 430
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 430
uuuuggucaa ucauuaagaa gac 23

<210> 431
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 431
uuuugaucaa ucauuaagaa gac 23

<210> 432
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 432
uuuugcucaa ucauuaagaa gac 23

<210> 433
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> base modificada
<222> (6)..(6)
<223> Inosine

<400> 433
uuuugnucaa ucauuaagaa gac 23

<210> 434
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<220>

<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> base modificada
<222> (6)..(6)
<223> Deoxiriboinosine

<400> 434
uuuugnucaa ucauuaagaa gac 23

<210> 435
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula combinada de ADN/ARN: Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> base modificada
<222> (6)..(6)
<223> Deoxiriboinosine

<400> 435
uuuugnucaa ucauuaagaa gac 23

<210> 436
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> base modificada
<222> (6)..(6)
<223> 2-hidroximetil-tetrahidrofuran-4-metoxi-3-fosfato

<400> 436
uuuugnucaa ucauuaagaa gac 23

REIVINDICACIONES

1. Un agente de ARNi de doble hebra para inhibir la expresión de Serpina1 en una célula, en donde dicho agente de ARNi de doble hebra comprende una hebra sentido y una hebra antisentido que forman una región de doble hebra, en donde dicha hebra sentido comprende al menos 15 nucleótidos contiguos que no difieren en más de 3 nucleótidos con ninguna de las secuencias de nucleótidos de SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, o SEQ ID NO:3, SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:5, SEQ ID NO:6, SEQ ID NO:7, SEQ ID NO:8, SEQ ID NO:9, SEQ ID NO:10, o SEQ ID NO:11, y dicha hebra antisentido comprende al menos 15 nucleótidos contiguos que no difieren en más de 3 nucleótidos con ninguna de las secuencias de nucleótidos de SEQ ID NO:15, SEQ ID NO:16, o SEQ ID NO:17, SEQ ID NO:18, SEQ ID NO:19, SEQ ID NO:20, SEQ ID NO:21, SEQ ID NO:22, SEQ ID NO:23, SEQ ID NO:24, o SEQ ID NO:25,

en donde sustancialmente todos los nucleótidos de dicha hebra sentido y sustancialmente todos los nucleótidos de dicha hebra antisentido son nucleótidos modificados, y

en donde dicha hebra sentido se conjuga con un ligando unido al extremo 3'.

2. El agente de ARNi de doble hebra de la reivindicación 1, en donde una de las diferencias de 3 nucleótidos en la secuencia nucleotídica de la hebra antisentido es una no coincidencia de nucleótido en la región semilla de la hebra antisentido.

3. El agente de ARNi de doble hebra de la reivindicación 2, en donde la hebra antisentido comprende una base universal en el nucleótido no

coincidente.

4. El agente de ARNi de doble hebra de la reivindicación 1, en donde todos los nucleótidos de dicha hebra sentido y todos los nucleótidos de dicha hebra antisentido son nucleótidos modificados.

5. El agente de ARNi de doble hebra de la reivindicación 1, en donde dicha hebra sentido y dicha hebra antisentido comprenden una región de complementaridad que comprende al menos 15 nucleótidos contiguos que no difieren en más de 3 nucleótidos con ninguna de las secuncias antisentido que se listan en cualquiera de las Tablas 1, 2, 5, 7, 8, y 9.

6. El agente de ARNi de doble hebra de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde al menos uno de dichos nucleótidos modificados se elige del grupo que consiste en un nucleótido 3’-terminal de desoxitimina (dT), un nucleótido 2’-O-metil modificado, un nucleótido 2'-fluoro modificado, un nucleótido 2'-deoxi-modificado, un nucleótido bloqueado, un nucleótido abásico, un nucleótido 2’-amino-modificado, un nucleótido 2’-alquil modificado, un nucleótido de morfolino, un fosforamidato, una base no natural que comprende un nucleótido, un nucleótido que comprende un grupo 5'-fosforotioato, y un nucleótido terminal unido a un derivado de colesterilo o un grupo bisdecilamida de ácido dodecanoico.

7. El agente de ARNi de doble hebra de cualquier reivindicación 1, en donde al menos una hebra comprende una sobreextensión en 3’ de al menos 1 nucleótido.

8. El agente de ARNi de doble hebra de la reivindicación 1, en donde al menos una hebra comprende una sobreextensión en 3’ de al menos 2 nucleótidos.

9. Un agente de ARNi de doble hebra que es capaz de inhibir la expresión de Serpina1 en una célula, en donde dicho agente de ARNi de doble hebra comprende una hebra sentido sustancialmente complementaria a una hebra antisentido, en donde dicha hebra antisentido comprende una región sustancialmente complementaria a parte de un ARNm que codifica para Serpina1, en donde cada hebra tiene entre aproximadamente 14 y aproximadamente 30 nucleótidos de longitud, en donde dicho agente de ARNi de doble hebra se representa mediante la fórmula (III):

sentido: 5' n_p -N_a -(X X X) $_i$-N_b -Y Y Y -N_b -(Z Z Z)$_j$ -N_a - n_q 3'

antisentido: 3' n_p′-N_a′-(X′X′X′)$_k$-N_b′-Y′Y′Y′-N_b′-(Z′Z′Z′)$_l$-N_a′- n_q′ 5' (III)

en donde:

i, j, k, y l son cada uno independientemente 0 o 1;

p, p', q, y q′ son cada uno independientemente entre 0 y 6;

cada N_a y N_a′ representa independientemente una secuencia de oligonucleótido que comprende entre 0 y 25 nucleótidos que están modificados o bien sin modificar o combinaciones de los mismos, en donde cada secuencia comprende al menos dos nucleótidos modificados diferentemente;

cada N_b y N_b′ representa independientemente una secuencia de oligonucleótido que comprende entre 0 y 10 nucleótidos que están modificados o bien sin modificar o combinaciones de los mismos;

cada n_p, n_p′, n_q, y n_q′, cada uno de los cuales puede estar o no presente, representa independientemente un nucleótido de sobreextensión;

XXX, YYY, ZZZ, X′X′X′, Y′Y′Y′, y Z′Z′Z′ cada uno independientemente representa un motivo de tres modificaciones idénticas sobre tres nucleótidos consecutivos;

las modificaciones en N_b difieren de las modificaciones en Y y las modificaciones en N_b' difieren de las modificaciones en Y′; y

en donde la hebra sentido está conjugada con al menos un ligando.

10. El agente de ARNi de doble hebra de la reivindicación 9, en donde Na' comprende entre 1 y 25 nucleótidos, y en donde uno de los entre 1 y 25 nucleótidos en una de las posiciones 2 a 9 desdel extremo 5' es una no coincidencia de nucleótido.

11. El agente de ARNi de doble hebra de la reivindicación 10, que comprende una base universal en el nucleótido no coincidente.

12. El agente de ARNi de doble hebra de la reivindicación 9, en donde i es 0; j es 0; i es 1; j es 1; tanto i como j son 0; o tanto i como j son 1.

13. El agente de ARNi de doble hebra de la reivindicación 9, en donde k es 0; l es 0; k es 1; l es 1; tanto k como l son 0; o tanto k como l son 1.

14. El agente de ARNi de doble hebra de la reivindicación 9, en donde XXX es complementario a X′X′X′, YYY es complementario a Y′Y′Y′, y ZZZ es complementario a Z′Z′Z′.

15. El agente de ARNi de doble hebra de la reivindicación 9, en donde el motivo YYY está en el sitio de clivaje, o cerca del mismo, de la hebra sentido.

16. El agente de ARNi de doble hebra de la reivindicación 9, en donde el motivo Y′Y′Y′ está en las posiciones 11, 12 y 13 de la hebra antisentido a partir del extremo 5'.

17. El agente de ARNi de doble hebra de la reivindicación 16, en donde el Y' es 2'-O-metilo.

18. El agente de ARNi de doble hebra de la reivindicación 9, en

donde la fórmula (III) se representa mediante la fórmula (IIIa):

sentido: 5' n_p -N_a -Y Y Y -N_a - n_q 3'

antisentido: 3' $n_{p'}$-$N_{a'}$- Y′Y′Y′- $N_{a'}$- $n_{q'}$ 5' (IIIa).

19. El agente de ARNi de doble hebra de la reivindicación 9, en donde la fórmula (III) se representa mediante la fórmula (IIIb):

sentido: 5' n_p -N_a -Y Y Y -N_b -Z Z Z -N_a - n_q 3'

antisentido: 3' $n_{p'}$-$N_{a'}$- Y′Y′Y′-$N_{b'}$-Z′Z′Z′- $N_{a'}$- $n_{q'}$ 5' (IIIb)

en donde cada N_b y N_b′ representa independientemente una secuencia de oligonucleótido que comprende entre 1 y 5 nucleótidos modificados.

20. El agente de ARNi de doble hebra de la reivindicación 9, en donde la fórmula (III) se representa mediante la fórmula (IIIc):

sentido: 5' n_p -N_a –X X X -N_b -Y Y Y -N_a - n_q 3'

antisentido: 3' $n_{p'}$-$N_{a'}$- X′X′X′-$N_{b'}$- Y′Y′Y′- $N_{a'}$- $n_{q'}$ 5' (IIIc)

en donde cada N_b y N_b′ representa independientemente una secuencia de oligonucleótido que comprende entre 1 y 5 nucleótidos modificados.

21. El agente de ARNi de doble hebra de la reivindicación 9, en donde la fórmula (III) se representa mediante la fórmula (IIId):

sentido: 5' n_p -N_a –X X X- N_b -Y Y Y -N_b -Z Z Z -N_a - n_q 3'

antisentido: 3' $n_{p'}$-$N_{a'}$- X′X′X′- $N_{b'}$-Y′Y′Y′-$N_{b'}$-Z′Z′Z′- $N_{a'}$- $n_{q'}$ 5' (IIId)

en donde cada N_b y N_b′ representa independientemente una secuencia de oligonucleótido que comprende entre 1 y 5 nucleótidos modificados y cada uno de N_a y N_a′ representa independientemente una secuencia de oligonucleótido que comprende entre 2 y 10 nucleótidos modificados.

22. El agente de ARNi de doble hebra de la reivindicación 1 o 9, en donde la región de doble hebra tiene entre 15 y 30 pares de nucleótidos de

longitud.

23. El agente de ARNi de doble hebra de la reivindicación 22, en donde la región de doble hebra tiene entre 17 y 23 pares de nucleótidos de longitud.

24. El agente de ARNi de doble hebra de la reivindicación 22, en donde la región de doble hebra tiene entre 17 y 25 pares de nucleótidos.

25. El agente de ARNi de doble hebra de la reivindicación 22, en donde la región de doble hebra tiene entre 23 y 27 pares de nucleótidos de longitud.

26. El agente de ARNi de doble hebra de la reivindicación 22, en donde la región de doble hebra tiene entre 19 y 21 pares de nucleótidos de longitud.

27. El agente de ARNi de doble hebra de la reivindicación 22, en donde la región de doble hebra tiene entre 21 y 23 pares de nucleótidos de longitud.

28. El agente de ARNi de doble hebra de la reivindicación 1 o 9, en donde cada hebra tiene entre 15 y 30 nucleótidos.

29. El agente de ARNi de doble hebra de la reivindicación 1 o 9, en donde cada hebra tiene entre 19 y 30 nucleótidos.

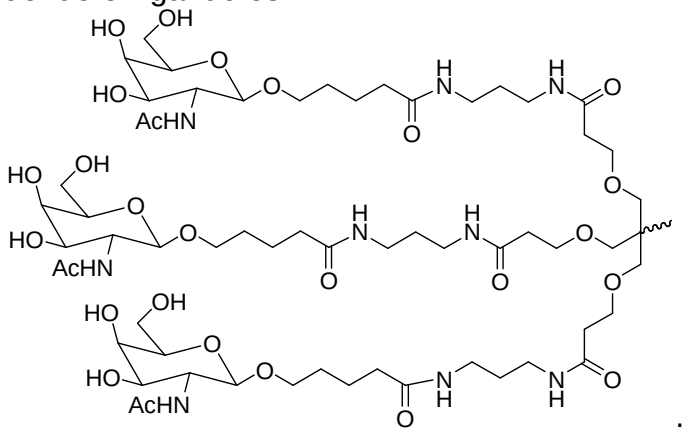
30. El agente de ARNi de doble hebra de la reivindicación 9, en donde las modificaciones en los nucleótidos se eligen del grupo que consiste en LNA, HNA, CeNA, 2’-metoxietilo, 2’-O-alquilo, 2’-O-alilo, 2’-C- alilo, 2’-fluoro, 2’-deoxi, 2’-hidroxilo, y combinaciones de los mismos.

31. El agente de ARNi de doble hebra de la reivindicación 30, en donde las modificaciones en los nucleótidos son modificaciones de 2’-O-metilo

o 2’-fluoro.

32. El agente de ARNi de doble hebra de la reivindicación 1 o 9, en donde el ligando es uno o más derivados GalNAc unidos a través de un conector ramificado bivalente o trivalente.

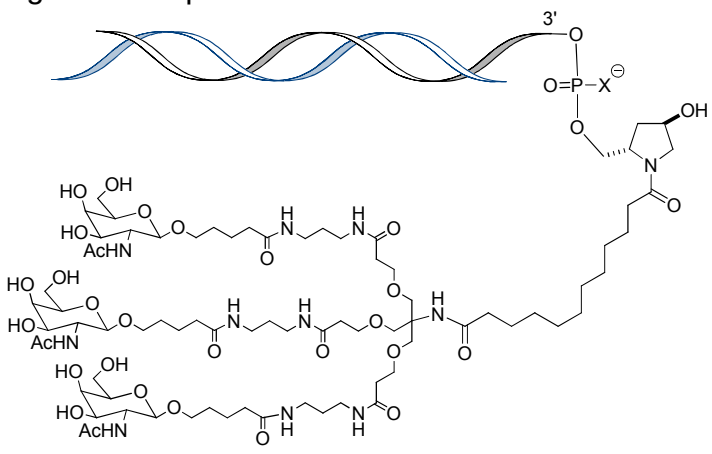
33. El agente de ARNi de doble hebra de la reivindicación 1 o 9, en donde el ligando es



.

34. El agente de ARNi de doble hebra de la reivindicación 1 o 9, en donde el ligando se une al extremo 3’ de la hebra sentido.

35. El agente de ARNi de doble hebra de la reivindicación 34, en donde el agente de ARNi está conjugado con el ligando como se muestra en el siguiente esquema



en donde X es O o S.

36. El agente de ARNi de doble hebra de la reivindicación 1 o 9, en donde dicho agente además comprende al menos un enlace internucleotídico de fosforotioato o metilfosfonato.

37. El agente de ARNi de doble hebra de la reivindicación 36, en donde el enlace internucleotídico de fosforotioato o metilfosfonato está en el extremo 3’ de una hebra.

38. El agente de ARNi de doble hebra de la reivindicación 37, en donde dicha hebra es la hebra antisentido.

39. El agente de ARNi de doble hebra de la reivindicación 37, en donde dicha hebra es la hebra sentido.

40. El agente de ARNi de doble hebra de la reivindicación 36, en donde el enlace internucleotídico de fosforotioato o metilfosfonato está en el extremo 5’ de una hebra.

41. El agente de ARNi de doble hebra de la reivindicación 40, en donde dicha hebra es la hebra antisentido.

42. El agente de ARNi de doble hebra de la reivindicación 40, en donde dicha hebra es la hebra sentido.

43. El agente de ARNi de doble hebra de la reivindicación 36, en donde el enlace internucleotídico de fosforotioato o metilfosfonato está tanto en extremo 5’ como en el 3’ de una hebra.

44. El agente de ARNi de doble hebra de la reivindicación 43, en donde dicha hebra es la hebra antisentido.

45. El agente de ARNi de doble hebra de la reivindicación 36, en donde dicho agente de ARNi comprende entre 6 y 8 enlaces internucleotídicos

de fosforotioato.

46. El ARNi de doble hebra de la reivindicación 45, en donde la hebra antisentido comprende dos enlaces internucleotídicos de fosforotioato en el extremo 5’ y dos enlaces internucleotídicos de fosforotioato en el extremo 3’, y la hebra sentido comprende al menos dos enlaces internucleotídicos de fosforotioato en el extremo 3’ o bien en el extremo 5’.

47. El agente de ARNi de doble hebra de la reivindicación 1 o 9, en donde el par de bases en la posición 1 del extremo 5’ de la hebra antisentido del dúplex es un par de bases AU.

48. El agente de ARNi de doble hebra de la reivindicación 9, en donde los nucleótidos Y contienen una modificación de 2’-fluoro.

49. El agente de ARNi de doble hebra de la reivindicación 9, en donde los nucleótidos Y’ contienen una modificación de 2’-O-metilo.

50. El agente de ARNi de doble hebra de la reivindicación 9, en donde p′>0.

51. El agente de ARNi de doble hebra de la reivindicación 9, en donde p′=2.

52. El agente de ARNi de doble hebra de la reivindicación 51, en donde q’=0, p=0, q=0, y los nucleótidos de sobreextensión p’ son complementarios al ARNm blanco.

53. El agente de ARNi de doble hebra de la reivindicación 51, en donde q’=0, p=0, q=0, y los nucleótidos de sobreextensión p’ no son complementarios al ARNm blanco.

54. El agente de ARNi de doble hebra de la reivindicación 51, en donde la hebra sentido tiene un total de 21 nucleótidos y la hebra antisentido

tiene un total de 23 nucleótidos.

55. El agente de ARNi de doble hebra de cualquiera de las reivindicaciones 50 a 54, en donde al menos un np′ está enlazado a un nucleótido vecino a través de un enlace fosforotioato.

56. El agente de ARNi de doble hebra de la reivindicación 55, en donde todos los np′ se enlazan a los nucleótidos vecinos a través de enlaces fosforotioato.

57. El agente de ARNi de doble hebra de la reivindicación 1 o 9, en donde dicho agente de ARNi se elige del grupo de agentes de ARNi que se listan en cualquiera de las Tablas 1, 2, 5, 7, 8, y 9.

58. El agente de ARNi de doble hebra de la reivindicación 1 o 7, en donde dicho agente de ARNi se elige del grupo que consiste en AD-58681, AD-59054, AD-61719, y AD-61444.

59. Un agente de ARNi de doble hebra para inhibir la expresión de Serpina1 en una célula,

en donde dicho agente de ARNi de doble hebra comprende una hebra sentido y una hebra antisentido que forman una región de doble hebra,

en donde dicha hebra sentido comprende al menos 15 nucleótidos contiguos que no difieren en más de 3 nucleótidos con ninguna de las secuencias de nucleótidos de SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, o SEQ ID NO:3, SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:5, SEQ ID NO:6, SEQ ID NO:7, SEQ ID NO:8, SEQ ID NO:9, SEQ ID NO:10, o SEQ ID NO:11, y dicha hebra antisentido comprende al menos 15 nucleótidos contiguos que no difieren en más de 3 nucleótidos con ninguna de las secuencias de nucleótidos de SEQ ID NO:15, SEQ ID NO:16, o SEQ ID NO:17, SEQ ID NO:18, SEQ ID NO:19, SEQ ID

NO:20, SEQ ID NO:21, SEQ ID NO:22, SEQ ID NO:23, SEQ ID NO:24, o SEQ ID NO:25 ,

en donde sustancialmente todos los nucleótidos de dicha hebra sentido comprenden una modificación que se elige del grupo que consiste en una modificación de 2'-O-metilo y una modificación de 2'-fluoro,

en donde dicha hebra sentido comprende dos enlaces internucleotídicos de fosforotioato en el extremo 5',

en donde sustancialmente todos los nucleótidos de dicha hebra antisentido comprenden una modificación que se elige del grupo que consiste en una modificación de 2'-O-metilo y una modificación de 2'-fluoro,

en donde dicha hebra antisentido comprende dos enlaces internucleotídicos de fosforotioato en el extremo 5' y dos enlaces internucleotídicos de fosforotioato en el extremo 3', y

en donde dicha hebra sentido está conjugada con uno o más derivados de GalNAc unidos a través de un conector ramificado bivalente o trivalente en el extremo 3'.

60. El agente de ARNi de doble hebra de la reivindicación 59, en donde una de las diferencias de 3 nucleótidos en la secuencia nucleotídica de la hebra antisentido es una no coincidencia de nucleótido en la región semilla de la hebra antisentido.

61. El agente de ARNi de doble hebra de la reivindicación 60, en donde la hebra antisentido comprende una base universal en el nucleótido no coincidente.

62. El agente de ARNi de doble hebra de la reivindicación 59, en donde todos los nucleótidos de dicha hebra sentido y todos los nucleótidos de dicha

hebra antisentido comprenden una modificación.

63. Un agente de ARNi de doble hebra que es capaz de inhibir la expresión de Serpina1 en una célula, en donde dicho agente de ARNi de doble hebra comprende una hebra sentido sustancialmente complementaria a una hebra antisentido, en donde dicha hebra antisentido comprende una región sustancialmente complementaria a parte de un ARNm que codifica para Serpina1, en donde cada hebra tiene entre aproximadamente 14 y aproximadamente 30 nucleótidos de longitud, en donde dicho agente de ARNi de doble hebra se representa mediante la fórmula (III):

sentido: 5' n_p -N_a -(X X X) $_i$-N_b -Y Y Y -N_b -(Z Z Z)$_j$ -N_a - n_q 3'

antisentido: 3' n_p′-N_a′-(X′X′X′)$_k$-N_b′-Y′Y′Y′-N_b′-(Z′Z′Z′)$_l$-N_a′- n_q′ 5' (III)

en donde:

i, j, k, y l son cada uno independientemente 0 o 1;

p, p', q, y q′ son cada uno independientemente entre 0 y 6;

cada uno de N_a y N_a′ representa independientemente una secuencia de oligonucleótido que comprende entre 0 y 25 nucleótidos que están modificados o bien sin modificar o combinaciones de los mismos, en donde cada secuencia comprende al menos dos nucleótidos modificados diferentemente;

cada uno de N_b y N_b′ representa independientemente una secuencia de oligonucleótido que comprende entre 0 y 10 nucleótidos que están modificados o bien sin modificar o combinaciones de los mismos;

cada n_p, n_p′, n_q, y n_q′, cada de los cuales puede o no estar presente y representa independientemente un nucleótido de sobreextensión;

XXX, YYY, ZZZ, X′X′X′, Y′Y′Y′, y Z′Z′Z′ cada uno independientemente representa un motivo de tres modificaciones idénticas sobre tres nucleótidos

consecutivos, y en donde las modificaciones son modificaciones de 2'-O-metilo o 2'-fluoro;

las modificaciones en N_b difieren de las modificaciones en Y y las modificaciones en N_b' difieren de las modificaciones en Y'; y

en donde la hebra sentido está conjugada con al menos un ligando.

64. Un agente de ARNi de doble hebra que es capaz de inhibir la expresión de Serpina1 en una célula, en donde dicho agente de ARNi de doble hebra comprende una hebra sentido sustancialmente complementaria a una hebra antisentido, en donde dicha hebra antisentido comprende una región sustancialmente complementaria a parte de un ARNm que codifica para Serpina1, en donde cada hebra tiene entre aproximadamente 14 y aproximadamente 30 nucleótidos de longitud, en donde dicho agente de ARNi de doble hebra se representa mediante la fórmula (III):

sentido: 5' n_p -N_a -(X X X) $_i$-N_b -Y Y Y -N_b -(Z Z Z)$_j$ -N_a - n_q 3'

antisentido: 3' n_p'-N_a'-(X'X'X')$_k$-N_b'-Y'Y'Y'-N_b'-(Z'Z'Z')$_l$-N_a'- n_q' 5' (III)

en donde:

i, j, k, y l son cada uno independientemente 0 o 1; cada n_p, n_q, y n_q', cada uno de los cuales puede estar o no presente, representa independientemente un nucleótido de sobreextensión;

p, q, y q' son cada uno independientemente entre 0 y 6;

n_p' >0 y al menos un np' está enlazado a un nucleótido vecino a través de un enlace fosforotioato;

cada uno de N_a y N_a' representa independientemente una secuencia de oligonucleótido que comprende entre 0 y 25 nucleótidos que están modificados o bien sin modificar o combinaciones de los mismos, en donde cada secuencia

comprende al menos dos nucleótidos modificados diferentemente;

cada uno de N_b y N_b' representa independientemente una secuencia de oligonucleótido que comprende entre 0 y 10 nucleótidos que están modificados o bien sin modificar o combinaciones de los mismos;

XXX, YYY, ZZZ, X′X′X′, Y′Y′Y′, y Z′Z′Z′ cada uno independientemente representa un motivo de tres modificaciones idénticas sobre tres nucleótidos consecutivos, y en donde las modificaciones son modificaciones de 2'-O-metilo o 2'-fluoro;

las modificaciones en N_b difieren de las modificaciones en Y y las modificaciones en N_b' difieren de las modificaciones en Y′; y

en donde la hebra sentido está conjugada con al menos un ligando.

65. Un agente de ARNi de doble hebra que es capaz de inhibir la expresión de Serpina1 en una célula, en donde dicho agente de ARNi de doble hebra comprende una hebra sentido sustancialmente complementaria a una hebra antisentido, en donde dicha hebra antisentido comprende una región sustancialmente complementaria a parte de un ARNm que codifica para Serpina1, en donde cada hebra tiene entre aproximadamente 14 y aproximadamente 30 nucleótidos de longitud, en donde dicho agente de ARNi de doble hebra se representa mediante la fórmula (III):

sentido: 5' n_p -N_a -(X X X) $_i$-N_b -Y Y Y -N_b -(Z Z Z)$_j$ -N_a - n_q 3'

antisentido: 3' n_p'-N_a'-(X′X′X′)$_k$-N_b'-Y′Y′Y′-N_b'-(Z′Z′Z′)$_l$-N_a'- n_q' 5' (III)

en donde:

i, j, k, y l son cada uno independientemente 0 o 1;

cada n_p, n_q, y n_q', cada uno de los cuales puede estar o no presente, representa independientemente un nucleótido de sobreextensión;

p, q, y q′ son cada uno independientemente entre 0 y 6;

n_p′ >0 y al menos un np′ está enlazado a un nucleótido vecino a través de un enlace fosforotioato;

cada uno de N_a y N_a′ representa independientemente una secuencia de oligonucleótido que comprende entre 0 y 25 nucleótidos que están modificados o bien sin modificar o combinaciones de los mismos, en donde cada secuencia comprende al menos dos nucleótidos modificados diferentemente;

cada uno de N_b y N_b′ representa independientemente una secuencia de oligonucleótido que comprende entre 0 y 10 nucleótidos que están modificados o bien sin modificar o combinaciones de los mismos;

XXX, YYY, ZZZ, X′X′X′, Y′Y′Y′, y Z′Z′Z′ cada uno independientemente representa un motivo de tres modificaciones idénticas sobre tres nucleótidos consecutivos, y en donde las modificaciones son modificaciones de 2’-O-metilo o 2’-fluoro;

las modificaciones en N_b difieren de las modificaciones en Y y las modificaciones en N_b′ difieren de las modificaciones en Y′; y

en donde la hebra sentido está conjugada con al menos un ligando, en donde el ligando es uno o más derivados GalNAc unidos a través de un conector ramificado bivalente o trivalente.

66. Un agente de ARNi de doble hebra que es capaz de inhibir la expresión de Serpina1 en una célula, en donde dicho agente de ARNi de doble hebra comprende una hebra sentido sustancialmente complementaria a una hebra antisentido, en donde dicha hebra antisentido comprende una región sustancialmente complementaria a parte de un ARNm que codifica para Serpina1, en donde cada hebra tiene entre aproximadamente 14 y

aproximadamente 30 nucleótidos de longitud, en donde dicho agente de ARNi de doble hebra se representa mediante la fórmula (III):

sentido: 5' n_p -N_a -(X X X) $_i$-N_b -Y Y Y -N_b -(Z Z Z)$_j$ -N_a - n_q 3'

antisentido: 3' n_p′-N_a′-(X′X′X′)$_k$-N_b′-Y′Y′Y′-N_b′-(Z′Z′Z′)$_l$-N_a′- n_q′ 5' (III)

en donde:

i, j, k, y l son cada uno independientemente 0 o 1; cada n_p, n_q, y n_q′, cada uno de los cuales puede estar o no presente, representa independientemente un nucleótido de sobreextensión;

p, q, y q′ son cada uno independientemente entre 0 y 6;

n_p′ >0 y al menos un np′ está enlazado a un nucleótido vecino a través de un enlace fosforotioato;

cada uno de N_a y N_a′ representa independientemente una secuencia de oligonucleótido que comprende entre 0 y 25 nucleótidos que están modificados o bien sin modificar o combinaciones de los mismos, en donde cada secuencia comprende al menos dos nucleótidos modificados diferentemente;

cada uno de N_b y N_b′ representa independientemente una secuencia de oligonucleótido que comprende entre 0 y 10 nucleótidos que están modificados o bien sin modificar o combinaciones de los mismos;

XXX, YYY, ZZZ, X′X′X′, Y′Y′Y′, y Z′Z′Z′ cada uno independientemente representa un motivo de tres modificaciones idénticas sobre tres nucleótidos consecutivos, y en donde las modificaciones son modificaciones de 2’-O-metilo o 2’-fluoro;

las modificaciones en N_b difieren de las modificaciones en Y y las modificaciones en N_b′ difieren de las modificaciones en Y′;

en donde la hebra sentido comprende al menos un enlace fosforotioato;

y

en donde la hebra sentido está conjugada con al menos un ligando, en donde el ligando es uno o más derivados GalNAc unidos a través de un conector ramificado bivalente o trivalente.

67. Un agente de ARNi de doble hebra que es capaz de inhibir la expresión de Serpina1 en una célula, en donde dicho agente de ARNi de doble hebra comprende una hebra sentido sustancialmente complementaria a una hebra antisentido, en donde dicha hebra antisentido comprende una región sustancialmente complementaria a parte de un ARNm que codifica para Serpina1, en donde cada hebra tiene entre aproximadamente 14 y aproximadamente 30 nucleótidos de longitud, en donde dicho agente de ARNi de doble hebra se representa mediante la fórmula (III):

sentido: 5' n_p -N_a -Y Y Y - N_a - n_q 3'

antisentido: 3' n_p′-N_a′- Y′Y′Y′- N_a′- n_q′ 5' (IIIa)

en donde:

cada n_p, n_q, y n_q′, cada uno de los cuales puede estar o no presente, representa independientemente un nucleótido de sobreextensión;

p, q, y q′ son cada uno independientemente entre 0 y 6;

n_p′ >0 y al menos un np′ está enlazado a un nucleótido vecino a través de un enlace fosforotioato;

cada uno de N_a y N_a′ representa independientemente una secuencia de oligonucleótido que comprende entre 0 y 25 nucleótidos que están modificados o bien sin modificar o combinaciones de los mismos, en donde cada secuencia comprende al menos dos nucleótidos modificados diferentemente;

YYY y Y′Y′Y′ cada uno independientemente representa un motivo de tres

modificaciones idénticas sobre tres nucleótidos consecutivos, y en donde las modificaciones son modificaciones de 2’-O-metilo o 2’-fluoro;

en donde la hebra sentido comprende al menos un enlace fosforotioato; y

en donde la hebra sentido está conjugada con al menos un ligando, en donde el ligando es uno o más derivados GalNAc unidos a través de un conector ramificado bivalente o trivalente.

68. El agente de ARNi de doble hebra de cualquiera de las reivindicaciones 63 a 67, en donde Na’ comprende entre 1 y 25 nucleótidos, y en donde uno de los entre 1 y 25 nucleótidos en una de las posiciones 2 a 9 desdel extremo 5’ es una no coincidencia de nucleótido.

69. El agente de ARNi de doble hebra de la reivindicación 68, que comprende una base universal en el nucleótido no coincidente.

70. Un agente de ARNi que se elige del grupo de agentes de ARNi que se listan en cualquiera de las Tablas 1, 2, 5, 7, 8, y 9.

71. Una composición que comprende un agente polinucleotídico antisentido modificado, en donde dicho agente es que es capaz de inhibir la expresión de Serpina1 en una célula, y comprende una secuencia complementaria a una secuencia sentido que se elige del grupo de las secuencias que se listan en cualquiera de las Tablas 1, 2, 5, 7, 8, y 9, en donde el polinucleótido tiene entre aproximadamente 14 y aproximadamente 30 nucleótidos de longitud.

72. Un vector que contiene el agente de ARNi de doble hebra de cualquiera de las reivindicaciones 1, 9, 59, y 63-70.

73. Una célula que contiene el agente de ARNi de doble hebra de

cualquiera de las reivindicaciones 1, 9, 59, y 63 a70.

74. Una composición farmacéutica que comprendel agente de ARNi de doble hebra de cualquiera de las reivindicaciones 1, 9, 59, y 63 a 70.

75. La composición farmacéutica de la reivindicación 74, en el agente de ARNi se administra en una solución sin amortiguar.

76. La composición farmacéutica de la reivindicación 75, en donde dicha solución sin amortiguar es solución salina o agua.

77. La composición farmacéutica de la reivindicación 74, en donde dicho ARNpi se administra con una solución amortiguadora.

78. La composición farmacéutica de la reivindicación 77, en donde dicha solución amortiguadora comprende acetato, citrato, prolamina, carbonato, o fosfato o cualquier combinación de los mismos.

79. La composición farmacéutica de la reivindicación 78, en donde dicha solución amortiguadora es solución salina amortiguada con fosfato (PBS).

80. Un método para inhibir la expresión de Serpina1 en una célula, en donde el método comprende:

(a) poner en contacto la célula con el agente de ARNi de doble hebra de cualquiera de las reivindicaciones 1, 9, 59, y 63 a 70, la composición de la reivindicación 71, el vector de la reivindicación 72, o la composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 74 a 79; y

(b) mantener la célula producida en el paso (a) durante un tiempo suficiente para obtener la degradación del transcripto de ARNm de un gen de Serpina1, inhibiendo de esa forma la expresión del gen de Serpina1 en la célula.

81. El método de la reivindicación 80, en donde dicha célula está dentro de un sujeto.

82. El método de la reivindicación 81, en donde el sujeto es un humano.

83. El método de cualquiera de las reivindicaciones 80 a 82, en donde la expresión de Serpina1 se inhibe en al menos aproximadamente 30%, aproximadamente 40%, aproximadamente 50%, aproximadamente 60%, aproximadamente 70%, aproximadamente 80%, aproximadamente 90%, aproximadamente 95%, aproximadamente 98%, o aproximadamente 100%.

84. Un método para tratar un sujeto que tiene una enfermedad asociada a Serpina1, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del agente de ARNi de doble hebra de cualquiera de las reivindicaciones 1, 9, 59, y 63 a 70, la composición de la reivindicación 71, el vector de la reivindicación 72, o la composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 74 a 79 , tratando de ese modo a dicho sujeto.

85. Un método para tratar un sujeto que tiene un trastorno asociado a Serpina1, que comprende administrar por vía subcutánea al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente de ARNi de doble hebra,

en donde dicho agente de ARNi de doble hebra comprende una hebra sentido y una hebra antisentido que forman una región de doble hebra,

en donde dicha hebra sentido comprende al menos 15 nucleótidos contiguos que no difieren en más de 3 nucleótidos con ninguna de las secuencias de nucleótidos de SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, o SEQ ID NO:3, SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:5, SEQ ID NO:6, SEQ ID NO:7, SEQ ID NO:8, SEQ ID NO:9, SEQ ID NO:10, o SEQ ID NO:11, y dicha hebra antisentido

comprende al menos 15 nucleótidos contiguos que no difieren en más de 3 nucleótidos con ninguna de las secuencias de nucleótidos de SEQ ID NO:15, SEQ ID NO:16, o SEQ ID NO:17, SEQ ID NO:18, SEQ ID NO:19, SEQ ID NO:20, SEQ ID NO:21, SEQ ID NO:22, SEQ ID NO:23, SEQ ID NO:24, o SEQ ID NO:25,

en donde sustancialmente todos los nucleótidos de dicha hebra antisentido comprenden una modificación que se elige del grupo que consiste en una modificación de 2'-O-metilo y una modificación 2'-fluoro,

en donde dicha hebra antisentido comprende dos enlaces internucleotídicos de fosforotioato en el extremo 5' y dos enlaces internucleotídicos de fosforotioato en el extremo 3',

en donde sustancialmente todos los nucleótidos de dicha hebra sentido comprenden una modificación que se elige del grupo que consiste en una modificación de 2'-O-metilo y una modificación 2'-fluoro,

en donde dicha hebra sentido comprende dos enlaces internucleotídicos de fosforotioato en el extremo 5' y,

en donde dicha hebra sentido está conjugada con uno o más derivados de GalNAc unidos a través de un conector ramificado bivalente o trivalente en el extremo 3', tratando de esa forma al sujeto.

86. El método de la reivindicación 85, en donde una de las diferencias de 3 nucleótidos en la secuencia nucleotídica de la hebra antisentido es una no coincidencia de nucleótido en la región semilla de la hebra antisentido.

87. El método de la reivindicación 86, en donde la hebra antisentido comprende una base universal en el nucleótido no coincidente.

88. El método de la reivindicación de la reivindicación 85, en donde

todos los nucleótidos de dicha hebra sentido y todos los nucleótidos de dicha hebra antisentido comprenden una modificación.

89. El método de la reivindicación 84 u 85, en donde el sujeto es un humano.

90. El método de la reivindicación 84 u 85, en donde la enfermedad asociada a Serpina1 es un trastorno de hígado.

91. El método de la reivindicación 90, en donde el trastorno de hígado se elige del grupo que consiste en enfermedad crónica de hígado, inflamación hepática, cirrosis, fibrosis de hígado, y/o carcinoma hepatocelular

92. El método de la reivindicación 84 u 85, en donde el agente de ARNi de doble hebra se administra a una dosis de entre aproximadamente 0,01 mg/kg y aproximadamente 10 mg/kg o entre aproximadamente 0,5 mg/kg y aproximadamente 50 mg/kg.

93. El método de la reivindicación 92, en donde el agente de ARNi de doble hebra se administra a una dosis de entre aproximadamente 10 mg/kg y aproximadamente 30 mg/kg.

94. El método de la reivindicación 92, en donde el agente de ARNi de doble hebra se administra a una dosis de aproximadamente 3 mg/kg.

95. El método de la reivindicación 92, en donde el agente de ARNi de doble hebra se administra a una dosis de aproximadamente 10 mg/kg.

96. El método de la reivindicación 92, en donde el agente de ARNi de doble hebra se administra a una dosis de aproximadamente 0,5 mg/kg dos veces por semana.

97. El método de la reivindicación 92, en donde el agente de ARNi de doble hebra se administra a una dosis de aproximadamente 10 mg/kg cada dos

semanas.

98. El método de la reivindicación 92, en donde el agente de ARNi de doble hebra se administra a una dosis de aproximadamente entre 0,5 y 1 mg/kg una vez por semana.

99. El método de la reivindicación 92, en donde el agente de ARNi de doble hebra se administra por vía subcutánea.

100. El método de la reivindicación 92, en donde el agente de ARNi de doble hebra se administra por vía intravenosa.

101. El método de la reivindicación 92, en donde dicho agente de ARNi se administra en dos o más dosis.

102. El método de la reivindicación 101, en donde dicho agente de ARNi se administra en intervalos que se eligen del grupo que consiste en una vez cada aproximadamente 12 horas, una vez cada aproximadamente 24 horas, una vez cada aproximadamente 48 horas, una vez cada aproximadamente 72 horas, y una vez cada aproximadamente 96 horas.

103. El método de la reivindicación 101, en donde dicho agente de ARNi se administra dos veces por semana.

104. El método de la reivindicación 101, en donde dicho agente de ARNi se administra cada dos semanas.

105. Un método para inhibir el desarrollo de carcinoma hepatocelular en un sujeto que tiene una variante con deficiencia de Serpina1, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del agente de ARNi de doble hebra de cualquiera de las reivindicaciones 1, 9, 59, y 63 a 70, la composición de la reivindicación 71, el vector de la reivindicación 72, o la composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 74 a 79

, inhibiendo de esa forma el desarrollo de carcinoma hepatocelular en el sujeto.

106. Un método para inhibir el desarrollo de carcinoma hepatocelular en un sujeto que tiene una variante con deficiencia de Serpina1, que comprende administrar por vía subcutánea al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente de ARNi de doble hebra,

en donde dicho agente de ARNi de doble hebra comprende una hebra sentido y una hebra antisentido que forman una región de doble hebra,

en donde dicha hebra sentido comprende al menos 15 nucleótidos contiguos que no difieren en más de 3 nucleótidos con ninguna de las secuencias de nucleótidos de SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, o SEQ ID NO:3, SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:5, SEQ ID NO:6, SEQ ID NO:7, SEQ ID NO:8, SEQ ID NO:9, SEQ ID NO:10, o SEQ ID NO:11, y dicha hebra antisentido comprende al menos 15 nucleótidos contiguos que no difieren en más de 3 nucleótidos con ninguna de las secuencias de nucleótidos de SEQ ID NO:15, SEQ ID NO:16, o SEQ ID NO:17, SEQ ID NO:18, SEQ ID NO:19, SEQ ID NO:20, SEQ ID NO:21, SEQ ID NO:22, SEQ ID NO:23, SEQ ID NO:24, o SEQ ID NO:25,

en donde sustancialmente todos los nucleótidos de dicha hebra antisentido comprenden una modificación que se elige del grupo que consiste en una modificación de 2’-O-metilo y una modificación 2’-fluoro,

en donde dicha hebra antisentido comprende dos enlaces internucleotídicos de fosforotioato en el extremo 5’ y dos enlaces internucleotídicos de fosforotioato en el extremo 3’,

en donde sustancialmente todos los nucleótidos de dicha hebra sentido comprenden una modificación que se elige del grupo que consiste en una

modificación de 2’-O-metilo y una modificación 2’-fluoro,

en donde dicha hebra sentido comprende dos enlaces internucleotídicos de fosforotioato en el extremo 5’ y,

en donde dicha hebra sentido está conjugada con uno o más derivados de GalNAc unidos a través de un conector ramificado bivalente o trivalente en el extremo 3’, inhibiendo de esa forma el desarrollo de carcinoma hepatocelular en el sujeto que tiene una variante con deficiencia de Serpina1.

107. El método de la reivindicación 106, en donde una de las diferencias de 3 nucleótidos en la secuencia nucleotídica de la hebra antisentido es una no coincidencia de nucleótido en la región semilla de la hebra antisentido.

108. El método de la reivindicación 107, en donde la hebra antisentido comprende una base universal en el nucleótido no coincidente.

109. El método de la reivindicación de la reivindicación 106, en donde todos los nucleótidos de dicha hebra sentido y todos los nucleótidos de dicha hebra antisentido comprenden una modificación.

110. El método de la reivindicación 105 o 106, en donde el sujeto es un primate o un roedor.

111. El método de la reivindicación 105 o 106, en donde el sujeto es un humano.

112. El método de la reivindicación 105 o 106, en donde el agente de ARNi de doble hebra se administra a una dosis de entre aproximadamente 0,01 mg/kg y aproximadamente 10 mg/kg o entre aproximadamente 0,5 mg/kg y aproximadamente 50 mg/kg.

113. El método de la reivindicación 112, en donde el agente de ARNi

de doble hebra se administra a una dosis de entre aproximadamente 10 mg/kg y aproximadamente 30 mg/kg.

114. El método de la reivindicación 112, en donde dicho agente de ARNi se administra en dos o más dosis.

115. El método de la reivindicación 112, en donde dicho agente de ARNi se administra en intervalos que se eligen del grupo que consiste en una vez cada aproximadamente 12 horas, una vez cada aproximadamente 24 horas, una vez cada aproximadamente 48 horas, una vez cada aproximadamente 72 horas, y una vez cada aproximadamente 96 horas.

116. El método de la reivindicación 112, en donde dicho agente de ARNi se administra dos veces por semana.

117. El método de la reivindicación 112, en donde dicho agente de ARNi se administra cada dos semanas.

118. El método de la reivindicación 112, en donde el agente de ARNi de doble hebra se administra por vía subcutánea.

119. El método de la reivindicación 112, en donde el agente de ARNi de doble hebra se administra por vía intravenosa.

120. Un método para reducir la acumulación de Serpina1 mal plegada en el hígado de un sujeto que tiene una variante con deficiencia de Serpina1, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del agente de ARNi de doble hebra de cualquiera de las reivindicaciones 1, 9, 59, y 63 a 70, la composición de la reivindicación 71, el vector de la reivindicación 72, o la composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 74 a 79 , reduciendo de esa forma la acumulación de Serpina1 mal plegada en el hígado del sujeto.

121. Un método para reducir la acumulación de Serpina1 mal plegada en el hígado de un sujeto que tiene una variante con deficiencia de Serpina1, que comprende administrar por vía subcutánea al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente de ARNi de doble hebra,

en donde dicho agente de ARNi de doble hebra comprende una hebra sentido y una hebra antisentido que forman una región de doble hebra,

en donde dicha hebra sentido comprende al menos 15 nucleótidos contiguos que no difieren en más de 3 nucleótidos con ninguna de las secuencias de nucleótidos de SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, o SEQ ID NO:3, SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:5, SEQ ID NO:6, SEQ ID NO:7, SEQ ID NO:8, SEQ ID NO:9, SEQ ID NO:10, o SEQ ID NO:11, y dicha hebra antisentido comprende al menos 15 nucleótidos contiguos que no difieren en más de 3 nucleótidos con ninguna de las secuencias de nucleótidos de SEQ ID NO:15, SEQ ID NO:16, o SEQ ID NO:17, SEQ ID NO:18, SEQ ID NO:19, SEQ ID NO:20, SEQ ID NO:21, SEQ ID NO:22, SEQ ID NO:23, SEQ ID NO:24, o SEQ ID NO:25,

en donde sustancialmente todos los nucleótidos de dicha hebra antisentido comprenden una modificación que se elige del grupo que consiste en una modificación de 2’-O-metilo y una modificación 2’-fluoro,

en donde dicha hebra antisentido comprende dos enlaces internucleotídicos de fosforotioato en el extremo 5’ y dos enlaces internucleotídicos de fosforotioato en el extremo 3’,

en donde sustancialmente todos los nucleótidos de dicha hebra sentido comprenden una modificación que se elige del grupo que consiste en una modificación de 2’-O-metilo y una modificación 2’-fluoro,

en donde dicha hebra sentido comprende dos enlaces internucleotídicos de fosforotioato en el extremo 5’ y,

en donde dicha hebra sentido está conjugada con uno o más derivados de GalNAc unidos a través de un conector ramificado bivalente o trivalente en el extremo 3’, reduciendo de esa forma la acumulación de Serpina1 mal plegada en el hígado del sujeto que tiene una variante con deficiencia de Serpina1.

122. El método de la reivindicación 121, en donde una de las diferencias de 3 nucleótidos en la secuencia nucleotídica de la hebra antisentido es una no coincidencia de nucleótido en la región semilla de la hebra antisentido.

123. El método de la reivindicación 122, en donde la hebra antisentido comprende una base universal en el nucleótido no coincidente.

124. El método de la reivindicación de la reivindicación 121, en donde todos los nucleótidos de dicha hebra sentido y todos los nucleótidos de dicha hebra antisentido comprenden una modificación.

125. El método de la reivindicación 120 o 121, en donde el sujeto es un primate o un roedor.

126. El método de la reivindicación 120 o 121, en donde el sujeto es un humano.

127. El método de la reivindicación 120 o 121, en donde el agente de ARNi de doble hebra se administra a una dosis de entre aproximadamente 0,01 mg/kg y aproximadamente 10 mg/kg o entre aproximadamente 0,5 mg/kg y aproximadamente 50 mg/kg.

128. El método de la reivindicación 127, en donde el agente de ARNi

de doble hebra se administra a una dosis de entre aproximadamente 10 mg/kg y aproximadamente 30 mg/kg.

129. El método de la reivindicación 127, en donde dicho agente de ARNi se administra en dos o más dosis.

130. El método de la reivindicación 127, en donde dicho agente de ARNi se administra dos veces por semana.

131. El método de la reivindicación 127, en donde dicho agente de ARNi se administra cada dos semanas.

132. El método de la reivindicación 127, en donde dicho agente de ARNi se administra en intervalos que se eligen del grupo que consiste en una vez cada aproximadamente 12 horas, una vez cada aproximadamente 24 horas, una vez cada aproximadamente 48 horas, una vez cada aproximadamente 72 horas, y una vez cada aproximadamente 96 horas.

133. El método de la reivindicación 127, en donde el agente de ARNi de doble hebra se administra por vía subcutánea.

134. El método de la reivindicación 127, en donde el agente de ARNi de doble hebra se administra por vía intravenosa.

COMPOSICIONES DE ARNi CONTRA SERPINA1 Y MÉTODOS DE USO DE LAS MISMAS

RESUMEN

La invención se relaciona con agentes de ARNi, por ejemplo, agentes de ARNi de doble hebra, que se dirigen contra el gen de Serpina1, y métodos para usar dichos agentes de ARNi para inhibir la expresión de Serpina1 y métodos para tratar a sujetos que tienen una enfermedad asociada a Serpina1, tal como un trastorno de hígado.