Figure 1A. *MAPT* Genomic Sequence (SEQ ID NO: 1)

```
   1 gggattacag gcgtgagcca ccacacccag cccagaatgt ttattagaat gcacaattaa
  61 taccagaggc agtggggaag gaaggactga gcagaggagg aagttgagtt gtgattcaac
 121 ccaacaactg cctggctggc atggggagct ctggagttaa atagggccat cagactttcc
 181 cagtgtgggg ccaacatgac tgggtcttta tacccccacc tctgtcagtc actcaacgtg
 241 gtctccctgc aacaaggtga ctcttgcagc cgagacaatc cctgaaggga cagaggctga
 301 agcctgtctg ccaacagcac tcccagtggc tggaacaagt ccttccctat aggggaatct
 361 gggcggcaca cctccatctc catgtccatc acatacgata tcacagacat ttaaatattt
 421 tgataactgt acataagagt ttcctttata atcttataga tcttatttta tgcatttgaa
 481 aatattcttc tgagacaggg cttttatcat attgccatag ggtgccacga tataaaaaag
 541 gttaaatact ctctgattca gaagtatcca atgatgactt ctctctcatg catttaattg
 601 aaaatctggt ttttctcctt ctctgctagt tctctacctc tctccccacc tcccacatca
 661 tagcctattc acatatgtct gaatctcatg atagacaagt tcaggttctt ttcccaggtt
 721 ctttttacca catcccccca cccccacata aaaagtatat atggcacagc ctaggttcca
 781 cccaaatcct ttctcctctt cttcctgggc ccacaactct cctacataca ttggtatacc
 841 ttgcgcttag ggatggccat gtgactaagt tctaacagtg gaacatgatc agatgccact
 901 tccagcctct aagacagcca gtgtgtttcc tccataagct ccttctcttc ctcccaactg
 961 gagactctaa atgatgaccc tgcctcaagc aagcaaacaa caagtccctc aggggtggtg
1021 taggctgcaa atggaaggag cttgagtccc aaaccttcca cggagaaggc tggctaccaa
1081 cctggatcac tcacccaaga ctgctcgaag agttggtttg aaccattgtg ttttggggtc
1141 tatttattac aacagtttag cttgctttgt gaatagattt agtggcagag cctccaaatt
1201 ctatagatac attgatctca gtcctaaccg catctggaac accattaaat aaaggaattg
1261 caaacccaga gaaggtaatg aatttgtcta aggtcataca agatggctag gatcaggacc
1321 caactctcca gttttctttc ttctctgcta ttctgccttc tgtgatccta cataagtggg
1381 catgattgta taacatatgc ggccatgaga tttctctttc agcaagagaa agggacagga
1441 agaaagagag ggaatgcatt ttcttggcct gaattagtgt gagccattag ttacctacat
1501 tgactaaatt atctggaatg aacattcaac tctacatcac atatagttaa aatgacagat
1561 ctgcttaaga ttgtttctag catacgttat ttcaatttag gcaaatgtga ccattcagtg
1621 tgaggggacc atactgtcat taggtccctg tcagttctca attatactgt tatcttagag
1681 ggggaaaaat gtgaaatttg aatgtagacg agtgttgatt tgactgctac agtttatttt
1741 acgtatagaa ataaaataat gtgtagcaaa agcattatta caaagatgat aatgaaataa
1801 ctagtattta taatagtata atagtatagt atttataata gtatgatagt ttaatgacta
1861 tttgtcagat gttgtgtaag aaactttata cacacacaca cacacacctc atttaattcc
1921 tgtatcaatc aggatacagg acgctgtggt aacaactcct caaatctcgg tggcttgcac
1981 aacaaatgct tatttctttt tttttttga caccaagtct tgctctgtaa caggctggag
2041 tgcaatggtg caatctcggc tcactgcagc ctctgcctcc tgggttcaag cgattctcct
2101 gcctcagtct ctcgagtagc tgggaacaca ggcacgcgcc accacatctg gctaattttt
2161 gtgattttag tagagatggg atttcaccat gttgctcagg ctggccttga actcctgacc
2221 tcaagcgatc cacccacctc agcctcccaa agtgctggga ttacaggcat gagccactgc
2281 gcccagcccc aaatgtttat ttcttgctca tgtgacatgt acttcctcga gtttttcctt
2341 cctgagatct aagctgaagg aacagctctc tggagccacg ccattctggt ggcggaaagg
2401 aagagtaaaa gtggtagaac cttgcaatgc tcttgaagcg cctatttgga atgtctacat
2461 catgtaaatg gtaatggaca agtatgtata atccccacac caaaaaaagg ggacactatt
2521 ggggacaata accacatttc aatgctgcaa gacggatatt gactgcaccc ccttcccact
2581 ttcagaaaga agaagagtaa ttttgctgaa ctccttctag agactggaaa tgtcccttcc
2641 agttggggtg attagggaag gctttggtaa aatttgagct agagtttgaa ggttaggtag
2701 actactggtg ggtgaagaaa gaacaaggac ctttgtaggc aaaggaaaac ctcagaatta
2761 cagaggtgga aaaagagttc tagtcaagcc acttcagctg gctacagagt aggtgggaaa
2821 gaaaatggga ggacaagggc tcagatgatg gggggttggg gcattggggg gacacttgaa
2881 agctaaacta aggggttgaa cttaatttag gaggcagtta gaagctttta catatttttg
2941 agcaagagag tgacataatt aaaatgatct gggccaggtg tggtggctca cacctgtaat
```

Tau Antisense Oligomers and Uses Thereof

Figure 1A (cont.)


```
3001 cccagcactt tgggaggctg aggagcttgg gtcacctgag gtcaggagat cgagaccagc
3061 ctggccaaca tggtgaaatc ccgtcctact aaaaatacaa aaattagccg ggagtggtgg
3121 catatgcctg taatcccagt agctgggagg ctgagacagg aaaatcgctt gaacccggga
3181 aacaggttgc agtgagccga gatcgtgcca ctgcactcca gcctgggcaa cagagcgaga
3241 ctccatctca aaaaaacaaa acaaacacac acaaaaaacc aaaaataaat aaataaaatg
3301 atcacttctg aatactgatc taactagggg ttgcagggtg ggctgatata gggagaaact
3361 ggagagcaag gagatcacta aggtccctac atgtccagaa ccaagataga ggtcttgaac
3421 taggatggtg gcagttagaa caacaacaac aaaaagtcaa ttccaggctg agtgcagtgg
3481 ctcatgcttg taatcccaac gctttgggag gctgaggtgg gagttagaaa gcagcctggg
3541 caacactgca agacctcctc tctaaaaaaa aaaaaaaaaa aaagttagcc aggtgtggtg
3601 gtgcccacct gtagtcccag caactcagaa ggctgaggtg ggaagattgc ttgagcccca
3661 ggagttcaag cttgccgtga gctacgattg tgccactgca ctccagcctg agcaagacct
3721 tgtctccaaa aaaaggtcaa ttccactgac ttttctaagg tgtacaccat caaggggcag
3781 ctccatctcc aggccattgg ctcatgagac attctgtagt cagaaggcta gggcagattg
3841 ctttgagcaa gcccccatgg tggttctcac tcctacttct ttgggtatat gcccctctgt
3901 ttaaaaataa agttaatatg catttaaaaa aaaaaaggag aaaaaggtca gttccagaaa
3961 ctgtgtgaat aaagcatttt acttgctttt tctattaatc tataacatat gttgattttt
4021 taaaaagaat ataagagcta tgcaaattgg agcttcaaga caacttccca tctccctagg
4081 aggagatggc tgccctaaac ccccctacat agaaatcatc ccactgcttg ggcttaaact
4141 tgatgttggg gaaatgaaaa atccaagcta aggccgaagc ctggggcctg ggcgaccagc
4201 agaatgagga ccactggtca gtttcaggct gaggtgcgtc ttccagggga caatctctag
4261 ctggccctta aacattcaga cttcaagctc tatttacagc ataaaggtgt ttcaaaagac
4321 gtgatacaaa taactgcaaa tgctctgcga tgtgttaagc actgtttgaa attcgtctaa
4381 tttaagattt ttttttctga cgtaacggtt agattcacgt ttctttttt ttaagtacag
4441 ttctactgta ttgtaactga gttagcttgc tttaagccga tttgttaagg aaaggattca
4501 ccttggtcag taacaaaaaa ggtgggaaaa aagcaaggag aaaggaagca gcctgggggga
4561 aagagacctt agccaggggg gcggtttcgg gactacgaag ggtcggggcg gacggactcg
4621 agggccggcc acgtggaagg ccgctcagga cttctgtagg agaggacacc gccccaggct
4681 gactgaaagt aaagggcagc ggacccagcg gcggagccac tggccttgcc ccgaccccgc
4741 atggcccgaa ggaggacacc cacccccaca acgacacaaa gactccaact acaggaggtg
4801 gagaaagcgc gtgcgccacg gaacgcgcgt gcgcgctgcg gtcagcgccg cggcctgagg
4861 cgtagcggga gggggaccgc gaaagggcag cgccgagagg aacgagccgg gagacgccgg
4921 acggccgagc ggcagggcgc tcgcgcgcgc ccactagtgg ccggaggaga aggctcccgc
4981 ggaggccgcg ctgcccgccc cctcccctgg ggaggctcgc gttcccgctg ctcgcgcctg
5041 cgccgcccgc cggcctcagg aacgcgccct cttcgccggc gcgcgccctc gcagtcaccg
5101 ccacccacca gctccggcac caacagcagc gccgctgcca ccgcccacct tctgccgccg
5161 ccaccacagc caccttctcc tcctccgctg tcctctcccg tcctcgcctc tgtcgactat
5221 caggtaagcg ccgcggctcc gaaatctgcc tcgccgtccg cctctgtgca cccctgcgcc
5281 gccgcccctc gccctccctc tccgcagact ggggcttcgt gcgccgggca tcggtcgggg
5341 ccaccgcagg gcccctccct gcctcccctg ctcgggggct ggggccaggg cggcctggaa
5401 agggacctga gcaagggatg cacgcacgcg tgagtgcgcg cgtgtgtgtg tgctggaggg
5461 tcttcaccac cagattcgcg cagaccccag gtggaggctg tgccggcagg gtggggcgcg
5521 gcggcggtga cttgggggag ggggctgccc ttcactctcg actgcagcct tttgccgcaa
5581 tgggcgtgtg tgtgtgtgtg tgtgtgtgtg tgtgtgtgtg tgtgtgtgtg gaggggtccg
5641 ataacgaccc ccgaaaccga atctgaaatc cgctgtccct gccgctgttc gccatcagct
5701 ctaagaaaga cgtggatcgg gttctagaaa agatgactcc ctgcacgccc ctccctgcac
5761 ctcccgagca gtgattccga cagggccttc actgcccctg attttaggcg ggggccggcc
5821 ccctcccctt ttcctccttc agaaacccgt aggggacatt tgggggctgg gagaaatcga
5881 ggagatgggg aggggtccac gcgctgtcac tttagttgcc cttccccctg cgcacgcctg
5941 gcacagagac gcgagcagcg ccgtgcctga gaacagtgcg cggatcccac tgtgcacgct
6001 cgcaaaggca gggttcacct ggcctggcga tgtggacgga ctcggcggcc gctggtcccc
6061 gttcgcgggc acgcacagcc gcagccacgc acggatgggc gcggggctgc aggtgcatct
```

Tau Antisense Oligomers and Uses Thereof

Figure 1A (cont.)


```
6121 cggggcggat ttctttctca gcgctcggag cgcagggcgc ccggcgtgtg cgctccctgc
6181 cggaggcgcg gggctggcgc gcagggctcg cccctcactg cggcagtggg tgtggaccct
6241 ggtgggcgag gaagggggag gataggctgt gcctcctccc actcccgccc ccagcccccc
6301 tttttttccc cctcggaacg cgaggtgcca tctttttcg gcgtgtcacg tctttacggt
6361 gccatgccaa accgggtggc cgggcttcat aggacagggc ggggcctggc attaaaggga
6421 gggggacaat cagcgctgaa atcttggcgt tttgctgctg cgggcgtgag cactgggggc
6481 gttcgcccag caccttcttc gggggctctt tgctttgtct gtagaggtta cgtgatctgc
6541 gctcccagcc ctggtttctg gcttttattc tgagggtgtt cagtcaacct ccccccctacg
6601 cccatgcgcc tctctttcct ttttcgctcc tcatttccga gcccattgtt ggatctcgag
6661 gcttgctggg ttcgatgaac tcgagtcaac cccccgaccc ccggcacgca tggaacgggc
6721 gtgaccgcgc gcagcctcgt ctcggagtct gccggcgccg ggaagcttct gaagggatgg
6781 gattcgagtc tccgtgcgcg ctgcgggcgg cggcagaggg atctcgcccc tccctacacc
6841 ccaagtgtcc tgagggccac gccacaccag gttgcccagc gagggacgct ggctacccat
6901 ccggggatgg gtggggagcc ctggcggggc ctctccggct ttacgccctg ttgcttcgcc
6961 tggccggaga atgtgaggaa ggggcataag gttactggtg cttcggccac acccatcttt
7021 ctgagcccac tggactgggc gcagaggggg gattgccatg gaaaccacag gtgtccggag
7081 aggggatctt ggggctggcc tcaccccttc cctgcggaga ttggggaccc tggggtaggg
7141 ggagccgcgc ccagtcggcc tcctggagga cacgggagga agccccgaac ccccgcgcct
7201 gaggctgttt ctgattggcc cctggaggcc gcagacacgc agataggcgg ccctgggtgt
7261 atttttatta atattatgtc cgtactgatt aatattattt atcttaaata aatttcaccc
7321 gtgtccaagt tcaccgcgcc cccaaaaccg agtctggggc ggcaggggga actcctggcc
7381 aacgaatcca tgcctcgccc tcctgtgatg aacctggtac gcacggtttt ctggttaatt
7441 ctatcgctga aaactggtgc ggggggcgca cttctgagac ggaagagcat ctaggagctg
7501 aatcctccac gcgggtcgcc caggttgatc tgaatttctg gggaatggct tggctgcccg
7561 cccgggacca ggccgaccct ccttgacggt ggcgtagagg gctggagcct gggtactgcg
7621 aggctcctcg catggctggg cccgccgcga ggggttgcag agcggctcag ggatcgattc
7681 aagcatcgtc tctcctccct cgcccccaga cagagctggg cgcggggttc cccttccaga
7741 tggagcgagg gtctcggggt ggccccggaa aaggggagcc cgcggccacg gctacgtatt
7801 gccatctcgc gagcagagat gtcacctcct gcctttggag gaaagggagc ccggtgggga
7861 tgagcgcatt tagcccaatg ctgggaacaa agcgcactcc gcgcttctgc gatttcgctc
7921 cattttgaaa tgtgttggcg ctttggtggg gccgctgcgg tgggcaaggc cgggggcgct
7981 gttaatggag gaacctcagg gggacggtcc ttcgtaggaa actctatcct ggctctgcgc
8041 gcgctttaag gaaatggctt ccctccagga cctcgaggga tgcagctttt gcgcggatga
8101 cggtggggtg ctgaaccagc cggtgcgcct ctggaaatgt ctgggcacgg atcctggggc
8161 catcgacgac tcctccccat tcccagcagg cgggagctct tacattccga gcgagtgacc
8221 cctctcaccc tctggcgctc acacacctgt aactccaaac ctccgtctca gaatggtcca
8281 ggctggaagg gatgatgggg gctccgacag cgactgccta gctcacccct ctgcgtgctc
8341 aggctccagg ctcagcagga ccaatttgag ttctatctga tccccctcgg ccccttaact
8401 gacccatcct acaggagaca gggaaatgtc tttcctaccg cggttgattc tggggtgtca
8461 ttttgtgttt tgtgatggct gcttatattt actgtataag cattgtattt actgtataag
8521 cattgtatta taattactgt ataagctgct tatatttact gtataagcat ctccaaatcc
8581 tccctctacg taaacaaatt aatggataaa cagataagtg tatcccctgc ccccacccct
8641 gctacgcagg tccggagtga ctcttgaagc tcatacattc cttggccaag tttgcttctc
8701 taacagatgt ttatatagca ataacctggc ttggctcttg ggttcacctt tggacgattt
8761 ggggaagggg cttgttggct ttgctgggtt ttggatgagt gacagtccat gactgttcct
8821 gctggaaggg cgtgactttt aagtggtttc taatatcagg cattgctcct ccgacaggaa
8881 caaaagaaat ggatactgcc cataaattgt tagaaaactt agaatcgctt tgattgagga
8941 aaggttagat ttattccggt tggaaaaagt ggcctttcta ttaaacgtgc cctttgaccc
9001 tcatgccctt ggaggtcggt gccagcctgg agatgggata agattgtggt tttccttctg
9061 cctttttaac atctgttgtt acagtccatt tgttgaaaat ttaaagaaac tgttttattc
9121 cactttccct cagcatttat gtgtgtggtt tcagtagctc tgtggctata tgtacgaaca
9181 cgtgttattt ttccaattgg acatgtgata attttccaac tggaccttgc cttctattga
```

Tau Antisense Oligomers and Uses Thereof

Figure 1A (cont.)


```
 9241 tgtatttatt tagcatcttc cttactccct ccttgaaaaa gaatcactca aaaacaaata
 9301 aaaacagccg taggggccta atacagtgct agacatacaa gaggtattcg gtccatacca
 9361 aatggatttt atccatgaag gataaatggg gaaatacagt gggaagcagg tgggaaactg
 9421 cgtttgactc tgctctttcc tccaccacca ctttcctcat caccgtgttc agagaccccc
 9481 aaagcccccct cacactccca gaaacacccc cctggccact cctaacttgc catgcccagg
 9541 agttaggtgc ttccactagt gacatggagc tggcgtttgg ggggcacctc agcaggtgac
 9601 gggaagagaa gaccccagcc tcaccagctg ggctgcagca gggagaggag tcctcatgtt
 9661 ccagcaggga ctctcagctg ttttcctgta aaaccatggt tctcaactgg gggccactga
 9721 gatgtctaga gagatgtttt tgttttcaca actcggggag ggtgctactg acatcttgtg
 9781 ggtagaggcc aggaatgctg ttaaacatcc tacaaggaag gcacaggaca gtctcctaca
 9841 tcaaaatatg acccagtccc aatgtcacca ctgctggggt tgacactggc actgctatct
 9901 taattacatt cattgagtgt cttttaggag gccctattct aagtgcttgc taagattatc
 9961 tcatttaatc ctcacaacac ttccgctatg tagcaggtgc tgttattatc tccgtgatgg
10021 ggaaactgaa gcacagagag ggttagtaac ttgctaaagg tcacagagcc agtgggtggt
10081 ggagctggtt gcctgacact agttccctcc cctctcagcc acatgtgggt ttacttggcc
10141 attgtggact agtctgggaa cccagatatg atctataaca ttgacccagt agaatattga
10201 ttccaaaacc actgtctcac aaatgaattt ttacaagagt ctgtaatcgg agcatgaccc
10261 agaataaggt tagggagatg tggagttaaa gctctcaatt tcttatctgg ccccgacaca
10321 gagagcaagg catttcactc tacattggtg ctctgtttat aaaacaaaga gcaaatatct
10381 cttcctaagg tccttaaacc tcttccccca atccagggtt tctggactgc tctgccatat
10441 gacggggcag ctggtttgat tgacccaggg aaggctggaa atcaagactg ggggatcaag
10501 acgtagattc agtgtggcca aggtcaagtc tctgaggttt agggacatca gatccccagc
10561 ttaggttctg tacctcggca aggtgaaagc gttggcgccc actgatgagg cctgctctga
10621 gattgtgggt gtgggttgag ttgggtgggc ataggcaagt cctcttgtaa gaatcttttg
10681 gcaaagatgg gcctgggagg cttttctcac ttcctggggc ccaggctttg caataagtat
10741 tccattatac tgtggtacct tggggctacc tgagaatcct ctgtctcgcc cctgttgcct
10801 tgccaaagag tttgctgtcc aagaattcct ttcctgtctc caggtgccat gctcctgcca
10861 cctctgccag gttccctgcc tgcccagatg gctcccaact gagtgtgagg aggaatttga
10921 gacaggtttt gagctttctg ggttctccag ttaggaaact ttctgtaagc atgcagatag
10981 aatgggcttc agcaaaatac aaactcgaac aacttccatg tatagtccct taattttctt
11041 tgctttttc atatttcatc aggctccatg ctgagcccaa tcagggaccc gatagaaatc
11101 caaacaccat gtcagcgagt ccccaagaaa tgcattttgt gccaaggcta ttcaaggaag
11161 gtttgggagc agctcaaggg cagacactgt taccctcccc caggtcccca gtgcagggca
11221 gtgttctgca tgtggaggca gtttggccta atggttaagg aggtaggctc tgatcgggcc
11281 tcctgggcac aaatcccagc tccctgctca ctgtgagacc taagccatat tgtttagctg
11341 cttggagagt tttttgtcat ccacaacttg gagtatgatg gtacctgtct cacgggttgc
11401 catggggttc acacaagcta acccggtact cactagggcc aagcacatag taactgctca
11461 gtaaatggca tcatcggcgg tgtcctgtgg atgagtgctt gtgattggct gaatgaccag
11521 aggggtctaa agatcctggt gatggaatca gttgtacaga taaattgtta cactgagtag
11581 ggatcaagat aggaaaagtc ggcaactacc cagctcccct gcaccaaact gggcagaagt
11641 ggatcctctg aaaattgcac acacccatgt ttaaatgtac acacagaact cttgccacag
11701 gcaagcggag atttgtcatc tgctgtccct gcctcatctt cttcctgaaa tccactccat
11761 gccaggaata aactgcatgc tctccaccag cccaaactga cctgccttcc cgccagccat
11821 cccgggcagg gtgacctggc ttagtacatc gggttcagag atctttccag tttactcgtt
11881 gaataaaaag tgagggctga tcgagaaagt aatggcagtc agggaaggcg aaggaggtaa
11941 agaagagatt ttacaaatga agtaattcaa cagagtgctg acattggtaa actggcaaac
12001 agatttcagg gtggttggtt gagagtagag tagaaaagga ttaaataaag caaacttgtg
12061 gtgtactgaa tcttaggaat tccatgtatc caataagtat agtcatttat gaattaataa
12121 attcggccta agaagccttc ttatcgctta aatcaagact aagtaacaat atatcagttt
12181 taaaaagtca ttatatcaga aaatcattta aatgatacac atagatttcc aagattttac
12241 tttaaccgaa actatataaa tgtgaatttg ttcacccatc ttttgacaca gggctcaggt
12301 cttctcttgg tgtctggatc agccagttga aatttcttgt ctgttttgcc tatgccacat
```

Tau Antisense Oligomers and Uses Thereof

Figure 1A (cont.)


```
12361 taataatgca ctgtctgggt cctccgattt cagtttggat tttgggttta cattgtggag
12421 tcatctgaat gcagaatcct tcagggattt tactttttt tttttttttc atggtcttta
12481 ccatcccatt tgatagtaaa tattactcac ctttatgaag tctttccaaa acattcaact
12541 aaattttctt aaaatcattg aatgatttga agagcttatt cctcagcact tttactccat
12601 cagcttgcac cttatttttt aatctttttt tgagacggag tctcgctcta tcgcccaggc
12661 ttaagtgcaa tggcgcgatc ttggctcact gcgacctcca cctcctgggt tcaagcaatt
12721 ccgcctcagc ctccgccgta gccgggacta caggtacaca ccataatgct cggctgattt
12781 ttgtattttt gtagggatgg ggtatcgcca tgttggccag gctggtcccg aacttctgac
12841 ccaagtgatc cacccacctc ggcctcccaa agtgctggga ttacaggtgt gagccaccgc
12901 gcccggccag cttgcacctt atttaggata tgtgattatt atagcaagtc tggtgtacat
12961 acaagatttt gaatgggcac agatgacctt tagtaagtgc ttggctgtga taagaggcag
13021 tcctgactgc agatcaggct gtgtggaccc cagccttgca tgtttacaga ccttcatgtc
13081 ttattcttac agggtatcag aagaacacct actggggaaa cttataaatt agtaaaaggt
13141 gggcattctc cccgcccatc ttctgtctgt ctgccaggac tagcacagca ctttgaagtc
13201 attcacatag aatcccaact taagagggta aaatcctcct caacagactg aaaataagtt
13261 taaattccct ttgctatatt aactcccctg aggaaagagt cttagatcaa tgtccaacac
13321 taaaaacagt tttaaatcag caagtgagaa ttaaatctga agcaattgat aataatgttt
13381 cattcattcc tctcctttgg ccccgtccac cctactgcta aatccaggca tcaaagagaa
13441 gagggacata attatctcta gtcccagctg ctggttttcc ttccagccta tggcccagtt
13501 ttctgtttta ctgagaaggc tggtgatgtt atcttgggat ctaagtctgc agtttcacca
13561 caaaaagtcc agggatgcac tttcatgctt gtgtcctcct ccctgggata gcaaggatat
13621 tagaagaccc ctggctctgt aattgcttgt catgtgctct acagacgcca cagaatgcca
13681 agaacgaagt gctgggaagg acaaattcat ggaaccgtgg gacggtgctc ctcccccagc
13741 gtaaaggaca gctcctcctc ctgaattgga gccagcgttc taaatcatgt gtcaacagag
13801 ttgtcctgga tcggatccag ttctgccatt gatttgcagg tcatttcagt ggtacctgtt
13861 tccagttgtt cttaattgaa cagtggcacc aaactattgt cttgcctcat ccccctccca
13921 tggcctgtcc cccaaaaaga gacttcttgg gtaattaatc agggcaacat caggcagtct
13981 gggcgcggtg gctcacgcct gtaatcccag cactttggga ggccgaggcg ggcagatcat
14041 gaggttagga gattgagacc atcctggctt tgtgaaaccc cgtctctact aaaaatacaa
14101 aaaattagcc gggcgtggtg gcgggcgcct gtagtcccag ctactcgaga ggctgaggca
14161 ggggaatggc gtgaacccgg gaggtggagg ttgcagtgag ccgagatcgc accactgcac
14221 tctagcctgg gcgacagagc tagacttctt ctcaaaaaaa aaaaaaaaaa ggaatctctt
14281 tggttttata tattttttt tatatatata atatatatta aaatataata tatatattta
14341 tataatataa tatataaata tattatatat tatatatttt tatatattat atattatata
14401 tattatatat tatatattta tatatttata tattatatat atttatatat tatatattta
14461 tatatattat atatttatat ataatatata ttatatatta tatattatat attatatatt
14521 atatatttat atatattata tattatatat attatatatt atatatttat atattatata
14581 tttatatata ttatatatta tatattatat atttatatat tatatattta tatattatat
14641 atatttatat atattatata ttatatatta tatatgtata tattatatat gttatatatt
14701 atatatattt atatatataa tatattgtat atattatata tctaatatat tatatatatt
14761 atatatatta tatattataa tatatattat atattatata tatttttata tatataatat
14821 gtataatata taatatatat aaaaacatat ataatatata ttatatatta tatatatatt
14881 atatatatta tatatattaa atatatttta tatatattat atatattata tatattaaat
14941 atattttata tatattatat atatatacac atatatatat ataaatgagg ccaggctcgg
15001 tggctcacac ttgtaatccc agcactgtgg gaggatcact tgaagccagg agtctgagac
15061 tagcctgggc aacaaaacaa gatcctgtct ctacaaaagg aaactgtaaa aattagctgg
15121 gcatgatggc atgtgtctgt agccctagct acttgggagg ccgaagcagg aggatcgctt
15181 gagcccagga gttcaaggct acagtgagct atgattgtcc catagcactc cagcctgggt
15241 aacacagcaa ggccctgtct ctaaactttt tttttttaat tctatttata tttacatgta
15301 tttaaatgtg aatattcact acctatttgt tgcatgcctg catttttat actgggcttg
15361 ccaaaaaccc gaacagcttt ctactttgac aatgtatcag aatttaaatc agcaatatgt
15421 taataagcca agcaaaggtt atatatgcaa ataaaactgt tgtctataac ctcctgttac
```

Figure 1A (cont.)


```
15481 actggggcac agcaaaagtc atggtgtagt cgcatgtgaa cctgtccctt tcatagctgc
15541 tcattgccag gaaacatcag gaatagccat ttggaagagt catcagccct cccaccatcc
15601 gttttctgtc ttgtcttttc cctatgagca ggggaaattc cacgctggcc ccaatcccca
15661 gtgcagcggc tcagcctctg cctctgctgc tggtccccat gaggccagct tagaaacgga
15721 ggattttgca gaacatccct aaatccgctt gaataatgaa gtgatcattc ataaactcac
15781 ctgaacctta ttaaaaccta tttaatattt ttcctggata atcctatagg gataacttgc
15841 ctcctgggct tctctccacc gggttcagtt cttcctttag tggtgaagtt cctcccttct
15901 tagcatctca actgtgcctg agaaaaggcc agtggcggct gcactctgtt ccctgtggag
15961 tgttaataaa gactgaataa attgaaataa atccctttca atgtcattaa gtgctataaa
16021 taatcatgaa ccaatgttcg atggctgatg agaaatgcaa gaaaaaattt ttaatcagta
16081 ggattcataa gttgacaatc tgggccaagt taaaaaaaat aaaaatataaa agacttttaa
16141 aaagatctta tcgtttgtta ccagtaagac tgaattccag aagcaagcta ctccctcatt
16201 tgtgggcccc tgttatcact ggctgcttag ggttgccaag ccctgaattc atttgtcaac
16261 taagagattt ttggccaaga ttaagatttc ccatgcctcc atatttccat ctgagaaatg
16321 gagattatac tgtcttcccc ctcagaatgg atgataatgt ggtctctctt ctgttcgcat
16381 agtcatagaa ctgaaataaa acaacttaag agaattcctt tgagcttctc agaagtgctg
16441 cagggctggg ggatgcctcc caggagccgc agtcaggtgc tgatctgaag tctttggtgg
16501 gctgacttta gcctgacctg aaatagtata gctgctgcca cctggctccc ttagcgtcag
16561 tcagacggtg cagctggttc ctaggggtga gggctgagcc agcagggtcc gtgcccagga
16621 gggatgcatg ggtggccaca gcccagcctg cactgatctt gtctgtcccc ttctttggaa
16681 ggaaggagcc ccaaaccagg gtgcaagaca gtgggtgggg gtgccttgag catgacctca
16741 agtgatttcc agcccctgcc agtgctgact tctctgggga agggctggga cttccttctg
16801 ggctcaagtc acgacccttg gatggaattt cctgggagct tttctgtttt ttctggagtt
16861 ttcagttttt tcctaaccag acagggactt ggtacagaat ctcatattct aattatgcct
16921 aggagcagcc tctccccacc actcacagtg tttagcatgt gacaggaatc gattaaggca
16981 tgagtgatta aattaaagcc aggcattgac ttggatggtg taatattctg acatctgttt
17041 ggtgtcaaag gcacggggca ggcgcgttaa ttgaactgct tgcacctggc atttgaattg
17101 agccagagcg gggctaaagt cagtttgcct tcaccctgta aatggagggt ttctccggag
17161 cgtggatggt gggaggtatt tcagggtgta tgcataaccc ccaccctgac aatggcccat
17221 ctcttctcca gcgtggccag gtttgagtgc cagtcctggg tgtccagtgg ccccatagcc
17281 ttgcgtttta gtaaaatgct gcccccatta ccacctggtc tgtgcacttc ggtcactgga
17341 atttgccatc ttccagtccc gaatgtggca agccatggag ccttaagctc ttctccctcc
17401 acatcctgga acagacccgc cagtttcttc caggcattgc ctcagtttgc ccctctgttt
17461 ccagtcacac tctcaccagc gataaaatga ttttagacct tatcatctca ccctcggatc
17521 cttatggaaa caataatgag ttgttccctg tttcaattcc aaaattcata tccaatccgt
17581 tttgcatgcc attgccaaat tcctcccaga gcaaccccgt cacctgccct ggccctctcc
17641 aagtgtggtc ctgccatggg catcgcctgc taagccaagc tggcctcgag ctgcctgccc
17701 gggtccccac accttggctc acctccctgc ccagtcccgc ctcctgccag cctgccctgt
17761 ggctccttca tagatgccgt gctctttctg ccccttgctc acccatggca gccttgcccc
17821 tctctccctg ccccaccccc tatttaaatt gacctgacct tcctcagtgt ccatcttccc
17881 cgaagctttc cccagccttg gcactcaagg tccagaggct acgcgtttcc tctcacctgt
17941 ggcagcgccg tgctccccag tgcctcacag tttccttctt gcccccgctt cctgtgtagg
18001 actcatctgc ccacaggttg cacgtcctgt gagggcaagg actgtgtctt atgtgacttt
18061 ccttctccag tcacagagct gggcacatag atagctcaaa accctcttta ttaacacagt
18121 tggatgttga gaaatcaaac aggccaatgt caaatgagct ctccttattt aaatcaagtc
18181 agttctccac ctcctagcac tcagttccag tactctatat acatggaaat aataaaaaac
18241 acatttcctt tgaaacattc tataatcgtt cctttgccct acttcagacc aacttaacgc
18301 actccccatt ggtccaaatg agttttgcta tacgaagatg ctgataataa tagcagcagt
18361 ggattattct gctaaaacca ttgcctcgtt aatcctcagt cccgaggtgg ggattattat
18421 cctcattttg cagagaagca aactgagact cagagatttc acagctgggg agggagccag
18481 ctcatccctc tgtccaggcc caagctctct cccgcttgcc ttcctgcctc tgcaacctca
18541 gagcatcccc catctggttc tactgcctgt gctagtcgtg caggagccaa aagacacgtc
```

Figure 1A (cont.)


```
18601 tttagtgcta aggactggag aagccatgcc ctccagcctc tgtgaatggg tcatatgtaa
18661 catgagcctg gagaaattat ttgaaaccaa aggcaagcct ctaaaccagg ctgctgcttc
18721 atggcgccgg tgacggcaga accaaattta gtgctgtggg caggtccaca cttatcaaat
18781 agagaagctc atttttcttc cggctcacat caagcatgaa aaatgttcac acatacccccc
18841 cacacacaca tgctttccgg aggggtccat gtggctagag gctggaagat gtggatgaga
18901 ggagcctggc aggtaagccc agggaagatg acattcagct tcccagacag catctacagg
18961 gagaaattta attaaaagtg gggcggtttc cctgagcaag gcagacaaag tcagccctct
19021 actgttaaga aaaagggtca cagtgagagg ggaggtgagg agactgagtc tgtattttct
19081 agtctgttgg gctacactac ctgatccccc ttcctcaaaa atccacttta ctttccccat
19141 gtctacacca atgtggttca cactctggga ccaggaaaag ggggagtgat ggggaacaga
19201 gaagggagga gctcacacag ctgaggctgg ggttatgcat atcgaattac ttagaatttg
19261 caacctcaca gggtactttc atggcgttga aatacacttc ccacagccac cctccctcta
19321 actaaaagca agagtcattt ctcagttctg gtcttgcctc ccacgttctc ctccacattt
19381 aagaaaatcc accagctaca aagtgaagat accatatgtg atatcccacc ctagtttctg
19441 ttttatcagg gtttggagca ggtggagcag gcagagggat catttcagcc tataaattgt
19501 attaagggtg agtactgagt cattcttcaa gaaaagtttt agaagcatcc aaaactgaag
19561 ggtggagcca cctggagaca gtatcatcag tcctggcccc gagcatggcc tgcataggcc
19621 cccatggatc ccagcgggag ctgcagagtg cgggcacctt ggcacacagc cctgagtgca
19681 aaattaggag ctgggcagag ggcatctctc tgtcgccatt gggcagccca gggcacactg
19741 gtcatagcct tagaccacga acaccctgtg cccgggggac agatgcaacc agtgtgccct
19801 gggctgccca atggcaacag agagatcgac acctggaccc catgtcacgg ggactccact
19861 actaaggctc ctaagactgc caccttccag tgggataagc cctgcctcct actgggccca
19921 caatgtgcag agaacacttg ggactacctg gctttctgga tacacaaata ttgatccaat
19981 ctggactaat tagaaggtca gtcccaataa caaatcgaag tcagctgggc gtgatggctc
20041 actcctataa tcccagcact ttgggaggct gaggtgggca gatcatttga agccagaagt
20101 tcaagaccag cctgggcaac atagcaaaac cctgtctcta ctaaaaatac aaataattag
20161 gctgggtgtg gtggctcatg cctgtaatcc caacagtttg ggaggctgag gcaggtggtc
20221 acctgaggtc aggagtttga gaccagcctg gccaacaggg tgaaaccccg tgtctactaa
20281 aaacataaaa attagccaag catgatggca tgtgcctata atcctggcta ctagggaggc
20341 tgagacagga gagaatcgct tgaatccagg aggtggttgc agtgagctga gatggtgcca
20401 ctgcactcca gcctggttga cagagcaaga ctctgtctca aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa
20461 aaaagccatg cctggtggag cactacgtgt aatctcagct atttgggagg ctgaggcacg
20521 agaatcactt gaacctggga ggcagtggtt gcagtgagct gagatcgcgc cactgcactc
20581 cagcctgggc gacagagtga gtgagactcc atttcaaaaa aataataaat ctgagtcact
20641 ttaatattgt tatttggatg tcaacctcta ggtgtttgag acaggagagt gatatggggg
20701 cactggaaac acacaggcac ggggtgtcct cacacttggg tagcccacac gatgtgattt
20761 cagggtgctg ggaggtcccc ccactcccca aattactaac aagtggatag tactttacag
20821 tttatatgat ctcatttgat tcttaacatg agcctgtgag tgaaaaattc cttcccctct
20881 tctacagatt aggacgttga gattcaggga ggttcagagg gattcaggga agtcaagtgg
20941 cacctggagt cccgtggcta atttgaggcc ggtaggggat tcgaacccag gatttgtgct
21001 tcttatgcct gggcttctgc tccctggggc atggtcttcc ccctagcttt cccattcact
21061 gctttagcct aggggtccta ccctttatta aactgccagt gcctcactgc ttttctcccc
21121 caaagacaaa aaaaaagtgt ttttgctttt gttttgtttt tcatgggcag agacctggaa
21181 tttcagcttg agaatttgtg ccatatgata aataaatcaa cagatggctt tttccttaaa
21241 aaaaaaaaaa aaaaaaacta agatgtattt gcagtgaggc ataatttgta ccaaaaagtg
21301 ctcaccacac tgtagtcatg ggggcaggag gcagccgcgg gtgaagggag aaatcttgga
21361 gtccaggcag cccccttctg ggctgaactg gggagctggg ggtgctgcca gccctgccag
21421 gttctcctag gaggcggcag ctcatatggc tgtgggagga ggcagaggga gcctcatatg
21481 cacccacatt tccagggatc tagaagacag aaggaggaaa accaccatca tgttaaagca
21541 gacagttagg taacacatcc tgtaatacaa gttatttttt ccacatctaa aggctaaaaa
21601 tagttgttag aatttaaaga taattggtaa atgagtttct atccttctag tttcacatca
21661 aatggaatca tgctgccttc acatcactag tgcccgttat ttgtgtttaa tttccacaat
```

Tau Antisense Oligomers and Uses Thereof

Figure 1A (cont.)


```
21721 gttgtctaat tccactcttt gggcttcccc agggatccag cctccctcac tcgcccatcg
21781 cagggagatg ctttattcat ctttgtgtct tctgtgccgg gcatagcgca tggcacagaa
21841 taagcactca gtaattgatt cacgagtgaa taaatggatg agtgggtgag ttcaatattg
21901 actacaaaaa ccctaaggcc acactggtga gtggctgcgc ctgtagtccc agctgctggg
21961 gaatctgagg caggaggatc tcttgagccc aggagtttga aactagcctg ggcgatatag
22021 cgagaacctg tctcaaatga caaaaacagg gccaggtgca gtggctcacg cctggaatcc
22081 cagcacttta ggaggccaag atgggaggat cacttgaggc caggagtccg agaccagcct
22141 gggcaacata gggagaccct gtctctacaa aaaatttttt aaaaattagc tgggcatggc
22201 ggtgtgcgct tgtagtccca gctactcagg aggctgaggc aggaggatca cttgagccca
22261 ggaaattgag gctgcagcga gccatgatgg caccactgca ctgcagcctg ggcgtcagaa
22321 cgagacctgc tctcaaaaaa acaaacaaac aacaaaaaaa aaggctttct taaagagact
22381 tgagaacaga aaggggaaca gatacataac ttatatattt atttgttcat ctttccacct
22441 tcctggaggg tggaggggaa caggtctgta tttggagttt tgaatgctaa aagtgggaat
22501 acatgtactg tttgccatga tctgttcaaa agttaagcca aatgccttag attctcctga
22561 aaactggaat gccactgtaa actataagcc ccacttcaaa gataaaagat cttgatgaac
22621 agggctgggt ctgtggactg ggcctctccc caccacacaa ggaagggtgg tgccagttga
22681 aggaaaatca cttaaatcct tgctgtctcc taataaggtg tggtcccagg tagggctgtc
22741 agaattagca aattaaaaca cagggcatct gtgaaaatta gaatttcaga taacaacaaa
22801 taattggcat aggctgcata atgtccctca aagatatcag gtcctaatct ccagaacctg
22861 taaatgtgat cttatttgga aaaggggtct ttgtagatgt ggttaaatta aggattttga
22921 gatgggggga ttatcctgta ttatctaggt aggtcctaaa tgcagtcaca ctcatccttg
22981 taagaggaag gaagagagag atggaaaaca cagaagagaa gacaatgtgg tgatggaggc
23041 agagattgga gtgaggtggc cacaagccaa ggactgctgg cagctaccag cagccagaaa
23101 agtccaggaa ccaattctct cttggagctc cagagggagt gtggccctgc tgacacctta
23161 gcttcaacct agtgatcctg attttggact ttggccttca gaagtgtgag ggaatgaata
23221 tctgttgttt taagccacca agtttatggt catttcctac agcagccaca ggaatcaaaa
23281 acagtaagta tgtcccatgc aatgtttgtg acacacacca aaaatattac ttgttgttca
23341 cctgaaattc aaatttaact gggtctcctg tattttattt ggccaaccta gttcccaggc
23401 ccaaagaaag aggcttttga aatttgcaag aaagctggtt ggagctgtca gaaagtggac
23461 tttgtaaaca cagtaccacc gaaccaattt gaactgtact acctctagac aaaagagagg
23521 gcagtcagac agttgttcgt gatttcttct ttcaacagtc atttgagcac ttactacaaa
23581 acagaagcta tgtgtaaggg tggaggcgtt agctgttaat caggacctcc aggctaagtt
23641 tctgtattag tccgttttca cgctgctgat aaagacatac ccgagactgg ggaatttaca
23701 aaagaaagag gtttaattgg acttacagtt ccaagtggct ggggaagcct cacaatcatg
23761 gcagaaggca aggaggagca agccacatct tacatggatg gcagcagaca gacagggaga
23821 gagagcttgt gcaggggaac tcctcttttt aaaaccatca gatctcgtta gacttattca
23881 ctatcaagag aacagcacag aaaagacctg cccccatgat tcagttactt cccaccagat
23941 ccctcccaca acatgtggga attcaagatg agatttgtta ccatatcagt taccaaccct
24001 tccagataaa tcacgtgaaa tatcgccatt aacagagtga gctcaggtgg ttcttcagtg
24061 catttctgat acctgaacct tccctgggaa tttcacagac catcaggctc tccacccttt
24121 gatagcagga tagcagggcc caggttctgc aggaggagat gttaccacag gcctgaaagg
24181 gagggagggg cagatgctac aggaagatgc tggctctgga ttcgctggag gagctttcaa
24241 gggaagtaga tacacactgt ctccatcatt tcatgtccat cacactctaa aatgctttgg
24301 acaagaagca aatgttaaag acaaatgtgg cccattttcc tgtacaaaga gggctgctcc
24361 catgccaggc tattggcact ggtgggcatg aggcttctct gctgccctgg ccgggggggtt
24421 ctctcactca ccattggctc tctgacacct ggagagacca ccacccttgg gctttcatga
24481 tgctcacaga atccacactg ttggagcttt aaggagcctg gatcaactgg aacaggcagg
24541 gagtactagg acagcccagc attgccccaa aatatccagg cctgataaaa gagaaaaaca
24601 ggtagctcac aggaaaagga taaaaaaagg aggagggatt taacatgaaa aggtgcttga
24661 tctccctcat aataaaaaga ctgctgattc catccaggca agtgacagaa aaaaaaaatt
24721 taatttaaaa agactgctga taaaaccaca gcgagacact gctgctcagg gatctgaggg
24781 tgtgggcagc caggctgcca cgcatcatgg gtcggagagg aagaccacac ccctggagca
```

Tau Antisense Oligomers and Uses Thereof

Figure 1A (cont.)


```
24841 gagggcggct gatctgtcag atgccctttg acagcacctc agcttccaag aattaaccct
24901 ttctatgtga gcagaggcat ccatgggggg acacactggt gaatcatctg ttatgtagaa
24961 gtctggaaaa catcaggatg gaactggtga aataagtgtg gcctctgacg gaatggagcg
25021 gtccgtctgc actgctgcgg gtgcccctca gatcctgtgg gtcagtgaga aaagcagtga
25081 ggaacaaggc aggtactgtg tactgtcctc tgcgtgcaag gaaggccagc gcatgcaaca
25141 gagtccacac agacatagcc taactctgga aggaagaatg agaatgcagt ttcagtggtg
25201 gcctctggtg gggagaaact gggtgaaggg agatgtcatt tccatttctc tactattaat
25261 tttgtattac catgcttaaa tgttactttt tacctttttt tttttttttg agacagggtc
25321 tctctctgtt gcccaggcag gagtgcagtg gtacaatcat ggttcactgc agcctgaacc
25381 tcccaggctc aagcaatcct cccacctcag cctcctgagt agctgggact ataggcacgc
25441 ataccaccgt gcccagctat tttttttaat caagatggag tttttctatg ttgcccaggc
25501 tggtctcaag ctcctggact caagcaatcc tcctgcctca gcctcccaaa gggctgagat
25561 taaaacgtga gtcaccctgc ccagccaatt gctttttaaa aaagattaaa tgcatgtata
25621 cgctcaggca tcagcacact tggaaaggat gaaaatatcc ggaagaaggg ttcttttaaa
25681 aggctcctca agtgatgctg gcaggcatga cgaatgtccc tggtcacaaa agctctgatc
25741 tggcctaacc ctgtcatgtt agagactgga gtgcgtgtgt gtgcgcgcaa agtgtggggg
25801 gatgggggtg agtgtgtgtg gtgtgtaagc atgagtgtgt atgtgtgtgg tgtgggggtg
25861 tgtgctgtgt gagcgtgtgt gagtctgtgt gtgtagtgtg tgtgtgaagt atgtggtgtg
25921 tatgtgtgac gtgaggtgtg tgtggtgtgt gagttgtgta tggtgtgtgc atgagcatgt
25981 gtgtgggcat gtgatgtgtg tgtggtgtgt aagcatgtgt gagtgtgtat gtttgagcat
26041 gtgtggtgtg ttgtgatatg tgtgtggtgt gtgagcatgt gtgtgtgatg tgtctgtgtg
26101 tggtgtgtgt gagcatgtgt gttgtgtgtg tggtgcatgt gtgtggcgtg tgagcgtgtg
26161 tgtgcattgt gtctgtgagc atgtgtgagt gtgtgtgtgt tcagcatata taaggcatgt
26221 aactgaacac agcactttag agggctctcc tggagtcaga gggggtgggt aggaggagaa
26281 gggaggtggg ctagtgtgct gaagtatcta ctccttgtca tagtctgtga caacccagac
26341 tagcccatga gccaccctgt tccctgcatt tccaatgaga cctcggtgga catgttccct
26401 gaggtgaggc tgactgatgt catttgacga tcttgatgcc aaatcctttt atatcaaaaa
26461 caaccagaac actctctttt ctcttagtgc tttcacccag atgaccacat ttcatcctcc
26521 cagccactct gggccaggtg gcactgctgg tttgaaaggg aggtctcccc tggagtaact
26581 tccgtgggcg gattcacacc ctgcccacag tcctgtccca gtcagcccac catggtggtc
26641 tccggttcct ccagaattcc cgcttttcag ctcatcccca cattcccgga gggactgaga
26701 gcgcagcccc agggccctgc tctttggggg ccgtctctac acccagagaa gcagcaaggc
26761 attcctaggt ttctctttca gatgcagaac ttcagtgttc agagatgttc ccactggtcc
26821 tgagagggct cagttcagct ttaatgactg cgctgttgcg tgtgctctgc agagggcggg
26881 tggcccagcg tggctgactg cagttttcct gacgtggagc ccgagcctgc cccgctgttt
26941 attaattaag gatcactctg cttgcagaac cctgaactcc ccagaactgt gaggtgggag
27001 aaccccgaga ggccacctgg ccccacttcc cacctgctgc ccaaaccccc tctctgcctt
27061 cctgacagtc accccaactc ccagtgatcc ccatcaacca tctgacaagg ggactgagag
27121 ggaagagaaa ggaggggccc aaagaggaag gtaaaactgt cgggaacagc ccccaaatgt
27181 gtgacagcct tcagtggagt tgcccacttt ccctttctc ctccctgcag gacctccctt
27241 ctccccagtc ctccccaact tctgaggtta cattgagaaa agtctgcaga gaggtgccag
27301 catcacaagg tgttaaggac cacgagtttg gcattttaac agatgccaga gccacttgag
27361 aaatgtggta actaagccca gagaggtaca gttaacctcc ccagagtcac acagcaggtt
27421 catggcaaag ctggactagc acaggtgtcc ttcccctgca gatccccttc tgtgccccac
27481 atcacctccc tccagtgtct gggccacctg gagatgggcc ctcagactca cccggccaga
27541 ggtgccatct catgggagag gtctggccag gaagcatcga tatttgagat cccaagaaat
27601 gaagacttgg cctgtcagat gacagacttc ggtcatggga acacgtgatc tgttttacac
27661 atgcgtcccc tcagcagcag ctttccagaa cattcccact ttcttctgta gtgagaagaa
27721 ctctttccct gcagcctcct gcccaactcc tccttcagtg tctttgcttc agtgtctttg
27781 ataaaccatt ctgctttgca gagtgcgagc tctgccttgc agggttcgca tctgcctgtg
27841 ctgagtaacc aacgctaagg tcgagtggtc ggtcacctct cataagagct agggttgtct
27901 catgctgatg actaggactt gccctcaagg agaaaaataa atcaaaacaa aagcaaaaac
```

Tau Antisense Oligomers and Uses Thereof

Figure 1A (cont.)


```
27961 agcaaacatg catctcttaa agaaggctct gagtccaggt aaatttcctt ccactgaagc
28021 agccaggctg aattcgaatt atctttgccc ctgcttaaaa actaatgcaa attttcctag
28081 agaatatcca ctaattcctg gagggggcat gggcattcct gatgcccatg agaggaccat
28141 ttgctcttcc ctcagtatgc taaataacag aagcgacatt tgttgctgga aagtatcagt
28201 gaagttaata aggtttttct tgcccagggt gagggaacag ttcccaatga caaatgctgt
28261 atgggaaggg gctgtagaac tgccagcccc tttggtccat ccgtaaagtg aactctgtgg
28321 atcctggagg attccagcgt ctttttttt ttttcttttt ttttaagaca gagccttgct
28381 gtcacccagg ctggagtgca gtggcacgat ctcagttcac tgcaacctcc gcctcccggg
28441 ttcaagcgat tctcatgtct cggcctcccg agcagcaaga ctacaggtgc gcaccaccat
28501 gcccgactaa tttttgtatt attagtagag acggggggttt cactctgttg gccaggctgg
28561 tctcaaactc ctgacctcag gtgatccacc cgcctcagcc tcccaaagtg ctgggattac
28621 aggcatgagc caccatgccc agccagcatc tttcattttt ctgtctgctt tggccctttc
28681 ctctctcact gtcttccttt tccatttcca aagtcagtcc atctcactat tagcacaaaa
28741 actgctagag cgcttgtcat tggtcatctc tccctgcacc tggctggtct gttcttggcc
28801 actgaagcgt ttcccccagc tgttgcttta atcattttat tgttattatg ccttacttaa
28861 gaaatggata tgagatgcat ttacctgtct cttcctgcca ctctgcagag ccagtaagat
28921 gtggtggaaa gggcccaggc tttggaggag ggctggctgg ggttggatct tggctgcccc
28981 ctactagctg tgtgaccttg ggtaagtagc tggacctctc tgagcctggt tcggaatcat
29041 agcacctctc tttcagggct gctgtaagga atagcagtgg tgtgtataaa gcagagcgca
29101 cagccagcaa ctggccccta gccacactgc tgagcaccta ctgtgataag ctgccattgt
29161 ggtgtgtgaa gcaaagggga aacatgcctg ctgtagtgag cttcctgtag ggcaggttgt
29221 agaaccagag gtgggttcca aggttacaaa gggactctta gtgtattagt ctgttctcac
29281 attactataa agacctacct gagactggat catttataaa gaaaagaggt ttaattggct
29341 cacattggct gggtgcggtg gctcacgcct gtaatcccag cattttggga ggccaaggcc
29401 ggcggatcac ttgaggtcag gaatttgaga ccagcctggc caacatggtg aaaccctgtc
29461 tcttctaaaa taaaatacaa aaattagctg gccatggtgg tgtgcgcctg gaatcccagc
29521 tactcaggag gctgaggtgg aagaattgct tgagcccggg aggtggaggt tgcagtgagc
29581 caagatcgcc ccactgcact ctagcctggg cagcagactg agactctgtc tcaataaaaa
29641 aaaaaaaaaa gaaaagaaaa agaattgcaa gaaataaatt attgtttatg agctatatgg
29701 tctgtggtac cttgttgtgg gactgggagt cttggcgtct ccctgaccct gcctgttgct
29761 gcagcaccgc tcagccctgc ctgctcccta cctgcctccc ctcggcctct cctgcctcca
29821 ccgggcccct ggtgcctcct ctagagacag tcctcctggg accgattgtg ttctcactta
29881 cacgaggcat ccaggactac agataaccag aggaaggggc gcccccccg cctgccctcc
29941 tccctggcat cctcacgctg cagaggtcag agcctcatcc cagcccctta cctgccccta
30001 ctctgtggag aaccgtggtc agttcgccag gccggatcca cgaacggcct tgtggaagat
30061 ggtgagctca cacccagagc tggctccgat gaccctgtct cctttacatg tttctacctt
30121 cccctcccta ccttccccca ctgctgggcg cagagtggag gcagatgagg tttaaagctc
30181 agaagggctt aaacgggttg gggcgcagtg gctcatgcct gtaatcccgg cactttggga
30241 ggccaaggca gaggatcact tgagcccagg agttcgagac caacctgagc aacatagtga
30301 gaccgcgtct ctacaaaaaa taaaataaat aaaattagct ttgcagggtg gcatgcacct
30361 gcagtccctg ctactcagaa ggctgaggtg ggaggatcgc ttgtgcccag gagtttgagg
30421 ctgcagtgag ctatgctggc accacagcac tccagcctga gtaacagaat gagatcctgt
30481 ctcaaaacaa acaaacaaac aaacaaaaga aggcttaaag ggggctccag gtgggcttgg
30541 cagcacaaag ctatgaagtt ctatcttaga cacaagttct gttactgggc ctttgcaggc
30601 tggcctgggt acctggctgc catagacagg gaaccttcca gatgagctgc aggcgtggag
30661 cacaggagcc agggtgctct tcctgggctc tgtccacagg cagaacgtac acagtctttg
30721 tacacgtccg gcggctctgg tgcctatttt tgtttgtgtt tttcttttgt ttgggggat
30781 ggatttggtt tcccccgagc cctctgtcct cctgtcacct ggctggtgct cggcaatgtt
30841 gaccagctgc ctggctggag ttggcagtgg ctaaggctgt gacagctaac atgttcctga
30901 gtcctctcat ttcttcacca taatgccctg ttgagtttgc agatactgtc tctgttttta
30961 tctcccgggg aaactgaggc tcagagtggc taggccacct tcccatggtc cctcagctca
31021 tgagggccac acagggcatt gcggtggcct tctcctcagc cttgaccctc cggccccagc
```

Tau Antisense Oligomers and Uses Thereof

Figure 1A (cont.)


```
31081 attgctgcct caaggggtct cctctgctga gccgtgcacc ttctgcctgg cagctccaac
31141 tctgtggctg tgttcagtgg ctcagcactg ccccttgacc ctccctggcc ttctgcggat
31201 gccagactgg agcactctga caaggtctgg ggtggttgta tgggtcctgt gacctctata
31261 cacctcccag tgcctgggaa tcctgcagat acaccctcct tagccgtccc taaccataga
31321 ggacatttct gaggtccccg agagagtggg gcacccctgc aggatccaac tgctgggccc
31381 aggaaggata gcagcagcat gaggggttcc attagccaca aactcacggc atggaacctt
31441 cacccacctc gcccctcatc tgctgtttag cacctggcac gccgtgtata cttactgatt
31501 attacatttt aatggcaaat tatagtggca aacgtatgca tctttgcaca attgttgtac
31561 agcatgatga acaagtcatt aatagtaaag aataaatgtg aaagtgagaa aaatctgact
31621 gccaaagttt ttactccttc cttccctccc cagactttta aatgaaagtt tagggataat
31681 cccttagttg tcctgctagt aggacttgca attaaaagaa ttgggccaag aacacttcta
31741 cgcttctcct tttaggtttg ggtgtaaatt cggggtattt ctcactgatg aaagcctggt
31801 gcagggcaga ccgtgggaag ctttcatttc cggaatggac catcaacatc ccttggagaa
31861 gaattctctt ctccagaccc agacctggtg tcctggcacc cattgggcaa gtgggtccta
31921 gaagacaaac ctggtcagag cctggaggct gcttagcatt ccccacgcac attagcagct
31981 cggagagctc aggaagccgc agcccctcct tgcctcacca gcctggatca ggacagcatc
32041 ccctggaaga cacacagggc ctggcctctg attacccagc ctggagggaa agctcaatcg
32101 agcatcatgt cacccggtgc ccccatgcag ggtggcactg gtgagacccc caagccaatg
32161 ataccacctc acaggagtgc aggcccattg tggccagatc atcttgactt ttcaagataa
32221 atcagaaatc gtatttccat gagatatccc tatttgcaag tgatggtgac taaattagaa
32281 gtttttgaat attgtaacat gttcgtaggc tgtttgtctg gtttaaactc tatctggagg
32341 aattcaagct agacttcagg aataacttct tgaggcaagg attttgagac cttagggaaa
32401 gaaggacgtc ttgggggtat tctgactgtt gtcctcctgg aagggaagaa cagagaacta
32461 gaagactgcc cttagcgaag ttcaaagcac ctaagcccgg gaccctcagc aagtgttctt
32521 gagtcacaga ttctccctga ggcgcctctt tctggctcca tagaatggct gattctgtaa
32581 ctcggtgagt ttgctttttt tttttcctcc atcacccagg ctggagtgca gtgaagctgg
32641 agtgccgtgg agcgatcact gcaacctctg tctcccaggt tcaagcaatt ctccttcctc
32701 agcctcccaa gtagctggga ttacaagcat gcagcaccac acctggctaa tttttgtgtt
32761 tttaatagag acggcccgaa gtgctaggat tacaggcatg agccaccgcg gccagccata
32821 actctgtgac tcttgttaca aaggccttat attttgctct ttgagggtgg ttttggtttg
32881 atgcctgttg gttgccatct tttaactagg gatgttttat caaaatgccc agccaaagtg
32941 tccaaacaaa ttatacctta aagtttgaaa atgtctggca cttctaattc aatgcctgtt
33001 gtgccaggca ctgggctgct gaggaactga gtcccgtccc tgcaggctag ctagagaaca
33061 cacacacaca cacacacaca cacacacaca gagtggtctt acaagtcagt tttatattct
33121 acctatatgc aataaaggta ttattatgtt gaggtgcctt gatataaaaa tttttcttaa
33181 aggagaggat gcctaaaaca ggcattacct gaaacctcct ctctccagca ttggttgtct
33241 tctgtcatga ctcagggttt tcactgagaa tgggatggaa atgtggtcta aagatagggc
33301 caatgttggg actggatccc ctctgggaag tcagaccagg ctagggcagg tccttgaagc
33361 catcaggaaa agcctctgga gccagaaaca aaacaaaaaa aaaatggtgt taactaaact
33421 cagtctcaaa tcctgaatag gactcaagtc aagcaaaata attaaaggag ttagcaaagg
33481 gcaagtcaga gagaccgagc aacaccaatg tcttccggga gccctgtggc gagtgacaga
33541 gcctggactc tggagtagaa ctcatcttgt gtcttcttct gccactcgtt agctgggtga
33601 ccttgagcca agcccctaa cctcttggac cctatgttct tatctctaag taggggctgg
33661 taatatcttc ccctttgagg aatgccctct aaggggtgtt gtgaagattc ggtaaggtgg
33721 caggggtagg actcctggcc agaaacaggc acataataaa tgctaagtct ctccttctct
33781 ccacctgctg gatgctgtag atactaagga tttcgatgtg aatgagacaa aacccctgcc
33841 ttccaggagc ctttgagaat cagagaacta gacccatttc cagaacaagg ggatgcaggg
33901 tctggataaa gttttgggga tcaatagagc agagggctcc cagaggatcc catagggttg
33961 actcctaact caagggcatg agacaacccc caggaagggc accctggaag gggtccggct
34021 gtccctgatt tacttgtggg cactggggga atgcccggag ccatccagcc ctcagggctc
34081 tgtgtgattc tgggttcctc ccataaaaga taatcagatt ctttcacgtt aatgtctttc
34141 tccacctcat tgcacatcat gcagctattc attgactcag caagtatcag ctttgcatgc
```

Figure 1A (cont.)


```
34201 gaccttggcc tacccacttt agcttttagt aatagctccc ttcttgaata atacaaccag
34261 tggggaaaca gaacctaact cttacctctg ggaggcttat ttgctttgag aacatatgtc
34321 ctgcagtttt gttcatatgg cagtgaagtt tcgtgcacac actctagagc caggcagcct
34381 gggttcaaag cgcagctctg ccaggtccta actgcatgaa tttgggcaag tcgctcaacc
34441 tctccatgcc tgagtttcct catctgtaag attggagcaa tggtaatacc tgctttttag
34501 ggttgagaag agaattaaat gaattaagat gggtaaagtg cttagagtgg agctttgcaa
34561 gtagtaagtg ctatgtaagt gttcgattta aaatgaaaga cccttaaata cattctttgt
34621 tcatttcaca agcccttcat ttcacaacct tacatttcac aaccaagctc tgtctcccct
34681 ggaatccagc cataactctg ctcacaagtg tgagacaggc cccagcagag ctgcacgaag
34741 aggagagaag gcagcccccc agactcccaa ccccctgtcc aagatggcaa aaccagaaca
34801 cagcctctgt accaccccag caggtattca gaatctgcaa tctccaaagc ccacttcaat
34861 tgtaaatgta gagccacgtg cgctttaagt cacctgtcac tctggaggct cttttgctca
34921 gttcctcacc attagcaggg atgacaggga gtgcaggagt gcggtcgact cccagatatt
34981 ggagagcgct gggctagctg cccattctcc cggcctccac tcctctttgc tgtccagcca
35041 tcacttgctc tttgaaggca aacaaaacag aaaacagtgc caaaagtatg ggaagaaagc
35101 cagcttctcc cctggggtgc ctgtgatgcc atgcccaccc tccctgacca cgcagcccct
35161 gtggaccctc agggccccaa gcccccattt ccatcacatg cgtacaccca tgtgtgtcca
35221 tagccgccca tctcagtcaa taaggctgct cctgcccact tggaatagtg gtgacaacca
35281 ggagtggctt atgggaacta tcccaatggc ctgacagcat gtccgctgca aaccgctgag
35341 gtaggacact gccctcatgt ctagctgatc agcaagaggc gcagttgctt tcttaggtaa
35401 cattgctgct gtgtcctggc cattgctggg gggtggcact taatctacac cagatttttc
35461 cctcctgtat cttccaagct gcttggatct tggtgctgaa ttaggttgga ctttgtcttg
35521 tggggaaggg aggactatag accctcaacg taagcaatgg tcagactatt ctaagaaaac
35581 tcgccgaatt aaagcatgag gtaaatttag ttctgacttc tgtccacccc actgccactg
35641 tccccttta tcccatgatc ccttgctttt cttttcctcc tctctcccta tctcttgtgt
35701 ttgacgcatg ataggaattc agaaatatat gtttgtggat ttgtttattc acgtagcaaa
35761 ccatttcttg agtgcctacc atgggccagg tagaatgggc ggccccgggc tgcagtggtt
35821 tcttcagccc ctctccaggg tttacactgt gcaagacggt ttgtgatggg tcctcccatc
35881 gaggaccaca ctcttctttc tctgtgcccc ttggtcctca gtctctgacc ccacttcaaa
35941 ggcagcattc actcagggaa gctcccatac aatgctagtc agagtaaaag tttggacaaa
36001 ttgccaggaa gcagcttgtc agtatgcata aacagccttt aaaatattac tactctttga
36061 cccagaattt cacttctagg aatctgtcct aaggaagtag tcacatgcaa aagatttatg
36121 taccaagatg ttcatcaaag tgttgtttta taacaggaag tctcagaagc tggataaata
36181 tccaacctct ggaaatggtt agatagaata gtatgtagcc attagaaaat tatgtctatg
36241 gggtttaaaa tgtcatggga aaacacttct gacataaaag agcatgagaa ctgtatattt
36301 agcataatct taactatgtt ttagaatgca caggaaaaaa atgtacaaac atattcatag
36361 tgatgtctct ggtggtagga ttatgatcag taagtacttc tgtctcttca tattttcctg
36421 tatttgataa tacatgcata tgttgttttt aaaataagaa aaattttaag tttaaaattg
36481 gagctgaaaa gtgtttttag gtcaggcgag gtggctcaca cctgtaatag caccactttg
36541 ggaggctgag gcagtcagat cacttgagcc caggagttcg agaccagcct ggccaacatg
36601 gtgaaacccc atctctacta aaaataaaaa aattagccat gtgtggtggc acacatctgt
36661 aatcccagct acttgggagg ctgaggcatg agaattgctt gaacccagga ggtggaggtt
36721 gcagtgagcc aagatcgtgc cactgcactc tagtctgggc aacagagtaa gactctatgt
36781 caaagaaaaa aaaaaaagaa aagccttttt aaacagtagc agacataact atataatcct
36841 tactaagctg tcggtcaaat ttttatttat atatttattt tattcattta ttatttttag
36901 acagggtctc actctgttgc ccaggctgga gtacagtggc gtgatcatgg ctctcttcaa
36961 acttgacctc ccgggctcaa gtgatcctcc catcttagcc tcccaagtag atgggaccac
37021 aggtgcatac caccacacct ggctaatttt ttttattttt tatttttaga gatggtgttt
37081 actatgttgc ccaggctagt ctcaaactcc tgggctcaag ctatcctccc acctcggcct
37141 cccgaagtgc tggggttacc agcatgagcc actgtaccca gccctcaaat ttttaaaaat
37201 ctataagaga cattattgga caattagaga aattcacata tggacttata atagtatcag
37261 agtgtgtggt gtgatggttc tggagggaat ggactttttc tttggagaca ggcttttcta
```

Figure 1A (cont.)


```
37321 tgcccaccct tttatcttgc taacttatca tcatccaggt tccagcagaa acattacttc
37381 ccccaggaaa tttcttaagg gtgcagtatc atgatgtctg cagcaaattc tcaaatagct
37441 caggaaaaaa gtacgtgtgt ggtatgagtg tgtgtatgta tgtgtgtata tatatacaca
37501 tatatacaca tatatataca tatatgtgta tatatataca tatatgtgta tatatataca
37561 cacacataca catatatata cacacacaca tacatacatg tatttttata taattatata
37621 tgcagagagt gcaaatgttg ccaagttaaa gattggtgag tctaggtgaa gggaatatgg
37681 tatttattgt attatttgtg caacttttct taagtttgaa aattttcaaa acaaaaaatt
37741 ggaggaagaa ggcatgccag tctaccccaa gccctccatt ggaatgctga aaatctaaac
37801 aatgtgattt ggcaatttca tttcttttct gttgtgggcc agtagtcctt agatgttggg
37861 gaagggggta gtcgctgagg tgtggttgac ttaggatgga agaagcagaa gtcaagactc
37921 ccagggtcaa agtggtttgc tctgctgacc caagtgtggg aggcccagag tcagcgtttc
37981 aggtgtgcta attcagcatg gttctattca cggccaaagt ccaccctggg cacctctctg
38041 gcagcaatct tgggtgactc tactaaggcc aggcctccat gaccctatgt ctggatccca
38101 tatctccacc tctcccactg tctcaggaac ggtgcttagc tttttctttt ccctctcctg
38161 tcttctttgc cagcatgtag aaagtttaaa taattcccct ctttacaaca aaacaaaaca
38221 taccccttc agtcaaccac cctagctctc ttctcctttt cccagccaga tttttttaaa
38281 agcatcctag gccaggcgcg gtgactcacg cctgtaattc cagcactttg ggaggccaag
38341 gtgggtggat cacaaggtca ggagatcgag accatcctgg ctaacatggt gaaaccccat
38401 ctctactaaa aatacaaaaa agtagccggg agtggtggca ggtgcctgta gtcccagcta
38461 ctcgggaggc tgaggcagga gaatggcgtg aacctggtag gcggaggttg cagtgagccg
38521 agatggcgcc actgcactcc agcctgggtg acagagtgag actccgtctc aggaaaaaaa
38581 aaaaaaaaaa aaaaaaaagc atcctcagca ctttggcaac tccatctcct cccaacatgt
38641 ccctgttact ggaatccagc caggactcag ccccgatctt tctactctaa ccagttgtct
38701 cagttaacaa ggacaggttt atgctgcagt gacaaacaag atcccaaatt cttgtggctt
38761 cacacatctg gcaccacctc atcttccagc cttaggagtc atcttttagt tccttgaaaa
38821 ctctttacag ttttctgttg gggccttgtc atatactatt cccctggaat gttctttcct
38881 atcccctccc tttcaccttg ctaacttgtg cccatccttc aggtctcagc agaaacatca
38941 cttccttggg gaagttttct ccaacaccca cactacacag gtgtcccatc tacactccta
39001 tgactttgtg gtacttgtct cacttcattt tccactgcct tccccacaag gcacctgcac
39061 aagggcaagg accgtaccac tgtacctatg tcactcattg ctgtggtcac ctgcactctg
39121 gctgcctacc ttaactacac attagaatca cctgaggagc ttttaaagcc acaatgcaag
39181 actccaccct aggccaattg gatccaaatc cctggggtag ggccagacat cagtggagtt
39241 atatatacat atatatattt tgtttgtttg tttgtttgtt ttttgagaca gagttttgct
39301 ctgtcaccca ggctggagtg cagtggcgcg atcttggctc actgcaagct ccgcctctcg
39361 ggttcacacc attctcctgc ctcagcctcc tgagtggctg gaactacaag tgctcgccac
39421 cacgcccagc taattttttt gtgtttttag tagagatggg gtttcaccgt gttagccagg
39481 atggtctcga tctcctgacc tcatgatctg cctgcctcat cagcctccca gagtgctggg
39541 attacaggca tgagccactg cacccggcca tcagtggata tatttttaaa gcactgcaga
39601 gaattctgtt gcatcagctt gagaaccact gatctgcctt gtgcttcaca tttaaaactt
39661 ttttttaatg aataaataaa ccccaaaaaa ttaatctccc taagcctccc tagaagatag
39721 gatggtaagg atattttcct aggtaaaaat atgttaattt catatttcat gaaatttcat
39781 gtttcatttc aatcaagctc tgtcatacac cttacatggg gcaagcccag tgcctgggca
39841 gggtgtaatt atactcatta cacaggcaag gaaaagtcac attaggtgat ggagcacaaa
39901 taggcagtta atggtttcag ggctagttag gatatgtttg tctttcaatt gcaagtaata
39961 gaagcccaaa gaaattggtt atttatataa tataattgat tggttcccaa atttgaaaaa
40021 ttcaggaata gacccagctt aggtacagct ggatccagtc actcaaacaa tgtcacaaag
40081 aaccctttga caggaatgta tcctgtgttg actctacttt gctctgagta gtctttcccc
40141 aggtgatgat aaaaatggtc atcatcgcca ggcttgtgtc ctgtttagta ggaatataca
40201 agaagagctc agtaaatgct ggccccacca ctaagcaaaa acaaaacttt tgttgttgtt
40261 attgttgttt taaataacag cttagacctt tcttctttcc ttgttattct ctttcatctg
40321 taatccagtt ttctacttct gaagtataga atgttctgat gatttattct tcattaccca
40381 caacttgcac atgtttattt aaaaatgcca ggattgcctg gccgttgtgt gctgttaacc
```

Figure 1A (cont.)


```
40441 tttgtttgct gttagtggat ccctgaagtt caggctccca ggggagcaga taatgggtat
40501 ccagttcctg caatatccac cctctggcaa gccaagttcc ttcctgggta aggttttgcc
40561 tacctgcatt cctagggaag tttctgggcc tgaccaccaa gccagctctg agaaggggtg
40621 cataagcccc accatgcttt ggctctgtcc ctatagaata ttttatgttg ttactgaaaa
40681 ctaaaggaag atgggtgcgg tggctcatgc ctgtaatccc agcactttgg gaggccaaga
40741 cagattgatc actcgatgcc aggagttcaa gaccagcctg gccaacatgg tgaaaccttg
40801 tctctacaaa aacaaaacaa aacaaaaatt agccgggtat ggtggcatgc acctgtggta
40861 ccagctactc aagaggctga ggcacaagaa tctcttgaac ctgggaggta gaggttgcag
40921 tgagccgaga tcgcactact gcattccagc ctgggtgaca gagcaagatt ctgtctccaa
40981 aaaaaaaaaa aaaaagaaaa ggaaagctaa aggagagaga ctaaaatgat atcaggttcc
41041 tggagaacaa acagacatga ttttgcttca tggcaggaca gccggaagaa gtgggattat
41101 atcctcacat tacaaataag aaaactgaga ctcagaatgg ttaagtcact tgtcccaggc
41161 cacacagcca gtaaattaca gaaacagaat ttgaacccaa atcttccagc tccaaagctt
41221 gtgttctttt cactacctcc tgcttaattt tttaatttct aagattagac ccttcatcta
41281 tccatgacac ctgcctgtca tcccctgaaa aaaggtgaac gccgttcaga aatttttcta
41341 gcctgagctc actcccagtt cacttatttt tgctttgtca tggctgccca gtccccactt
41401 gtagaccagg aataggtcat ggctgcgggg actacacgct gtcgctgctg caagggccgg
41461 cctctgtttc cggggctgag tgggggccag acctgccagg agcaccatct tctgtgggtc
41521 ctgcctggat gtcacatccc ggccccaaga agtcactgca aaccttcgta ttattgagct
41581 tcacatccta gaatttgctg tcactgtggc tgctgcatga agttgtcctg agagaaacgg
41641 gcattgtcat taacagggaa attgatggtc tgggggaaaa gtcatcctca ttctcttgca
41701 gatctatggg tgattgagac tggctgatgt tgaaggggtt tctcagccat cgtgtgccat
41761 gttatggaac agtggtgtag ccagccattt gacacccagc gctgaccttt gtttaacaac
41821 ctcacctata tatgacaaaa tgattgtcag aaataatcgt gtaatgaaat gactgtaata
41881 atggccagaa aagaaacgca gatagtaaaa tgtttctctt gttgaactct gtacatataa
41941 ttgcaccagg attttttca aataaaaagt aaatattata ctacaaaaaa gggaaaaagc
42001 acaagcattt attaaatagc tttctatatc tttctgagtt ttgatccttt gattgcagac
42061 tgatgtaata ttttatgtaa atcattgctt ggttactaag tgaactttaa gaaaagtgag
42121 acgtctgcag aagttgccca taatttagca gctactgtat tgtaccattg atgtacggct
42181 ttattttctt gattaattat ttaaacaata taattcacaa ttttaaaata ataaatttcc
42241 acttaaaatg gtatttaaac tcagcaaaat atatcatcta tgagtaaaat ttgtatttac
42301 caagcaaaaa tattacagtt tgtggttcac atgctgtctc actgttttaa attttaaata
42361 caaaaactcc aagtaggctg ggtgtggtgg ctcacacctg taatcccagt actttgggag
42421 gctgaggcag gcatatcgct tgagttcagg agttcaagat ttgcctgggc aacatagtga
42481 gatcctgtct ctactgaaaa caattagctg ggtgtggtgg cacatgcctg cggtcccagc
42541 tactcaggag gctgagatag gaggatcact tgaaccctgg gggacagagg ttgcagtgag
42601 gcaagattgc accactgcac tccagcctgg gtgacagatt gagaccctgt ctcaaaaaaa
42661 gaaaaaaaaa aaagaaacac aaaaactcca ggtggtcgca cagaatgaca ggactgaagt
42721 aacttagctc caatttctgt cttcataatc actgtcctac cattgtctgt gcttagaatc
42781 tacttgctta atgcaggaac atgtgttctc acagagatgg aaaatgcaaa tggcgccaga
42841 agcaagctgg aaattctgaa ccattaagaa tttactctct gccaggcacg gtggctcacg
42901 cctgtaatcc caggactttg ggaggctgag gcaggcagat catctgaggt caggagttca
42961 agaccagcct ggccaacatg gtgaaacttc atctctacaa aaatacaaaa attagccagg
43021 catgatggtg ggtgcctgta atcccagcta ctcgggaggc tgaggcagga gaatcgcttg
43081 cacctgagag gtggaggttg cagtgagccg agatctatct gcaccattgc acttcagcct
43141 gggagacaga gtaagactcc atctcaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaagaac ttactctcaa
43201 aataaatacg tgtggctgac tccacatatg gtagggccaa ctgtataact agaagttctc
43261 caaataactt ctgtggagaa aaaaaagttt attaaaggtt aactttttta aagtgctaac
43321 tagaacctta ctaacactga gatcgcacca attgtttata acttagacag ggccgggtgc
43381 agtggctcat gcctataatc ccaacacttt gggaggccga ggcaggtgga tcacttgatg
43441 tcaggagttc gagaccagcc taaccaacat gatgaaaccc catctctact aaaaatacaa
43501 aaattagcca ggcacggtgg tacacgcctg taatcccagc tactggggag ggtgaggcag
```

Figure 1A (cont.)


```
43561 gagaatctct tgaacccagg aggcggagat tgcagtgggc caagatcgca ccattgcact
43621 ctagccccag caacaagagt gaaactctgt ttcaaacaaa caaacaaaaa aaaaaacctc
43681 ttggaccagg aaaatatttt ttaagggagg agtattttat cactggcatt gtttaggatt
43741 gcaggcacat gatgctaatg aaaagcagac taactattag ttggttttat tactgttttt
43801 gaactctctc tctccctttt tttttttttt gagacagagt ctctctctct gtcacccagg
43861 ctggaatgca gtgactgcag tctcagctca ctacatcctc tgcctcctca gttcaagtga
43921 ttctcgtgcc tcagcctccc gagtagctgg gattacaggg caccacacca ggctaagttt
43981 ttgtattttt agtagaggca gggtttcacc atgttgccca ggctggtctc aaactcctgg
44041 cctcaagcga tctgcccatc ttgacctccc aaagtgttgg gattacaggc gtgagccacc
44101 gtgcctagcc ctgtttttga actctctaga gacagtccag ccccttatta cttgtcctga
44161 ggcagctgct cccttcacct ggcccccccgc attgtgttcc ggacccttgt cctggtggtg
44221 ctaaagaata tctctgtcga tcctttgggg actggggaaa ctgaggccca gtgccacgcg
44281 atgccatttg ttcagggaag attaggtcat ctgctaggtc cccagtcact tgaccttctt
44341 cccagacagg aagaagctgc tctgggtctc tcagtgctcc acgtgtcttt gcacattgaa
44401 atgttttctg attttttttt tttttttttt gctgttacat ttacttttaa aaaataacaa
44461 gcaataaaat gttacatttg agaaggttga aatgagaatt gatttgagtt aaattctagc
44521 agatttttct tagaagaatg atatcatcat ctccagctac ctgcaattga tctactctga
44581 attaagaaag agacttccat ttgttgttta tattttgcac tcttgatgtg tttctttaaa
44641 ttatggtcat gggccaggtg taggagctca cacctgtaat cccagcacct tgggactctg
44701 aggagggagg atcactggag gccaggagtt caagacctcg tctgtacagt aaattttaaa
44761 aattagccag gcatggtagc attcacctgt agtcttagct acttgggagg ctgagatggg
44821 aggattgctt gagccagaac tttgaggcta cagtgagtta ttttcacgcc actgccctct
44881 agcctggctg acagagcaag acctgcctca aaaaaataag taaaaaataa attaaatttc
44941 aatcattagc agtcattagg atatttaaat acagtatgtt gaatcaaagt tacgcatgtg
45001 tgtatttttt tttccagaga gttgtttatc atgtgggttt taatttaact ttaaaaaaat
45061 gttggctgga cagttgccca aatggtatca tcagccattt ggttgagaac gtatgtcctg
45121 cgggctcctc tgtcactgga gttttgctag ctgacagcca ctggctagtt agagactgca
45181 gtcagcacag atgcaggcgt ggacttgcgc acgtaaccat gtcaatgcaa agccatcact
45241 tcttaaaaat tctgaaccct gctgtctgag atggtggtgc agcggataga actctgctct
45301 aagaggcagt agctaattcc atgtcttctt tgcccttgac tagctgagtg actttgcaca
45361 tggggcttgc ctctctgttg ccttgtctgc aaagtggaat catcttttcc ttgctagaca
45421 gaaggtggac cctggaccta tggccttttt gagtttcccc cccgcttctt agaaggacct
45481 ctgatcctac tgagtttaat acccacgggt taataattgg gaaaagcaaa ggaagcgctt
45541 ctgtttaggt aattatatgc atgtttttgt ctttttctgg ctggaaagat atccaagcca
45601 ctgggaaggt ccgtggctac ccagggtagc cctctctggg gagggctgct atatccaaga
45661 gcccctcatg agaatttgaa aatcgaccat ggtagggcct gctgactttt gacagctaat
45721 ggtgtgctga gaattgtccc tccaaagatg cctttccatt ccctcgggag agtctgggca
45781 gcccctactg ggggctggga tgctggctct tccctcagcc tccaccccaa ctgctctctt
45841 ccctcctccc ctccccagcc ccctaatttc tctcacaagg ctttgttctg cagcaacctt
45901 tcctaatgca gtcctggcct cttcgcagct tcattacata accttccgtg gactcctggt
45961 ccaaggatca ccccagaaag ccagtcagag gtaggcacgc agctggggtc catttactta
46021 ccttccccac cccctcggaa ctcagaggtg gtgcaggaat ttggactcca agaattaaca
46081 gctccaccac catcaccaga gccaaaactc aggatgcatg tgcttcatct gctgcttatt
46141 tccagctgag agccagtggt gccatggttc cttagggagc cggtcccctg atgccggctc
46201 ctggccccaa atctctctga tccgggctct tccagaatgt cttgtctcca ccatcgcctt
46261 tgaccaatgg tgtccctttg cctggtaatg tccccttttgc ctgatgatgg ccctgtcact
46321 cctctcttta gcacagagga ggctgtttca tcccttcaag cctgccctcc cttcaagtct
46381 tagctcaagt tcaccttctc cgcagagcct tctccaatct tcttgactac gtctcctctc
46441 agctccagca acctctgtct ctggcactga ttccttactt agctaagaga atcacagaca
46501 cttggggctc aggacaatct gctttctctc ttcttaccca tggccttgga ctgtgtgtac
46561 ctctttgtct ccactcccaa acccaacccc cagagggcag agagcatgtt gtctgtccct
46621 ttgctcagca tgaagccatg cgtgtggtag atcggcagag ttccataact tgtgttgacc
```

Figure 1A (cont.)


```
46681 gaggggtcac tttgctctga aattacccct gtgtccttca gtatttgcac agatagcttc
46741 ctggccagac cgaatatatc caagggcatg gcccacctct gctcctgttt ccaggtccct
46801 ggtgggggtt agttcatgcc ttcctcataa tctgcccact ggcctggtcc tcaaggtctt
46861 cccaactgct cagccagagt tgagaaaatg ggtcgctcca tcctgtttgt gtcgttctct
46921 ccttcctggc ccactctcct gcccacaggt atccaggggc tgcctgtagc attagaggac
46981 atacatgcac atgcgtgggc atgggacact cacgtagcct ccaagcacag catcaataat
47041 gcattctgtg ctttatagca tggaaagctg ctctaaactt tattacacag tggacatgtc
47101 tgaagcagct cccaaatcca cccctgagtg tgttggaatt ggcaagccta tcacttggga
47161 gtctagtttt tttgttcgtt aataatagat gcttcctgtg gccccagctt ggcaattttg
47221 atttaaagtg atcttaactg aagagactaa tggacgggtc tgaatttgtg ccttttaagc
47281 acaaagtatt gctcttaatt aactggattc tatcctttga gcaggcagag gccttccccc
47341 aagggcgtca ttaacgatcc acatctggac atcttccaaa gccttcttct gtttcaggcc
47401 aaccgcaggt gtgttcctga acacccagga ggctatgaga gccacatatg cctcccaaat
47461 acacacagtg tgcatgccca gggacataga gcagtgtgca aagtcccatt ccatctctct
47521 ccacctggga gaggatggct cttctgtctg attcatggct caaagtggta aaggagctcc
47581 ccactccccg tcccacgcct actcagagtc tgcaaatatg tatgcgatat gagagctcgt
47641 cagttagctg tcttcagtgt ggcgcacatt tgaggagtct gactcccctc cagcacaggc
47701 caatgtgcac tgctctccta tctttgtacc cccactgttg cactgtgcag aggttggagc
47761 catagaagta ccagagctgt gaaaggagag gccccctctc acctctgccc tggtctccat
47821 ccccactttc tctaggaagc tagtaggtgc tgacagggga gagaagggag gggaggggtc
47881 cagaaacagt ggctcatgcc tgcaatccta gcactttggg aggctgaggc aggaggatca
47941 tttgaggtca ggagtttgag accagcctgg gcaatgtagc aagaccctat ctctacaaaa
48001 agaaaaaatg taattagctg ggtgtggtgg tgggcacctg tagtcctagc tacttgggag
48061 gatgaggtgg gaggattgct tgagcccaag agtttgaggt tacagtaagc tgtgattgca
48121 ccactgcact ccagcctggg caacagagct gagaccctat ctcaaaaaaa gaaaaaaaaa
48181 aagaaaggag agagagagaa agaaaagaaa agaaaaaaaa aaaagaaggg aagggaaagc
48241 ccagaagagt gtggggagag gaggcggccg tcattctggg gccctcagtg tgcacaacca
48301 gataacacat gctctgtggg cttttgtacc attttgcttg agcataaaga aaggaaggct
48361 gcccctaaat agaaagcact ctggaggcaa acaaatctga ctccaatcct ggccctgcca
48421 ctttcccagc tgaggactta gacaagcacc ctagcctctt ggacattctc agagccatct
48481 gctgcaagtg ggtgctgcca tacccacctt actgggcagg cttgggggac caagggtggt
48541 aaatggctca gtctttcatg atgcggccac acagcaggtg cgccatccag gtccatttct
48601 ttccttcctt tcccccaaat caagttgtca ttaaagtact agtccacatt aatgaaatca
48661 actgtattaa ttttctattt gctgctataa taaatcatca gaaatttagt ggcttaaacc
48721 aacacaaatg tattacctta cagttctgga ggccagaagc cctccatagg tgtcactggg
48781 ctgaaatcaa ggttttggca aggttgcggt cctttctgga gggtccaggg gagaatccat
48841 tttcttcctt tttccagctt ctaaaggttt catgcattcc ttggctcatg atcttctata
48901 gctatagtca gaaaaatttt ccatcaatca tcttcaaagc cagcaatggc aggatgagtc
48961 ctcacatcac cttgctctga caccagttct ctgcctccct cttccacatg tcaggaccct
49021 catgattact ttgggctcac tctgataatc tgggatgatc tctctatttt agagtcagct
49081 gactgggaac cttaattcca tctacaaccc caattcctct ttgccatgta cagtgacata
49141 ttcacaggtt ctggggatta ggacgagcct gtctctgaaa ggctacttta catgaaaatt
49201 catttttta attaagattt ttttttcctc ttgagacaag gtctcactct atggttcagg
49261 ctggagtgca gtggtatgat cacagctcac tgcagcctcg acgtctctgg gctcaggtga
49321 tcctcccacc tcagcttccc tagtagctgg aactacaggg gtgagccccc atgcccagct
49381 aattttttt tttttttttt tttgagacag agtctcactc agtcacccag gctggtgtgc
49441 agtggtgcaa tctcagctca cagcaacctc cgcctcctgg gttcaagtga ttcttgtgcc
49501 tcagcctccc aaggagctgg gactacaggt gtgcaccacc acgcccgact aatttttgta
49561 tttttagtaa agatggggtt tcaccatgtt ggccaggctg gtctcaaact cctgatctca
49621 agtgatccac caacctcagc ctctcaaagt gctgggatta caggtgtaag ccaacatgcc
49681 cggccccagc taatttttaa atattttttt tgtagagatg gggttttacc attttgtcta
49741 ggctggtctt gaactcctgg gctcaagcaa acctcccacc ttggtctccc aaagtgctgg
```

Figure 1A (cont.)


```
49801 gattacagca tgagccactg cactcggcct taagagaaga tttaataatt aatactttac
49861 aacaagatct ggaagaggtg ggatgagtaa ctaaatgagg atacaagtaa cccgggtcat
49921 atttgctaat acccttggtc acattgaact tgatatctta tcagattttc ctaatcagct
49981 cctttagcag cagtgttgca gcatcttatc tcattttgtt ttttgttttt ttgcctagca
50041 catgcctgta aatcactgga ttgaggtgtt tagatgtttg ttgtcctttg gatgcttctt
50101 ataaatccat atttcatggc tccctggaaa gtgctatgca aatgataagc tgcaaggatg
50161 gaaaggaaat tgcagtgctc ctgaattgta aatgggcttt tacgaggagg tttctaatta
50221 ctcgctcttt ctcttgaact gaggagttga agtgtaggtg gcagatccat aacagataat
50281 catgtgtgtg atgtgacttc agcctgagcg tcgaggacca agtcacagag caggaacagc
50341 cactctccag tgtccttggg gctacgtctg aggagaacct gggatttcat atatgacctg
50401 cactggctgg ggggctctct tgacgtaacg tgttccctct gagcatgtta cagattctga
50461 cattcttatg ttccttctgt ggagagacat gtacttagtg acctaactca ctttagcata
50521 tttttgctca tcgtttgtgt agcttaaagg aatcagataa ttacccccctc cccactactt
50581 tcggaagcac aaatgcaatg ccctagaatt gtactgggga ctcaaaaaga aaagagagta
50641 gtaaaatcta ttaaagggga caaagacagc ctatatacta caagctttct atttttatgg
50701 cagagaatgc cattttctaa gtaaacagag aactgcattt gacctgcaat atcaaatgca
50761 tggatttgat gctttggaaa gcaactgttt tctgcgttaa tctgggtgtc ttccgtgaaa
50821 tgtcctcctg cctttggctt aaacactagc tttgtctaca gccattccat cctgaacctg
50881 cccaatcttg tctgaatcct ggtttcacca ctgacaagct gtgtgtcctt gggcaagtta
50941 cttcacctgt ctgtgcttca gagtcctcat ctgtgagttg gggaatctgg acagaatcta
51001 ccccataggg cgtagtgagg atgtgttgaa ttatcccaag tggctacaca gagtaagcac
51061 tcaaatgatg tcatcgttgt catgattgct gttaccagag cctagagttc attctgatac
51121 tcgagtctgt ggcccatcca gcccaggtaa ggaatagttg gaggagttgg gcatgttcag
51181 cttgaagagg agacgacagg ggatatggga tagttgaatc tgtgaagggc cccctgggat
51241 gaagaactgg catgttctgt gtggctccag ggcactgagc aggacccatt tgccaaagtc
51301 tcagggacac agtttctagc tatagacaga aaaattttct gtcactcaga ggatgaaaat
51361 agaatgagcc cccttaagag gtaatgagct ccctgtcatt ggaaggattc cagaagagct
51421 aggtaaccac tttaggtgct atcaaggggc ttttttcttt aaagtccttt ccaaaagctt
51481 ctgagattgc ataaacaata ggaagccatc ttggtgcttt aacacaaact ctccccagtg
51541 atgagggttg agccaaagcc agattggcaa gcagagagga gacttgtgta caaggagttc
51601 ctcgagtcaa ttgctttttc cttgttctag ccagccagag ggctcctgtt ggaaaacagg
51661 agaccggaga ggctgaggcc tgaccaaacc agcttctgca ggccagctgg gaggccacaa
51721 ctcctaccta cgggaaaact gaagggcatc tctattttta gattagcaaa agaaaataaa
51781 tttaagtttg agtctccttt gcaactttta aaagacatct ttattgagat gatcattcac
51841 attctataaa attcccccac tttgagttac aattcagtgg ttttagtctt ccttgatgat
51901 tttgatggtc ttttcttaag gctcttggaa gacccagaag cctctcagac acaggtgggt
51961 gtggagggcg tagcacagag gcagacttct catttcctgg gtctcccctt taatgactct
52021 cagagacccc tccttccccc tgcccctggc ttctacccca ggggtgtaga gttttgccat
52081 tttccaagca gaacttcatt tcctcttctg tgtctacact ctttgtgctt ctttcttgcc
52141 agctttttct cctttgcccg cccttccttc cttccttccc tccctccctc cttccctcct
52201 tccctctttc cctccttccc cccttccacc cttcccccct tccccccttc cctccttcct
52261 tccttccctc cttccttcct tccttcctgc cttccttcct tcctgccttc cttccttcct
52321 gccttccttc cttccttcct tccttccttc cttccttcct ggtatgtgac taatttctgt
52381 ttcaggacat aaatgttgtc caggctgttc tttggtcttt ctgttggata atggacattt
52441 ggcattgaga gaggctgctt tttctgaaat catgttcttg gggcccagaa cctaggtgtg
52501 tgcttctgac tttgttttct tcctgatcca aattctgata tgtccattta aattgatcta
52561 gacccacagg gcactgtggg acagatcctc agtggaacat gactctgtaa cgagagcatt
52621 ttgttttgtc aaaatgagaa catattattg cctttcatct gattgtaaac ataatacatg
52681 tttataaaac agtataatga gacaaaaatg tagacactaa taagggaaaa tctccctaat
52741 tgtatttctc ttcacagaga aagcccctgt tgggcatata tactctagtt tgtttatttg
52801 tttgactaca catatatgta ttcttttctt atgtataaaa attctgaaca tgcacatttc
52861 tgcaactact gttttcactt gatgatgcat ggacctctct agagtgtacg tttcttcttc
```

Figure 1A (cont.)


```
52921 cttacaaagc agttggcttc gcccagggta caccaggaca cggttttggc tctgtcccca
52981 gggtgtcacg ggaccagggg atgatctcac agggtctgcc atctgccctg cctggccgga
53041 ggctgcatcg agagggccaa ggggcaccac gtgtcgtggg tactgtcaaa caagagcctt
53101 cagagccttc cacagtcttt cttttgcttc ccagcattgc ttccccgctg gtggactctg
53161 aatctagaac tagctccagg cgcctctcca aattcagacg ggagctgggg cactattata
53221 atgcaaatct aggcaaagcc ctcccaatac caggatccag aatggggtgg ggccctttgc
53281 cctgaaaagc tgtttagttt gaaaatacaa acaggagaca gaaaagtttg gctaaattaa
53341 tggataaagt tttaacgatg gtaaccatag tagggttcat cgacagccag cgatggttct
53401 gaacacttga catgtattaa ctcacctaat ccccacattt tacagacaat gcaaaggagg
53461 ctctgggagg ttgagtgact tgccccaaag tcgcacagct cctaagtgaa ggattcggag
53521 tggactccag gcagcctggt ctgactccct gcactgcgct gtgcttatct ctggccccaa
53581 tgccgccatg cagaagtgtc tgggggcact ttgtctctgt cagacagaat tcggagatgt
53641 gtatgcttgc cctggtatgg cacttctctt tttttgagac agaatctcac tctgtcaccc
53701 tggctggagt gcagtggcat gatctcagct cactgcaacc tccgcctccc aggttcaagc
53761 aattcttgtg cctcagcctc ccaagtagct gggattatag atgtgcacca tcgtgcctag
53821 ctaaattttt gtacttttag taaagatgtt gttttgctgt gttggccaag ctgatctcga
53881 acttttggcc tcaagtgatc tgcctacctc agcctcccaa agtgctggga ttacaggcat
53941 gagccaccat gcctggcagt gtggcacttc ttacgtgtgt tcagcggaca ctgtttatct
54001 tctgtccctc caagacggtg ctgagctcag gtcgttcatt actggcagac aactgctgat
54061 ttccaacaga attgccatcc tcttctcccc tgcgactttc agagtgtgac ctcagactca
54121 aaaattagaa gtgaaaacat cttaaaaact atcacctttt cttcctaatc ctcctctccc
54181 ctccctgtct tccttgttgt ccccatctaa tgaactatca tggcaaaaag agcccatttc
54241 tggtcatttt ctgtggcctt tcaaactccc acctacccca ctgctcctgg gtgcattacc
54301 cgaaagctga gacttcagtg cagaaagtgc caggccctct gtccccccag atcgccttcc
54361 ttgtcttccc tgtgcttgcc tgtcacattg tgtgggttcc agcgctggaa ggaatgagga
54421 acagattctc tggttctcct tttgaagttt accttcgctc caccacttct gagaccttcc
54481 cggaagttgc cccttgtttc tctcctctcc agggctgccc cagagctgcc tctcacctct
54541 tcctgctgtc accccaccac catcagggca gaagttggga caaagcctct cctactggct
54601 cctgcttttc tcccttaggt ccagcctcct cttctccatc ttcaggagtc tccttctcca
54661 ctcacacgtc atgacttcag cacctcgcat cagtccagaa tatgactgct tgttcaagtg
54721 ccacctttct catgcatttt tttctagtga caatcacagc caccctgtgg ggcaggagtg
54781 tcatcatccc catgtttcaa atgaagaatt gcagttcaga gagggcaagt gactggccca
54841 gcctcaacag ctagccagtg gaccccacca gggcttctga ctccagtccg ggttcccttt
54901 ccacccaaat ccatggaggg agctgagccg agaacaggtg tccttcagga agacgtgaag
54961 ccaaagcctc cacctccaaa ctcaggggcc cagggagtcc aggcacccat ccactcacaa
55021 ggctggatat ggtgcattcc aggagagggg ttgggggcga gtggcctctc tgtgtacccg
55081 tggggataga tgcgcaagtg gcatcgccac atcgtgagtc ctggcttcat gggtgagctc
55141 caggtccaac gagaagccaa gcagggggcc cttcaagctc agctttgggc ccgggtcggg
55201 gtacagggta gagcgggcct ccccagcccc tgccatgagg ccaaggcagt gcatcgttcg
55261 cagcgtacat tcagaaacca aagcctagga gctggttatc attccggttt acagctgatg
55321 gaagagcagg tgcttccgag aacccacagt gctctttggc cagtgaccca agggtgcctc
55381 tgagaggcct cgcagcaccc ggaggtgctg ctgaggcaac gccctgactg taagaaggac
55441 cattcatcct cagagagtgg ccgtgatgct gctgcgacag tcccaccatc cctcccgact
55501 ctcactccca acagacttcc cactgtaaag ctgaactctc cagcaaatca cctctcgcca
55561 gactctctcc tcactctctc tgggtccact agaggttcct cagcctctct ttgccttggt
55621 tttcccagct gtaaaatgga gcaaagaggg cctatgtacc cacaaaggtg tggttggagc
55681 gactcctcct acattagggc ctcgagtggg gcttcatgat tggttggtgg aggtctccaa
55741 acccacccag tgccaccgaa ggctgagact gcagatgcaa tgccacaggt gtccttcctc
55801 agcctgggca gctgaacatc atgtgtaaaa cggggataat aagataataa cagccccttg
55861 cacctatgtg gctgtgagga ttaaacaaga taaatgtgta acagtgcctg gctatagaaa
55921 tatttactct tgttattaag ggaagaatat gtgtggctaa aaagggatcg aagatgtaaa
55981 agccaatccc tccccctcta gcatatttaa gggtaatgtt gagttggttt gtggaccatt
```

Tau Antisense Oligomers and Uses Thereof

Figure 1A (cont.)


```
56041 tgctgcctgt tagagctgga aggtagggac cccctctcaa cagcgatgct acaaattata
56101 cccattggag gtcaaccaaa agacaaagct tattggctgg acatggtggc tcacacctgt
56161 aatcctagca ctttgggagg ccaaggcagg cggatcactt gagatcagga gttcgagacc
56221 agcctggcca acatggtgaa accccatccc tactaaaaat acaaaaatta gctgggcgtg
56281 gtggtgcaca cctgtaatcc cagctactca ggaggctgag gcaggagaat cactagaacc
56341 caggaggtga aggttgcagt gagccgagat cgcaccactg tactcaaacc gaggcaacag
56401 agggagacgc aatctcaaaa aaaagaaaaa aagacaaagc ttgttaatac cagcatattg
56461 ttaagggaat aaagtaggct gcagaacaac tggtgtaata tggtgccatg tagggaaaat
56521 tacatgtgtg cataggagag gggtctgcaa ggttgtgccc taagatgtta gagtggttcc
56581 tttgcttttc tcttttataa ttttgtattt gacttttaaa taaggaccat aaatcacttt
56641 tataaaatac attctctcca gcccctacta ctcctttaaa gaataagagt ggtttgccca
56701 agaaagacag tttttttgc tctggttttc ttgattctga catcagagga aactccttct
56761 catccacttg gggctctggg ttcaggggat tcatttcagg cagattaaag tggtgaccag
56821 gggcattcgt ggacacaggg agggacagga gcaccatcag tttgtctcac acaaccactg
56881 tcatcctcac tgaaggctgt tgcctgatca aaaacagtat tgggccaggc acggtggctc
56941 acacctgtaa taccaccact ttgggaggct gaggtgagtg gatcacttga ggtcaggagt
57001 tcgagatcaa cctggccaac atggtgaaac cttgtctcta ctaaaagttc aaaaattagc
57061 caggcgtggt gggtgcctgt agtcccagct acttgggagg ctgaggcagg agaattgctt
57121 gaacccgaga ggtagaggtt gcagtgagcc gagatggcac caccacactc cagcctgggc
57181 gaccgagggg gactctgtct taaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaatatat atatatatat
57241 atgtcaaaaa tggggtagtt tttagatcta tagtagttct aaaaacaaag gccatccaag
57301 catgacagat ttacaagcac tattggctat tccagtagtt acaatggagg agagaagctt
57361 ttagttaaaa caaacaaaca acacaacaaa cccagaaacc ttaggtcaaa accaaaattg
57421 tcctctcaga cacaatctgg gaattttctc atgacagtgg gcattagcca actgacatca
57481 gcagcaacca tccgtgtgca cacagtggca ccacctcctc ccaaaaagca gccttcatct
57541 atgccctcat acaatcgttg attattctct ttggattgag gcccggaatt atttaagttt
57601 cttcttgcca gcatgagtct ttcctttctg tatgctcctt atcttctctc tttaatttgg
57661 cagttctgct tgaaatctgg gtctttcatt agtagtagtt caatttggtt ccagaacatt
57721 ctgtggtgtg atgcaatgtg accagagctc acacttcaga gctcttcaag ggccagtctt
57781 actgagcacc tcccagtggc tgcctgtgtg ctgggcgcca cttgtggtgg gcaggagaga
57841 ggaggggaca caaaaggaga cacagctcct tcttagaagc tcaaagttgg ggaccagctg
57901 ccacagaaga gtatgtttag catctgagac accaagatcc agcgtcacaa gggtgtttat
57961 taagcctcct catctctttc tttttctttt tttttttttt tttcctcagg cagtcttact
58021 ctgtcaccca ggctggagtg cagtggcatg atctcggctc actgcatgca accaccacct
58081 cccgggttta agcaattctc ctgcctcagc ctccccagta gctgggatta caggtgccca
58141 ccaccacacc cagctaattt ttgtgttttt agtagagaca gggtttcacc atgttggtca
58201 ggctggtctc gaactcctga cctcagatga ttcacccacc tcggcctccc agtgtgctgg
58261 gattacaggt gtgagccacc gcgcctggcc ttgctgttga ttcatctata gtatgtttga
58321 cttgatgacc tccagttacc ttagacagag gttctcatct aagctccaac tttccatttc
58381 ctttgtcctc gtctttcccc ttaacccctc cacatttctc tcaaaatcac cccacttcta
58441 aaaaatactg tttatttttc ttttaaattt caaattatct atactcattg aaataaatca
58501 aaatagcatg gaataagcga aaaaaatgga tcccaccctt ccccactccc attccctagg
58561 gctaaccata gttaaccatt taatgactag gtttttttgt tgttgttatt ttttatttat
58621 ttattttgag acagagtctt actctgtcac ccaggctgga gtgcagtggt gtgatctcgg
58681 ctcactgcaa cctctgcctc ccaggttcaa gcattctcct gcctctgcct cctgagtagc
58741 tgggattaca ggtgcctgcc accacacctg gctaattttt gtacttttgg tagagacagg
58801 gtttctcaat gttagccagg ctggtctcga actcctggcc tcaagtgatc tgcccacctt
58861 ggccttccaa aatactggga ttaaggtatg agccaccgca cccagccctc ctgggctctt
58921 ttcctttagt tgcactcgct ccccgctcct ggagtagagg gatttccgag agactgtggg
58981 ctccagcctt cacctaggcc caggactagg atgcctgccc taacatttat ctttatacct
59041 taaagcaaaa cagctggacc ataagcattc aagaacaaac tgtgaataag gagaaagttc
59101 tcccaggaaa caagagcttt agttatgttg ggccagccct tatattcctt agctgttacc
```

Figure 1A (cont.)


```
59161 agtcactgct tgatttaatc tcggctatca cttggcctga caggtctgct gctggtgcca
59221 ggatgtctgg gttttgaagc ctggctccat tacatacttc ctgtgtgacc ttgggcaact
59281 tactcaacct gtctgttcct cagtttcccc agctgtatta tgtcagcata atagtttgtt
59341 gtgtgaatta aatgaggtaa taactggaaa tgcttcaaac atggttccta tcatgagaaa
59401 tcctgctttc cgcctaaatg tgctggaaaa ttcctggtgg tgcagaacag gagaccagag
59461 caaaggaaag acagggtgca gaagccaaaa attaccttgg agaacaaagc gcatgttaag
59521 gttatttttg gattctaggt ttatctctgc ttggtcttca gttacctaca agagatccat
59581 ttaggggatt tttgtttgtt tttaacgata gctttattga gatataattc atatgccata
59641 aaagtcactc ttttaaaatg tttccggtat attcacaagg ctgtgcagcc ttccctgtcc
59701 ttgattccag tctgagtttt taactgaagg gataaggagg accacgcttt ccccagacca
59761 gaaccgcggg ccagggggcg attccgctga gtcaccgcgg gcgcctggtg cgcggcggcg
59821 gagcccggga ccttccttgg ctgcccccta gcgagggccg cagcgcagcc tgagacaccc
59881 gccggggccg ctccacggcc gtcggattta gactggaagc tcggtccagg tccccagctt
59941 gatgcgcccg cggtgtagga gaccagcccg actcgagctt cccctgagcc cctggactct
60001 tgactccagc agggcctggg taatgaacgt cagctcccct ttcccaaagg ggttgctctg
60061 ttgggaaggc acccgtttga tacagtagca tagagatggg ttttagcatc aaaatatcag
60121 aattcaagcc ttgctctctg cttactagct gtgtgaccct aaaaaggttt ctgaacgtct
60181 ctgagcttca gtttcctcat cattccttct cacggggtgg ttgtgagcat tacagagatc
60241 ctctctgtga agcccctgtg agtggctcat cctgagggct gaaataaaca tgttattaat
60301 aatccaaaac tggcaaggga tgttgactgg tccccctccc ttgcccaagg agctttctag
60361 aacctgagtt atcattacca aactgtactg ccttgagtaa gaaagttaga aggaatggga
60421 aggatggtgg caggtggagg aaggcggatt ggtcatcacc tccttgcagc aagaaacagc
60481 cccagatcgt gggaaaccta cagacctgct agacagacta ggagcaaaag ctggggcttt
60541 aagaatcccc agggaggttc tcctgagaga gtagccagtt ggattttgta agcagagatt
60601 tgtttgggga ggaggtgaca acgtagggag cagaggggca aagctgtcgg gaatcctgcc
60661 ttgagggcag ggatgtgtgt tgggggggagt tgggtcactg gggctcggtg gccttgggca
60721 agtttctacc tctcaggtcc tttacccacc tagggtcgcc atcctgccca cctcacaggt
60781 tacagtgagc ctggatgcac tgtcatgggc aggtgcccag gaaaatggca gacatgttcc
60841 aaacagcacg cagcattccc cagtgatgcc cagggtcacc ttggaggtgg gcgagatgcc
60901 tggggtttct cgtccacccc acaacacctc aggggacagc caaagctgtc ccttcaggta
60961 agctgcacag aagatgtgaa ctctgctgca aagactctat tctttgggag caaaagggac
61021 ccagggtctc acctgcacat ccctgtccct gagggcctag gggttcttgg aggccccagc
61081 cttggcaaaa tgaggaagaa ggtgaaggtt gtctgggccc ctgccaggct ccttcctcgg
61141 ccacgcactc cccttcctgc acacacaccc ttctccctcc accccatctc cattgttgtc
61201 agaaaagtca caataaaaag gtccatattg tctagttccc atacttttaa tttttaaaat
61261 tttatttatt tatttattta tgtatttttt gagacagagt cttaacccag gctggagttc
61321 agtggcatga tctaggctca ctgcaacctc tccctcctgg gttcaagtga ttctcatgcc
61381 tcagcctccc gagtagctga gattacagat atgtgccact atgcccagct aatttttgta
61441 tttttagtag agacggggtt tcaccatgtt ggccaggctg gtctcgaact cctggcctca
61501 agtgatctgc ctgcctgagc ctccggaagt gctgggattt caggtgtgag ccaccgcact
61561 cggctccaca cttttcactt attaaaagac tgtggtgtcc atcaatggat gaatgaataa
61621 accaatgtgg actatccctc ccattaccca aggaatgaag cacggagccg tgccaagatc
61681 tggattcaca gtgaaagaag ccagtcacca aaagccacgt gctgtgtgac ttcccttata
61741 cgaaatatcc agaagagata catccatggt gacagaaagt agatgagcag ctggggactg
61801 gcgaagggga gaagggggag cagctgtcta tgaggtccag cctttcttct gggtttggtg
61861 agaatgtttt ggaactagat agaggtgata gttgtacaac attgtgaatg tactaaatgc
61921 cactgaatca ttcattttaa atcgttcttt acgttgcatg aattttaagt caatcaaaaa
61981 cagttgtttg aaaagagaaa agcctatggg tagcggcagc agtgattgga tttatgattc
62041 gattccatgg ctcatccctc ccctgcctca ccccctcgcc ctccgacgtc ttcttctttt
62101 actctgaact gttatctttg ttctcatctc tctctctctc tctcaaccct gcagacactt
62161 ttccctttct ttgtctgccc ccaccctcca gatttccgtg tctccagtgt ctccctacga
62221 ggcatgaatt gagactggga gggtgtgatt ctgaagaagg caccaacagt gactcagcta
```

Tau Antisense Oligomers and Uses Thereof

Figure 1A (cont.)


```
62281 gccccttccc ccaccccgcc ccccgggcct caatttagct aaaaaaccac agggacggac
62341 tcaggaggca ataccttttcc aagggtccct aaaaaatgtc ccattttagt gtccaggttt
62401 cactcaactt tagtgcctcc cctaaaatgt gttccttacc tcccacccca ctgcatctaa
62461 gtcactgcct gagaaaacag gattgaggaa aggagaaagg aagagagaga gagaggagga
62521 gagagagaga gagggaggaa ggctgatgga tttagaaaag aagaaaacaa gtggtctgag
62581 gaaaacagcc ttggtgtgtt tattttcctg tctgtgtatc gcttctcggc cttttggcta
62641 agatcaagtg tattttcctg tctgtgtgtc tcgcttagat tacagggatc tgtgggtgat
62701 gacacgtctg gtccaggctg cgtagtcacc tcaagggcat gcttattgat gtgtttttca
62761 attcactatc tttgcatggg agtcccaggc caagaggcac agctgcgcca tttgtctgtt
62821 ggtttagata tcctttatcc agttcttcca gagaaatcat cctgcccttc tggaggaggt
62881 gggcagcagg ggtcagagat gggagggaaa ggaaggagcc aggtccttgg ctaggatgcc
62941 agggtcccct gcctctcacc tggcctgggc tggaggcctc ctgctgtcct gtcactgatc
63001 actaccccgc cccagcctcc tgagttagaa gacacaggct aaagtagagt atttcttcat
63061 tgaaaaaccc atacaaaata aaggttcata aaaaataaaa atttagactg ggtgctgtgg
63121 ctcacacctg tgatcccagc actttgggag gccaaggcag gtggatcgct tgagccctgg
63181 ggttcatgac cagcctgggc aacatagtga aaccccatct ctacaaaaaa tacaaaaaat
63241 tagccaggca tggtggtgca tacctgtggt cccagcttct cagcctatgg acccacatag
63301 aatacaatgt cagcataaga agggagccct ggggtcacca aatggtttgg gcggcaaaga
63361 acctgaaggt tgagagaagt ggcttggtta cccagctgtt ggatgtgaga cctggccact
63421 gcttcttcca taccctagac ctgcaccctg acatctcaag taaaaagttg ggggatgttt
63481 tatggtccag gatgaaggaa gggcagtgag gggcagcgga gcatcacttt gcatttctgt
63541 ctgcctctta ctggctgtgt gacctggggc aggtaacttc ccagactcct gggaatcata
63601 acacctatga tgatgatgat gatgatgatg atgatgatga tgacacctac ctcaaggatt
63661 gccctgaagg gtcacagaga tgcctgcaag gcacctgcat ggagcaagcg ccccttctct
63721 ggcaggtgct gggtgagcac tacctgctgc caggccctgg ggctatggca ctgcgtgacc
63781 ctgcaagtcc tacctggcga agctgtcgtt cttgtgctca gtcagtgttg gttgtaagac
63841 tgagaagagt cacttcattt tgctctccag ggacatcttt ctgggtccta ttttctgcct
63901 atgtcaagta gcgcctcaag gatgctcctg aaaatgggct tgtctttctt aacatggcag
63961 gtaggtccca aagcattagc atggggcagc tgacctagcc cagccaatgc agtgcagtga
64021 ctcttgcaac cgagtctaat cagaaggtcc atgaacctac gagcatttcc tgtcccagga
64081 tcagggtgga ggctgagcct ccctgcttag agattcttcc catgcattcc actttttttcc
64141 ccaaaagaaa atattgaccc ttgagaggca cacagtttat ttattttgca tagtaaatag
64201 tagcctgtat tttaaggatg agttgatttc tgcatcagcc cctgtaggtc atcagccttc
64261 tattggtgca tctgactctc tctagccctg cagggatggt ggagggggag gggaaggagg
64321 gatctttatt ggaaaccagg acagtgagac tcattgccct gtcatctgct ctgtggtgct
64381 gaatgaggca gcccaacaga gaaataccct gagcgagcat ccccagcctc caaaacagtg
64441 gcgcattgcc ctgagtcctg ggaatgacct ttgattctcc tgctcctgac ttggaaccca
64501 tggaaacctc tagaagcagc tgaggaaaac ccaacatgaa aagcagaact ccacactgag
64561 aatataggag gtgatcggaa catacaatga ttcttgctaa gaccgattca cagtttttct
64621 tttttttcga tcgaagaaat actggagaag cctaaagaag gagtctaaaa actctggcac
64681 gtgggccaaa actgtccttg agctaagaat gattttcaca tttttaagtg gttgaaaaat
64741 gaaataaaat aagatgatgt tttgtgacac atgaaagcta tgggaaattc aaattctaat
64801 atctataaat agtgttttat cagaacacag tcatgctcat ttatttatgc tcgatggctg
64861 ctttcccgct acaattacgt tgagcagtta caacagagac cacgtggccc acaaagcctt
64921 acaatattta ctatctggcc ctttccagaa aaaaatgtgc cgactcttga ccttaacctc
64981 agcaatttgg gaggccgagg caggcggatc gcttgagctc tggagttcat gaccagcctg
65041 ggcaacatag taagactcca tctctacaaa aaatacaaaa cattagccag gcatggtggt
65101 gcacacctgt ggtcctagcc actcgggaga ctgaggtggg aggatcgcct gagcccagga
65161 agtcgaggct gcagtgagct gtgatggcac cactgcacct cagcctgggc gacagagcaa
65221 gaccttgtct ccaaataaat aaataatgca aagtaaaata aataaaacca tataaaaagg
65281 aatcaattta aaattataat gaaagctggc cgggcatggt ggctcacgcc tgtaatccca
65341 gcactttggg aggctgaggt gggtggatca cgaggccagg agatcgagac catcttggct
```

Tau Antisense Oligomers and Uses Thereof

Figure 1A (cont.)


```
65401 aacacggtga aaccccgtct ctactaaaaa tacaaaaaaa aaattagccg ggcacagtgg
65461 cgggcgcctg tagtcccagc tactcgggag gctgaggcag gagaatgtct tgaacccggg
65521 aggtggagct tgcagtgagc cgagatcgtg ccacttgcag tccagcctgg gcgaaagagc
65581 gagactccgt ctcaaaaaca aaaacaaaaa caaaaacaaa aaaaaattat aatgaaagcc
65641 aaggggcata gtagaacaaa ttttctagag ctcattaagt caaatgagtc accagttagt
65701 aaaacgcagt cacggggaag agagggcagg attctttgaa gcagcggctc tcctaaaaac
65761 aacccaccct tgtccagctg ccttccctcc tgagggtgtt ccctttgact gtgtgacccc
65821 catcccctat ttcccaaccg tccaagccca cctctagcat aatacgagct tttaatccct
65881 ctccctgacc ccaacccgat tttgaagccc agtctagtat tttctcaaat acacttcttg
65941 gctccattcc ttcctttcca tcacctctgc cttttcactg catgcttgga ccactgcagt
66001 cagctcccta tgaacagttg ctctctaccc atccaatcgg ccccgcctgc tgctgccaaa
66061 ttcaccgagg gcacctctgt ggtgctgcct gtggacaaag tccaagccag ccacctcacc
66121 cacctacagg tgagtgggga gcagccagcg tgtccagtgg tttaccccat cgccacagac
66181 ttggtgatgt gtcgatgtgc agagaagggg tgttggcagc cacaacacaa gcaaccccgc
66241 cccatgtgag atctaagatg ggcgtgctgg gagccacctc tgagaatcca acagaaggca
66301 gaggggagaa cggctcacac ggcacaaaca ctccttcctt tttttttttt ctttttcctt
66361 tttgaaagga gtctcactct attgcccagg caggagtgca gtggtgcaat ctcagctcac
66421 tgcaacctcc gcctcctagg ttcaagcgat tctccagcct cagcttccca agtagctggg
66481 attacaggta cactccacca tgcccggcta atttttgtgt ttttagtaga gacggggttt
66541 ccctatgttg gccaggctgg tcttgagctc ctgacctcag gtgatctgcc tgccttggcc
66601 tcccaaagtg ctgggattac aggtgtgagc catggggcct agcctccttc catttaaatg
66661 tatgcctaat ttgcccattg agaacggctg agacgcattt taagtggcca gggtctactt
66721 agagttagtg ctcatgacca ggcccaggtc aagcctggct ggccagatgg tgcctttgac
66781 ctgctctgtc tctgtgcaaa ggaatgagct gaaggatggg ggtgcagtgt gtgggcagtg
66841 ggctggggct ggcaggactc agtgactaag ggaagagaac tttcctcact accagcctgt
66901 cttttcaggg caccgcgggg ggctttggga cttggtgatg aacacagcac agagagctgt
66961 ccagcatgcg ggtccctggc ttctcacact tcccaggctc cttcagaggc tctctccaaa
67021 gggagctgct ctctctagaa cccatgaatt tggaatatag gcaaccactg cattggggac
67081 cactgacctc aaacatagag accagagcaa atggggctca tcacgtgaaa ctcatctgga
67141 actctagcag gttcttttat atatatatat atatatatat atttttttatt attatacttt
67201 aagttctagg gtacatgtgc acaacatgca ggtttgttac atatgtatac atgtgccatg
67261 ttggtgtgct gcacccatta attcatcatt tacattaggt atatctccta atgctatccc
67321 tccccactcc ccccacccca caacaggccc cagtgtgtga tgttcccctt cctgtgtcca
67381 agtgttctca ttgttcaatt cccacctacg agtgagaaca tgctgtgttt ggtttttttg
67441 tccttgcgat agtttgctga gaatgatggt ttccagcttc atccatgtcc ctacaaagga
67501 catgaactca tcatttttta tggctgcata gtattccatg gtgtatatgt gccacatttt
67561 cttaatccag tctatcattg ttggacattt gggttggttc caagtctttg ctattgtgaa
67621 tagtgccgca ataaacatac gtgtgcatgt gtctttataa cagcatgatt tatattcctt
67681 tggttatata cccagtaatg agatggctgg gtcaaatggt atttctagtt ctagatccct
67741 gaggaatcgc cacactgtct tccacaatgg ttgaactagt ttacagtcct accaacagtg
67801 taaaagtgtt cctatttctc cacatcctct ccagcagctg ttgtttcctg actttttaat
67861 gatcgccatt ctaactggtg tgagatgtta tctcatggtg gttttgattt gcatttctct
67921 gatggccagt gatgatgagc atttttttcac atgtctgttg gcgaactcta gcagcttctt
67981 ttcacaagtt catggagaga ggtttcccac tgagggaatc acatctgtct gatcaaaaga
68041 ggcttgggaa atggctctcc tgttcattcc ctgaaaacct ctgatggaac cactgccact
68101 gtggcagccc cagcactggc accccagcca tgattggtgc cccagccaca tctctgctgt
68161 gagccccaga gccctggtta attaatcatc cacgtgttga tggggagagg cccattcaca
68221 aaagcgacat aaagcccagg gagacgtggc cgtggcaaga agggtgtggg actacattcc
68281 gcccccaact gagagattca gaaaccagaa aaaaatggaa aaacatactg tgctcttggg
68341 tgggaaaact aaatatcatg aagggagcaa tttttatagt tttggcctat aatacaattc
68401 cagccgaaat cccagtggaa ctttgagaat ttgcaggaaa aaaaaaaatg tctaaagtac
68461 atctggaaga caaacttaca agaaggtcaa ataattttga aaaagaaaat gatatctaag
```

Figure 1A (cont.)


```
68521 cccacctaga gaataagact tgagatccaa agctaaatca ggaggctcta gcaaaattga
68581 cagataagca ggacagagtg catggtgcat tcacctgggg aagagggcag attggtctac
68641 aaataggcct gggtccactg actttagctg ttatatttgg ggagaaactt ttcaacctca
68701 ctccatctta aacctaaaaa tattccagat gaattaataa atataaaaaa ttagaccact
68761 aaaaatgtag aagaaaatgg atgatctttc tataccatag agcaatggaa taaatcacaa
68821 aggaaaacag atttgactat ataaaactta aaccctgccc atcaaaaacc atcagaaacc
68881 aaaataaaag gcaaccaact ggagaagata gttgccacaa atatgatcaa gggttaatgt
68941 tattcataaa ttaagagccc acacaagtca ttagaataag cactgagacc tgaacagaca
69001 agcaaaaaga atgagagtgg gtcggcgcgg cggctcatgc ctgtaatccc agcactttgg
69061 aaggctgaag caggcggatc acttgatccc aggagttcca acaccagcct gagcaacatg
69121 gtgaaaccct gcctctacaa aagtcataaa tattagccgg gtgtgatggc acacgcctgt
69181 agtcccagct actcaggagg ctgaggtggg tggatcactt gagcccggga ggtagagtct
69241 gcagtgagcc aagatcacac cgctgcactc cagctggagc aacagagtga gaccctgact
69301 taaaagaaaa aaaaaaaaaa agaggagaaa aatgctgatc tcactagtaa ttaaaacatc
69361 aggccaggcg cagtggctca cacctttaat cccagcactc tgggaggctg aggcaggcag
69421 atcacttgag atcaggagtt ctagaccagc ttggccaaca tggtgaaatc ccgtctctac
69481 aaaaaataca aaaattcgcc aagcgtggtg gcacatgcct gtgatcccag ctactcggga
69541 ggctgagaca ggagaattgc ttgaacacgg gaggcagagg ttgcagtaag ctgagatcgt
69601 accattccag tccagcctgg gctacagagc gagactctgt cccagaaaaa attaaaacat
69661 cacatattta aacaactcta ggatatcatt taaaaaaaca ttaatagact gtttttaga
69721 gcacttttag gttcacagtg aaactgagtg gaaggtacag agacttcccg tatgttccct
69781 gccctccacg tacagcctcc cccactgcca acgtcctgca ccagagtggt acacttgtta
69841 caaccaatga atcctcatta acatatcatt atcacccaag ttcatagttt acattagtaa
69901 aacatcatct ttcatctata agcacaaaaa ttttttggca tttatttagg tgtatgatta
69961 actcagtgtt gacaagactc acacttcata cccacttgca ctgcatctga gaagcaattg
70021 gtgtctacag ccgctacacc ctcaacaagc ccgatcttgt ttgaaaagca attggtgatg
70081 cttctcaaaa ttctatggac aaagtcagcc gggcatggtg gctcatgcct gtaatcccta
70141 aactttggga ggccgaggca ggcagatcac ctgaggtctg gtgaaaccct gtctctacta
70201 aaaatgcaaa aattacccag gcatggtggc tggggcctgt aatcccagct actcgggagg
70261 ctgaggcagg agaatcgctt gaagcaagga ggcggaggtt tcagtgagcc aagattgcac
70321 cactgcactc cagcctgggt gacaagagtg aaactccatc taaaaaaaaa aaattatgga
70381 caaagttttt caaaaagata tttaatgcaa ctttatttgt aatattggaa catctgaggc
70441 catttcagtg ctaactatta ggggatggtt aggaaaatat ggtacatatg tggaaaggaa
70501 catttggtag ttagtgcccc tgatgtttac aaaggctttt agtgaccaac aaatgctcat
70561 gctataatct tatgtgaaaa aagcaagtag cataattgca actatatttt taatgcatag
70621 aataaaaggc tagaaggaaa tatcacagat ccttgacata cattcccaaa cctttgtaaa
70681 tccgcggatt catgaaaaca gacacatttg cacaagtgcc tgatcttttc tgttatacat
70741 tcattagaag tcaagccctg gtgccacaaa gtatctgcct tttcaaatgt gatcagaatg
70801 ttctcttttg cttcaaggcc atttttcacg aagcagtggc atttttgcct cttcatcaga
70861 gtcaccgtgt gccctggagg actgagaaca gcagagccgt tttaggatgg gacagggcag
70921 ccaggaggat tgggctcact ccctactgag tgcctcactc ccgtacagcc cccatagagg
70981 aagaggggtt caaatttatt cctcagccag atggcatgtg ccgcctgtcc tggaatttca
71041 catcacttat gatggaccaa aattccaaaa gctgaatcca tgattgtcaa agtctggtat
71101 ggcaggatgt caacagtaat cgtttctggg cagagggatg attttctctt cccatcttgc
71161 tttgtataaa tacattttct ataataaggt tgtattactt ttctcatcaa gaaatagcaa
71221 agtactgttt tactcaaaat atgaatagag ccaggcatgg tggcagctta tgcctgtaat
71281 cccaacactt tgagaggcgg atatgggagg atcactttag cccaggagtt tgagaccagc
71341 ctgggcaaca tagtgagacc cccgtcccca ctcccccaaa gaaaacccac aaagcattta
71401 tcctggatta ttcacagggg ccaaaaaaaa aaaaaaattc aggcctccta tagccatgag
71461 ctacgaatat gaaaatatgc aaatgtgtaa gaaaagccag cacatccgat ttttactttt
71521 actttcacac ctctgtccac catgttccaa gagaagaaac ttggtcattg aaaggaatag
71581 atcaaatcca aagaacaaaa ccactgtgct cattaaactt cttagtgttc acaaagcttt
```

Figure 1A (cont.)


```
71641 agctgcaggt tgaatggggc aacccgaatt ggctggctca cctgggctgc agggagcaga
71701 gatcgcgaca ctgcactcca gcctgggcaa caaagcgaga ctctatctca aaaaaaaaaa
71761 agttcataaa ttcaaagtta tgaattattt ttaaaataat aataatttac aataaagatg
71821 aggacaaagt gtgagtaaat ggtggtttct atccagctct gttgagctga agtggcatct
71881 ccctgctggg gcttttgggg aagaagggtg tgtgttgctc ttcagatccc aagcctcatg
71941 cccctactgg gccctgtggg gtgcttctca gcccaccagg agagccaccg ttggaacaca
72001 cacgtggggg acctggtggg tgccggtgtg gtgaatgggg gccacagcct gactccagga
72061 agccagcaaa ctcggagctg gaggagtcag gacacccccg atgagtcaag agttggtttt
72121 gctgccagtt gacatctgat tgaaccatct cttcacttct ccgtgcctca ctttccttac
72181 cagacaggct ctgctgatgc tgtccctctc ctgttcagtc gtgccctcac cgttaaagag
72241 aaagagcaaa ctgctgggca gcagcattga tttttttaat gaagtggaaa gagagctggg
72301 aataacaagt cgggcccacc tcacctgcct cacctggtgg gtttatttgt tttgtttttt
72361 tttttttgtt ttgagacaga gtttcaccct gtcacccagg ctggagtgca gtggtgtaat
72421 ctcagctcac tgcaacctcc acctgccagg ttcaattgat tctcctgcct cagcctcccc
72481 agtagctggg attacaggca cctgccacat gcctggctaa ttattgtatt tttagtagag
72541 atggggtttt accatgttgg ccaggctggt ctcgatctcc tgacctcagg tgatccaccc
72601 acctcggcct cccaaagtgc tgagatcaca ggcgtgagcc accatgcctg gccgtcacct
72661 ggtggtgttg aatatgaact gctgcggtgt tggtaaatta agcaagcaga tagatgtaaa
72721 taacgcttgg gcaggaatat ggagcacggg atgaggatgg gcggccaact gttagagagg
72781 gtagcaggga ggctgagatc tgcctgccat gaactgggag gagaggctcc tctctctctt
72841 cacccccact ctgcccccca acactcctca gaacttatcc tctcctcttc tttccccagg
72901 tgaactttga accaggatgg ctgagccccg ccaggagttc gaagtgatgg aagatcacgc
72961 tgggacgtac gggttggggg acaggaaaga tcagggggc tacaccatgc accaagacca
73021 agagggtgac acggacgctg gcctgaaagg ttagtggaca gccatgcaca gcaggcccag
73081 atcactgcaa gccaaggggt ggcgggaaca gtttgcatcc agaattgcaa agaaatttta
73141 aatacattat tgtcttagac tgtcagtaaa gtaaagcctc attaatttga gtgggccaag
73201 ataactcaag cagtgagata atggccagac acggtggctc acgcctgtaa tcccagcact
73261 ttggaaggcc caggcaggag gatcccttga ggccaggaat ttgagaccgg cctgggcaac
73321 atagcaagac cccgtctcta aaataattta aaaattagcc aggtgttgtg gtgcatgtct
73381 atagtcctag ctactcagga tgctgaggca gaaggatcac ttgagcccag gagttcaagg
73441 ttgcagtaag ctgtgattat aaaactgcac tccagcctga gcaacagagc aagaccctgt
73501 caaaaaaaaa agaaaagaaa aaagaaagaa agaaatttac cttgagttac ccacatgagt
73561 gaatgtaggg acagagattt tagggcctta acaatctctc aaatacaggg tactttttga
73621 ggcattagcc acacctgtta gcttataaat cagtggtatt gattagcatg taaaatatgt
73681 gactttaaac attgcttttt atctcttact tagatcaggc ctgagtggcc tctctttagc
73741 aagagttggt tagccctggg attcttactg tagccacatt aataaacaac atcgacttct
73801 aaacattcta taataccatc ttttggccaa attgacttcg cctcttcctc tctctttcca
73861 aatgaaatgt gtttcatttc actgtcagac cacatggttg gggaccccac agagcacaca
73921 gccctccctc tgccttccca tgctggccct tcacccactg ctggagtgcc aggttggtcc
73981 aagggttgga ccaagttgtc tgaggttgtc tcaaggttgg tcgaggctgt ctccgcgctg
74041 ggttgtgcta caaggagccc ttctttccat gggtgtggct ggcagtgagt gctcacagca
74101 acagcccaca gtgcagcccg agggcaggat ggactcagtc cctgcctcca tacccatttc
74161 taaggaggca aaatggcaaa cactctactt ttctctttta atgctaaaaa taagaaaaca
74221 ccttgcagcc cagggtatgg gtagtgcatg gaagccgtgg agttgtgagg tgggaagtga
74281 cctctgctgg atatgtctat tcaggaagat tgctggagtg ggtggggtct ctgggaggtc
74341 ccctgagtgt gggaagctgg gaccaccagc tttctcgcac agggagtggc catcccagct
74401 tggagaggtt ccaggactgg ttgggaggca cgtttcagat ttctatctgt tgaatcagcg
74461 aagatattgg attatgagga atttgggaat taggaaagtg ggtgcaggtg ggttgggggt
74521 aggtgaagga agacatgggc gtattggggg agcaggggct gctcagaggt gttccagaag
74581 ctctgggtga ggaggtgaga gggaccgggg aatgcagctc ggcccagcct ccctgcctga
74641 ggtcagccat cacgtggtga tggcaagatg gaaatgtgct ttctgactgc tccagccagt
74701 gctgccagat tcagctcccc agggagggca cctgagaggc tccaagccag gagatctgtt
```

Figure 1A (cont.)


```
74761 ttctcctttg ttttgttttt ttttgttttg ttttgtttta ttatacttta agttctaggg
74821 tacatgtgca caacgtgcag gtttgttaca tatgtataca tgtgccatgt tggtgtgctg
74881 cacccatcaa cttgtcattt acattaggta tatctcctaa tgctatccct ccccccctccc
74941 cccacccccct gttttctcct ttgaatcctt cttagaggcc gggtgcggtg gctcacgcct
75001 gtaatcccag cactttggga ggctgcggca ggaggattgc ttgagcccag gagttccaga
75061 ccagcctggg caacatagtg agacctcgtc tctacagata ataattttaa aaattatccg
75121 ggcatagtgg catgcaccta tagtcccagc tactcaagag gcagaggcag gaggatcact
75181 tgagcccagg aggcggaggt tgccgtgagc caagatccca ccactgcact ccagcctggg
75241 cgacagagac ccccatgtca aataataata ataataaata aatccttctc agtcccttcc
75301 tcactgtgtc cccctccact gaatttttcc acctcctctc ccacttcccc cactcccgct
75361 ttccctctcc ttctctcccc actccatctt tttctttctc tgctgtttct cgtccctccc
75421 tcctctccat cccacaacac tgcctaccct gtccctgccc caccctggtg ctcaggatgt
75481 gtgaagtgag gggtggtagc ccccaagacc tcaaccccga aggttagcct gttgaaacca
75541 ctttctccca gctgcccccc tggcagttgg tgctgctggg ggaaactggg attgggggcc
75601 agattttgcc tcttttcctg acaaagagag atgaagagtt ctctcaccag gtgcctggga
75661 ctggggtgtg ggtgtcccag cctatcccag cgcatctgtt ctgcatcatg attaatagtg
75721 ctgctttcag ccgggcgcgg tggctcacac ctgtaatccc agcactttgg gaggctaagg
75781 tgggcagatc acaaggtcag gagttcgaga ccagcctggc caacatggtg aaacctcgtc
75841 tctactaaaa atacaaaaat taaccaggtg tggtggtggg tgcctgtagt cccagctact
75901 tgggaggctg aggcaggaga atcacttgaa tctgggaagc agaggttgca gtgagccaag
75961 atcgtgccac tgcactccag cctgggtgac agagcgagac tccgtcctaa aaaaaaagga
76021 gttttgctct gtcgcccagg ctggagtgta gtggcgccat ctcggctcac cgcaacctgc
76081 gcctcccggg tgcaagcgat tctcctgcct cagcctccca agtagctagg attacaggcg
76141 cctaccacca cgcccggcca gttcttgtat ttttagaaga gacggggttt caccctgttg
76201 gccaggctcg tctgggactc ctgacctcag gtaatccgcc cacctcagcc tcccaaagtg
76261 ctgggattgc aggcatgagc caccgtgccc agtcaactcc ttctcaaaaa aaaaaaaata
76321 gtgctgcttt ctctttcaag tgtcctgatt tgggtgatag taaatgccac tctacttata
76381 agggatctac ctcagaatgc taattgggac atttttgtag cactctactg ttggcagcag
76441 gtgatgctca caacagcccg tgagggtgga tgacgtccgc ttcacagatg acaaaggagc
76501 ctcatgctca gaccgtgggc tgccagagca ggtccatggc tgcagcccca catggaccat
76561 atttcccccct tgtcactctt tccaccaagc tcccttggaa cttcagttat taagctctct
76621 tgggtggaat ccaagttaga atcacaacat gtgcctcata tggattgtgc cagtgaaaaa
76681 tgacattcta tttagaggca gggcagcctg gcttagagtc agtttaaaat atgtattatg
76741 ctgcaacaaa tgtaccatga tcctgtaaga tgttcacaac aagggaactg gatgtggggt
76801 atactgtctg tactaacttc acaagttttc tgtaaatcta aaactgttcc aaaataacaa
76861 gttcgtttaa aattaactcc aggagaccag gtacggtagc taatgcctat aatcccagca
76921 cttcggaagg ctgaggcagg tggattgctt gagcccagga gtttgagaca agcctgggca
76981 acatggtgaa atcctgtctc taaaaaaaat cacaaaaatt agccaggtgt ggtggcgcat
77041 tcctgtagtc ccagctactt gcggggctga ggtgggagaa tcatctgagc ccaggagttt
77101 gaggctgcag tgagctgtga ttgtaccact gcactccaac ctgggcaaca gagcaagacc
77161 ctgtctcaaa aaacaaaaat gaaataaagt ccaggaaaga agtaggtttt accactctta
77221 ttttctgaag agaaaactaa atttaatgtg taaagtgagg acaagttcac caagttagtg
77281 tttgagttgc ctaaaatatg tttgctaaaa ctattcaaag ctttcacata aaacatgatc
77341 agaagttcta tgccaaaaca tatgtgtgtg tatatatata tgcactatat atactgtata
77401 taaaaatgca aaatctaaat tgccaacctt ttagaaattg ctctgaaagg aaagcatttc
77461 aagataattt gcttacccaa agaatatact ttccaagaaa gcaagtaata cttaaggtgt
77521 tcataatcct catcaaatta attcttgcta ctgaaagctt acaaggagct gttttgatgt
77581 cgggtgtgac aggtttgact tggcagaagg tgtcacttta ctaacaacat tttaaataag
77641 tgacagaaga caagaaacta cacgttaaat gccagaacaa agagtgtcta agtggatgct
77701 aagagttgaa atatggctgg atacctgccc aagagagctg aaaagtagat gaaagttggt
77761 tacctataaa ctagtgcacc ctaatgaatt aaaaggtgtt gatgagttaa cttgttatgc
77821 cttccagata agacatgcaa atggggcttc ttcctccttc actacttcca agggatttaa
```

Figure 1A (cont.)


```
77881 caaggagacc aatgcaaatg ataaggactg tagggctcaa gctggggaca gattggggaa
77941 agggggacca tcatgcccat atagatgtcc ctgtgccctg gcagtcaagg ctgctgaaaa
78001 ataacaaaac ccagaagtct gcgtgatgct gcctctccat ttgtccaaag ccttcttgcg
78061 gcagtttgca ggcttttgca aaagctccag gaccaaggag ctatgttcat gctggaagct
78121 tgttcaggat tagctgttct ttgtgggatg ggtgcagcca gggccaggtg tccagggaca
78181 gtgttttaac aaagggcatg aggtgtctga tctcacagtg gaactccact tgccttttt
78241 tcatcttctc attctgcttc atgcacagaa ccagccccat cctgaaactg actctaaatt
78301 actcccgccc caggtggagt gcctttctcg gagttcaaca gagccttcct gtcgcccaag
78361 ggacaactcc actgaatgcc caagccacac ccaaaaccta acaagtaaaa accaaattct
78421 gtgctccccc atcctgggcc attcctggtt tctctactgc tgttggtgat accaccatca
78481 gcttgtccat catgaccctg gccagttcct cccacaaccc tccacagcac ccagggacct
78541 cacctccatt ccatccgaca cagatctcct caccacaaac cttggttttg caacagcagc
78601 catgagacct ttacaccctc cgcccttcat cctgtccccc actgaggccc cagagccatt
78661 ccttaaagca gcgcgccaca aactataacc cacaagccaa ttctggtacc cagcctgttt
78721 tgcacagcca gtgaactgac aatgatcttt tcatacagcc agaaaaacaa aacaaaacaa
78781 aaaacaacaa aaaaaaaccc caccattctg agcatgtgac ttccatgttc aagatgtctc
78841 atgttcagaa aggcccctgg aaaaggagga aggggagctg ggcacaaagg gagaccctct
78901 cagctgagct cctcccatcc agacattttc ctggacttcc tatccaatga cttcccttag
78961 cttcttatca gccacccctg tctgcccagg aggctggaag atgtggcctt ttaactgggc
79021 acagctctgt cctctatcat atcagggctc tgttcccaag gagggtagag agaatggaca
79081 ccaggtggac cctcagcagt ctgtgccaca gagggagtgt ttgcaatttc cagactaaaa
79141 gtccccatgt gcttgacggg gtatgtgact acaacgtgat gcttgacttt tcctcatatg
79201 accagagcca ctttgtccat ctggtacaat gtcagctatc tgctaggggc cctccaggat
79261 tcccagtcaa ttccatatct gcatcaccac cattggcact aaataaaata aaatactcaa
79321 gttcctgctg gtgagcatga gcagtgctac actgggccct tcaaccaagg tgacatgata
79381 atgactgaaa ataatcactg ccacttattg gggacgtctc atctgccagg catggtacaa
79441 agtgctttaa ataagcattc aacaatttca tgctgacaga agccctgtga gccagtggag
79501 ctactactat gcccattata caggggagaa aactgaggca gagagaggtt aggtaattcg
79561 ctcagcctca cacaaccaat aggtggtgga gccaggattt gggccccatc tgcctgactc
79621 tctagaggct ctatcttcca gtcttccaga gttgagtcta agccatgaat aggacaatta
79681 gacagcagag gaaacccatt cagccaccat gtgcatgaag agtaaggaat ttctgtcata
79741 cagaggggag tgaattcact gagctgagag ctgaggaacc attgatctga tggctgagac
79801 accactggga agactggaga ggcttttctg ggcatgcagt gccaggcaca ggaggagctg
79861 agggaagatg actaagaggt actggcaaag aattcagaaa ttctgatgga agctttacat
79921 gttaccatca catccatcca tctatccacc catccatcca cccatatctt cctccctcca
79981 cccaatcatg catacatcca gtcatctata caccacccac ccacccatcc atccatccat
80041 ccatcccttc atccatccca tcatccatcc aattatacat acatccaatc atatatctgt
80101 acataatcca ttcttccctc ggttcatcca tccatccatt catccatcca tccacccatc
80161 ccttccttca tccttcctat catccatcca atcatatatc tgtacataat ccattcttcc
80221 ctcggttcat ccatccatcc attcatccat ccatccaccc atcccttcct tcatccttcc
80281 tatcatccat ccaatcatac atatatccaa tcatacatct gcacatcacc agctcatcca
80341 tctatccatt tatccatcca tccttccttc catccatcat tcatccatca tacatacatc
80401 taaccataca tctctacatc attcattctt ccatcgattc atccaattat ccatcattcc
80461 ttcctccatc catcccatta tccatttgat catacatata tcatctatac atcatccatt
80521 catccatcca tccatccatc cacccatatc ttcatccaat caatcataca tacatcgaat
80581 catctacaca tcacccatcc atccatccat ccattcatct atccacccat ccatccatcc
80641 atccatccat tcatctatcc acccatccat ccatccatcc atccatccat ccatgtaacc
80701 atccagtcat atatccaatt acacatccat ccagttatac attcatacat gcatctaatc
80761 attcaattat acatacacac atccatataa ttctacatcc aattatacct ccatccaatt
80821 acacattcat acacccacct aataaattat taattcatat atccatccat ataattatac
80881 atcaattata catccatcta atcattcagt aattcaccca ccatccagtc atctatccaa
80941 taatacattc atccaatcat ccatccatcc atccacccat tcatccatcc atccgtccgt
```

Figure 1A (cont.)


```
81001 ccacccatca tggtatgagc catgatttac cacgatggtc ccctgtggac agcccaggtg
81061 gggcagaact gaagggaagc ccagggctgc ccccataaac atttgcctcc tttacatgga
81121 tgagaactag atccacatgt ataaatcctc atgatttgaa ggtgctttta ccaacattca
81181 ctcatgggat tctcccagga gctctaggag gaggcaggta gagttgaggt catctcacgc
81241 attttacaga tgaggaaacg gaggccctga gaggcaggtc caaggccacc tgaccagaaa
81301 gaagtggaac tgggacttga acccagccat cttgcccctt ggtcccatgc tctctagcct
81361 gtaactcctg cttcctggtg gggcatctcc aggaggaccc tatcggctgg ccatgggcct
81421 gccctggagt cttttgctct gtgtggccat ccttcctccc tcaggagagt gtgtgctccc
81481 agagcacagg ctgtatcttc tgagcatttt gtcccttccc agtacctagc actcagctct
81541 gtatacattg ggctctcaag aattctcaac cttccagagt gtaaggcctt gacctgctca
81601 gccctggata ctgcatgatg cattgataag cccataaaat aaccagggca gattgactcc
81661 cagtggccaa agtgccacag ggaagggaca attcagccct tctaggagga ggaggaggta
81721 gttttctcat ttctattaag gcaacaaaag ctgccttact aaggacattc ttggtggagg
81781 gcgtgactgt caaccactgt gatcatttgg gcctctcttg cccaggcttc ccattctgaa
81841 aggacagttt tattgtaggt acacatggct gccatttcaa atgtaactca cagcttgtcc
81901 atcagtcctt ggaggtcttt ctatgaaagg agcttggtgg cgtccaaaca ccacccaatg
81961 tccacttaga agtaagcacc gtgtctgccc tgagctgact ccttttccaa ggaaggggtt
82021 ggatcgctga gtgtttttcc aggtgtctac ttgttgttaa ttaatagcaa tgacaaagca
82081 gaaggttcat gcgtagctcg gctttctggt atttgctgcc cgttgaccaa tggaagataa
82141 acctttgcct caggtggcac cactagctgg ttaagaggca ctttgtcctt tcacccagga
82201 gcaaacgcac atcacctgtg tcctcatctg atggccctgg tgtggggcac agtcgtgttg
82261 gcagggaggg aggtggggtt ggtccccttt gtgggtttgt tgcgaggccg tgttccagct
82321 gtttccacag ggagcgattt tcagctccac aggacactgc tccccagttc ctcctgagaa
82381 caaaaggggg cgctggggag aggccaccgt tctgagggct cactgtatgt gttccagaat
82441 ctcccctgca gacccccact gaggacggat ctgaggaacc gggctctgaa acctctgatg
82501 ctaagagcac tccaacagcg gaaggtgggc ccccccttcag acgccccctc catgcctcca
82561 gcctgtgctt agccgtgctt tgagcctccc tcctggctgc atctgctgct ccccctggct
82621 gagagatgtg ctcactcctt cggtgctttg caggacagcg tggtgggagc tgagccttgc
82681 gtcgatgcct tgcttgctgg tgctgagtgt gggcaccttc atcccgtgtg tgctctggag
82741 gcagccaccc ttggacagtc ccgcgcacag ctccacaaag ccccgctcca tacgattgtc
82801 ctcccacacc cccttcaaaa gcccccctcct ctctctttct tcaggggcca gtaggtccca
82861 gagcagccat ttggctgagg gaaggggcag gtcagtggac atctgatctt ggtttagtat
82921 ccttcatttt gggggctctg ggtgtggcct gggcctctgg actttggcca cggtgtttgt
82981 tccagccctt ctcctaacct gtcctttcca gacactcggc atctaggtta ttagcacctc
83041 gcatactttc tgacatgctc ctcagtcctg attttgacca tcttctcttg cttcccatct
83101 gtgtcagtca agactgcatt tggctgtaag aaacagaaac cccaactaac tgtggcattt
83161 acatgaagag gtttactttt ctcacataat cagatgtcta gacttggcca gcacctcaag
83221 ggtcattgat gctctcctgt ctttattttc tgtcatcttt agtggttgga ttgttgcctc
83281 atggttacaa agtggctgct gcacttccag gcatcacatc tgcctttgaa gcaggaacaa
83341 gttgcaaagt aaagtggcca aaagggccct gaaactaaat gtgtcccctt aggaaagcag
83401 gagttttctt gcaagtggca atcttctgct tatgtctcat tggccagagc tgggtcttac
83461 ggccacccct tgctgcgagc aaggctggga cattgagcat tttgccgtcc aacctcttta
83521 gcagaataaa ccaaggggga agaacgttaa tagtggcttt tgagtcacta gttggcagta
83581 tctgcccctc tatctttcca tcctccccat ggagtttcaa ggttcctttc tcagtacttc
83641 ttcaggctct gcacgttcat ttggatcttg tgtcttgggg tgaaaaactg gcccaagtgt
83701 ctccccaagc atccaccttt ggattaattt ggaaaatggc tgtcaagtgc ccgcctcttg
83761 cttggtataa tgctacagct ttagaggacg cagcaggcat gggccttgcc gctgaggttc
83821 ttagcctcat gagaatatcc agatcagatt ctcttggctc cttcttagag ccagtgatgc
83881 aagacacttc ctgctcatct tgtcgggacg gttttacaag ttgcctgcca tcctgagaaa
83941 gtctacaaaa cgatgccaga cctcatgcca gcttcccaag ccttgactct cagtgctccc
84001 tcaacaggat tctggaagaa tctcccaaac aagtcgcaat cccctctgga ccctgtgcag
84061 gcatgagact caagagcatt ggctcccacc cctggtggag ggaacactgc tggggctggg
```

Figure 1A (cont.)


```
84121 atcttgcctg gttgctccgc ctgcacccaa gacaaccata attaaaatgt ccttcattga
84181 acttggaaag ccttcaaagc tgacaactcc ttatgtgtac ccggaaaggc ctgggagtgt
84241 gccagggcat tgctcgggag ggacgctgat ttggaagcat ttacctgatg agagactgac
84301 agcagctcct ggtagccgag ctttccctcc tgcctctgct gtgaaggtgg acccatccaa
84361 cagtcaaatg cctgactctg gacaggagcg gacctattta ttgccatgca agggactctg
84421 cacttttgaa ttgtgggtca tgggcttgga tttaggggtt agagctggga gaagtcttgg
84481 aagtcaccta gagatgacac tgccattttg cagatgagga aaccgtccaa tcaaaatgga
84541 ccaaggactt gcccaaagcc tcacagcaaa accataggcc cccgcactaa ccccagagtc
84601 cctgtgctgt cttaagaatc aaatagttgt aagcaatcat ctggttttca gtatttcttc
84661 ttttaaaatg cctggggcca tgcccagcag tctgtttcac tgcagcgttt acacagggct
84721 gccgggcttt cctggtggat gagctgggcg gttcatgagc cagaaccact cagcagcatg
84781 tcagtgtgct tcctggggag ctggtagcag gggctccggg ccctacttca gggctgcttt
84841 ctggcatatg gctgatcccc tcctcactcc tcctccctgc attgctcctg cgcaagaagc
84901 aaaggtgagg ggctgggtat ggctcgtcct ggcccctcta aggtggatct cggtggtttc
84961 tagatgtgac agcaccctta gtggatgagg gagctcccgg caagcaggct gccgcgcagc
85021 cccacacgga gatcccagaa ggaaccacag gtgagggtaa gccccagaga cccccaggca
85081 gtcaaggccc tgctgggtgc cccagctgac ctgtgacaga agtgagggag ctttgcgtgt
85141 ttatcctcct gtggggcagg aacatgggtg gattctggct cctgggaatc ttgggttgtg
85201 agtagctcga tgccttggtg ctcagttacc tccctggctg cctgccagcc tctcagagca
85261 tttagggcct tctggacttc tagatgctcc tcatcttgcc tcagtcagcg cgtcagttcc
85321 agagacttct ctgcagggtt ttctggggca ggtggtggca gacccgtgcc ttcttgacac
85381 ctgaggtcag tccaccctcc tgctcagact gcccagcaca gggtcacctc ccaaggggtg
85441 gaccccaaga tcacctgagc gcacagaggg tgcagatgac tggaccacac cttttggtga
85501 tcttaatgag gtggtcccag aggagctcag acatgcaatc tagcatccag ttctgggact
85561 ctgtctcctt ttcaaacgta ttcatgtaga acaggcatga cgagaatgcc ttgtcaacat
85621 gggtgatggg gaatcaatca gacagggcgc cgggctcaag gctgcagtca cccaagagtg
85681 gctcagccca ccaggcccta ggaaacgcct gcacagcctg gagctcctgg agtcatttcc
85741 ttcatgtctt cttcactgca cttacgtaaa gatgccagcc attggtttgg tgatttggag
85801 ggtgcccagt tgcccaacaa gaaatgcaga agaggcctag ccaggatttc accagcagtg
85861 gagagtagag aagatgtggc cagaaaagag tttcctttcc ctcctaaaga tggtactccc
85921 tgcagctact ggggaagcct gcagcattct ctagggctct gtgtgttgag agcagcccca
85981 ccctggcccc ttctgagtgc atttctgctt tgtgacttga tccgtgaagt cccctgagat
86041 gggcagaggg gatgtcctcg aagctggggc agagcctcat ccttgaacgt gaaggacgtt
86101 tgaagactgt ggcatgatca caggatgaga tcacagggaa cttgagtttc tctcctcctc
86161 tcccttcaca gttatttcac tgagggaaat ccctcccctg cccagaatga aaactctagc
86221 caactcttga cttttccatc actccaaagt agttgaaagt acattagtct ccacagtggc
86281 aaaacagtgt gcaaaagcta aataattaga acagccagtc ccatgtgaca gtcaaagctt
86341 ctaactccat tcaaagttgc agccattccc ctcgagggct ggcagggagg ggaggggtaa
86401 gagaaacagg aaggttctta ctgagttggt cctggtgtga gctgcgtcac actccctgca
86461 gaggtttcaa ggagactctc tctctctctg tctccatggg gaccttattt gaattcttct
86521 actcttaccc cagcctgcca tctccagcta tcctcccctg aagagccctt ctgctgcgct
86581 ggattctggt ggccatgtca tctcctcggc cccgtgggag tctgaagatc tggctgcagc
86641 ctcacctctg aggtcctgct agttgccacc tcttaaacat gatctgaggc tcccatgcac
86701 tctgacctgt gcccacatgg ggcccacggg aaacacgctg gcaagcaaac tgtgggtgtg
86761 cagacggttc tcagggctgc agcacctgtc ctttgctctg cccccaaagc aaggccagcc
86821 catcttccat cctctagtgt tccttggtgg ggccctgacc acagtccacc aggtccctaa
86881 ccagagggga cacacaccag gtgtcctcaa tgtattgcct tgaaacagtt gtgctgggac
86941 tgtgatgggg ggtggccatg tagccacccc caccaccccc aagccactct ctccaaggaa
87001 atcctcctaa agatcccttt acatcctcca tgtggtgggg aggttctaga gttgggtgca
87061 tgtgtcttca gctactgaca atgcagacct tagttggcac ctcgctctgg cctatcctgt
87121 ttgctgttct tggcgctcca gtgaaactcc ccatgggcca tccagttggg gtgcagtgtg
87181 gccacccccct tgcaggttcc tgccttgctg gagagcacag ggccctcctg gctcttgtaa
```

Figure 1A (cont.)


```
87241 aacactcccc atggtacaga gaggccagca gtgatgtgag gcccaacctc cctccatggt
87301 gttcccaagc agctcccttt ctggggtcaa ggggtggcaa agacagtgca gcgtccaatt
87361 tctgactcaa gccgggcctg gctatcgcag ctctgcactg tgtgtgacag caaggcaact
87421 cacccagtgc cgtggcagtg accgtgtccg aggaagcctc ctcacaccct ctgtctcaag
87481 gactctggca tttagctgga cttgctgtag ctctgagcct ttctgccatt gccatcacct
87541 tgtcagaaac tcaggccgaa tctgcactca gagttgtgcc caggcagttg agccaacact
87601 tgctcagcga tattgtcaca tgacaaggca ctgtcaccac tgggcgtcgt gggtagcgca
87661 gtgtcggctg gatggacccg gagggtgtct gtgtcatgct agtgctagtg atgggagccc
87721 cgtgagccca ttgcccgccc tcccatgccc tcagcagctg cctggggaca gccaatggcc
87781 tgggtgtttc tgaggctacc acatggcttc caggaaactc gagaaccttt ctctcccttg
87841 cctacactct tcacacaggc ctgtgctggc cagcggtggg gatccggcat tcctatctta
87901 ggtgcagaaa gtgactgact cattgcaggc ctgggagata agactgatgg cccagccagc
87961 aagatgtatg gatttctcag aggcagtggc ctctgtcatt gtcctcagga aatgctggtg
88021 attctggtgg cctgaggtca atgcatgtca acgtggccaa cttgccttat aaactttttt
88081 tctggacaat tgcgtgcact gtcctgtaac agtgtcctgt tgtttatgat gcagaaatag
88141 gtgtttttaa agcctattga ttttggtact attaatgtgg tcaggaactt tctcagtctt
88201 tcttgtttgg ggtgagctgt ggcttcctaa acaggaaccc aagacacccc caaaagctgc
88261 tcaccagcac tgccagcctc cctcttacca agtagcaccc gttcaggaca ttctgcgaaa
88321 ggcatttgcc cagaagttgg gaggaaggaa atgtaacatt ttggggcacc taccatatgc
88381 caggcaccag gctaaacgtg ttcacacaaa ttctcttact aaccctcacc atccttctac
88441 aagacaaact agtatcttca tcttggggtt caagatgagg aaatggaggc tcagagaggt
88501 tgaatgaatg ccggtgcctg gatatgaacc ccatctgcct gactccgcaa cccaggcaaa
88561 gtctttcctt gaacttccca gcagccactg cttagacaca gcctccacaa ccatggctca
88621 gcagcaaatt gcttctctga cctcactcag cctgtgtgtc cttgttgagt gaggcattca
88681 ggaccctggt cccaaagtgg agaaagtctt tcctactagg tcatagctac acctgcatgt
88741 gggtgctgtg ccttttgttt agtgaacttt tatcaccagc atcctcagca atgacatttg
88801 cagagaagcc agagctgagg caccttggta ttcttgggat gtgactttcc tgaatgttta
88861 agggaaaatg cccgaaggta cagagagctt ggtttctagt aaacaataac tgtcttgctt
88921 ttaccccccct tcatttgctg acacatacac cagctgaaga agcaggcatt ggagacaccc
88981 ccagcctgga agacgaagct gctggtcacg tgacccaagg tcagtgaact ggaattgcct
89041 gccatgactt gggggttggg gggagggaca tggggtgggc tctgccctga aaagatcatt
89101 tggacctgag ctctaattca caagtccagg agattttagg gagttggttc ttatcaaagg
89161 ttggctactc agatatagaa agagccctag tggtttttt ctaataccat ttctgggtaa
89221 ttcctaaggc atttagtgtt ctgaaagatg ctagccttgt ccagcctggg agttgagaat
89281 gaatgtctaa cagaaactct aggccgggcg tggtggctca cgcctctaat cccagcacta
89341 tgggagaccc aggtgggcag atcacctgag gtcaggagtt tgagaccagc ctggccaaca
89401 tgtgaaatcc tgtctcacta caaataaaaa aattagccgg gtgtggtggt aggtgcctat
89461 aatcccagct actcaggagg ctgaggcagg acaatcgctc gaacccagga ggtggacgtt
89521 gcagtgagcc gagatcgcat cattgcactc cagcctgggc aacaaaagca aaactccgtc
89581 tcaaaaaaaa aaaagaaact caaatatgtg tgacaggcga ttctcactgc aggctgccct
89641 gtggctgatc caggagcaag gccttaacca tgtcatcccc aagcgattgc ttgtaaactt
89701 tcttctgtgc agccttcaac ccttattatg attttcttct caggaaccaa actgctgtat
89761 tcaagaaagg cagctttgtg taatcattta tcataaatat cttaagaaaa atcctagaga
89821 ttcctaattt taggaaatgg gagacctatg gtactgatat aatgtgggct gggcttgttt
89881 tctgtcattt gctagataaa tgaacttgag agcctactgt aaaatgtgga agcttctaga
89941 ttgcagaagg gctggaaaga cactgttctt ttctcccgag tgatgggatc tgtccagtat
90001 ttagagctgc ctctgaggcc atctgattct aggagactct gcctcgttga ggatattttg
90061 aggcctaact acacattcct gcccccagag aggtcacagc ctatagcagg ctgatgtttc
90121 tcatgtcaca tggcacagaa aggcacattt tcgttctcag gctaacaaag agcttcaaaa
90181 actattagaa gggacagtgg ctataagaga agaacctcag tcaatgtgtg aaattaacta
90241 ggaacctggc tcctgtttct tttaggtcat gtttttcagc ttaggtaaaa ctagaggctt
90301 tgataaagca tgacctctag aaatcattgc ttttcataaa tggaagtggg tttgagtttt
```

Figure 1A (cont.)


```
90361 ttctactgat tgttagtgca ggtgatgtct acatgccccc agaacatatt ccatgcaaca
90421 aaaaaagccc aggtcaccgt ctttgctggg aacttgactt ttgtgctcac tgaattttaa
90481 gctttctgac agcagcctgg aatcatggag ggataaagta cctattagta agatggaaaa
90541 aggtgtttca ggttggagct gcagtctgtt gagagtaagc tatgggaagg cctgtatacg
90601 aggggtggac ttttcttctg taagtgtcca gagaccaggc ctcctgaaga gggcatgggg
90661 gcttaactta cctggactac tgtgtttaca atactcattt atcttgaact cctcctaacc
90721 cctgagaatt gctacattta gtatttgctg agtacttcct agcatcctag ggaatcaata
90781 gaacattctc ccaaccaggc tgggtgcggt ggctcatgtc tgtaatccca gcactttggg
90841 aggccaaggt aggcagatcc cttgaggcca ggagtgcaag actagcctgg ctgacatggt
90901 gaaaccccgt ctttactaaa aatacaaaag ttagccaggc atggtggtac acacctgtaa
90961 tcccagctac atgggaggag taggaggcag gagaattgct tgaacctggg aggtggaggt
91021 tgctgtgagc cgagatcatg ccactgcact ccagcctggg cgacagagtg agtgagactc
91081 tgtttaaaaa aaaaaaaaaa aaagaacatt ctcctaacct ggcttcttcc tccaggggtg
91141 taattaatca tgtcagtttc ctcattgata cacacacaca cacactacaa tcctgtatcc
91201 attacttttc aaggtacatt tactatttac gtttggggtc cttgtctctt ttttaatagt
91261 gtttcttaaa gtcttgtatt atatcagagt acagtaacat cccagtcaag agcactctag
91321 taagctctag gaggaaagcg acttccggaa ggcagtggag acctgtcctg ttggggcagc
91381 atagggggcag cccctgcctc tggtcagttc tggcgctcag gctcagggtt gcctctgggc
91441 tgttcttccc agagactgac aaagggctcc cataaggcac ctgcagagcc tgtgagaagc
91501 tgaagtcaat gttttcctga caccagttga tctgtgcagg atccattgat ttaaccacct
91561 gctgtgtggc atgcactgtg gtcgatgcca ggaacaggaa ttggaggggc ccatgagcat
91621 ggccagtatc acaggctgga ggtgctgctg cgctctgacc gggcctcttg gggatgagcc
91681 catgtcaacc accttgcctc cgatggggtc gggcccacag gttacctttg tgtgtccatg
91741 accacacctt cctccccgac ctcatccaaa tctctttctt ttccaagccc ctgaatcctt
91801 cagggctgca ggttttgttt aaagcagagc tggtgagttg cataggttgt tgcgttggga
91861 ctagatgggg tgttcaaaga gttgggagtt aaaaaacata aagggtattt attaggagaa
91921 ccaaggagtg taattctcct gttcttaata tgcggccagg ttaatgaatg tcacgtgaat
91981 gaaccagaaa aaaatgaagt gtgcccttga tcagctgggt tggtgtgcag caagctgtgt
92041 gaccagggga cagcagtggt cctgagggcc gtcactgtct gccgtgcaga gcccttcctc
92101 ccacgggggc ctacctcacc tgtgccaagg gcttgtctgt ggtcagtgac ctggatagat
92161 ctgaatgggg cttctttttc gaggagtctt atggcaggtc tctcagtaaa gactccattc
92221 ttgatgatca cacattttgg attttccaaa tctgtcagag aatgggcttg aggcggggtt
92281 tgtgggcact agtttcactg gtttcattta ccaaaaaggg gagcagaagt caagtatggt
92341 ggctcatccc tgtaatccca gaggcaagag aattgcttga gcccaggagt tcgagaccag
92401 cctgagcaac ataaggagac cccgtctcca caaaaatgaa aaataacatt ttagtcagac
92461 gtggtggcat gcatctgtgg tcccagctgc ttgggagggt gagatgggag ggttgtttga
92521 gccctggagt taaagttgca atgagctgtg attgcaccac tgcactctag cctgggtgac
92581 agaacgagac cctgtctcaa aaaaaaaaaa aaagaaagaa aaaaaggaaa aaaaaaactc
92641 atgcctgtaa tcccagcact ttggggaccg gggtgggcag atcacgaggt caggagatca
92701 agactatcct agccaacatg gtgaaacccc gtttctacta aaaatacaaa aattagccag
92761 gtgtggtggc acgtgcctgt aatcccagtt actcgggagg ctgaggcagg agaatcgctt
92821 gaaccaggga gtcagaggtt gcagtgagct gagatcgtgc cactgtactc cagcctgggc
92881 gacagagtga gactctgtct caaaccaaaa aaaaggggtg gggggcgggg gcaggagaac
92941 agtgagaggt agggagagga aaggggattc tcgctacacc caaaccagat accatctaga
93001 ggctagaatc tttgggaggc tcaaattccc tagaaagcag gagaagcttc tgtagccctc
93061 ccgctttccc agtagattaa gcccagggcg gctccagatg tgtgacatgc tctgtgccca
93121 accagagccc atcataggca gaggaataac acccacacca gaagggccct cggaggtcac
93181 cacgtccaag aaccctcttt acagatgagg aaactgaggc ccagagaggg gagagccacc
93241 tagcgagctg gtggcggcta gaccaggaga gctgtcattc caagcaagca aaggcaacga
93301 gacgagccca gagctgtgct cccatctctt tgttaggggg cctgggatgc cctctcagtg
93361 tcattttgtc caggatgatg ctccctctct taagcgatta atgcgccctt gctaaccttt
93421 tgctatcgct gcctcttcaa accagaggag ttgagagttc cgggccggca gaggaaggcg
```

Figure 1A (cont.)


```
93481 cctgaaaggc ccctggccaa tgagattagc gcccacgtcc agcctggacc ctgcggagag
93541 gcctctgggg tctctgggcc gtgcctcggg gagaaagagc cagaagctcc cgtcccgctg
93601 accgcgagcc ttcctcagca ccgtcccgtt tgcccagcgc ctcctccaac aggaggccct
93661 caggagccct ccctggagtg gggacaaaaa ggcggggact gggccgagaa gggtccggcc
93721 tttccgaagc ccgccaccac tgcgtatctc cacacagagc ctgaaagtgg taaggtggtc
93781 caggaaggct tcctccgaga gccaggcccc ccaggtctga gccaccagct catgtccggc
93841 atgcctgggg ctcccctcct gcctgagggc cccagagagg ccacacgcca accttcgggg
93901 acaggacctg aggacacaga gggcggccgc cacgcccctg agctgctcaa gcaccagctt
93961 ctaggagacc tgcaccagga ggggccgccg ctgaaggggg caggggggcaa agagaggccg
94021 gggagcaagg aggaggtgga tgaagaccgc gacgtcgatg agtcctcccc ccaagactcc
94081 cctccctcca aggcctcccc agcccaagat gggcggcctc cccagacagc cgccagagaa
94141 gccaccagca tcccaggctt cccagcggag ggtgccatcc ccctccctgt ggatttcctc
94201 tccaaagttt ccacagagat cccagcctca gagcccgacg ggcccagtgt agggcgggcc
94261 aaagggcagg atgcccccct ggagttcacg tttcacgtgg aaatcacacc caacgtgcag
94321 aaggagcagg cgcactcgga ggagcatttg ggaagggctg catttccagg ggcccctgga
94381 gaggggccag aggcccgggg cccctctttg ggagaggaca caaaagaggc tgaccttcca
94441 gagccctctg aaaagcagcc tgctgctgct ccgcgggggga agcccgtcag ccgggtccct
94501 caactcaaag gtctgtgtct tgagcttctt cgctccttcc ctggggacct cccaggcctc
94561 ccaggctgcg ggcactgcca ctgagcttcc aggcctcccg actcctgctg cttctgacgt
94621 tcctaggacg ccactaaatc gacacctggg tgcagctgct ccactccctc ggcctcctcc
94681 cgtgctcagg ctgtggccgc acgcgcccct cacgcttgcc cgccactctg catgtcacca
94741 gcacccccgc tccgtgctcc ccaccttgtt tgactctctg gccacttgat ttgtccacaa
94801 cggcccatca gcccacagga ggtttggtgg gtgccttcca ccgacaggat gacgggtgcc
94861 ctcatggtgt ctagaactct ccaaccctcc catgtaggca taagcagccc cactttgcag
94921 atgaggaaac ggaggctcag agaagtacag taacttgccg aaggccaatg agtagtaagt
94981 gacagagcca ggtttgggat ccaggtaggt tgtctctgaa agacacgcct gtcctgcatc
95041 ccacaacgcc tcccaggagg tgctggagtg tggacgccta acacagagat gtgcagggca
95101 cacacagcag gtgacacaca cagcatccag aggtggccca gagctcatgc tgtgcctttg
95161 gcccagtgcc ctgcccccac ccactctgcc ttgtggcagg aagacaagga gcagacacaa
95221 gatctccctg gtccacatgc caccacctcc ctctgcagag gacaagggga tcctcatgct
95281 ggcattggag ggggttgagc agggcccacc ttgagccctc aggagcacga ccacagcagc
95341 cctgcaggga gggattggtg ggaggagagt cccaagtatc agggagagga gagttggtgt
95401 cccacaggag acctcagagc cacaaggcga gcttgttcat aaatttggga cccttagcat
95461 ttcacagtta tttgcagagc ccagaaatgg atgttactga agctcacagt tgcaagcatc
95521 tgttaaattt ttattagatt ttacttttag ggaaaacttt gaaatgctat aaagaagcct
95581 gtgtttaaaa gttaagacag aggctggggg cgatggctca cgcctgtaat ctcagcactt
95641 tgggaggcca aggcaggtgg atcatttgag gttaggagtt cgagaccagc ctggccaaca
95701 tggtgagacc ctgtctctac taaaattaca aaaaattagc tgggcgtggt ggcgggcacc
95761 tgtagtccca gctactgggg aggctgaagc aggataagtg cttgaaccca ggaggcggag
95821 gttacagtga gccaagatca caccactgta ccctaagcct gggcgacaga gtgagactct
95881 gtctcaaaaa ataaaataaa ataaagttaa gagagaaaaa aatatatcct atatcctttg
95941 ttaaattcca aaacagtagg ggacaaataa ctgacttgac aggttactac aatatttcct
96001 gaaatgatgt tttcttgaat actggcctac tagaggttca taggtgtgtt tggattaaaa
96061 aagagttcca tggcccagtg actgggggaa aaaaataaaa gactaaagta agttaaacag
96121 gcttttctgc tgcaggactt gtcagagcct ttaatgtact aatggccatt gtgaccctct
96181 gagaaggtca cagagtgggt ttcccaaact tacttgattc tacctgctaa catttcctgg
96241 aggaagtttg ggaaatgccg atttagcaga ttcttttgtt gtgccgtgga tggtgctggt
96301 tgatgtgggc aaaacaaaga acacgtgagt cagatccgcc tggggctctt actaaagtgc
96361 aggttcccag gtgccacttt aggcttacag acccagttgt ggggtaagcc tgggagtctt
96421 ttagcaggtg attctgccac atagtatagt tggaaaacct ctgggcatac tcattgctgg
96481 tccctctaga aatccaggtg acaatagcca atgagaagct ccaagagacc cagttgtcca
96541 tggggtagag ggaatgtgat attgaaacca aagaagaaaa tctatgatca gttttcagca
```

Figure 1A (cont.)


```
96601 gtgactgtca agagaaggag aagggtgagt tagcgctgat gctggctgac aggtcagcgg
96661 gttggtttca ccaaggagtg tgatgaaggc tgatgttgtc tgtgggaatg tatgatggta
96721 actggtttgt agctaatttg gggaagcagt gagaattcgt gccctttgaa gaccagtaag
96781 tggcaagaaa cccaccaggc ctggctcagg gctgggctgg gcttggctcg tctcagagca
96841 gctggggctg gtggccaaag ccaccattag tgaggggcag gccctggggg tacaaccagc
96901 aactagggga caaagacaac cctgccagcc tctcctattc tggaggcgtg tgaccagaaa
96961 tggagatggg ttggtcagca taagatggcc aggaaggtgg aaatcaggac tgctggcaat
97021 ctagccacat gggcagggga gccgggtggt tccaggcagt ttccaaggcc aagagggtga
97081 gcaggcacct cacagggaat cagggccaag cctggctgca gtgtggagac aatgcaccca
97141 cccccatcct tggatcttgc aggaggctgg gtcctcactg agctaccaac atccatggcc
97201 ctgaggcttt taaaacaccc atccatggag tggggctggt cccagtgggg tgaggctgac
97261 cctggcagaa acagggcagg agcctgtggg ttagggagac tgcaccttcc ttagatagcc
97321 tccatgccat catgtccccg tgacagtttc tgctgcgtcc cctctgcatg gtcccaccct
97381 cggccagcct gctgcccccct cttgccaggt tgcgctaatc agtgacccca gtgtgctgtg
97441 ttgatactaa caatgcgagg cctagcagat tcaagggaaa agagaaccaa ctgggtttcc
97501 accagaccca actaaacaaa catggaccta tcccagagaa atccagcttc accacagctg
97561 gctttctgtg aacagtgaaa atggagtgtg acaagcattc ttattttata ttttatcagc
97621 tcgcatggtc agtaaaagca aagacgggac tggaagcgat gacaaaaaag ccaaggtaag
97681 ctgacgatgc cacggagctc tgcagctggt caagtttaca gagaagctgt gctttatgtc
97741 tgattcattc tcatatataa tgtggggagt atttgtcact aaagtacagc tgtcatttaa
97801 agtgctttgt attttggggc aggcttttaa aaagtccagc atttattagt tttgatactt
97861 accccaggga agagcagttg gcaggttcat gaagtcatgc tcctaattcc agctttctta
97921 gtgtactttc agtgagaccc tgacagtaaa tgaaggtgtg tttgaaaacc aaacccagga
97981 cagtaaatga aggtgtgttt gaaaaccagc cctaggacag taaatgaagc catcttctca
98041 ctgcataaac tgcacccaga tctttgccca tccttctcag tatttcactt cacccattgt
98101 ttactgtctc aatgactggg gaaatgtctg gggaaatgct cccgtaattg cacagtggcg
98161 tttttcctgg aaaatcccac catggctcta gataagacct atttttctta aaggtatcta
98221 aaatttccag cataaattct gtctgaaaca cctgaatttt aatcagtact ggagcccgga
98281 gggcatctcc agttgccaca tagctctgag cattcagtgg tgtgttgagg gctgctcccg
98341 gaagtgcctg cagagtcagg gctccccagc ctcatctagt gaggcagtgg aagggcctgt
98401 ggggatttgg agagctggcc tgggtctctg aagtgatagt gacagctgct tgtcaatcac
98461 ggtgcacatt tagtgccggg ggcagggggc agggaatacc agcctcatgc atgcatgcat
98521 tcatttgttc cttccttcat tcattcattc agtacacatg ggtacaacat ccctgccctg
98581 gagttgccca gagtctaggg aggggaaaga tctattaccc tgggcctcgg ccagctgggg
98641 agtgctgctg gtggagaggg gccgtgtgca gcgagggaag gaggagtcgt caataccccc
98701 accccagctt tgctttcttg tcatcagccc cagggcccca gcctgtgtcc ctcctctccc
98761 attgctactt catctcctgg gtcctcctta ccaagcctga ccacacagag ggccttggcc
98821 gcttccatgg ggaattggaa agcaataaga tagcatcccc tagaagccca gtgaagtctg
98881 ggacaggacc cttctctgag ctctgacttg ctcttggaaa cacttcgagg cttagcctcc
98941 ccactttgtt tcccaagagt gtgacctgtt cccctccaaa cacccccttc tcctccaggg
99001 ccatgcccac ccgtcaaaat cccccacggg caggacgaac tgtgggtgtc agtcaccatc
99061 tatcctgcat cctggttcca gggcccccccc cagccccgcc tccataggga caggcgtgca
99121 gacacccgtc cctggctgct tcctcttgtg gaatgggttc aaaagtaagc agtgttgttt
99181 acactgacaa actgaaaaaa aaagaaaaag agataacatt ggaggcttgg cacagtggct
99241 catgcctgta atcccagcac tttgggaggc taaggtggga ggatgtcccc agcccaagag
99301 ttctagacca gcctgggcaa catagcaaga ccccatctca aaaaaaaaat ttaattggcc
99361 aggcagaggt gggaggatca cttgaaccca aagggtggag gctgcagtga gccgtgatgg
99421 caccactgca ctccagccag ggcaacagag ggagaccctg tctctaaaac aaacaaacaa
99481 acaaacaaac aaaagagtta acattggcca gattaggatt caccagatag tgttaatatt
99541 agtttgattt gagactttaa tcagaaagca catgtgtggt gggggtgggt gtaacctaag
99601 tcaggtagaa tctttccaac ttgggggggg cacactcctg attgtagcca tatgagtctg
99661 tcagtgtggt ggaagagacc atgggttaat gggcaggtaa aaaagcacct tgcctggaat
```

Tau Antisense Oligomers and Uses Thereof

Figure 1A (cont.)


```
 99721 tgagtagaaa gtaaggccct tcagaccccg tgacacactt ggggacattt tcttgagtaa
 99781 catcctaaga ttcatgtacc ttgatgatct ccatcaactt actcatgtga agcaccttta
 99841 aaccagtcgt ctccaaattc aggggcacag taacatccaa caggctggag aaagaacgta
 99901 ctagaacttc cattcctttt tcatgtcctc ttctaaaagc tttgtcaggg ccaggcgcgg
 99961 tggctcacgc ctgtaatccc agcactttgg gaggccgaga cgggtggatc acgaggtcag
100021 gagatcgaga ccatcctggc taacacagtg aaaccccatc tctactaaaa atacaaaaaa
100081 acgagccggg cgtggtggtg ggcgcctgta gtcccagcta ctcgggaggc tgaggcagga
100141 gaatggcgtg aacccaggag gcagagcttg cagtgagccg agattgcacc actgcagtcc
100201 agcctgggcg acagagcgag actccgtctc aaaaaagaaa aagaaaaaga aaaagaactg
100261 tgattgggga ggacggtcac tttcctgttc ttactgatca gaagggatat taagggtacc
100321 tgattcaaac agcctggaga tcactgcttt caaccattac ctgccttatt tatttttagt
100381 tactgtcctt ttttcagttt gtttccctcc tccatgtgct gacttttatt ttgattttat
100441 ttatgtttat gtttaagaca tccacacgtt cctctgctaa aaccttgaaa aataggcctt
100501 gccttagccc caaacacccc actcctggta gctcagaccc tctgatccaa ccctccagcc
100561 ctgctgtgtg cccagagcca ccttcctctc ctaaacacgt ctcttctgtc acttcccgaa
100621 ctggcagttc tggagcaaag gagatgaaac tcaaggtaag gaaaccacct ttgaaaagaa
100681 ccaggctgct ctgctgtggt ttgcaaatgt ggggtttgtt tatttgtttt ttagcctcaa
100741 agacctttct tcaaatgagt tctggcatag aagcaccgtg taaaatagtt agaattctgg
100801 gcaaagggga aaagagagct gggggccatc cctctcagca ccccacaggc tctcatagca
100861 gcagctccta agacacctgg tgggaccttg gtttcgaaat cgctactcta aggctgggca
100921 cggtggctca cacctgtaat cccagctctt taggaggccg aggagggtgg atcacctgag
100981 atcaggagtt cgagaccagc ctggctaaca tggcaaaacc ctgtctctac taaaaataca
101041 aaaattagcc gggcgtggtg ttatgcgtgg tggtaatcgc agctactcgg gaggctgagg
101101 cacaaggatt gcttgaaccc cagaggcaga ggttgtagtt agctccagct tgggcgacag
101161 agcaagaccc tgtcgcaaaa attgtttaaa aaacaaaccc aaaattgcta ctctcattgg
101221 gttcctttgc ccattcctga ttttggcaag agaaatgctt ccagattgcc ctgatctggg
101281 taggacagca tcacgccata gcaacactgc cccgtgagct cactgccccc tcaactagct
101341 tgtggtcctt ggttaatgtc agtttctttt ttgagtttgt gttatgtcta agggtcatct
101401 gctgggtaac ggaacccagg gactgcccta gtccctagac tgtgccatgc ccgactctgc
101461 cagctttgtc agtgatgctg gtgctcgcct cctcgggtgc tcgcctggtc tgagcacacc
101521 caaggagttc ttgaggcctt agggttgttt gcgagagaat gaaagaacac gacctagctc
101581 tctttagcat ccttggtcag gttcaacact gcccccaggg gcctctggtg gagccaacca
101641 ccatcagcca aataaatcca taattagagt cagaaaatgg atgtctgcat atgtgtagtg
101701 cactaatgtc ctgccgatga ttgacatgga gtggagagtg acctgatcat tgctgtgagc
101761 tctgctggcc ttggcacaac tcatgctgat aactaatgca cacagttcct ctgggaggaa
101821 atgtcctcag ggaacttgga gtttgggtgg ggatgtgggt ttgtgtgccc agcaagccct
101881 tgtggttgta gcagacacta gtggcatcta ggaggcaaag ggtcacccca gtcttagcca
101941 cgttttgagt caaggtggcg gagtggggct ggtgttgact cttggtggca gtaacttttc
102001 ccaatggtga aaaacccctc tatcatgttt catttacagg gggctgatgg taaaacgaag
102061 atcgccacac cgcggggagc agcccctcca ggccagaagg gccaggccaa cgccaccagg
102121 attccagcaa aaaccccgcc cgctccaaag acaccaccca gctctggtaa gaagaacgtt
102181 ctcttgaatc ttagaggaag ctgaagctct cagaggtaca gccttcattt taggaggcct
102241 taggccactg agaatgaata acccctggca gctggtcagc agcttgcagt ttactaagca
102301 ctggagtctt cattgccttc tcagtccttt tgatttctga ggcaaatgtt gaatccctac
102361 cttttttttt ttttttcttt tgagacagag tttcgctttt gttatccagg ccggagtgca
102421 gtggtgtgat ctcagctcac tgcatcctcc acctcccagg ttcaagcgat tctcctacct
102481 cagcctccct agtagctggg attacaggca cctgccacta tgcccggcta atttttgta
102541 tttttagtag agacagggtt tcaccatgtt ggccaggctg gtctcgaacg cctgacctca
102601 ggtgatccac ctgcctcggc ctcccaaagt gctgggatta caggcatgag ccaccactcc
102661 cagcctgaat cctcactttt tatcaatgaa gaaattgagg ctgattctgc agcatgataa
102721 aaaaaaatac agaaaaagga aaaaaaagaa agaaatcgag cctctgagag tttgcttgac
102781 tgagtctaac cagctcattt taaacccgag gaaaatgcag tcacatgact actaagtggc
```

Figure 1A (cont.)


```
102841 agctctcgga gcctctctgg ccccaagtcc agggttccat agaggcagcc ccagcatggc
102901 atgttttcag tccccaaatg agactctgga gacaaatgtc tctggagaca gagcagcagc
102961 ctggataagt cacaatgggt gacgtcactc agggctcaac ccctgggcag cttaacttgc
103021 tagggacgtt aggagtctgc tgcaaaacct gagggtctta gctgagcagt cacaggctgg
103081 gcccgttgcc ctgggctcct gtgagtaaaa cccagtcaat tttgagtacc cagtaaggca
103141 tccattgagt tattttgcag ccaggagtgc tattaagaac agtcgcggct gggcgtggtg
103201 gctcatgcct gtaatcccag cactttggga ggccaaggtg ggcggatcac ctgaggtcag
103261 gagttcgaga ccagcttggc caacatggca aaaccccgtc tctaataaaa atacaaaata
103321 attagctggg cgtggtggcg ggcgcctgta atcccagctt ctcaggaggg tgaggaagga
103381 gaatcacttg aacccaggag gcagaggttg cagtgagctg agatcgcacc attgcactcc
103441 agcctggatg acaaaagtga gattccttct caaaaaaaaa aaaaaaaaaa cagtcgtcct
103501 ctttggggat tagggacagc ctgcctgcct gcccgagcac ttctctcttc cattgcccca
103561 gtgaagtatt ccaggcccct gggtttagac tctgcaccat gtaggggtgt ctgacctgca
103621 cttgctcctt ggtggcacgg gcagcctatg gcacttgctg cgggctgtga ccaaagcctg
103681 gcctggatct tggatcttgg tgactctgct tctccctggc ctgagggagc tgcccagagc
103741 ctgcccacca cctgctgcgt gtctttgcgg tggcatttct cgcacacatg ccgtgcggtg
103801 gcacccccaa ggatggccat tcactaaggc ccattgtttt tgtcttttcg cttcgtgttt
103861 tctggcctgg tgtttttctc atatacatgt gatccaggga taattcccag aattttgaca
103921 ggattttaag tagcgtttgg atcctgctgt tttttttca cttaacatcg ggccagttga
103981 ctcacactct gtttttttgtt gttgtttttt tgagacggag tctcactgtg tcacccaggc
104041 tgaagtgcag tggcacaatc ttggcatact gcaacctctg cttcccaaat tcaagcagtt
104101 ttcctgcctc agcctcctga gtagctggga ctacaggcac aggccaccac gccctgctaa
104161 tttttgtatt tttagtaaag acagggtttc accattttgg ccagcctagt ctcgaactcc
104221 tgacctcaag tgatccgccc acctcggcct cccaaagtgc tgggattaca ggggactcac
104281 actttgtaac aacctgaaac aacgtgatgc atttcccttt gggtcttacc tgctcttcgg
104341 tggctgcctg caggtggaga gaccctcccc cttgggcccc tcgaccttgt ttcagaatgg
104401 ggcccctgct gggccagctg tgggtgcctg ccacgtgaag gactcattaa ggccctgttt
104461 aagcctgatg ataataaggc tttcgtggat ttttctcttt aagcgactaa gcaagtccag
104521 agaagaccac cccctgcagg gcccagatct gagagaggta ctcgggagcc tacttcgctg
104581 ggagcagcct ccctttgcgt gtgtggccat tcactggctt gtgtttctag agccgggagg
104641 accctttctt gcaatgcagg gttcacacag ggttcgcagc ctgaagatgg agcagtccga
104701 attctcttcc ctgtgcagtt tgcgcagctg tgtttgtctg atgggctttc taatcctgtg
104761 tgctctcctt gacttcaggg acaatggcat tacaggcatg agccaccatg cctggctgtc
104821 tccctatgtt tcagatgaag acataggctt aaggaggtca ggtgacttgc ccacgaccac
104881 tctgtaaata agaggcatga aaagtatttg gagccaccac caccaagccc actggtcacc
104941 ctgggtctct gaagtcaggg aggcaggagg atgggaggtc tgaggaggca gagaggctga
105001 gcctggaggc cctggaggcc gaggccccat ctgttgtttc cttatgtgga aaataagagg
105061 cttcatttgt cctattgcca cagagcgtac tacttcagga acatccaaga catggaaatc
105121 cgcagggcac ggtggctcac gtctataatc ccggcacttt gggaggttga ggtgggagaa
105181 tcgcttgagg ccagaagttc aagaccagcc tgagcaacat agtcagaccc cgtctctata
105241 aaaaacatta tttttaaaaa agacatggaa gtcaaattct aaaaactggt gctggctggg
105301 tgcggtggct catgcctata atcccagcac tttgggaggc cgaggcgggt ggatcacctg
105361 aggtcaggag ttcaagacca gcctggccaa catggtaaaa cctctactaa agaaatcttt
105421 actgaaaata caaaaatcca gtctctacta aaataagtct ctactaaaaa tacaaaaatt
105481 agccaggcgt ggtgctgcac acctgtaata tcagctactc gggaggctga ggcaggagac
105541 tcgcttgatc ccatgcagcg gaggttgcag tgagccgaga tcacgccatt gcactccagc
105601 ctgggcatca gaataagact ccgtctcaaa aaaaaaacca caaaaaaaca aaacaacaac
105661 aaaagaaaac tagtgcttat tcgtcactgg ccaagctgcc cattggctac atgggtgctt
105721 caaagagctg cccttctcca ggtctggcca gcaggtatgt gttacagcaa atgcctgggg
105781 cagcggcagg ggcattgctg cgggaagctt ctggacttgc aggaaagcta agttctcaga
105841 ctgcagggga gctaagcaca cctcggcaca gggtgaggcc tgcggttctc agacttcagt
105901 ctttgtggag cttgagaaaa atgaggcttt gcaggtccca cccctagaga ttctgctcta
```

Tau Antisense Oligomers and Uses Thereof

Figure 1A (cont.)


```
105961 tccactcttg aaggggatcg agaaatttgc attttgcaac tcccactttc ctccttgaaa
106021 gctccggaga ttctgacgca gggttccgtg ggccacactt tggaaaatac agacccatga
106081 gatagaatac cagactgttg aagtgtaacg ggggcctggg aagtgcagta acagaagcaa
106141 gtttgagggt aaaggacacc cagaggaggg agggacagca tctgcatgga gaggagaaga
106201 gaccccccag cagcttccag ggtgttggaa gggtgcgcta gtaactgcta tgcatggcag
106261 gtggggaact gtacgtcagg gcacagcagc atgaagcggt atggctcgtg tggacagcta
106321 gggacaggca ggcgtggagc aggcatcctg ttctgaaggc caaatcccac agaggagcca
106381 gggtgctggc aggagccctg aactagccga acagctgaac agctgaacat tcaccctgtg
106441 gggaaagggt cagaagcgtc caggcttgag ggcacagctg ggtctcgtca ctgcatcacc
106501 cttatttagg ataaaggccc tgaagaattg tattagaggt tggcaaagca tatctaccac
106561 ctcctggagc cacgctggcc gcagggatta taattatttc cattttcaaa ttaaggcctc
106621 tgagctcaga gaggggaagt tacttgtctg aggccacaca gcttgttgga gcccatctct
106681 tgacccaaag actgtggagc cgagttggcc acctctctgg gagcgggtat tggatggtgg
106741 ttgatggttt tccattgctt tcctgggaaa ggggtgtctc tgtccctaag caaaaaggca
106801 gggaggaaga gatgcttccc cagggcagcc gtctgctgta gctgcgcttc caacctggct
106861 tccacctgcc taacccagtg gtgagcctgg gaatggaccc acgggacagg cagcccccag
106921 ggccttttct gaccccaccc actcgagtcc tggcttcact cccttccttc cttcccaggt
106981 gaacctccaa aatcagggga tcgcagcggc tacagcagcc ccggctcccc aggcactccc
107041 ggcagccgct cccgcacccc gtcccttcca accccaccca cccgggagcc caagaaggtg
107101 gcagtggtcc gtactccacc caagtcgccg tcttccgcca agagccgcct gcagacagcc
107161 cccgtgccca tgccagacct gaagaatgtc aagtccaaga tcggctccac tgagaacctg
107221 aagcaccagc cgggaggcgg gaaggtgaga gtggctggct gcgcgtggag gtgtgggggg
107281 ctgcgcctgg aggggtaggg ctgtgcctgg aagggtaggg ctgcgcctgg aggtgcgcgg
107341 ttgagcgtgg agtcgtggga ctgtgcatgg aggtgtgggg ctccccgcac ctgagcaccc
107401 ccgcataaca ccccagtccc ctctggaccc tcttcaagga agttcagttc tttattgggc
107461 tctccactac actgtgagtg ccctcctcag gcgagagaac gttctggctc ttctcttgcc
107521 ccttcagccc ctgttaatcg gacagagatg gcagggctgt gtctccacgg ccggaggctc
107581 tcatagtcag ggcacccaca gcggttcccc acctgccttc tgggcagaat acactgccac
107641 ccataggtca gcatctccac tcgtgggcca tctgcttagg ttgggttcct ctggattctg
107701 gggagattgg gggttctgtt ttgatcagct gattcttctg ggagcaagtg ggtgctcgcg
107761 agctctccag cttcctaaag gtggagaagc acagacttcg ggggcctggc ctggatccct
107821 ttccccattc ctgtccctgt gcccctcgtc tgggtgcgtt agggctgaca tacaaagcac
107881 cacagtgaaa gaacagcagt atgcctcctc actagccagg tgtgggcggg tgggtttctt
107941 ccaaggcctc tctgtggccg tgggtagcca cctctgtcct gcaccgctgc agtcttccct
108001 ctgtgtgtgc tcctggtagc tctgcgcatg ctcatcttct tataagaaca ccatggcagc
108061 tgggcgtagt ggctcacgcc tataatccca gcactttggg aggctgaggc aggcagatca
108121 cgaggtcagg agttcgagac caacctgacc aacagggtga aacctcgtct ctactaaaaa
108181 tacaaaaata cctgggcgtg gtggtggtgc gcgcctataa tcccagctac tcaggaggct
108241 gaggcaggag aatcgcttga acccaggagg cagaggttgc agtgagccga gatagtgcca
108301 ctgcactcca gtttgagcaa cagagcgaga ctctgtctca aaacaaaata aaacaaacca
108361 aaaaaaccca ccatggctta gggcccagcc tgatgacctc atttttcact tagtcacctc
108421 tctaaaggcc ctgtctccaa atagagtcac attctaaggt acgggggtgt tggggagggg
108481 ggttagggct tcaacatgtg aatttgcggg gaccacaatt cagcccagga ccccgctccc
108541 gccacccagc actggggagc tggggaaggg tgaagaggag gctgggggtg agaaggacca
108601 cagctcactc tgaggctgca gatgtgctgg gccttctggg cactgggcct cggggagcta
108661 gggggctttc tggaaccctg ggcctgcgtg tcagcttgcc tcccccacgc aggcgctctc
108721 cacaccattg aagttcttat cacttgggtc tgagcctggg gcatttggac ggagggtggc
108781 caccagtgca catgggcacc ttgcctcaaa ccctgccacc tccccccacc caggatcccc
108841 cctgcccccg aacaagcttg tgagtgcagt gtcacatccc atcgggatgg aaatggacgg
108901 tcgggttaaa agggacgcat gtgtagaccc tgcctctgtg catcaggcct cttttgagag
108961 tccctgcgtg ccaggcggtg cacagaggtg gagaagactc ggctgtgccc cagagcacct
109021 cctctcatcg aggaaaggac agacagtggc tcccctgtgg ctgtggggac aagggcagag
```

Figure 1A (cont.)


```
109081 ctccctggaa cacaggaggg agggaaggaa gagaacatct cagaatctcc ctcctgatgg
109141 caaacgatcc gggttaaatt aaggtccggc cttttcctgc tcaggcatgt ggagcttgta
109201 gtggaagagg ctctctggac cctcatccac cacagtggcc tggttagaga ccttggggaa
109261 ataactcaca ggtgacccag ggcctctgtc ctgtaccgca gctgagggaa actgtcctgc
109321 gcttccactg gggacaatgc gctccctcgt ctccagactt tccagtcctc attcggttct
109381 cgaaagtcgc ctccagaagc cccatcttgg gaccaccgtg actttcattc tccagggtgc
109441 ctggccttgg tgctgcccaa gaccccagag gggccctcac tggcctttcc tgccttttct
109501 cccattgccc acccatgcac ccccatcctg ctccagcacc cagactgcca tccaggatct
109561 cctcaagtca cataacaagc agcacccaca aggtgctccc ttccccctag cctgaatctg
109621 ctgctccccg tctggggttc cccgcccatg cacctctggg ggcccctggg ttctgccata
109681 ccctgccctg tgtcccatgg tggggaatgt ccttctctcc ttatctcttc ccttccctta
109741 aatccaagtt cagttgccat ctcctccagg aagtcttcct ggattcccct ctctcttctt
109801 aaagcccctg taaactctga ccacactgag catgtgtctg ctgctcccta gtctgggcca
109861 tgagtgaggg tggaggccaa gtctcatgca tttttgcagc ccccacaaga ctgtgcaggt
109921 ggccggccct cattgaatgc ggggttaatt taactcagcc tctgtgtgag tggatgattc
109981 aggttgccag agacagaacc ctcagcttag catgggaagt agcttccctg ttgaccctga
110041 gttcatctga ggttggcttg gaaggtgtgg gcaccatttg gcccagttct tacagctctg
110101 aagagagcag caggaatggg gctgagcagg gaagacaact ttccattgaa ggcccctttc
110161 agggccagaa ctgtccctcc caccctgcag ctgccctgcc tctgcccatg aggggtgaga
110221 gtcaggcgac ctcatgccaa gtgtagaaag gggcagacgg gagccccagg ttatgacgtc
110281 accatgctgg gtggaggcag cacgtccaaa tctactaaag ggttaaagga gaaagggtga
110341 cttgactttt cttgagatat tttgggggac gaagtgtgga aaagtggcag aggacacagt
110401 cacagcctcc cttaaatgcc aggaaagcct agaaaaattg tctgaaacta aacctcagcc
110461 ataacaaaga ccaacacatg aatctccagg aaaaaagaaa aagaaaaatg tcatacaggg
110521 tccatgcaca agagccttta aaatgacccg ctgaagggtg tcaggcctcc tcctcctgga
110581 ctggcctgaa ggctccacga gcttttgctg agacctttgg gtccctgtgg cctcatgtag
110641 tacccagtat gcagtaagtg ctcaataaat gtttggctac aaaagaggca aagctggcgg
110701 agtctgaaga atccctcaac cgtgccggaa cagatgctaa caccaaaggg aaaagagcag
110761 gagccaagtc acgtttggga acctgcagag gctgaaaact gccgcagatt gctgcaaatc
110821 attgggggaa aaacggaaaa cgtctgtttt ccccttttgtg cttttctctg ttttcttctt
110881 tgtgcttttc tctgttttca ggatttgcta cagtgaacat agattgcttt ggggccccaa
110941 atggaattat tttgaaagga aaatgcagat aatcaggtgg ccgcactgga gcaccagctg
111001 ggtaggggta gagattgcag gcaaggagga ggagctgggt ggggtgccag gcaggaagag
111061 cccgtaggcc ccgccgatct tgtgggagtc gtgggtggca gtgttccctc cagactgtaa
111121 aagggagcac ctggcgggaa gagggaattc ttttaaacat cattccagtg cccgagcctc
111181 ctggacctgt tgtcatcttg aggtgggcct cccctgggtg actctagtgt gcagcctggc
111241 tgagactcag tggccctggg ttcttactgc tgacacctac cctcaacctc aaccactgcg
111301 gcctcctgtg caccctgatc cagtggctca ttttccactt tcagtcccag ctctatccct
111361 atttgcagtt tccaagtgcc tggtcctcag tcagctcaga cccagccagg ccagcccctg
111421 gttcccacat cccctttgcc aagctcatcc ccgccctgtt tggcctgcgg gagtgggagt
111481 gtgtccagac acagagacaa aggaccagct tttaaaacat tttgttgggg ccaggtgtgg
111541 tggctcacac ctaatcccaa cacctgggga ggccaaggca gaaggatcac ttgagtccag
111601 gagttcaaga ccagcctggg caacataggg agaccctgtc tctacaattt tttttttaat
111661 tagctgggcc tgttggcact ctcctgtagt tccagctact ctagaggctg aggtgggagg
111721 actgcttgag cctgggaggt cagggctgca atgagccatg ttcacaccac tgaacgccag
111781 cctgggcgag accctgtatc aaaaaagtaa agtaaaatga atcctgtacg ttatattaag
111841 gtgccccaaa ttgtacttag aaggatttca tagttttaaa tacttttgtt atttaaaaaa
111901 ttaaatgact gcagcatata aattaggttc ttaatggagg ggaaaaagag tacaagaaaa
111961 gaaataagaa tctagaaaca aagataagag cagaaataaa ccagaaaaca caaccttgca
112021 ctcctaactt aaaaaaaaaa atgaagaaaa cacaaccagt aaaacaacat ataacagcat
112081 taagagctgg ctcctggctg ggcgcggtgg cgcatgcctg taatcccaac actttgggag
112141 gccgatgctg gaggatcact tgagaccagg agttcaaggt tgcagtgagc tatgatcata
```

Tau Antisense Oligomers and Uses Thereof

Figure 1A (cont.)


```
112201 ccactacacc ctagcctggg caacacagtg agactgagac tctattaaaa aaaaaatgct
112261 ggttccttcc ttatttcatt cctttattca ttcattcaga caacatttat ggggcacttc
112321 tgagcaccag gctctgtgct aagagctttt gcccccaggg tccaggccag gggacagggg
112381 caggtgagca gagaaacagg gccagtcaca gcagcaggag gaatgtagga tggagagctt
112441 ggccaggcaa ggacatgcag ggggagcagc ctgcacaagt cagcaagcca gagaagacag
112501 gcagaccctt gtttgggacc tgttcagtgg cctttgaaag gacagccccc acccggagtg
112561 ctgggtgcag gagctgaagg aggatagtgg aacactgcaa cgtggagctc ttcagagcaa
112621 aagcaaaata aacaactgga ggcagctggg gcagcagagg gtgtgtgttc agcactaagg
112681 ggtgtgaagc ttgagcgcta ggagagttca cactggcaga agagaggttg gggcagctgc
112741 aagcctctgg acatcgcccg acaggacaga gggtggtgga cggtggccct gaagagaggc
112801 tcagttcagc tggcagtggc cgtgggagtg ctgaagcagg caggctgtcg gcatctgctg
112861 gggacggtta agcaggggtg agggcccagc ctcagcagcc cttcttgggg ggtcgctggg
112921 aaacatagag gagaactgaa gaagcaggga gtcccagggt ccatgcaggg cgagagagaa
112981 gttgctcatg tggggcccag gctgcaggat caggagaact ggggaccctg tgactgccag
113041 cggggagaag ggggtgtgca ggatcatgcc cagggaaggg cccaggggcc caagcatggg
113101 ggggcctggt tggctctgag aagatggagc taaagtcact ttctcggagg atgtccaggc
113161 caatagttgg gatgtgaaga cgtgaagcag cacagagcct ggaagcccag gatggacaga
113221 aacctacctg agcagtgggg ctttgaaagc cttggggcgg ggggtgcaat attcaagatg
113281 gccacaagat ggcaatagaa tgctgtaact ttcttggttc tgggccgcag cctgggtggc
113341 tgcttccttc cctgtgtgta ttgatttgtt tctctttttt gagacagagt cttgctgggt
113401 tgcccaggct ggagtgcagt ggtgcgatca tagctcactg cagccttgaa gtcctgagct
113461 caagagatcc ttccacctca gcctcctgag tagttgggac cacaggcttg caccacagtg
113521 cccaactaat ttcttatatt ttttgtagag atggggtttc actgtgtcgc ccaggatggt
113581 cttgaactcc tgggctcaag tgatcctcct gcctcagcct cgcaaattgc tgggattaca
113641 ggtgtgagcc accatgcccg accttctctt tttaagggcg tgtgtgtgtg tgtgtgtgtg
113701 tgggcgcact ctcgtcttca ccttccccca gccttgctct gtctctaccc agtcacctct
113761 gcccatctct ccgatctgtt tctctctcct tttacccctc tttcctccct cctcatacac
113821 cactgaccat tatagagaac tgagtattct aaaaatacat tttatttatt tattttgaga
113881 cagagtctca ctctgtcacc caggctggag tgcagtggtg caatctcggc tcactgcaac
113941 ctccgcctcc caggttgaag caactctcct gcctcagcct ccctagtagc tgggattaca
114001 agcacacacc accatgccta gcaaattttt atatttttag tagaggagga gtgtcaccat
114061 gtttgccaag ctggtctcaa actcctggcc tcaggtgatc tgcctacctt ggtctcccaa
114121 agtgctggga ttacaggtgt gagccaccac gcctgccctt aaaaatacat tatatttaat
114181 agcaaagccc cagttgtcac tttaaaaagc atctatgtag aacatttatg tggaataaat
114241 acagtgaatt tgtacgtgga atcgtttgcc tctcctcaat cagggccagg gatgcaggtg
114301 agcttgggct gagatgtcag accccacagt aagtgggggg cagagccagg ctgggaccct
114361 cctctaggac agctctgtaa ctctgagacc ctccaggcat cttttcctgt acctcagtgc
114421 ttctgaaaaa tctgtgtgaa tcaaatcatt ttaaaggagc ttgggttcat cactgtttaa
114481 aggacagtgt aaataattct gaaggtgact ctaccctgtt atttgatctc ttctttggcc
114541 agctgactta acaggacata gacaggtttt cctgtgtcag ttcctaagct gatcaccttg
114601 gacttgaaga ggaggcttgt gtgggcatcc agtgcccacc ccgggttaaa ctcccagcag
114661 agtattgcac tgggcttgct gagcctggtg aggcaaagca cagcacagcg agcaccaggc
114721 agtgctggag acaggccaag tctgggccag cctgggagcc aactgtgagg cacggacggg
114781 gctgtggggc tgtggggctg caggcttggg gccagggagg gagggctggg ctctttggaa
114841 cagccttgag agaactgaac ccaaacaaaa ccagatcaag gtctagtgag agcttagggc
114901 tgctttgggt gctccaggaa attgattaaa ccaagtggac acacaccccc agccccacct
114961 caccacagcc tctccttcag ggtcaaactc tgaccacaga catttctccc ctgactagga
115021 gttccctgga tcaaaattgg gagcttgcaa cacatcgttc tctcccttga tggtttttgt
115081 cagtgtctat ccagagctga agtgtaatat atatgttact gtagctgaga aattaaattt
115141 caggattctg atttcataat gacaaccatt cctcttttct ctcccttctg taaatctaag
115201 attctataaa cggtgttgac ttaatgtgac aattggcagt agttcaggtc tgctttgtaa
115261 ataccccttgt gtctattgta aaatctcaca aaggcttgtt gcctttttttg tggggttaga
```

Tau Antisense Oligomers and Uses Thereof

Figure 1A (cont.)


```
115321 acaagaaaaa gccacatgga aaaaaaattt ctttttttgtt tttttgtttg cttgtttttt
115381 tgagacagag tttcactctg tcgcccaggc tggagtgcag tggtgcgatc tccgcccact
115441 gcaagctcca cctcccgggt tcatgctatt ctcctgtctc agcctcccaa gtagctggga
115501 ctgcaggtgc ccgccaccac acctggctaa tttttttgta tttttagtag agacggggtt
115561 tcaccgtgtt agccaggatg gtctcaatct cctgacctcg tcatctgcct gcctcggcct
115621 cccaaagtgc tgagattaca ggcgtgagcc accgtgcccg gccagaaaaa aacatttcta
115681 agtatgtggc agatactgaa ttattgctta atgtcctttg attcatttgt ttaatttctt
115741 taatggatta gtacagaaaa caaagttctc ttccttgaaa aactggtaag ttttctttgt
115801 cagataagga gagttaaata acccatgaca tttccctttt tgcctcggct tccaggaagc
115861 tcaaagttaa atgtaatgat cactcttgta attatcagtg ttgatgccct tcccttcttc
115921 taatgttact ctttacattt tcctgcttta ttattgtgtg tgttttctaa ttctaagctg
115981 ttcccactcc tttctgaaag caggcaaatc ttctaagcct tatccactga aaagttatga
116041 ataaaaaatg atcgtcaagc ctacaggtgc tgaggctact ccagaggctg aggccagagg
116101 accacttgag cccaggaatt tgagacctgg gctgggcagc atagcaagac tctatctcca
116161 ttaaaactat tttttttat ttaaaaaata atccgcaaag aaggagttta tgtgggattc
116221 cttaaaatcg gagggtggca tgaattgatt caaagacttg tgcagagggc gacagtgact
116281 ccttgagaag cagtgtgaga aagcctgtcc cacctccttc cgcagctcca gcctgggctg
116341 aggcactgtc acagtgtctc cttgctggca ggagagaatt tcaacattca ccaaaaagta
116401 gtattgtttt tattaggttt atgaggctgt agccttgagg acagcccagg acaactttgt
116461 tgtcacatag atagcctgtg gctacaaact ctgagatcta gattcttctg cggctgcttc
116521 tgacctgaga aagttgcgga acctcagcga gcctcacatg gcctccttgt ccttaacgtg
116581 gggacggtgg gcaagaaagg tgatgtggca ctagagattt atccatctct aaaggaggag
116641 tggattgtac attgaaacac cagagaagga attacaaagg aagaatttga gtatctaaaa
116701 atgtaggtca ggcgctcctg tgttgattgc agggctattc acaatagcca agatttggaa
116761 gcaacccaag tgtccatcaa cagacaaatg gataaagaaa atgtggtgca tatacacaat
116821 ggaatactat tcagccatga aaaagaatga gaatctgtca tttgaaacaa catggatgga
116881 actggaggac attatgttaa gtgaaataag ccagacagaa ggacagactt cacatgttct
116941 cacacatttg tgggagctaa aaattaaact catggagata gagagtagaa ggatggttac
117001 cagaggctga ggagggtgga ggggagcagg gagaaagtag ggatggttaa tgggtacaaa
117061 aacgtagtta gcatgcatag atctagtatt ggatagcaca gcagggtgac gacagccaac
117121 agtaatttat agtacattta aaaacaacta aaagagtgta actggactgg ctaacatggt
117181 gaaaccccgt ctctactaaa aatacaaaaa ttagctgggc acggtggctc acgcctgtaa
117241 tcccagcact ttgggaggcc gaggcgggcc gatcacgagg tcaggagatc gagaccatcc
117301 tagctaacat ggtgaaaccc cgtctctact acaaatacaa aaaaaagaaa aaattagccg
117361 ggcatggtgg tgggcgcctg tagtcccagc tactcgggag gctgaggcag gagaatggcg
117421 tgaacccggg aggcggagct tgcagtgagc cgagatcgcg ccactgcact ccagcctggg
117481 cgacaaggca agattctatc tcaaaaaaat aaaaataaaa taaaataaaa taataaaata
117541 aaataaaata aaataaaata aaataaataa aataaaatgt ataattggaa tgtttataac
117601 acaagaaatg ataaatgctt gaggtgatag ataccccatt caccgtgatg tgattattgc
117661 acaatgtatg tctgtatcta aatatctcat gtaccccaca agtatataca cctactatgt
117721 acccatataa atttaaaatt aaaaaattat aaaacaaaaa taaataagta aattaaaatg
117781 taggctggac accgtggttc acgcctgtaa tcccagtgct ttgtgaggct gaggtgagag
117841 aatcacttga gcccaggagt ttgagaccgg cctgggtgac atagcgagac cccatcatca
117901 caaagaattt ttaaaaatta gctgggcgtg gtagcacata ccggtagttc cagctacttg
117961 ggagaccgag gcaggaggat tgcttgagcc caggagttta aggctgcagt gagctacgat
118021 ggcgccactg cattccagcc tgggtgacag agtgagagct tgtctctatt ttaaaaataa
118081 taaaaagaat aaataaaaat aaattaaaat gtaaatatgt gcatgttaga aaaaatacac
118141 ccatcagcaa aaagggggta aaggagcgat ttcagtcata attggagaga tgcagaataa
118201 gccagcaatg cagtttcttt tattttggtc aaaaaaaata agcaaaacaa tgttgtaaac
118261 acccagtgct ggcagcaatg tggtgaggct ggctctctca ccagggctca cagggaaaac
118321 tcatgcaacc cttttagaaa gccatgtgga gagttgtacc gagaggtttt agaatattta
118381 taactttgac ccagaaattc tattctagga ctctgtgtta tgaaaataac ccatcatatg
```

Figure 1A (cont.)


```
118441 gaaaaagctc ctttcagaaa gaggttcatg ggaggctgtt tgtatttttt ttttctttgc
118501 atcaaatcca gctcctgcag gactgtttgt attattgaag tacaaagtgg aatcaataca
118561 aatgttggat agcaggggaa caatattcac aaaatggaat gggacatagt attaaacata
118621 gtgcttctga tgaccgtaga ccatagacaa tgcttaggat atgatatcac ttcttttgtt
118681 gtttttgta ttttgagacg aagtctcatt ctgtcaccca ggctggagtt cagtggcgcc
118741 atctcagctc actgcaacct ccatctcccg ggttcaagct attctccttc ctcaacctcc
118801 cgagtagctg ggttgcgcac caccatgcct ggctaacttt tgtattttta gtacagacgg
118861 ggtttcacca cgttggccag gctgctcttg aactcctgac gtcaggtgat ccaccagcct
118921 tgacctccca aagtgctagg attacaggag ccactgtacc cagcctagga tatgatatca
118981 cttcttagag caagatacaa aattgcatgt gcacaataat tctaccaagt ataggtatac
119041 aggggtagtt atatataaat gagacttcaa ggaaatacaa caaaatgcaa tcgtgattgt
119101 gttagggtgg taagaaaacg gtttttgctt tgatgagctc tgtttttaa aatcgttata
119161 ttttctaata aaaatacata gtcttttgaa ggaacataaa agattatgaa gaaatgagtt
119221 agatattgat tcctattgaa gattcagaca agtaaaatta aggggaaaaa aaacgggatg
119281 aaccagaagt caggctggag ttccaacccc agatccgaca gcccaggctg atggggcctc
119341 cagggcagtg gtttccaccc agcattctca aaagagccac tgaggtctca gtgccatttt
119401 caagatttcg gaagcggcct gggcacggct ggtccttcac tgggatcacc acttggcaat
119461 tatttacacc tgagacgaat gaaaaccaga gtgctgagat tacaggcatg gtggcttacg
119521 cttgtaatcg gctttgggaa gccgaggtgg gctgattgct tgagcccagg agtttcaaac
119581 tatcctggac aacatagcat gacctcgtct ctacaaaaaa tacaaaaaat ttgccaggtg
119641 tggtggcatg tgcctgtggt cccagctact tgggaggctg aagtaggaga atcccctgag
119701 ccctgggaag tcgaggctgc actgagccgt gatggtgtca ctgcactcca gcctgggtga
119761 caaagtgaga ccctatctca caaagaaaaa aaacaaaaca aaaaacccaa agcacactgt
119821 ttccactgtt tccagagttc ctgagaggaa aggtcaccgg gtgaggaaga cgttctcact
119881 gatctggcag agaaaatgtc cagtttttcc aactccctaa accatggttt tctatttcat
119941 agttcttagg caaattggta aaaatcattt ctcatcaaaa cgctgatatt ttcacacctc
120001 cctggtgtct gcagaaagaa ccttccagaa atgcagtcgt gggagaccca tccaggccac
120061 ccctgcttat ggaagagctg agaaaaagcc ccacgggagc atttgctcag cttccgttac
120121 gcacctagtg gcattgtggg tgggagaggg ctggtgggtg gatggaagga gaaggcacag
120181 cccccccttg cagggacaga gccctcgtac agaagggaca ccccacattt gtcttcccca
120241 caaagcggcc tgtgtcctgc ctacggggtc agggcttctc aaacctggct gtgtgtcaga
120301 atcaccaggg gaacttttca aaactagaga gactgaagcc agactcctag attctaattc
120361 taggtcaggg ctaggggctg agattgtaaa aatccacagg tgattctgat gcccggcagg
120421 cttgagaaca gccgcaggga gttctctggg aatgtgccgg tgggtctagc caggtgtgag
120481 tggagatgcc ggggaacttc ctattactca ctcgtcagtg tggccgaaca catttttcac
120541 ttgacctcag gctggtgaac gctcccctct ggggttcagg cctcacgatg ccatcctttt
120601 gtgaagtgag gacctgcaat cccagcttcg taaagcccgc tggaaatcac tcacacttct
120661 gggatgcctt cagagcagcc ctctatccct tcagctcccc tgggatgtga ctcgacctcc
120721 cgtcactccc cagactgcct ctgccaagtc cgaaagtgga ggcatccttg cgagcaagta
120781 ggcgggtcca gggtggcgca tgtcactcat cgaaagtgga ggcgtccttg cgagcaagca
120841 ggcgggtcca gggtggcgtg tcactcatcc ttttttctgg ctaccaaagg tgcagataat
120901 taataagaag ctggatctta gcaacgtcca gtccaagtgt ggctcaaagg ataatatcaa
120961 acacgtcccg ggaggcggca gtgtgagtac cttcacacgt cccatgcgcc gtgctgtggc
121021 ttgaattatt aggaagtggt gtgagtgcgt acacttgcga gacactgcat agaataaatc
121081 cttcttgggc tctcaggatc tggctgcgac ctctgggtga atgtagcccg gctccccaca
121141 ttcccccaca cggtccactg ttcccagaag ccccttcctc atattctagg agggggtgtc
121201 ccagcatttc tgggtccccc agcctgcgca ggctgtgtgg acagaatagg gcagatgacg
121261 gaccctctct ccggaccctg cctgggaagc tgagaatacc catcaaagtc tccttccact
121321 catgcccagc cctgtcccca ggagccccat agcccattgg aagttgggct gaaggtggtg
121381 gcacctgaga ctgggctgcc gcctcctccc ccgacacctg ggcaggttga cgttgagtgg
121441 ctccactgtg gacaggtgac ccgtttgttc tgatgagcgg acaccaaggt cttactgtcc
121501 tgctcagctg ctgctcctac acgttcaagg caggagccga ttcctaagcc tccagcttat
```

Tau Antisense Oligomers and Uses Thereof

Figure 1A (cont.)


```
121561 gcttagcctg cgccaccctc tggcagagac tccagatgca aagagccaaa ccaaagtgcg
121621 acaggtccct ctgcccagcg ttgaggtgtg gcagagaaat gctgcttttg gccctttag
121681 atttggctgc ctcttgccag gagtggtggc tcgtgcctgt aattccagca ctttgggaga
121741 ctaaggcggg aggttcgctt gagcccagga gttcaagacc agcctgggca acaatgagac
121801 ccctgtgtct acaaaaagaa ttaaaattag ccaggtgtgg tggcacgcac ctgtagtccc
121861 agctacttgg gaggctgagg tgggaggatt gcctgagtcc gggaggcgga agttgcaagg
121921 agccatgatc gcgccactgc acttcaacct aggcaacaga gtgagacttt gtctcaaaaa
121981 acaatcatat aataatttta aaataaatag atttggcttc ctctaaatgt ccccggggac
122041 tccgtgcatc ttctgtggag tgtctccgtg agattcggga ctcagatcct caagtgcaac
122101 tgacccaccc gataagctga ggcttcatca tcccctggcc ggtctatgtc gactgggcac
122161 ccgaggctcc tctcccacca gctctcttgg tcagctgaaa gcaaactgtt aacaccctgg
122221 ggagctggac gtatgagacc cttggggtgg gaggcgttga tttttgagag caatcacctg
122281 gccctggctg gcagtaccgg gacactgctg tggctccggg gtgggctgtc tccagaaaat
122341 gcctggcctg aggcagccac ccgcatccag cccagagggt ttattcttgc aatgtgctgc
122401 tgcttcctgc cctgagcacc tggatcccgg cttctgccct gaggcccctt gagtcccaca
122461 ggtagcaagc gcttgccctg cggctgctgc atggggctaa ctaacgcttc ctcaccagtg
122521 tctgctaagt gtctcctctg tctcccacgc cctgctctcc tgtcccccca gtttgtctgc
122581 tgtgagggga cagaagaggt gtgtgccgcc cccacccctg cccgggccct tgttcctggg
122641 attgctgttt tcagctgttt gagctttgat cctggttctc tggcttcctc aaagtgagct
122701 cggccagagg aggaaggcca tgtgctttct ggttgaagtc aagtctggtg ccctggtgga
122761 ggctgtgctg ctgaggcgga gctggggaga gagtgcacac gggctgcgtg gccaacccct
122821 ctgggtagct gatgcccaaa gacgctgcag tgcccaggac atctgggacc tccctggggc
122881 ccgcccgtgt gtcccgcgct gtgttcatct gcgggctagc ctgtgacccg cgctgtgctc
122941 gtctgcgggc tagcctgtgt cccgcgctct gcttgtctgc ggtctagcct gtgacctggc
123001 agagagccac cagatgtccc gggctgagca ctgccctctg agcaccttca caggaagccc
123061 ttctcctggt gagaagagat gccagcccct ggcatctggg ggcactggat ccctggcctg
123121 agccctagcc tctccccagc ctgggggccc cttcccagca ggctggccct gctccttctc
123181 tacctgggac ccttctgcct cctggctgga ccctggaagc tctgcagggc ctgctgtccc
123241 cctccctgcc ctccaggtat cctgaccacc ggccctggct cccactgcca tccactcctc
123301 tcctttctgg ccgttccctg gtccctgtcc cagcccccct ccccctctca cgagttacct
123361 cacccaggcc agagggaaga gggaaggagg ccctggtcat accagcacgt cctcccacct
123421 ccctcggccc tggtccaccc cctcagtgct ggcctcagag cacagctctc tccaagccag
123481 gccgcgcgcc atccatcctc cctgtccccc aacgtccttg ccacagatca tgtccgccct
123541 gacacacatg ggtctcagcc atctctgccc cagttaactc cccatccata aagagcacat
123601 gccagccgac accaaaataa ttcgggatgg ttccagttta gacctaagtg gaaggagaaa
123661 ccaccacctg ccctgcacct tgtttttgg tgaccttgat aaaccatctt cagccatgaa
123721 gccagctgtc tcccaggaag ctccagggcg gtgcttcctc gggagctgac tgataggtgg
123781 gaggtggctg ccccccttgca ccctcaggtg accccacaca aggccactgc tggaggccct
123841 ggggactcca ggaatgtcaa tcagtgacct gcccccccagg ccccacacag ccatggctgc
123901 atagaggcct gcctccaagg gacctgtctg tctgccactg tggagtccct acagcgtgcc
123961 ccccacaggg gagctggttc tttgactgag atcagctggc agctcagggt catcattccc
124021 agagggagcg gtgccctgga ggccacaggc ctcctcatgt gtgtctgcgt ccgctcgagc
124081 ttactgagac actaaatctg ttggtttctg ctgtgccacc tacccaccct gttggtgttg
124141 ctttgttcct attgctaaag acaggaatgt ccaggacact gagtgtgcag gtgcctgctg
124201 gttctcacgt ccgagctgct gaactccgct gggtcctgct tactgatggt ctttgctcta
124261 gtgctttcca gggtccgtgg aagcttttcc tggaataaag cccacgcatc gaccctcaca
124321 gcgcctcccc tctttgaggc ccagcagata ccccactcct gcctttccag caagattttt
124381 cagatgctgt gcatactcat catattgatc actttttct tcatgcctga ttgtgatctg
124441 tcaatttcat gtcaggaaag ggagtgacat ttttacactt aagcgtttgc tgagcaaatg
124501 tctgggtctt gcacaatgac aatgggtccc tgtttttccc agaggctctt ttgttctgca
124561 gggattgaag acactccagt cccacagtcc ccagctcccc tggggcaggg ttggcagaat
124621 ttcgacaaca catttttcca ccctgactag gatgtgctcc tcatggcagc tgggaaccac
```

Figure 1A (cont.)


```
124681 tgtccaataa gggcctgggc ttacacagct gcttctcatt gagttacacc cttaataaaa
124741 taatcccatt ttatcctttt tgtctctctg tcttcctctc tctctgcctt tcctcttctc
124801 tctcctcctc tctcatctcc aggtgcaaat agtctacaaa ccagttgacc tgagcaaggt
124861 gacctccaag tgtggctcat taggcaacat ccatcataaa ccaggtagcc ctgtggaagg
124921 tgagggttgg gacgggaggg tgcagggggt ggaggagtcc tggtgaggct ggaactgctc
124981 cagacttcag aaggggctgg aaaggatatt ttaggtagac ctacatcaag gaaagtgttg
125041 agtgtgaaac ttgcgggagc ccaggaggcg tggtggctcc agctcgctcc tgcccaggcc
125101 atgctgccca agacaaggtg aggcgggagt gaagtgaaat aaggcaggca cagaaagaaa
125161 gcacatattc tcggccgggc gctgtggctc acgcctgtaa ttccagcact ttgggaggcc
125221 aaggtgggtg gatcatgagg tcaggagatt gagaccatcc tggctaacac agtgaaaccc
125281 cgtctctact aaaaatacaa aaaattagcc gggcgtggtg gtgggcgcct gtagtcccag
125341 ctactccgga ggctgaggca ggaaaatggc gtgaacccgg aaggcggagc ttgcagtgag
125401 cggagtgagc agagatcgcg ccactgcact ccagcctggg cgacagagcg agactccgtc
125461 tcaaaaaaaa aaagcacatg ttctcgcttc tttgtgggat ccaggagata gagaatagaa
125521 ggatggttac cagaggctgg gaagggtagt gaggggatgg tgggggggatg gtcaatgggt
125581 acaaaaaaaa tagaataaga cctagtattt gatagtgcaa cagggtgact atagtcaata
125641 ataatttaat tgtacattta aaaataacta aaagatagcc gggtgcagtg gcttacgtct
125701 gtaatcccag tactttggga ggctgaggtg ggcgtttgag accagcctgg ccaacatggt
125761 gaaaccccat ctctactaaa aatacaaaaa ttagccaggc atggtggcgg gcgcctgtaa
125821 tcccagctac tcgggaggct gaggcaggag aatcacttga acctgggagg cagaggttgc
125881 agtgagccga gatcttgcca ctgcactcca gcctgggtga cagtgaaact ccgtctcaaa
125941 aataaaaata aaaatacagc tgggcacggt ggctcacgcc tgtaatccca gcactttggg
126001 aggccgaggc gagcggatca caaggtcagg agatatagac catcctggct aacacggtga
126061 aacccggtct ctactaaaaa tacaaaaaat tagccaggcg tggtggcagg tgcctatagt
126121 cccagctact cacaaggctg aggcaggaga atggcatgaa cctgggaggc ggagcttgca
126181 gtgagccgag attgtgccac tgcactccag cctgggcgag agagtgagac tccgtctcaa
126241 aacaaaaaca aaaacaaaaa caaaaacaaa cacacaacaa aaacctaaaa gaatataaat
126301 ggattgtttg taacacaaag gacaaatgtt tgaggggatg gataccccat tttccatgat
126361 gtgattatta tacattgtgt gtctgtatca aaacatctca tgagccccat aaatatatac
126421 acctaactat gtacccacaa aaattaaaaa aatatatttt ttaaggtgaa gagggaggcg
126481 agatgctggc cttaacccct aacccgttgt tctccctgca agctgtccac agggcctctc
126541 agactcgagg ttcagctata tggatgcatg agcttggtcc ccagccaaca tgggagacac
126601 ttcaccatcg gcagcagcta cagcacagga accctgggtc actgccatgt cccctctgtg
126661 actttgttta aacagaaaat gatgctctgg gccggctgtg gtggcccaca cctataatcc
126721 cagcaccttg ggaggcgggg gtgggcagat tgcctgaggt caggagttgg agatcagcct
126781 ggccgacatg gcgaaacccc atgtctacta aaaatacaaa aactagccag gcatggtggc
126841 acatgcctgt aatcccagct acttgggagg ctgaagcagg agaatcactt gaacccagga
126901 ggcagaggct gagtgagcca agatcgtgcc aatgcactcc agcttgggtg agggagtgag
126961 actccgtctc aaaaaaaaaa aaaaagaaag aaaaagaaaa gaaagtgatc ctactggaac
127021 catgcttact cccctcccca cctcacactg tgtagaaatt agtgctgtcg gccaggcgcg
127081 gtggctcatg cctgtaatcg cagcactttg ggaggccaag gcaggcggat cacgaggtca
127141 ggagatcaag accatcctgg ctaacacagt gaaaccctgt ctctactaaa aatacaaaaa
127201 attagccggg catggtggca ggcacctgta gtcccaacta cttgggaggc tgaggcagga
127261 gaatggcatg aacctgggag gcggagcttg cagtgagcca agatcgcgcc actgcatacc
127321 agcctaggtg acagagtgag actcagcaaa aaaagaaaga aagaaagaaa gaaatcagtg
127381 ctgtctatac ttctttctgc agtgatggaa atattctgta tctgtgctgt ccagtatagt
127441 agccactagc tacatgtggc acttgaaaca tggctggtac agttgaggaa gagtggctgc
127501 catatcggac gacacagcta tagattctgt caccccaccc cgagagtcca gagcggggac
127561 ttctgcctta ggccctattc agggctgatt tttacttgaa cccttactgt gggaagagaa
127621 ggccatgaga agttcagtct agaatgtgac tccttatttt ctggctccct tggacacttt
127681 gtgggattta gtctccctgt ggaaagtatt ccacaagtgg tgccactacc ccagctgtga
127741 gagcagctgg gagctgcttt tgtcatcttt ccctggaaag tcctgtgggc tgtctcttcc
```

Tau Antisense Oligomers and Uses Thereof

Figure 1A (cont.)


```
127801 tcatgccttg tcccatgctt gggcatggtg tcaagcgtca ggagggagaa agggtcctta
127861 tttatttatt tagagaggga cccttcttct gttcccaggc tggagtgcag tggtgcgatc
127921 tcggctcact gcaacctccg cctcctgggt tcaagtgatt ctcctgcctc agcctcctga
127981 gtagctgaga ttacaggcac atgccaacat gcccggctaa tttttttttt tttttttttt
128041 tttttttttt tttttttttt gagatggagt tgtactctca ttgcccaggc tggaatgtaa
128101 tggcacaatc tcggctcact gcaacctcca cctcctggat tcaagcaatt ctcctgtctc
128161 agcttcccaa gtagctggga ttacaggtgc ccgccaccat gctcaactaa tttttgtatt
128221 tttttttag tagagacgag gtttcaccat gttggtcaga ctggtctcaa actcctgacc
128281 tcaggtgatc cacctgcctc ggcctcccaa agtgctagga ttacaggcat gagccaccac
128341 gcccggcctg aaagggttct tatttagtgt gcattttgac attcaattta attccaaggt
128401 cttgtggggt catggtttac aggatgttga tatagaaaag acttcactta atgggccggg
128461 cgcagtggct catgcctgta atcccagcac tttgggaggc cgaggcaggc agatcaggag
128521 gtcaggagat tgagaccatc ctggctaaca cagtgaaacc ccatctctac tgaaaataca
128581 aaaaattagc tgggcgtggt ggcaggcacc tgtagtccca gccactcggt tggctgaggc
128641 aggagaatgg catgaacccg ggaggcggag cttgcagtga gcagagacca tgccactgca
128701 ctccagcctg ggcgacagag caagactctg tctcaagaaa aaaaaaaaaa aacagacttt
128761 acttactgga agccaaccaa tgtatattta gagtaatttt tcctgggctg agctgtcatt
128821 tacttttgca gtatctcaag aagaagagtt tacagtgtaa atatttgatg cacactttga
128881 ttatatagat gaagcaaact attttcaaga gctttgcaag gacttacttg tatccaaaca
128941 ccattctaaa aggagtctta cctacttcta aaggctggtc tctacttgga accacttgct
129001 tggccctggt tcaagtcctg ctgcaaacct ggaagtcctg tcattgtctt cttccctcca
129061 gagcagtggc acccaatcta atttttgctg tgccccagca gcccctggca ctttgccctg
129121 tagactgcag acctcatgta atgtatgtta agtccacaga accacagaag atgatggcaa
129181 gatgctcttg tgtgtgttgt gttctaggag gtggccaggt ggaagtaaaa tctgagaagc
129241 ttgacttcaa ggacagagtc cagtcgaaga ttgggtccct ggacaatatc acccacgtcc
129301 ctggcggagg aaataaaaag gtaaaggggg tagggtgggt tggatgctgc ccttgggtat
129361 atgggcatta atcaagttga gtggacaaag gctggtccag ttcccagagg aggaaaacag
129421 aggcttctgt gttgactggc tggatgtggg ccctcagcag catccagtgg gtctccactg
129481 cctgtctcaa tcacctggag ctttagcacg tttcacacct gggccccaac ctggagaggc
129541 tgaccaatgg gtctcagggg cagctcggtt gctggagttt ttgtttttat ttatttttat
129601 gtatttaagg cagggtctct gtattagtcc attctcacac tgctaataaa gacataccca
129661 agactgggta atttataaag gaaagaggtt taatggactc acagttccac atggctgggg
129721 aggcctcaaa atcatggcgg aaggcaaagg agaagcaaag gcatttctta catggcgaca
129781 ggcaagagag cgtgtgcagg ggaactccca tttataaaac catcagacct catgagattt
129841 attcactatc atgagaacag catgggaaag acccgccccc atgattcagt tacctcccac
129901 tgggtccctc ccatgacaca tggaattatg ggagctacaa ttcaagatga gatttgggtg
129961 gggacacagc caaaccatat cagtctccct ctgtcatcca ggctggagtg cactggcatg
130021 atctcggctc actgcagcct ctacctccct gggtcaggtg atcttcccac ctcagcctcc
130081 caggtagctg gaactacagg tacctgccac tatgcctggc taaatatttt gtatttcctg
130141 tggagacgag gttttgccac gttgcccagg ctggtcttga actcctgagg tcaagcaata
130201 tgcccacctc ggcctcccaa ggtgctggga ttacaggtgt gagccacagt gctcggccta
130261 agtcactgca gtttttaaag ctcccaggtg attcttcagt gcagtcaaaa gtgagaactg
130321 gctgggtgcg gtggctcatg cctgtaatcc cagcaccttg ggaggcgaag gtgggcagat
130381 ggcttgaggt caggagttca agaccagcct ggccaacatg gtaaaacccc atctctacta
130441 aaaatacaaa agttagctgg gtgtggtggt gcgtgcctgt aatcccagct acttgggagg
130501 ctgaggcatg agaattgctt gaacccaggg gacagaggtt gtagtgagcc gagatcgtgc
130561 cactgcactc cagcctgggc aacagagtga gattccatct cacaaaaaaa aaaaaaagcg
130621 agaaccactg tcctaggccc tgatgtttgc aggcaactaa aaaaggaagt ggacatcccc
130681 agtcagctgt ggcgcaccaa gaacaagtca tgggaacata acctaatttt ctaaatgggt
130741 tactaggcac ttagagcaaa acaatgatgc cgaaatcctg atttcagcaa agcctctgcc
130801 tgcctgtctt ggaagtatcc acatgaggct gctggggcct tggtgtcccc agcagtttct
130861 agtctctagg tcttgctgtg ggtgtctgtg cagtgagggt gtgtgtggcg ctgggtgagc
```

Tau Antisense Oligomers and Uses Thereof

Figure 1A (cont.)


```
130921 tctgtctagg cctggcacag gatgcggtct ggtagctgct gcttctcttc tgcagaagcg
130981 cagccaagca ccctctgggg tttcaggccc acacccagcc tgaagttctg ggagtggctc
131041 actttccaac cttcagggtc tcccagcagc tgactgggga gtggtggagg gaaaagggat
131101 tgtattagtc cgttttcacg ccgctgatga agacataccc gatactgggc agtctaaaag
131161 atagaggtct gatggactca cagttccacg tgactgggga ggcctgacaa tcatggtgga
131221 aggtgaaagg cttgtctcac acggtggcag acaagagaaa agagcttgtg caggggaact
131281 ccccttttata aaaccatcag atctcgggag acttattcac tatcatgaga acagcacggg
131341 aaagaccctc ctctatgatt caattacctc ccaccaggtc cctcccacaa catgtaggaa
131401 ttgtgggaac tacaattcaa gatgacattt gggtggggac acagccaaac catatcaggg
131461 cgtcccagaa agggtatagg gtctgagacc caagtcagca tgagaaagta tgcttctcat
131521 ggtggcccag ttgggtggaa gtggcagccg ggccgtcttt ccaccaggcc actcaagtag
131581 cagctgagag acccctgccc tggccagtcc ccgccctccc ctcttgccac tgcctctggt
131641 tctgaacaga tgggcaccct catcttgtat ttgtgattaa tgtctaacaa tgtagttttg
131701 tgagaagggt ttgctgatac agccttgctg cagatgctgc gaactgtggc ctggggcaga
131761 ccttacctcc agacacgccc tgaggcaggg gagggcactg gcccgtagct ggccgagagc
131821 tctcgggttg cgcgacaggg atacttttca gcggctgggt cgctatccaa agtgagaaaa
131881 cgaggaggga ccaggaggct gtccgcctca agagatgtgg gggccaggtc cagttatctg
131941 gggaagcagt aagcttctct gctgtttcta accccaggcc tcccctggtc taaggcaggg
132001 cctcccagcc tcggggcact ttaaagatat ctgggcctgg ccccatcccc acagtctgac
132061 tgagtgggtc tggatagggc ctgagcattg gtgatttcct gggtgaaagg aggcccctca
132121 cagtctctgg aagcttctct gtgttaggaa aagctctggg cttgactctg ctttgaaagt
132181 caagatccgc aaatcctctc agcctcagtt tctccttcag caagatgaaa tggaaatgct
132241 gtacctacgt cccggggtgg ttgtgagacc caaaaaagac aatgttctgg aaggttcctg
132301 gtgcgttgca gtcctctaag aacctgagtt agagccacgc tgagtctcag cttcttggct
132361 ccttctgttt caaactcgtc catgtgatag ctcaggaagg gtaggcaggg ccctgccccc
132421 tactcagaaa acaccatcct ggtcctgggg atccccgcag cattagtccc ctgttttccc
132481 agtgtattga gaaaaattgc taacaagcag tggggcacac caccagcctc ctgggttcct
132541 ttcagtttgg ggatttttgg acattcccag gaatgtctta aaaaacactt caaaaaacat
132601 taacataaat atttttatca aagcctgtat taaatggtct ttcaagaaaa tacagtaaca
132661 ggtcaggcat ggtggctcat gcctgtaacc ccagcacttt gggaggccaa ggcaggcaga
132721 tcacctgaaa tcaggagttc aagaccaacc tggccaacac agccaaatcc catctctaca
132781 aaaaatacaa aaattagctg ggtgtggtgg cacacacctg tagtcccagc tacttgggag
132841 gccgaggcag gagaattgct tgatcccgga ggcggaggtt gcagtgagcc gagatcgtgc
132901 cactgcactc cagcgtgggt gacaaggtga atctttgtct caaaaaaaaa aaaaaaaaaa
132961 agataaaata cagtatacag taatagagaa caatcctttt ttcaaagtag tgaccccaaa
133021 tgaacaaaat atgcatctag cttaaatgcg aacctggttt tctctacgcc cattcaagcc
133081 cctgcaatag gggcccttca ccccgcatcc atggactcct aaaattatat ggaaaatggc
133141 tgtgtgtgag tgtggatgga catgtgcaca catatttttg gctttaccag atgctcaaag
133201 agcctaggac ccaaaaaggg ctgagaatga ccgtgtcggc cacttcaggg tcatcaggaa
133261 ttgctgtgca ctgctcactt ctccagtgaa cactttctgc ttctgtgttt cctggtatcc
133321 tttgggactc ctggctaggt catgtgtttc tctactttca aaagggcttc agccaggcac
133381 gatggcatga gcctgtagtc ccagttgctc tggaggttaa ggtgggaaga ttgcttgagc
133441 ccaggaattt gaggccagcc tgggcaagta gataggtaga tgattgatag atagatagat
133501 agataaatag atggatagat aagtcgctag acagtcatcc atccacccat ccacacataa
133561 aaaggccttt gtcatgtcat gttttgtggc ccacctgcca gtgttgccca cagttgctgc
133621 ccctccaaac tcatcagtca ctggcaaaca ggaggaatgt gtggctcatg tctgggcatc
133681 agtggctgtg ggagacatcc ttgatcttct ccagcttctc cttccacatt ttcctttgca
133741 atctggcaat atctattaaa ataaaatgtg catgcctttt gacctaagag cttcacttct
133801 aggacccact tacacgtgtg tgacatgatg ttcatacggg tttatttatc tgaggttgtt
133861 catacacacc attgcctgta atcactaaag gcgggagcag cctacacatc catccacaga
133921 ggagtagatg ccttttggta catccgtggc gacggaatac taagcagcct gtgtatctat
133981 acactcacac gtgtttgttt atgtgtggaa tatctctgga gggtacacaa gaaacttaaa
```

Figure 1A (cont.)


```
134041 atgatcactg tctctgggga gggtacctgg gtgcctggga ggcaggtcag ggaaggagtg
134101 ggcacaggta ttaccaattg gaagacaata aaaacaacag ctcctggcca ggcgcagtgg
134161 ctcacgcctg taatggcagc actctgagag gctgaggcgg gcagattgct tgcgtccagg
134221 agttcaagac cagcctgggc aacatagcaa aaccccgttt ctattaaaaa tacaaaaaat
134281 tagccaggtg tggtggcatg cacctgtaat cccagctact cgggaggctg aggtgggaga
134341 atcacctgag cctgggaggt caaggctgca gtgaggtgag attgtgccac cgcactctag
134401 cctgggcgat agagcaagac cctgtctcaa aaacaaacaa aaaacagtcc ctggcactct
134461 gggccaggcc tggcagggca gttggcaggg ctggtctttc tctggcactt catctcaccc
134521 tccctccctt cctcttcttg cagattgaaa cccacaagct gaccttccgc gagaacgcca
134581 aagccaagac agaccacggg gcggagatcg tgtacaagtc gccagtggtg tctggggaca
134641 cgtctccacg gcatctcagc aatgtctcct ccaccggcag catcgacatg gtagactcgc
134701 cccagctcgc cacgctagct gacgaggtgt ctgcctccct ggccaagcag ggtttgtgat
134761 caggcccctg gggcggtcaa taattgtgga gaggagagaa tgagagagtg tggaaaaaaa
134821 aagaataatg acccggcccc cgccctctgc ccccagctgc tcctcgcagt tcggttaatt
134881 ggttaatcac ttaacctgct tttgtcactc ggctttggct cgggacttca aaatcagtga
134941 tgggagtaag agcaaatttc atctttccaa attgatgggt gggctagtaa taaaatattt
135001 aaaaaaaaac attcaaaaac atggccacat ccaacatttc ctcaggcaat tccttttgat
135061 tctttttct tccccctcca tgtagaagag ggagaaggag aggctctgaa agctgcttct
135121 gggggatttc aagggactgg gggtgccaac cacctctggc cctgttgtgg gggtgtcaca
135181 gaggcagtgg cagcaacaaa ggatttgaaa cttggtgtgt tcgtggagcc acaggcagac
135241 gatgtcaacc ttgtgtgagt gtgacggggg ttggggtggg gcgggaggcc acgggggagg
135301 ccgaggcagg ggctgggcag aggggagagg aagcacaaga agtgggagtg ggagaggaag
135361 ccacgtgctg gagagtagac atccccctcc ttgccgctgg gagagccaag gcctatgcca
135421 cctgcagcgt ctgagcggcc gcctgtcctt ggtggccggg ggtgggggcc tgctgtgggt
135481 cagtgtgcca ccctctgcag ggcagcctgt gggagaaggg acagcgggta aaaagagaag
135541 gcaagctggc aggagggtgg cacttcgtgg atgacctcct tagaaaagac tgaccttgat
135601 gtcttgagag cgctggcctc ttcctccctc cctgcagggt agggggcctg agttgagggg
135661 cttccctctg ctccacagaa accctgtttt attgagttct gaaggttgga actgctgcca
135721 tgattttggc cactttgcag acctgggact ttagggctaa ccagttctct ttgtaaggac
135781 ttgtgcctct tgggagacgt ccacccgttt ccaagcctgg gccactggca tctctggagt
135841 gtgtgggggt ctgggaggca ggtcccgagc cccctgtcct tcccacggcc actgcagtca
135901 cccctgtctg cgccgctgtg ctgttgtctg ccgtgagagc ccaatcactg cctatacccc
135961 tcatcacacg tcacaatgtc ccgaattccc agcctcacca ccccttctca gtaatgaccc
136021 tggttggttg caggaggtac ctactccata ctgagggtga aattaaggga aggcaaagtc
136081 caggcacaag agtgggaccc cagcctctca ctctcagttc cactcatcca actgggaccc
136141 tcaccacgaa tctcatgatc tgattcggtt ccctgtctcc tcctcccgtc acagatgtga
136201 gccagggcac tgctcagctg tgaccctagg tgtttctgcc ttgttgacat ggagagagcc
136261 ctttcccctg agaaggcctg gccccttcct gtgctgagcc cacagcagca ggctgggtgt
136321 cttggttgtc agtggtggca ccaggatgga agggcaaggc acccagggca ggcccacagt
136381 cccgctgtcc cccacttgca ccctagcttg tagctgccaa cctcccagac agcccagccc
136441 gctgctcagc tccacatgca tagtatcagc cctccacacc cgacaaaggg gaacacaccc
136501 ccttggaaat ggttcttttc ccccagtccc agctggaagc catgctgtct gttctgctgg
136561 agcagctgaa catatacata gatgttgccc tgccctcccc atctgcaccc tgttgagttg
136621 tagttggatt tgtctgttta tgcttggatt caccagagtg actatgatag tgaaaagaaa
136681 aaaaaaaaaa aaaaaggacg catgtatctt gaaatgcttg taaagaggtt tctaacccac
136741 cctcacgagg tgtctctcac ccccacactg ggactcgtgt ggcctgtgtg gtgccaccct
136801 gctggggcct cccaagtttt gaaaggcttt cctcagcacc tgggacccaa cagagaccag
136861 cttctagcag ctaaggaggc cgttcagctg tgacgaaggc ctgaagcaca ggattaggac
136921 tgaagcgatg atgtcccctt ccctacttcc ccttggggct ccctgtgtca gggcacagac
136981 taggtcttgt ggctggtctg gcttgcggcg cgaggatggt tctctctggt catagcccga
137041 agtctcatgg cagtcccaaa ggaggcttac aactcctgca tcacaagaaa aaggaagcca
137101 ctgccagctg gggggatctg cagctcccag aagctccgtg agcctcagcc acccctcaga
```

Figure 1A (cont.)


```
137161 ctgggttcct ctccaagctc gccctctgga ggggcagcgc agcctcccac caagggccct
137221 gcgaccacag cagggattgg gatgaattgc ctgtcctgga tctgctctag aggcccaagc
137281 tgcctgcctg aggaaggatg acttgacaag tcaggagaca ctgttcccaa agccttgacc
137341 agagcacctc agcccgctga ccttgcacaa actccatctg ctgccatgag aaaagggaag
137401 ccgcctttgc aaaacattgc tgcctaaaga aactcagcag cctcaggccc aattctgcca
137461 cttctggttt gggtacagtt aaaggcaacc ctgagggact tggcagtaga aatccagggc
137521 ctcccctggg gctggcagct tcgtgtgcag ctagagcttt acctgaaagg aagtctctgg
137581 gcccagaact ctccaccaag agcctccctg ccgttcgctg agtcccagca attctcctaa
137641 gttgaaggga tctgagaagg agaaggaaat gtggggtaga tttggtggtg gttagagata
137701 tgcccccctc attactgcca acagtttcgg ctgcatttct tcacgcacct cggttcctct
137761 tcctgaagtt cttgtgccct gctcttcagc accatgggcc ttcttatacg gaaggctctg
137821 ggatctcccc cttgtggggg caggctcttg gggccagcct aagatcatgg tttagggtga
137881 tcagtgctgg cagataaatt gaaaaggcac gctggcttgt gatcttaaat gaggacaatc
137941 cccccagggc tgggcactcc tcccctcccc tcacttctcc cacctgcaga gccagtgtcc
138001 ttgggtgggc tagataggat atactgtatg ccggctcctt caagctgctg actcacttta
138061 tcaatagttc catttaaatt gacttcagtg gtgagactgt atcctgtttg ctattgcttg
138121 ttgtgctatg gggggagggg ggaggaatgt gtaagatagt taacatgggc aaagggagat
138181 cttggggtgc agcacttaaa ctgcctcgta accctttca tgatttcaac cacatttgct
138241 agagggaggg agcagccacg gagttagagg cccttggggt ttctcttttc cactgacagg
138301 ctttcccagg cagctggcta gttcattccc tccccagcca ggtgcaggcg taggaatatg
138361 gacatctggt tgctttggcc tgctgccctc tttcaggggt cctaagccca caatcatgcc
138421 tccctaagac cttggcatcc ttccctctaa gccgttggca cctctgtgcc acctctcaca
138481 ctggctccag acacacagcc tgtgcttttg gagctgagat cactcgcttc accctcctca
138541 tctttgttct ccaagtaaag ccacgaggtc ggggcgaggg cagaggtgat cacctgcgtg
138601 tcccatctac agacctgcgg cttcataaaa cttctgattt ctcttcagct ttgaaaaggg
138661 ttaccctggg cactggccta gagcctcacc tcctaataga cttagcccca tgagtttgcc
138721 atgttgagca ggactatttc tggcacttgc aagtcccatg atttcttcgg taattctgag
138781 ggtgggggga gggacatgaa atcatcttag cttagctttc tgtctgtgaa tgtctatata
138841 gtgtattgtg tgttttaaca aatgatttac actgactgtt gctgtaaaag tgaatttgga
138901 aataaagtta ttactctgat taaataaggt ctccattcat ggattccaag gacaagaaag
138961 tcatatagaa tgtctatttt ttaagttctt tcccacgcac ccttagataa tttagctcag
139021 aacaggaaat gatagtatta ataaaagctg gacatcagga ttaacagctc tctctggggc
139081 cctgaaggtg agagttctca gacttgctca tttgcagttg cttctttgtg atgctggcaa
139141 accatcctag tcccattcaa agggcaatac aaagccttgt ggctgacctc acgatgcagc
139201 actcagtttg caagaccggc accagtgtat gcaaacctga gaaggttggg gatgaggata
139261 tgggatcttt catccctgga aatttagtcc agaggcctgg ggctggagca gaacaccaag
139321 ccaatcagct taatgaatgg cttagattcc tgctaggttt gcagagctgc cttctttcct
139381 ttggtacctt attatagatt gaggagtatt tctgctaaac caagataggg ataaccagat
139441 agcatcttca tagcaatgcc acaaaggaaa acaaaaacaa aacagtaatc catcatatta
139501 ttccttagta actatgccaa ggtcatgata ctgaatcctt agattgtttc aaaatactac
139561 ttttctttgc tcttcctgat gtgtttgcca ccgcaggcag atgtttaagt aaaacagatt
139621 ttaactgcag ctacaaaagc agcaacaggc cagcaaaaga gaagtgctat ctcagagagc
139681 atggctttca gagccacaag agacagcctc actggctgtt tcagcttgac tgccatgcaa
139741 agaagagagc agagggagaa ccagccccac ccacttattc atcttgtaca aaaaaaaagc
139801 acctaccagc ctaggctaca tagtgagaca ctatctccac aaaaaaccca cgaaaactag
139861 ctgggtatgg tggcacatgc ctacagtccc agctactggt aaggctgtgg tgggaggatc
139921 tcttgaggcc aggaaggaga tccaggctgc agtgagccaa gattgcacca ctgcactcca
139981 gtctggacaa tcgagcaaga tcccatctca aacaataaaa aaaaaaagcg tgtaacctcc
140041 tcagaagaaa gatgttataa tctcaggcag caggcaagaa ccaatccagg ctctaagcaa
140101 attatgtatc tcactgaccc caccaaacct cagaaaaatt taacagtgag aagcaaaatc
140161 tcctttaaag agcaacttag aacagataga aaatatcata cagctgactt cactagagag
140221 aaagtgcatc aactgctttc actcaacaaa aagaaaaaag agatgatcaa tgcagatccc
```

Figure 1A (cont.)


```
140281 ctctcctcct ggcagccctt accctcagtg aaaagccacc accattctct ctctggtggc
140341 catcagatca acctgcggcg ttcccacaag acagaatgga gattttccaa ggtatagagc
140401 aagtcagagt accccaaaga acggcggcag agagccagct ccgaaactgc caacactacc
140461 atgcatacac agttcagtaa gtcaagaaag gcctggtaca cagcattctg taactttttt
140521 ttttattttt ttcaattttt ccttcttttt tttttttaag cactagtctg tgctttgcga
140581 acagaatcaa gacattaaca aagatcagct tctctgaaga aaagcatttc tatagaacaa
140641 agacagctac atgtttcgct gccattacac agctccaaag caggaaaaga aaatatttac
140701 aaaatacaag gtttttttt tccatttttt gtttttgttt tttttttcaa tgctaaaagg
140761 gttattcaga attttcaacc ttataaatag aagaagcact ttatgcatag ggatatggtg
140821 cattattgta tttttttta aagaaacaat gacaaaccct ttaacttgca aacagaaaaa
140881 aaaatcacta atgttgaaaa ttgtgaaaaa accccaacca ttaa
```

Figure 1B. *MAPT* cDNA Sequence (SEQ ID NO: 2)

```
   1 acggccgagc ggcagggcgc tcgcgcgcgc ccactagtgg ccggaggaga aggctcccgc
  61 ggaggccgcg ctgcccgccc cctcccctgg ggaggctcgc gttcccgctg ctcgcgcctg
 121 cgccgcccgc cggcctcagg aacgcgccct cttcgccggc gcgcgccctc gcagtcaccg
 181 ccacccacca gctccggcac caacagcagc gccgctgcca ccgcccacct tctgccgccg
 241 ccaccacagc caccttctcc tcctccgctg tcctctcccg tcctcgcctc tgtcgactat
 301 caggtgaact ttgaaccagg atggctgagc cccgccagga gttcgaagtg atggaagatc
 361 acgctgggac gtacgggttg ggggacagga aagatcaggg gggctacacc atgcaccaag
 421 accaagaggg tgacacggac gctggcctga aagaatctcc cctgcagacc cccactgagg
 481 acggatctga ggaaccgggc tctgaaacct ctgatgctaa gagcactcca acagcggaag
 541 atgtgacagc acccttagtg gatgagggag ctcccggcaa gcaggctgcc gcgcagcccc
 601 acacggagat cccagaagga accacagctg aagaagcagg cattggagac acccccagcc
 661 tggaagacga agctgctggt cacgtgaccc aagagcctga aagtggtaag gtggtccagg
 721 aaggcttcct ccgagagcca ggcccccccag gtctgagcca ccagctcatg tccggcatgc
 781 ctggggctcc cctcctgcct gagggcccca gagaggccac acgccaacct tcggggacag
 841 gacctgagga cacagagggc ggccgccacg cccctgagct gctcaagcac cagcttctag
 901 gagacctgca ccaggagggg ccgccgctga agggggcagg gggcaaagag aggccgggga
 961 gcaaggagga ggtggatgaa gaccgcgacg tcgatgagtc ctccccccaa gactcccctc
1021 cctccaaggc ctccccagcc caagatgggc ggcctcccca gacagccgcc agagaagcca
1081 ccagcatccc aggcttccca gcggagggtg ccatcccccct ccctgtggat ttcctctcca
1141 aagtttccac agagatccca gcctcagagc ccgacgggcc cagtgtaggg cgggccaaag
1201 ggcaggatgc ccccctggag ttcacgtttc acgtggaaat cacacccaac gtgcagaagg
1261 agcaggcgca ctcggaggag catttgggaa gggctgcatt tccaggggcc cctggagagg
1321 ggccagaggc ccggggcccc tctttgggag aggacacaaa agaggctgac cttccagagc
1381 cctctgaaaa gcagcctgct gctgctccgc gggggaagcc cgtcagccgg gtccctcaac
1441 tcaaagctcg catggtcagt aaaagcaaag acgggactgg aagcgatgac aaaaaagcca
1501 agacatccac acgttcctct gctaaaacct tgaaaaatag gccttgcctt agccccaaac
1561 accccactcc tggtagctca gaccctctga tccaaccctc cagccctgct gtgtgcccag
1621 agccaccttc ctctcctaaa cacgtctctt ctgtcacttc ccgaactggc agttctggag
1681 caaaggagat gaaactcaag ggggctgatg gtaaaacgaa gatcgccaca ccgcggggag
1741 cagcccctcc aggccagaag ggccaggcca acgccaccag gattccagca aaaacccccgc
1801 ccgctccaaa gacaccaccc agctctggtg aacctccaaa atcaggggat cgcagcggct
1861 acagcagccc cggctcccca ggcactcccg gcagccgctc ccgcaccccg tcccttccaa
1921 ccccacccac ccgggagccc aagaaggtgg cagtggtccg tactccaccc aagtcgccgt
1981 cttccgccaa gagccgcctg cagacagccc ccgtgcccat gccagacctg aagaatgtca
2041 agtccaagat cggctccact gagaacctga agcaccagcc gggaggcggg aaggtgcaga
2101 taattaataa gaagctggat cttagcaacg tccagtccaa gtgtggctca aaggataata
2161 tcaaacacgt cccgggaggc ggcagtgtgc aaatagtcta caaaccagtt gacctgagca
2221 aggtgacctc caagtgtggc tcattaggca acatccatca taaaccagga ggtggccagg
2281 tggaagtaaa atctgagaag cttgacttca aggacagagt ccagtcgaag attgggtccc
2341 tggacaatat cacccacgtc cctggcggag gaaataaaaa gattgaaacc cacaagctga
2401 ccttccgcga gaacgccaaa gccaagacag accacggggc ggagatcgtg tacaagtcgc
2461 cagtggtgtc tggggacacg tctccacggc atctcagcaa tgtctcctcc accggcagca
2521 tcgacatggt agactcgccc cagctcgcca cgctagctga cgaggtgtct gcctccctgg
2581 ccaagcaggg tttgtgatca ggcccctggg gcggtcaata attgtggaga ggagagaatg
2641 agagagtgtg gaaaaaaaaa gaataatgac ccggcccccg ccctctgccc ccagctgctc
2701 ctcgcagttc ggttaattgg ttaatcactt aacctgcttt tgtcactcgg ctttggctcg
2761 ggacttcaaa atcagtgatg ggagtaagag caaatttcat ctttccaaat tgatgggtgg
2821 gctagtaata aaatatttaa aaaaaaacat tcaaaaacat ggccacatcc aacatttcct
2881 caggcaattc cttttgattc ttttttcttc cccctccatg tagaagaggg agaaggagag
2941 gctctgaaag ctgcttctgg gggatttcaa gggactgggg gtgccaacca cctctggccc
```

Figure 1B (cont.)


```
3001 tgttgtgggg gtgtcacaga ggcagtggca gcaacaaagg atttgaaact tggtgtgttc
3061 gtggagccac aggcagacga tgtcaacctt gtgtgagtgt gacgggggtt ggggtggggc
3121 gggaggccac gggggaggcc gaggcagggg ctgggcagag gggagaggaa gcacaagaag
3181 tgggagtggg agaggaagcc acgtgctgga gagtagacat ccccctcctt gccgctggga
3241 gagccaaggc ctatgccacc tgcagcgtct gagcggccgc ctgtccttgg tggccggggg
3301 tgggggcctg ctgtgggtca gtgtgccacc ctctgcaggg cagcctgtgg gagaagggac
3361 agcgggtaaa aagagaaggc aagctggcag gagggtggca cttcgtggat gacctcctta
3421 gaaaagactg accttgatgt cttgagagcg ctggcctctt cctccctccc tgcagggtag
3481 ggggcctgag ttgaggggct tccctctgct ccacagaaac cctgttttat tgagttctga
3541 aggttggaac tgctgccatg attttggcca ctttgcagac ctgggacttt agggctaacc
3601 agttctcttt gtaaggactt gtgcctcttg ggagacgtcc acccgtttcc aagcctgggc
3661 cactggcatc tctggagtgt gtgggggtct gggaggcagg tcccgagccc cctgtccttc
3721 ccacggccac tgcagtcacc cctgtctgcg ccgctgtgct gttgtctgcc gtgagagccc
3781 aatcactgcc tatacccctc atcacacgtc acaatgtccc gaattcccag cctcaccacc
3841 ccttctcagt aatgaccctg gttggttgca ggaggtacct actccatact gagggtgaaa
3901 ttaagggaag gcaaagtcca ggcacaagag tgggacccca gcctctcact ctcagttcca
3961 ctcatccaac tgggaccctc accacgaatc tcatgatctg attcggttcc ctgtctcctc
4021 ctcccgtcac agatgtgagc cagggcactg ctcagctgtg accctaggtg tttctgcctt
4081 gttgacatgg agagagccct ttcccctgag aaggcctggc cccttcctgt gctgagccca
4141 cagcagcagg ctgggtgtct tggttgtcag tggtggcacc aggatggaag ggcaaggcac
4201 ccagggcagg cccacagtcc cgctgtcccc cacttgcacc ctagcttgta gctgccaacc
4261 tcccagacag cccagcccgc tgctcagctc cacatgcata gtatcagccc tccacacccg
4321 acaaagggga acacaccccc ttggaaatgg ttcttttccc ccagtcccag ctggaagcca
4381 tgctgtctgt tctgctggag cagctgaaca tatacataga tgttgccctg ccctccccat
4441 ctgcaccctg ttgagttgta gttggatttg tctgtttatg cttggattca ccagagtgac
4501 tatgatagtg aaaagaaaaa aaaaaaaaaa aaaggacgca tgtatcttga aatgcttgta
4561 aagaggtttc taacccaccc tcacgaggtg tctctcaccc ccacactggg actcgtgtgg
4621 cctgtgtggt gccaccctgc tggggcctcc caagttttga aaggctttcc tcagcacctg
4681 ggacccaaca gagaccagct tctagcagct aaggaggccg ttcagctgtg acgaaggcct
4741 gaagcacagg attaggactg aagcgatgat gtccccttcc ctacttcccc ttggggctcc
4801 ctgtgtcagg gcacagacta ggtcttgtgg ctggtctggc ttgcggcgcg aggatggttc
4861 tctctggtca tagcccgaag tctcatggca gtcccaaagg aggcttacaa ctcctgcatc
4921 acaagaaaaa ggaagccact gccagctggg gggatctgca gctcccagaa gctccgtgag
4981 cctcagccac ccctcagact gggttcctct ccaagctcgc cctctggagg ggcagcgcag
5041 cctcccacca agggccctgc gaccacagca gggattggga tgaattgcct gtcctggatc
5101 tgctctagag gcccaagctg cctgcctgag gaaggatgac ttgacaagtc aggagacact
5161 gttcccaaag ccttgaccag agcacctcag cccgctgacc ttgcacaaac tccatctgct
5221 gccatgagaa aagggaagcc gcctttgcaa aacattgctg cctaaagaaa ctcagcagcc
5281 tcaggcccaa ttctgccact tctggtttgg gtacagttaa aggcaaccct gagggacttg
5341 gcagtagaaa tccagggcct cccctggggc tggcagcttc gtgtgcagct agagctttac
5401 ctgaaaggaa gtctctgggc ccagaactct ccaccaagag cctccctgcc gttcgctgag
5461 tcccagcaat tctcctaagt tgaagggatc tgagaaggag aaggaaatgt ggggtagatt
5521 tggtggtggt tagagatatg cccccctcat tactgccaac agtttcggct gcatttcttc
5581 acgcacctcg gttcctcttc ctgaagttct tgtgccctgc tcttcagcac catgggcctt
5641 cttatacgga aggctctggg atctccccct tgtgggggca ggctcttggg gccagcctaa
5701 gatcatggtt tagggtgatc agtgctggca gataaattga aaaggcacgc tggcttgtga
5761 tcttaaatga ggacaatccc cccagggctg ggcactcctc ccctcccctc acttctccca
5821 cctgcagagc cagtgtcctt gggtgggcta gataggatat actgtatgcc ggctccttca
5881 agctgctgac tcactttatc aatagttcca tttaaattga cttcagtggt gagactgtat
5941 cctgtttgct attgcttgtt gtgctatggg gggagggggg aggaatgtgt aagatagtta
6001 acatgggcaa agggagatct tggggtgcag cacttaaact gcctcgtaac ccttttcatg
6061 atttcaacca catttgctag agggagggag cagccacgga gttagaggcc cttggggttt
```

Figure 1B (cont.)


```
6121 ctcttttcca ctgacaggct ttcccaggca gctggctagt tcattccctc cccagccagg
6181 tgcaggcgta ggaatatgga catctggttg ctttggcctg ctgccctctt tcaggggtcc
6241 taagcccaca atcatgcctc cctaagacct tggcatcctt ccctctaagc cgttggcacc
6301 tctgtgccac ctctcacact ggctccagac acacagcctg tgcttttgga gctgagatca
6361 ctcgcttcac cctcctcatc tttgttctcc aagtaaagcc acgaggtcgg ggcgagggca
6421 gaggtgatca cctgcgtgtc ccatctacag acctgcggct tcataaaact tctgatttct
6481 cttcagcttt gaaaagggtt accctgggca ctggcctaga gcctcacctc ctaatagact
6541 tagccccatg agtttgccat gttgagcagg actatttctg gcacttgcaa gtcccatgat
6601 ttcttcggta attctgaggg tgggggggagg gacatgaaat catcttagct tagctttctg
6661 tctgtgaatg tctatatagt gtattgtgtg ttttaacaaa tgatttacac tgactgttgc
6721 tgtaaaagtg aatttggaaa taaagttatt actctgatta aa
```

Figure 1C. Microtubule-associated protein tau (Tau) protein sequence (SEQ ID NO: 3)

MAEPRQEFEVMEDHAGTYGLGDRKDQGGYTMHQDQEGDTDAGLKESPLQTPTEDGSEEPGSETSDAKSTPTAEDV
TAPLVDEGAPGKQAAAQPHTEIPEGTTAEEAGIGDTPSLEDEAAGHVTQEPESGKVVQEGFLREPGPPGLSHQLMSG
MPGAPLLPEGPREATRQPSGTGPEDTEGGRHAPELLKHQLLGDLHQEGPPLKGAGGKERPGSKEEVDEDRDVDESSP
QDSPPSKASPAQDGRPPQTAAREATSIPGFPAEGAIPLPVDFLSKVSTEIPASEPDGPSVGRAKGQDAPLEFTFHVEITP
NVQKEQAHSEEHLGRAAFPGAPGEGPEARGPSLGEDTKEADLPEPSEKQPAAAPRGKPVSRVPQLKARMVSKSKDG
TGSDDKKAKTSTRSSAKTLKNRPCLSPKHPTPGSSDPLIQPSSPAVCPEPPSSPKHVSSVTSRTGSSGAKEMKLKGADG
KTKIATPRGAAPPGQKGQANATRIPAKTPPAPKTPPSSGEPPKSGDRSGYSSPGSPGTPGSRSRTPSLPTPPTREPKKV
AVVRTPPKSPSSAKSRLQTAPVPMPDLKNVKSKIGSTENLKHQPGGGKVQIINKKLDLSNVQSKCGSKDNIKHVPGGG
SVQIVYKPVDLSKVTSKCGSLGNIHHKPGGGQVEVKSEKLDFKDRVQSKIGSLDNITHVPGGGNKKIETHKLTFRENAK
AKTDHGAEIVYKSPVVSGDTSPRHLSNVSSTGSIDMVDSPQLATLADEVSASLAKQGL

Figure 2.

Oligomer Name	ASO Number	ASO Sequence	SEQ ID NO	premRNA start NG_007398	premRNA end NG_007398	Chemical Structure
ASO-001167	ASO-001167	AAAgatgaaatttgctcTTA	4	134947	134966	OxyAs OxyAs OxyAs DNAgs DNAas DNAts DNAgs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAts DNAgs DNAcs DNAts DNAcs OxyTs OxyTs OxyA
ASO-001168	ASO-001168	GAAagatgaaatttgctCTT	5	134948	134967	OxyGs OxyAs OxyAs DNAas DNAgs DNAas DNAts DNAgs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAts DNAgs DNAcs DNAts OxyMCs OxyTs OxyT
ASO-001169	ASO-001169	GGAaagatgaaatttgcTCT	6	134949	134968	OxyGs OxyGs OxyAs DNAas DNAas DNAgs DNAas DNAts DNAgs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAts DNAgs DNAcs OxyTs OxyMCs OxyT
ASO-000829	ASO-000829	AAGatgaaatttgCTC	7	134950	134965	OxyAs OxyAs OxyGs DNAas DNAts DNAgs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAts DNAgs OxyMCs OxyTs OxyMC
ASO-001170	ASO-001170	TGGaaagatgaaatttgCTC	8	134950	134969	OxyTs OxyGs OxyGs DNAas DNAas DNAas DNAgs DNAas DNAts DNAgs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAts DNAgs OxyMCs OxyTs OxyMC
ASO-001171	ASO-001171	TTGgaaagatgaaatttGCT	9	134951	134970	OxyTs OxyTs OxyGs DNAgs DNAas DNAas DNAas DNAgs DNAas DNAts DNAgs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAts OxyGs OxyMCs OxyT
ASO-001172	ASO-001172	TTTggaaagatgaaattTGC	10	134952	134971	OxyTs OxyTs OxyTs DNAgs DNAgs DNAas DNAas DNAas DNAgs DNAas DNAts DNAgs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts OxyTs OxyGs OxyMC
ASO-001173	ASO-001173	ATTtggaaagatgaaatTTG	11	134953	134972	OxyAs OxyTs OxyTs DNAts DNAgs DNAgs DNAas DNAas DNAas DNAgs DNAas DNAts DNAgs DNAas DNAas DNAas DNAts OxyTs OxyTs OxyG

Figure 2 (cont.)

Oligomer Name	ASO Number	ASO Sequence	SEQ ID NO	premRNA start NG_007398	premRNA end NG_007398	Chemical Structure
ASO-001174	ASO-001174	AATttggaaagatgaaaTTT	12	134954	134973	OxyAs OxyAs OxyTs DNAts DNAts DNAgs DNAgs DNAas DNAas DNAas DNAgs DNAas DNAts DNAgs DNAas DNAas DNAas OxyTs OxyTs OxyT
ASO-001175	ASO-001175	CAAtttggaaagatgaaATT	13	134955	134974	OxyMCs OxyAs OxyAs DNAts DNAts DNAts DNAgs DNAgs DNAas DNAas DNAas DNAgs DNAas DNAts DNAgs DNAas DNAas OxyAs OxyTs OxyT
ASO-001176	ASO-001176	TCAatttggaaagatgaAAT	14	134956	134975	OxyTs OxyMCs OxyAs DNAas DNAts DNAts DNAts DNAgs DNAgs DNAas DNAas DNAas DNAgs DNAas DNAts DNAgs DNAas OxyAs OxyAs OxyT
ASO-001177	ASO-001177	ATCaatttggaaagatgAAA	15	134957	134976	OxyAs OxyTs OxyMCs DNAas DNAas DNAts DNAts DNAts DNAgs DNAgs DNAas DNAas DNAas DNAgs DNAas DNAts DNAgs OxyAs OxyAs OxyA
ASO-001178	ASO-001178	CATcaatttggaaagatGAA	16	134958	134977	OxyMCs OxyAs OxyTs DNAcs DNAas DNAas DNAts DNAts DNAts DNAgs DNAgs DNAas DNAas DNAas DNAgs DNAas DNAts OxyGs OxyAs OxyA
ASO-001179	ASO-001179	CCAtcaatttggaaagaTGA	17	134959	134978	OxyMCs OxyMCs OxyAs DNAts DNAcs DNAas DNAas DNAts DNAts DNAts DNAgs DNAgs DNAas DNAas DNAas DNAgs DNAas OxyTs OxyGs OxyA
ASO-001180	ASO-001180	CCCatcaatttggaaagATG	18	134960	134979	OxyMCs OxyMCs OxyMCs DNAas DNAts DNAcs DNAas DNAas DNAts DNAts DNAts DNAgs DNAgs DNAas DNAas DNAas DNAgs OxyAs OxyTs OxyG
ASO-001181	ASO-001181	ACCcatcaatttggaaaGAT	19	134961	134980	OxyAs OxyMCs OxyMCs DNAcs DNAas DNAts DNAcs DNAas DNAas DNAts DNAts DNAts DNAgs DNAgs DNAas DNAas DNAas OxyGs OxyAs OxyT
ASO-001182	ASO-001182	CACccatcaatttggaaAGA	20	134962	134981	OxyMCs OxyAs OxyMCs DNAcs DNAcs DNAas DNAts DNAcs DNAas DNAas DNAts DNAts DNAts DNAgs DNAgs DNAas DNAas OxyAs OxyGs OxyA

Figure 2 (cont.)

Oligomer Name	ASO Number	ASO Sequence	SEQ ID NO	premRNA start NG_007398	premRNA end NG_007398	Chemical Structure
ASO-001183	ASO-001183	CCAcccatcaatttggaAAG	21	134963	134982	OxyMCs OxyMCs OxyAs DNAcs DNAcs DNAcs DNAas DNAts DNAcs DNAas DNAas DNAts DNAts DNAts DNAgs DNAgs DNAas OxyAs OxyAs OxyG
ASO-001184	ASO-001184	CCCacccatcaatttggAAA	22	134964	134983	OxyMCs OxyMCs OxyMCs DNAas DNAcs DNAcs DNAcs DNAas DNAts DNAcs DNAas DNAas DNAts DNAts DNAts DNAgs DNAgs OxyAs OxyAs OxyA
ASO-001062	ASO-001062	GCCcacccatcaatttgGAA	23	134965	134984	OxyGs OxyMCs OxyMCs DNAcs DNAas DNAcs DNAcs DNAcs DNAas DNAts DNAcs DNAas DNAas DNAts DNAts DNAts DNAgs OxyGs OxyAs OxyA
ASO-001063	ASO-001063	TAGcccacccatcaattTGG	24	134967	134986	OxyTs OxyAs OxyGs DNAcs DNAcs DNAcs DNAas DNAcs DNAcs DNAcs DNAas DNAts DNAcs DNAas DNAas DNAts DNAts OxyTs OxyGs OxyG
ASO-001064	ASO-001064	CTAgcccacccatcaatTTG	25	134968	134987	OxyMCs OxyTs OxyAs DNAgs DNAcs DNAcs DNAcs DNAas DNAcs DNAcs DNAcs DNAas DNAts DNAcs DNAas DNAas DNAts OxyTs OxyTs OxyG
ASO-001065	ASO-001065	ACTagcccacccatcaaTTT	26	134969	134988	OxyAs OxyMCs OxyTs DNAas DNAgs DNAcs DNAcs DNAcs DNAas DNAcs DNAcs DNAcs DNAas DNAts DNAcs DNAas DNAas OxyTs OxyTs OxyT
ASO-001066	ASO-001066	TACtagcccacccatcaATT	27	134970	134989	OxyTs OxyAs OxyMCs DNAts DNAas DNAgs DNAcs DNAcs DNAcs DNAas DNAcs DNAcs DNAcs DNAas DNAts DNAcs DNAas OxyAs OxyTs OxyT
ASO-000830	ASO-000830	TACtagcccacccATC	28	134974	134989	OxyTs OxyAs OxyMCs DNAts DNAas DNAgs DNAcs DNAcs DNAcs DNAas DNAcs DNAcs DNAcs OxyAs OxyTs OxyMC
ASO-000260	ASO-000260	CCCtcttctacatGGA	29	135077	135092	OxyMCs OxyMCs OxyMCs DNAts DNAcs DNAts DNAts DNAcs DNAts DNAas DNAcs DNAas DNAts OxyGs OxyGs OxyA

Figure 2 (cont.)

Oligomer Name	ASO Number	ASO Sequence	SEQ ID NO	premRNA start NG_007398	premRNA end NG_007398	Chemical Structure
ASO-000305	ASO-000305	TGCctctgtgacaCCC	30	135171	135186	OxyTs OxyGs OxyMCs DNAcs DNAts DNAcs DNAts DNAgs DNAts DNAgs DNAas DNAcs DNAas OxyMCs OxyMCs OxyMC
ASO-000304	ASO-000304	TTCaaatcctttgTTG	31	135194	135209	OxyTs OxyTs OxyMCs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAcs DNAcs DNAts DNAts DNAts DNAgs OxyTs OxyTs OxyG
ASO-000324	ASO-000324	CACacaaggttgaCAT	32	135242	135257	OxyMCs OxyAs OxyMCs DNAas DNAcs DNAas DNAas DNAgs DNAgs DNAts DNAts DNAgs DNAas OxyMCs OxyAs OxyT
ASO-000268	ASO-000268	CGTcacactcacaCAA	33	135251	135266	OxyMCs OxyGs OxyTs DNAcs DNAas DNAcs DNAas DNAcs DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAas OxyMCs OxyAs OxyA
ASO-000223	ASO-000223	GCCaccaaggacaGGC	34	135441	135456	OxyGs OxyMCs OxyMCs DNAas DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAgs DNAgs DNAas DNAcs DNAas OxyGs OxyGs OxyMC
ASO-000224	ASO-000224	CAGcttgccttctCTT	35	135533	135548	OxyMCs OxyAs OxyGs DNAcs DNAts DNAts DNAgs DNAcs DNAcs DNAts DNAts DNAcs DNAts OxyMCs OxyTs OxyT
ASO-000319	ASO-000319	ATCaaggtcagtcTTT	36	135585	135600	OxyAs OxyTs OxyMCs DNAas DNAas DNAgs DNAgs DNAts DNAcs DNAas DNAgs DNAts DNAcs OxyTs OxyTs OxyT
ASO-000208	ASO-000208	CCTtcagaactcaATA	37	135690	135705	OxyMCs OxyMCs OxyTs DNAts DNAcs DNAas DNAgs DNAas DNAas DNAcs DNAts DNAcs DNAas OxyAs OxyTs OxyA
ASO-000689	ASO-000689	AAAgtcccaggtcTGC	38	135737	135752	OxyAs OxyAs OxyAs DNAgs DNAts DNAcs DNAcs DNAcs DNAas DNAgs DNAgs DNAts DNAcs OxyTs OxyGs OxyMC

Figure 2 (cont.)

Oligomer Name	ASO Number	ASO Sequence	SEQ ID NO	premRNA start NG_007398	premRNA end NG_007398	Chemical Structure
ASO-000434	ASO-000434	CTAaagtcccaggTCT	39	135739	135754	OxyMCs OxyTs OxyAs DNAas DNAas DNAgs DNAts DNAcs DNAcs DNAcs DNAas DNAgs DNAgs OxyTs OxyMCs OxyT
ASO-000409	ASO-000409	TAAagtcccaggTCT	40	135739	135753	OxyTs OxyAs OxyAs DNAas DNAgs DNAts DNAcs DNAcs DNAcs DNAas DNAgs DNAgs OxyTs OxyMCs OxyT
ASO-000432	ASO-000432	CCTaaagtcccagGTC	41	135740	135755	OxyMCs OxyMCs OxyTs DNAas DNAas DNAas DNAgs DNAts DNAcs DNAcs DNAcs DNAas DNAgs OxyGs OxyTs OxyMC
ASO-000391	ASO-000391	TAAagtcccagGTC	42	135740	135753	OxyTs OxyAs OxyAs DNAas DNAgs DNAts DNAcs DNAcs DNAcs DNAas DNAgs OxyGs OxyTs OxyMC
ASO-001779	ASO-001779	TAGccctaaagtcccagGTC	43	135740	135759	OxyTs OxyAs OxyGs DNAcs DNAcs DNAcs DNAts DNAas DNAas DNAas DNAgs DNAts DNAcs DNAcs DNAcs DNAas DNAgs OxyGs OxyTs OxyMC
ASO-000899	ASO-000899	CTAaagtcccagGTC	44	135740	135754	OxyMC OxyT OxyA DNAa DNAa DNAg DNAt DNAc DNAc DNAc DNAa DNAg OxyG OxyT OxyMC
ASO-000398	ASO-000398	CCCtaaagtcccaGGT	45	135741	135756	OxyMCs OxyMCs OxyMCs DNAts DNAas DNAas DNAas DNAgs DNAts DNAcs DNAcs DNAcs DNAas OxyGs OxyGs OxyT
ASO-001778	ASO-001778	TTAgccctaaagtcccaGGT	46	135741	135760	OxyTs OxyTs OxyAs DNAgs DNAcs DNAcs DNAcs DNAts DNAas DNAas DNAas DNAgs DNAts DNAcs DNAcs DNAcs DNAas OxyGs OxyGs OxyT
ASO-000414	ASO-000414	GCCctaaagtcccAGG	47	135742	135757	OxyGs OxyMCs OxyMCs DNAcs DNAts DNAas DNAas DNAas DNAgs DNAts DNAcs DNAcs DNAcs OxyAs OxyGs OxyG
ASO-000403	ASO-000403	CCCtaaagtcccAGG	48	135742	135756	OxyMCs OxyMCs OxyMCs DNAts DNAas DNAas DNAas DNAgs DNAts DNAcs DNAcs DNAcs OxyAs OxyGs OxyG

Figure 2 (cont.)

Oligomer Name	ASO Number	ASO Sequence	SEQ ID NO	premRNA start NG_007398	premRNA end NG_007398	Chemical Structure
ASO-001780	ASO-001780	GTTagccctaaagtcccAGG	49	135742	135761	OxyGs OxyTs OxyTs DNAas DNAgs DNAcs DNAcs DNAcs DNAts DNAas DNAas DNAas DNAgs DNAts DNAcs DNAcs DNAcs OxyAs OxyGs OxyG
ASO-000433	ASO-000433	GCCctaaagtccCAG	50	135743	135757	OxyGs OxyMCs OxyMCs DNAcs DNAts DNAas DNAas DNAas DNAgs DNAts DNAcs DNAcs OxyMCs OxyAs OxyG
ASO-000411	ASO-000411	CCCtaaagtccCAG	51	135743	135756	OxyMCs OxyMCs OxyMCs DNAts DNAas DNAas DNAas DNAgs DNAts DNAcs DNAcs OxyMCs OxyAs OxyG
ASO-001781	ASO-001781	GGTtagccctaaagtccCAG	52	135743	135762	OxyGs OxyGs OxyTs DNAts DNAas DNAgs DNAcs DNAcs DNAcs DNAts DNAas DNAas DNAas DNAgs DNAts DNAcs DNAcs OxyMCs OxyAs OxyG
ASO-000389	ASO-000389	TAGccctaaagtcCCA	53	135744	135759	OxyTs OxyAs OxyGs DNAcs DNAcs DNAcs DNAts DNAas DNAas DNAas DNAgs DNAts DNAcs OxyMCs OxyMCs OxyA
ASO-001939	ASO-001939	TAGccctaaagtcCCA	54	135744	135759	OxyTs OxyAs OxyG DNAcs DNAcs DNAcs DNAts DNAas DNAas DNAas DNAgs DNAts DNAcs OxyMCs OxyMC OxyA
ASO-001932	ASO-001932	TAGccctaaagtcCCA	55	135744	135759	OxyTs OxyA OxyGs DNAcs DNAcs DNAcs DNAts DNAas DNAas DNAas DNAgs DNAts DNAcs OxyMCs OxyMC OxyA
ASO-001925	ASO-001925	TAGccctaaagtcCCA	56	135744	135759	OxyT OxyAs OxyGs DNAcs DNAcs DNAcs DNAts DNAas DNAas DNAas DNAgs DNAts DNAcs OxyMCs OxyMC OxyA
ASO-001924	ASO-001924	TAGccctaaagtcCCA	57	135744	135759	OxyT OxyAs OxyGs DNAcs DNAcs DNAcs DNAts DNAas DNAas DNAas DNAgs DNAts DNAcs OxyMCs OxyMCs OxyA

Figure 2 (cont.)

Oligomer Name	ASO Number	ASO Sequence	SEQ ID NO	premRNA start NG_007398	premRNA end NG_007398	Chemical Structure
ASO-001952	ASO-001952	TAGccctaaagtcCCA	58	135744	135759	OxyTs OxyAs OxyGs DNAcs DNAcs DNAcs DNAts DNAas DNAas DNAas DNAgs DNAts DNAcs OxyMCs OxyMC OxyA
ASO-001931	ASO-001931	TAGccctaaagtcCCA	59	135744	135759	OxyTs OxyA OxyGs DNAcs DNAcs DNAcs DNAts DNAas DNAas DNAas DNAgs DNAts DNAcs OxyMCs OxyMCs OxyA
ASO-001953	ASO-001953	TAGccctaaagtcCCA	60	135744	135759	OxyTs OxyA OxyGs DNAcs DNAcs DNAcs DNAts DNAas DNAas DNAas DNAgs DNAts DNAcs OxyMC OxyMC OxyA
ASO-001945	ASO-001945	TAGccctaaagtcCCA	61	135744	135759	OxyTs OxyAs OxyGs DNAcs DNAcs DNAcs DNAts DNAas DNAas DNAas DNAgs DNAts DNAcs OxyMC OxyMCs OxyA
ASO-001946	ASO-001946	TAGccctaaagtcCCA	62	135744	135759	OxyT OxyAs OxyG DNAcs DNAcs DNAcs DNAts DNAas DNAas DNAas DNAgs DNAts DNAcs OxyMCs OxyMC OxyA
ASO-001971	ASO-001971	TAGccctaaagtcCCA	63	135744	135759	OxyTs OxyAs OxyG DNAcs DNAcs DNAcs DNAts DNAas DNAas DNAas DNAgs DNAts DNAcs OxyMC OxyMCs OxyA
ASO-001938	ASO-001938	TAGccctaaagtcCCA	64	135744	135759	OxyTs OxyAs OxyG DNAcs DNAcs DNAcs DNAts DNAas DNAas DNAas DNAgs DNAts DNAcs OxyMCs OxyMCs OxyA
ASO-001959	ASO-001959	TAGccctaaagtcCCA	65	135744	135759	OxyT OxyAs OxyGs DNAcs DNAcs DNAcs DNAts DNAas DNAas DNAas DNAgs DNAts DNAcs OxyMC OxyMCs OxyA
ASO-001965	ASO-001965	TAGccctaaagtcCCA	66	135744	135759	OxyTs OxyA OxyGs DNAcs DNAcs DNAcs DNAts DNAas DNAas DNAas DNAgs DNAts DNAcs OxyMC OxyMCs OxyA

Figure 2 (cont.)

Oligomer Name	ASO Number	ASO Sequence	SEQ ID NO	premRNA start NG_007398	premRNA end NG_007398	Chemical Structure
ASO-001782	ASO-001782	TGGttagccctaaagtcCCA	67	135744	135763	OxyTs OxyGs OxyGs DNAts DNAts DNAas DNAgs DNAcs DNAcs DNAcs DNAts DNAas DNAas DNAas DNAgs DNAts DNAcs OxyMCs OxyMCs OxyA
ASO-000900	ASO-000900	TAGccctaaagtcCCA	68	135744	135759	OxyT OxyA OxyG DNAc DNAc DNAc DNAt DNAa DNAa DNAa DNAg DNAt DNAc OxyMC OxyMC OxyA
ASO-000435	ASO-000435	TTAgccctaaagtCCC	69	135745	135760	OxyTs OxyTs OxyAs DNAgs DNAcs DNAcs DNAcs DNAts DNAas DNAas DNAas DNAgs DNAts OxyMCs OxyMCs OxyMC
ASO-000423	ASO-000423	GTTagccctaaagTCC	70	135746	135761	OxyGs OxyTs OxyTs DNAas DNAgs DNAcs DNAcs DNAcs DNAts DNAas DNAas DNAas DNAgs OxyTs OxyMCs OxyMC
ASO-000442	ASO-000442	TAGccctaaagTCC	71	135746	135759	OxyTs OxyAs OxyGs DNAcs DNAcs DNAcs DNAts DNAas DNAas DNAas DNAgs OxyTs OxyMCs OxyMC
ASO-000416	ASO-000416	GGTtagccctaaaGTC	72	135747	135762	OxyGs OxyGs OxyTs DNAts DNAas DNAgs DNAcs DNAcs DNAcs DNAts DNAas DNAas DNAas OxyGs OxyTs OxyMC
ASO-000438	ASO-000438	GTTagccctaaAGT	73	135748	135761	OxyGs OxyTs OxyTs DNAas DNAgs DNAcs DNAcs DNAcs DNAts DNAas DNAas OxyAs OxyGs OxyT
ASO-000581	ASO-000581	ACTggttagccctAAA	74	135750	135765	OxyAs OxyMCs OxyTs DNAgs DNAgs DNAts DNAts DNAas DNAgs DNAcs DNAcs DNAcs DNAts OxyAs OxyAs OxyA
ASO-000639	ASO-000639	AACtggttagcccTAA	75	135751	135766	OxyAs OxyAs OxyMCs DNAts DNAgs DNAgs DNAts DNAts DNAas DNAgs DNAcs DNAcs DNAcs OxyTs OxyAs OxyA

Figure 2 (cont.)

Oligomer Name	ASO Number	ASO Sequence	SEQ ID NO	premRNA start NG_007398	premRNA end NG_007398	Chemical Structure
ASO-000558	ASO-000558	GAActggttagccCTA	76	135752	135767	OxyGs OxyAs OxyAs DNAcs DNAts DNAgs DNAgs DNAts DNAts DNAas DNAgs DNAcs DNAcs OxyMCs OxyTs OxyA
ASO-000597	ASO-000597	GAGaactggttagCCC	77	135754	135769	OxyGs OxyAs OxyGs DNAas DNAas DNAcs DNAts DNAgs DNAgs DNAts DNAts DNAas DNAgs OxyMCs OxyMCs OxyMC
ASO-000245	ASO-000245	TACaaagagaactGGT	78	135760	135775	OxyTs OxyAs OxyMCs DNAas DNAas DNAas DNAgs DNAas DNAgs DNAas DNAas DNAcs DNAts OxyGs OxyGs OxyT
ASO-000897	ASO-000897	CACaagtccttacAAA	79	135770	135785	OxyMC OxyA OxyMC DNAa DNAa DNAg DNAt DNAc DNAc DNAt DNAt DNAa DNAc OxyA OxyA OxyA
ASO-000185	ASO-000185	GGCacaagtccttACA	80	135772	135787	OxyGs OxyGs OxyMCs DNAas DNAcs DNAas DNAas DNAgs DNAts DNAcs DNAcs DNAts DNAts OxyAs OxyMCs OxyA
ASO-000426	ASO-000426	AGGcacaagtccTTA	81	135774	135788	OxyAs OxyGs OxyGs DNAcs DNAas DNAcs DNAas DNAas DNAgs DNAts DNAcs DNAcs OxyTs OxyTs OxyA
ASO-000417	ASO-000417	GAGgcacaagtccTTA	82	135774	135789	OxyGs OxyAs OxyGs DNAgs DNAcs DNAas DNAcs DNAas DNAas DNAgs DNAts DNAcs DNAcs OxyTs OxyTs OxyA
ASO-000393	ASO-000393	AGAggcacaagtcCTT	83	135775	135790	OxyAs OxyGs OxyAs DNAgs DNAgs DNAcs DNAas DNAcs DNAas DNAas DNAgs DNAts DNAcs OxyMCs OxyTs OxyT
ASO-000449	ASO-000449	AAGaggcacaagtCCT	84	135776	135791	OxyAs OxyAs OxyGs DNAas DNAgs DNAgs DNAcs DNAas DNAcs DNAas DNAas DNAgs DNAts OxyMCs OxyMCs OxyT

Figure 2 (cont.)

Oligomer Name	ASO Number	ASO Sequence	SEQ ID NO	premRNA start NG_007398	premRNA end NG_007398	Chemical Structure
ASO-000406	ASO-000406	AGAggcacaagtCCT	85	135776	135790	OxyAs OxyGs OxyAs DNAgs DNAgs DNAcs DNAas DNAcs DNAas DNAas DNAgs DNAts OxyMCs OxyMCs OxyT
ASO-000392	ASO-000392	CCAagaggcacaaGTC	86	135778	135793	OxyMCs OxyMCs OxyAs DNAas DNAgs DNAas DNAgs DNAgs DNAcs DNAas DNAcs DNAas DNAas OxyGs OxyTs OxyMC
ASO-000444	ASO-000444	CAAgaggcacaaGTC	87	135778	135792	OxyMCs OxyAs OxyAs DNAgs DNAas DNAgs DNAgs DNAcs DNAas DNAcs DNAas DNAas OxyGs OxyTs OxyMC
ASO-000443	ASO-000443	CCCaagaggcacaAGT	88	135779	135794	OxyMCs OxyMCs OxyMCs DNAas DNAas DNAgs DNAas DNAgs DNAgs DNAcs DNAas DNAcs DNAas OxyAs OxyGs OxyT
ASO-000450	ASO-000450	CAAgaggcacaAGT	89	135779	135792	OxyMCs OxyAs OxyAs DNAgs DNAas DNAgs DNAgs DNAcs DNAas DNAcs DNAas OxyAs OxyGs OxyT
ASO-000258	ASO-000258	CTCccaagaggcaCAA	90	135781	135796	OxyMCs OxyTs OxyMCs DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAgs DNAas DNAgs DNAgs DNAcs DNAas OxyMCs OxyAs OxyA
ASO-000205	ASO-000205	TGGccgtgggaagGAC	91	135876	135891	OxyTs OxyGs OxyGs DNAcs DNAmcs DNAgs DNAts DNAgs DNAgs DNAgs DNAas DNAas DNAgs OxyGs OxyAs OxyMC
ASO-000213	ASO-000213	GGTgaggctgggaATT	92	135984	135999	OxyGs OxyGs OxyTs DNAgs DNAas DNAgs DNAgs DNAcs DNAts DNAgs DNAgs DNAgs DNAas OxyAs OxyTs OxyT
ASO-000293	ASO-000293	GTGaggctgggaATT	93	135984	135998	OxyGs OxyTs OxyGs DNAas DNAgs DNAgs DNAcs DNAts DNAgs DNAgs DNAgs DNAas OxyAs OxyTs OxyT

Figure 2 (cont.)

Oligomer Name	ASO Number	ASO Sequence	SEQ ID NO	premRNA start NG_007398	premRNA end NG_007398	Chemical Structure
ASO-000321	ASO-000321	TGGtgaggctgggAAT	94	135985	136000	OxyTs OxyGs OxyGs DNAts DNAgs DNAas DNAgs DNAgs DNAcs DNAts DNAgs DNAgs DNAgs OxyAs OxyAs OxyT
ASO-000226	ASO-000226	CTCagtatggagtAGG	95	136040	136055	OxyMCs OxyTs OxyMCs DNAas DNAgs DNAts DNAas DNAts DNAgs DNAgs DNAas DNAgs DNAts OxyAs OxyGs OxyG
ASO-000682	ASO-000682	AATttcaccctcaGTA	96	136049	136064	OxyAs OxyAs OxyTs DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAcs DNAcs DNAts DNAcs DNAas OxyGs OxyTs OxyA
ASO-000673	ASO-000673	TTAatttcaccctCAG	97	136051	136066	OxyTs OxyTs OxyAs DNAas DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAcs DNAcs DNAts OxyMCs OxyAs OxyG
ASO-000578	ASO-000578	CTTaatttcacccTCA	98	136052	136067	OxyMCs OxyTs OxyTs DNAas DNAas DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAcs DNAcs OxyTs OxyMCs OxyA
ASO-000540-21	ASO-002180	CCTTaatttcaccCTCA	99	136052	136068	OxyMCs OxyMCs OxyTs OxyTs DNAas DNAas DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAcs OxyMCs OxyTs OxyMCs OxyAs
ASO-000540-22	ASO-002192	CCTTaatttcacCctCA	100	136052	136068	OxyMCs OxyMCs OxyTs OxyTs DNAas DNAas DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs OxyMCs DNAcs DNAts OxyMCs OxyAs
ASO-000540-23	ASO-002109	CCTTAatttcacCctCA	101	136052	136068	OxyMCs OxyMCs OxyTs OxyTs OxyAs DNAas DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs OxyMCs DNAcs DNAts OxyMCs OxyAs
ASO-000540-24	ASO-002121	TcCCtTaatttcaccCT	102	136054	136070	OxyTs DNAcs OxyMCs OxyMCs DNAts OxyTs DNAas DNAas DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAcs OxyMCs OxyTs

Figure 2 (cont.)

Oligomer Name	ASO Number	ASO Sequence	SEQ ID NO	premRNA start NG_007398	premRNA end NG_007398	Chemical Structure
ASO-000540-25	ASO-002133	TcCCTtaatttcaccCT	103	136054	136070	OxyTs DNAcs OxyMCs OxyMCs OxyTs DNAts DNAas DNAas DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAcs OxyMCs OxyTs
ASO-000540-26	ASO-002145	TcCCTtaatttcAccCT	104	136054	136070	OxyTs DNAcs OxyMCs OxyMCs OxyTs DNAts DNAas DNAas DNAts DNAts DNAts DNAcs OxyAs DNAcs DNAcs OxyMCs OxyTs
ASO-000540-27	ASO-002157	TcCCTTaatttcaccCT	105	136054	136070	OxyTs DNAcs OxyMCs OxyMCs OxyTs OxyTs DNAas DNAas DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAcs OxyMCs OxyTs
ASO-000540-28	ASO-002169	TCcCTTaatttcaccCT	106	136054	136070	OxyTs OxyMCs DNAcs OxyMCs OxyTs OxyTs DNAas DNAas DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAcs OxyMCs OxyTs
ASO-000540-29	ASO-002181	TCCcttaatttcacCCT	107	136054	136070	OxyTs OxyMCs OxyMCs DNAcs DNAts DNAts DNAas DNAas DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs OxyMCs OxyMCs OxyTs
ASO-000540-3	ASO-002154	CCCttaatttcacCcTC	108	136053	136069	OxyMCs OxyMCs OxyMCs DNAts DNAts DNAas DNAas DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs OxyMCs DNAcs OxyTs OxyMCs
ASO-000540-42	ASO-002147	CCCTtaatttcacccTCA	109	136052	136069	OxyMCs OxyMCs OxyMCs OxyTs DNAts DNAas DNAas DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAcs DNAcs OxyTs OxyMCs OxyAs
ASO-000540-43	ASO-002159	CCCTtaatttcaccCtCA	110	136052	136069	OxyMCs OxyMCs OxyMCs OxyTs DNAts DNAas DNAas DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAcs OxyMCs DNAts OxyMCs OxyAs
ASO-000540-44	ASO-002171	CCCTtaatttcaccCTCA	111	136052	136069	OxyMCs OxyMCs OxyMCs OxyTs DNAts DNAas DNAas DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAcs OxyMCs OxyTs OxyMCs OxyAs

Figure 2 (cont.)

Oligomer Name	ASO Number	ASO Sequence	SEQ ID NO	premRNA start NG_007398	premRNA end NG_007398	Chemical Structure
ASO-000540-45	ASO-002183	CCCTtaatttcacCctCA	112	136052	136069	OxyMCs OxyMCs OxyMCs OxyTs DNAts DNAas DNAas DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs OxyMCs DNAcs DNAts OxyMCs OxyAs
ASO-000540-46	ASO-002195	CCCTtaatttcacCcTCA	113	136052	136069	OxyMCs OxyMCs OxyMCs OxyTs DNAts DNAas DNAas DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs OxyMCs DNAcs OxyTs OxyMCs OxyAs
ASO-000540-47	ASO-002196	CCCTtaatttcaCcctCA	114	136052	136069	OxyMCs OxyMCs OxyMCs OxyTs DNAts DNAas DNAas DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAas OxyMCs DNAcs DNAcs DNAts OxyMCs OxyAs
ASO-000540-48	ASO-002200	CCCTtaatttcaCccTCA	115	136052	136069	OxyMCs OxyMCs OxyMCs OxyTs DNAts DNAas DNAas DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAas OxyMCs DNAcs DNAcs OxyTs OxyMCs OxyAs
ASO-000540-49	ASO-002204	CCCTtaatttcaCcCtCA	116	136052	136069	OxyMCs OxyMCs OxyMCs OxyTs DNAts DNAas DNAas DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAas OxyMCs DNAcs OxyMCs DNAts OxyMCs OxyAs
ASO-000540-5	ASO-002178	CCCttaatttcAcccTC	117	136053	136069	OxyMCs OxyMCs OxyMCs DNAts DNAts DNAas DNAas DNAts DNAts DNAts DNAcs OxyAs DNAcs DNAcs DNAcs OxyTs OxyMCs
ASO-000540-50	ASO-002208	CCCTtaatttcAccCtCA	118	136052	136069	OxyMCs OxyMCs OxyMCs OxyTs DNAts DNAas DNAas DNAts DNAts DNAts DNAcs OxyAs DNAcs DNAcs OxyMCs DNAts OxyMCs OxyAs
ASO-000540-51	ASO-002212	CCCTtaatttcAcCctCA	119	136052	136069	OxyMCs OxyMCs OxyMCs OxyTs DNAts DNAas DNAas DNAts DNAts DNAts DNAcs OxyAs DNAcs OxyMCs DNAcs DNAts OxyMCs OxyAs
ASO-000540-52	ASO-002216	TcCCTtaatttcacCcTC	120	136053	136070	OxyTs DNAcs OxyMCs OxyMCs OxyTs DNAts DNAas DNAas DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs OxyMCs DNAcs OxyTs OxyMCs

Figure 2 (cont.)

Oligomer Name	ASO Number	ASO Sequence	SEQ ID NO	premRNA start NG_007398	premRNA end NG_007398	Chemical Structure
ASO-000540-53	ASO-002220	TCcCTtaatttcacccTC	121	136053	136070	OxyTs OxyMCs DNAcs OxyMCs OxyTs DNAts DNAas DNAas DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAcs DNAcs OxyTs OxyMCs
ASO-000540-54	ASO-002224	TCcCTTaatttcacCcTC	122	136053	136070	OxyTs OxyMCs DNAcs OxyMCs OxyTs OxyTs DNAas DNAas DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs OxyMCs DNAcs OxyTs OxyMCs
ASO-000540-55	ASO-002197	TCCcttaatttcaccCTC	123	136053	136070	OxyTs OxyMCs OxyMCs DNAcs DNAts DNAts DNAas DNAas DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAcs OxyMCs OxyTs OxyMCs
ASO-000540-69	ASO-002222	TCCcTtaatttcacCctCA	124	136052	136070	OxyTs OxyMCs OxyMCs DNAcs OxyTs DNAts DNAas DNAas DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs OxyMCs DNAcs DNAts OxyMCs OxyAs
ASO-000540-70	ASO-002226	TCCCttaatttcaccCTCA	125	136052	136070	OxyTs OxyMCs OxyMCs OxyMCs DNAts DNAts DNAas DNAas DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAcs OxyMCs OxyTs OxyMCs OxyAs
ASO-000540-71	ASO-002199	TCCCttaatttcacCcTCA	126	136052	136070	OxyTs OxyMCs OxyMCs OxyMCs DNAts DNAts DNAas DNAas DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs OxyMCs DNAcs OxyTs OxyMCs OxyAs
ASO-000540-72	ASO-002203	TCCCttaatttcacCCtCA	127	136052	136070	OxyTs OxyMCs OxyMCs OxyMCs DNAts DNAts DNAas DNAas DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs OxyMCs OxyMCs DNAts OxyMCs OxyAs
ASO-000540-73	ASO-002207	TCCCttaatttcaCcCtCA	128	136052	136070	OxyTs OxyMCs OxyMCs OxyMCs DNAts DNAts DNAas DNAas DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAas OxyMCs DNAcs OxyMCs DNAts OxyMCs OxyAs
ASO-000540-74	ASO-002211	TCCCttaatttcACcCtCA	129	136052	136070	OxyTs OxyMCs OxyMCs OxyMCs DNAts DNAts DNAas DNAas DNAts DNAts DNAts DNAcs OxyAs OxyMCs DNAcs OxyMCs DNAts OxyMCs OxyAs

Figure 2 (cont.)

Oligomer Name	ASO Number	ASO Sequence	SEQ ID NO	premRNA start NG_007398	premRNA end NG_007398	Chemical Structure
ASO-000540-75	ASO-002215	TCCCTtaatttcaccCTCA	130	136052	136070	OxyTs OxyMCs OxyMCs OxyMCs OxyTs DNAts DNAas DNAas DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAcs OxyMCs OxyTs OxyMCs OxyAs
ASO-000540-76	ASO-002219	TCCCTtaatttcacCCtCA	131	136052	136070	OxyTs OxyMCs OxyMCs OxyMCs OxyTs DNAts DNAas DNAas DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs OxyMCs OxyMCs DNAts OxyMCs OxyAs
ASO-000540-77	ASO-002223	TCCCTtaatttcacCCTCA	132	136052	136070	OxyTs OxyMCs OxyMCs OxyMCs OxyTs DNAts DNAas DNAas DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs OxyMCs OxyMCs OxyTs OxyMCs OxyAs
ASO-000540-8	ASO-002119	CCCtTaatttcaccCTC	133	136053	136069	OxyMCs OxyMCs OxyMCs DNAts OxyTs DNAas DNAas DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAcs OxyMCs OxyTs OxyMCs
ASO-000540-9	ASO-002131	CCCtTaatttcacCcTC	134	136053	136069	OxyMCs OxyMCs OxyMCs DNAts OxyTs DNAas DNAas DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs OxyMCs DNAcs OxyTs OxyMCs
TBD-mm10	ASO-002382	CCttgATttcgccctCA	135	136053	136069	OxyMCs OxyMCs DNAts DNAts DNAgs OxyAs OxyTs DNAts DNAts DNAcs DNAgs DNAcs DNAcs DNAcs DNAts OxyMCs OxyAs
TBD-mm11	ASO-002299	CCttgATttcaccctCT	136	136052	136068	OxyMCs OxyMCs DNAts DNAts DNAgs OxyAs OxyTs DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAcs DNAcs DNAts OxyMCs OxyTs
TBD-mm12	ASO-002311	CCttaGTttcaccctCG	137	136054	136070	OxyMCs OxyMCs DNAts DNAts DNAas OxyGs OxyTs DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAcs DNAcs DNAts OxyMCs OxyGs
TBD-mm19	ASO-002300	CCCttgatttcaccctCA	138	136052	136069	OxyMCs OxyMCs OxyMCs DNAts DNAts DNAgs DNAas DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAcs DNAcs DNAts OxyMCs OxyAs

Figure 2 (cont.)

Oligomer Name	ASO Number	ASO Sequence	SEQ ID NO	premRNA start NG_007398	premRNA end NG_007398	Chemical Structure
TBD-mm20	ASO-002312	CCCttaatttcaccctCG	139	136054	136071	OxyMCs OxyMCs OxyMCs DNAts DNAts DNAas DNAas DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAcs DNAcs DNAts OxyMCs OxyGs
TBD-mm21	ASO-002324	CCCttagtttcaccctCA	140	136052	136069	OxyMCs OxyMCs OxyMCs DNAts DNAts DNAas DNAgs DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAcs DNAcs DNAts OxyMCs OxyAs
TBD-mm22	ASO-002336	CCCttgatttcgccctCA	141	136052	136069	OxyMCs OxyMCs OxyMCs DNAts DNAts DNAgs DNAas DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAgs DNAcs DNAcs DNAcs DNAts OxyMCs OxyAs
TBD-mm23	ASO-002348	CCCttgatttcaccctCG	142	136053	136070	OxyMCs OxyMCs OxyMCs DNAts DNAts DNAgs DNAas DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAcs DNAcs DNAts OxyMCs OxyGs
TBD-mm24	ASO-002360	CCCttgatttcaccctCT	143	136052	136069	OxyMCs OxyMCs OxyMCs DNAts DNAts DNAgs DNAas DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAcs DNAcs DNAts OxyMCs OxyTs
TBD-mm31	ASO-002349	TCcCTtgatttcacCctCA	144	136053	136071	OxyTs OxyMCs DNAcs OxyMCs OxyTs DNAts DNAgs DNAas DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs OxyMCs DNAcs DNAts OxyMCs OxyAs
TBD-mm32	ASO-002361	TCcCTtaatttcacCctCG	145	136052	136070	OxyTs OxyMCs DNAcs OxyMCs OxyTs DNAts DNAas DNAas DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs OxyMCs DNAcs DNAts OxyMCs OxyGs
TBD-mm33	ASO-002373	ACcCTtaatttcacCctCA	146	136053	136071	OxyAs OxyMCs DNAcs OxyMCs OxyTs DNAts DNAas DNAas DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs OxyMCs DNAcs DNAts OxyMCs OxyAs
TBD-mm34	ASO-002385	TCcCTtgatttcgcCctCA	147	136052	136070	OxyTs OxyMCs DNAcs OxyMCs OxyTs DNAts DNAgs DNAas DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAgs DNAcs OxyMCs DNAcs DNAts OxyMCs OxyAs

Figure 2 (cont.)

Oligomer Name	ASO Number	ASO Sequence	SEQ ID NO	premRNA start NG_007398	premRNA end NG_007398	Chemical Structure
TBD-mm35	ASO-002302	TCcCTtagtttcacCctCG	148	136054	136072	OxyTs OxyMCs DNAcs OxyMCs OxyTs DNAts DNAas DNAgs DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs OxyMCs DNAcs DNAts OxyMCs OxyGs
TBD-mm36	ASO-002314	ACcCTtgatttcacCctCA	149	136054	136072	OxyAs OxyMCs DNAcs OxyMCs OxyTs DNAts DNAgs DNAas DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs OxyMCs DNAcs DNAts OxyMCs OxyAs
TBD-mm7	ASO-002346	CCttgATttcaccctCA	150	136053	136069	OxyMCs OxyMCs DNAts DNAts DNAgs OxyAs OxyTs DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAcs DNAcs DNAts OxyMCs OxyAs
TBD-mm8	ASO-002358	CCttaGTttcaccctCA	151	136053	136069	OxyMCs OxyMCs DNAts DNAts DNAas OxyGs OxyTs DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAcs DNAcs DNAts OxyMCs OxyAs
TBD-mm9	ASO-002370	CCttaATttcaccctCG	152	136052	136068	OxyMCs OxyMCs DNAts DNAts DNAas OxyAs OxyTs DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAcs DNAcs DNAts OxyMCs OxyGs
ASO-000540	ASO-000540	CCTtaatttcaccCTC	153	136053	136068	OxyMCs OxyMCs OxyTs DNAts DNAas DNAas DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAcs OxyMCs OxyTs OxyMC
ASO-000555	ASO-000555	CTTaatttcaccCTC	154	136053	136067	OxyMCs OxyTs OxyTs DNAas DNAas DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAcs OxyMCs OxyTs OxyMC
ASO-000579	ASO-000579	TTAatttcaccCTC	155	136053	136066	OxyTs OxyTs OxyAs DNAas DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAcs OxyMCs OxyTs OxyMC
ASO-000540-1	ASO-002130	CCCttaatttcacccTC	156	136053	136069	OxyMCs OxyMCs OxyMCs DNAts DNAts DNAas DNAas DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAcs DNAcs OxyTs OxyMCs

Figure 2 (cont.)

Oligomer Name	ASO Number	ASO Sequence	SEQ ID NO	premRNA start NG_007398	premRNA end NG_007398	Chemical Structure
ASO-000540-10	ASO-002143	CCCTtaatttcaccCTC	157	136053	136069	OxyMCs OxyMCs OxyMCs OxyTs DNAts DNAas DNAas DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAcs OxyMCs OxyTs OxyMCs
ASO-000540-11	ASO-002155	CCCTtaatttcacCcTC	158	136053	136069	OxyMCs OxyMCs OxyMCs OxyTs DNAts DNAas DNAas DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs OxyMCs DNAcs OxyTs OxyMCs
ASO-000540-12	ASO-002167	CCCTtaatttcacCCTC	159	136053	136069	OxyMCs OxyMCs OxyMCs OxyTs DNAts DNAas DNAas DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs OxyMCs OxyMCs OxyTs OxyMCs
ASO-000540-13	ASO-002179	CCCTtaatttcaCccTC	160	136053	136069	OxyMCs OxyMCs OxyMCs OxyTs DNAts DNAas DNAas DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAas OxyMCs DNAcs DNAcs OxyTs OxyMCs
ASO-000540-14	ASO-002191	CCttaATttcaccctCA	161	136052	136068	OxyMCs OxyMCs DNAts DNAts DNAas OxyAs OxyTs DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAcs DNAcs DNAts OxyMCs OxyAs
ASO-000540-15	ASO-002108	CCTtaatttcacccTCA	162	136052	136068	OxyMCs OxyMCs OxyTs DNAts DNAas DNAas DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAcs DNAcs OxyTs OxyMCs OxyAs
ASO-000540-16	ASO-002120	CCTtaaTttcaccctCA	163	136052	136068	OxyMCs OxyMCs OxyTs DNAts DNAas DNAas OxyTs DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAcs DNAcs DNAts OxyMCs OxyAs
ASO-000540-17	ASO-002132	CCTtaAtttcaccctCA	164	136052	136068	OxyMCs OxyMCs OxyTs DNAts DNAas OxyAs DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAcs DNAcs DNAts OxyMCs OxyAs
ASO-000540-18	ASO-002144	CCTtaATttcaccctCA	165	136052	136068	OxyMCs OxyMCs OxyTs DNAts DNAas OxyAs OxyTs DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAcs DNAcs DNAts OxyMCs OxyAs

Figure 2 (cont.)

Oligomer Name	ASO Number	ASO Sequence	SEQ ID NO	premRNA start NG_007398	premRNA end NG_007398	Chemical Structure
ASO-000540-19	ASO-002156	CCTtaATttcacccTCA	166	136052	136068	OxyMCs OxyMCs OxyTs DNAts DNAas OxyAs OxyTs DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAcs DNAcs OxyTs OxyMCs OxyAs
ASO-000540-2	ASO-002142	CCCttaatttcaccCTC	167	136053	136069	OxyMCs OxyMCs OxyMCs DNAts DNAts DNAas DNAas DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAcs OxyMCs OxyTs OxyMCs
ASO-000540-20	ASO-002168	CCTTaatttcaccCtCA	168	136052	136068	OxyMCs OxyMCs OxyTs OxyTs DNAas DNAas DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAcs OxyMCs DNAts OxyMCs OxyAs
ASO-000540-56	ASO-002201	TCCcttaatttcacCcTC	169	136053	136070	OxyTs OxyMCs OxyMCs DNAcs DNAts DNAts DNAas DNAas DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs OxyMCs DNAcs OxyTs OxyMCs
ASO-000540-57	ASO-002205	TCCcTtaatttcacccTC	170	136053	136070	OxyTs OxyMCs OxyMCs DNAcs OxyTs DNAts DNAas DNAas DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAcs DNAcs OxyTs OxyMCs
ASO-000540-58	ASO-002209	TCCcTtaatttcacCcTC	171	136053	136070	OxyTs OxyMCs OxyMCs DNAcs OxyTs DNAts DNAas DNAas DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs OxyMCs DNAcs OxyTs OxyMCs
ASO-000540-59	ASO-002213	TCCcTtaatttcaCccTC	172	136053	136070	OxyTs OxyMCs OxyMCs DNAcs OxyTs DNAts DNAas DNAas DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAas OxyMCs DNAcs DNAcs OxyTs OxyMCs
ASO-000540-6	ASO-002190	CCCttaatttcAcCcTC	173	136053	136069	OxyMCs OxyMCs OxyMCs DNAts DNAts DNAas DNAas DNAts DNAts DNAts DNAcs OxyAs DNAcs OxyMCs DNAcs OxyTs OxyMCs
ASO-000540-60	ASO-002217	TCCcTtaatttcAcCcTC	174	136053	136070	OxyTs OxyMCs OxyMCs DNAcs OxyTs DNAts DNAas DNAas DNAts DNAts DNAts DNAcs OxyAs DNAcs OxyMCs DNAcs OxyTs OxyMCs

Figure 2 (cont.)

Oligomer Name	ASO Number	ASO Sequence	SEQ ID NO	premRNA start NG_007398	premRNA end NG_007398	Chemical Structure
ASO-000540-61	ASO-002221	TCCCttaatttcacCCTC	175	136053	136070	OxyTs OxyMCs OxyMCs OxyMCs DNAts DNAts DNAas DNAas DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs OxyMCs OxyMCs OxyTs OxyMCs
ASO-000540-62	ASO-002225	TCCCttaatttcaCcCTC	176	136053	136070	OxyTs OxyMCs OxyMCs OxyMCs DNAts DNAts DNAas DNAas DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAas OxyMCs DNAcs OxyMCs OxyTs OxyMCs
ASO-000540-63	ASO-002198	TCCCttaatttcaCCcTC	177	136053	136070	OxyTs OxyMCs OxyMCs OxyMCs DNAts DNAts DNAas DNAas DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAas OxyMCs OxyMCs DNAcs OxyTs OxyMCs
ASO-000540-64	ASO-002202	TCCCttaatttcAccCTC	178	136053	136070	OxyTs OxyMCs OxyMCs OxyMCs DNAts DNAts DNAas DNAas DNAts DNAts DNAts DNAcs OxyAs DNAcs DNAcs OxyMCs OxyTs OxyMCs
ASO-000540-65	ASO-002206	TCCCttaatttCaccCTC	179	136053	136070	OxyTs OxyMCs OxyMCs OxyMCs DNAts DNAts DNAas DNAas DNAts DNAts DNAts OxyMCs DNAas DNAcs DNAcs OxyMCs OxyTs OxyMCs
ASO-000540-66	ASO-002210	TCcCTtaatttcacCctCA	180	136052	136070	OxyTs OxyMCs DNAcs OxyMCs OxyTs DNAts DNAas DNAas DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs OxyMCs DNAcs DNAts OxyMCs OxyAs
ASO-000540-67	ASO-002214	TCCcttaatttcacccTCA	181	136052	136070	OxyTs OxyMCs OxyMCs DNAcs DNAts DNAts DNAas DNAas DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAcs DNAcs OxyTs OxyMCs OxyAs
ASO-000540-68	ASO-002218	TCCcTtaatttcaccCtCA	182	136052	136070	OxyTs OxyMCs OxyMCs DNAcs OxyTs DNAts DNAas DNAas DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAcs OxyMCs DNAts OxyMCs OxyAs
ASO-000540-mm1	ASO-002297	CCTtgatttcaccCTC	183	136053	136068	OxyMCs OxyMCs OxyTs DNAts DNAgs DNAas DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAcs OxyMCs OxyTs OxyMCs

Figure 2 (cont.)

Oligomer Name	ASO Number	ASO Sequence	SEQ ID NO	premRNA start NG_007398	premRNA end NG_007398	Chemical Structure
ASO-000540-mm2	ASO-002309	CCTtaatttcgccCTC	184	136053	136068	OxyMCs OxyMCs OxyTs DNAts DNAas DNAas DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAgs DNAcs DNAcs OxyMCs OxyTs OxyMCs
ASO-000540-mm3	ASO-002321	CCTtagtttcaccCTC	185	136053	136068	OxyMCs OxyMCs OxyTs DNAts DNAas DNAgs DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAcs OxyMCs OxyTs OxyMCs
ASO-000540-mm4	ASO-002333	CCTtgatttcgccCTC	186	136053	136068	OxyMCs OxyMCs OxyTs DNAts DNAgs DNAas DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAgs DNAcs DNAcs OxyMCs OxyTs OxyMCs
ASO-000540-mm5	ASO-002345	CCTtggtttcaccCTC	187	136053	136068	OxyMCs OxyMCs OxyTs DNAts DNAgs DNAgs DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAcs OxyMCs OxyTs OxyMCs
ASO-000540-mm6	ASO-002357	CCTtagtttcgccCTC	188	136053	136068	OxyMCs OxyMCs OxyTs DNAts DNAas DNAgs DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAgs DNAcs DNAcs OxyMCs OxyTs OxyMCs
TBD-mm1	ASO-002369	CCCttgatttcacccTC	189	136052	136068	OxyMCs OxyMCs OxyMCs DNAts DNAts DNAgs DNAas DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAcs DNAcs OxyTs OxyMCs
TBD-mm2	ASO-002381	CCCttagtttcacccTC	190	136053	136069	OxyMCs OxyMCs OxyMCs DNAts DNAts DNAas DNAgs DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAcs DNAcs OxyTs OxyMCs
TBD-mm25	ASO-002372	TcCCTtgatttcacCcTC	191	136052	136069	OxyTs DNAcs OxyMCs OxyMCs OxyTs DNAts DNAgs DNAas DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs OxyMCs DNAcs OxyTs OxyMCs
TBD-mm26	ASO-002384	TcCCTtaatttcgcCcTC	192	136052	136069	OxyTs DNAcs OxyMCs OxyMCs OxyTs DNAts DNAas DNAas DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAgs DNAcs OxyMCs DNAcs OxyTs OxyMCs

Figure 2 (cont.)

Oligomer Name	ASO Number	ASO Sequence	SEQ ID NO	premRNA start NG_007398	premRNA end NG_007398	Chemical Structure
TBD-mm27	ASO-002301	TcCCTtagtttcacCcTC	193	136052	136069	OxyTs DNAcs OxyMCs OxyMCs OxyTs DNAts DNAas DNAgs DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs OxyMCs DNAcs OxyTs OxyMCs
TBD-mm28	ASO-002313	TcCCTtgatttcgcCcTC	194	136054	136071	OxyTs DNAcs OxyMCs OxyMCs OxyTs DNAts DNAgs DNAas DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAgs DNAcs OxyMCs DNAcs OxyTs OxyMCs
TBD-mm29	ASO-002325	TcCCTtagtttcgcCcTC	195	136052	136069	OxyTs DNAcs OxyMCs OxyMCs OxyTs DNAts DNAas DNAgs DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAgs DNAcs OxyMCs DNAcs OxyTs OxyMCs
TBD-mm3	ASO-002298	CCCttaatttcgcccTC	196	136053	136069	OxyMCs OxyMCs OxyMCs DNAts DNAts DNAas DNAas DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAgs DNAcs DNAcs DNAcs OxyTs OxyMCs
TBD-mm30	ASO-002337	AcCCTtgatttcacCcTC	197	136053	136070	OxyAs DNAcs OxyMCs OxyMCs OxyTs DNAts DNAgs DNAas DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs OxyMCs DNAcs OxyTs OxyMCs
TBD-mm4	ASO-002310	CCCttgatttcgcccTC	198	136054	136070	OxyMCs OxyMCs OxyMCs DNAts DNAts DNAgs DNAas DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAgs DNAcs DNAcs DNAcs OxyTs OxyMCs
TBD-mm5	ASO-002322	CCCttggtttcacccTC	199	136052	136068	OxyMCs OxyMCs OxyMCs DNAts DNAts DNAgs DNAgs DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAcs DNAcs OxyTs OxyMCs
TBD-mm6	ASO-002334	CCCttagtttcgcccTC	200	136052	136068	OxyMCs OxyMCs OxyMCs DNAts DNAts DNAas DNAgs DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAgs DNAcs DNAcs DNAcs OxyTs OxyMCs
ASO-000662	ASO-000662	CCCttaatttcacCCT	201	136054	136069	OxyMCs OxyMCs OxyMCs DNAts DNAts DNAas DNAas DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs OxyMCs OxyMCs OxyT

Figure 2 (cont.)

Oligomer Name	ASO Number	ASO Sequence	SEQ ID NO	premRNA start NG_007398	premRNA end NG_007398	Chemical Structure
ASO-000566	ASO-000566	CCTtaatttcacCCT	202	136054	136068	OxyMCs OxyMCs OxyTs DNAts DNAas DNAas DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs OxyMCs OxyMCs OxyT
ASO-000540-30	ASO-002193	TCCcTtaatttcaccCT	203	136054	136070	OxyTs OxyMCs OxyMCs DNAcs OxyTs DNAts DNAas DNAas DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAcs OxyMCs OxyTs
ASO-000540-31	ASO-002110	TCCcTtaatttcAccCT	204	136054	136070	OxyTs OxyMCs OxyMCs DNAcs OxyTs DNAts DNAas DNAas DNAts DNAts DNAts DNAcs OxyAs DNAcs DNAcs OxyMCs OxyTs
ASO-000540-32	ASO-002122	TCCcTTaatttcaccCT	205	136054	136070	OxyTs OxyMCs OxyMCs DNAcs OxyTs OxyTs DNAas DNAas DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAcs OxyMCs OxyTs
ASO-000540-33	ASO-002134	TCCCttaatttcacCCT	206	136054	136070	OxyTs OxyMCs OxyMCs OxyMCs DNAts DNAts DNAas DNAas DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs OxyMCs OxyMCs OxyTs
ASO-000540-34	ASO-002146	TCCCttaatttcaCcCT	207	136054	136070	OxyTs OxyMCs OxyMCs OxyMCs DNAts DNAts DNAas DNAas DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAas OxyMCs DNAcs OxyMCs OxyTs
ASO-000540-35	ASO-002158	TCCCttaatttcaCCCT	208	136054	136070	OxyTs OxyMCs OxyMCs OxyMCs DNAts DNAts DNAas DNAas DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAas OxyMCs OxyMCs OxyMCs OxyTs
ASO-000540-36	ASO-002170	TCCCttaatttCaccCT	209	136054	136070	OxyTs OxyMCs OxyMCs OxyMCs DNAts DNAts DNAas DNAas DNAts DNAts DNAts OxyMCs DNAas DNAcs DNAcs OxyMCs OxyTs
ASO-000540-37	ASO-002182	CCCttaatttcaccctCA	210	136052	136069	OxyMCs OxyMCs OxyMCs DNAts DNAts DNAas DNAas DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAcs DNAcs DNAts OxyMCs OxyAs

Figure 2 (cont.)

Oligomer Name	ASO Number	ASO Sequence	SEQ ID NO	premRNA start NG_007398	premRNA end NG_007398	Chemical Structure
ASO-000540-38	ASO-002194	CCCttaatttcacccTCA	211	136052	136069	OxyMCs OxyMCs OxyMCs DNAts DNAts DNAas DNAas DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAcs DNAcs OxyTs OxyMCs OxyAs
ASO-000540-39	ASO-002111	CCCttaatttcacCctCA	212	136052	136069	OxyMCs OxyMCs OxyMCs DNAts DNAts DNAas DNAas DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs OxyMCs DNAcs DNAts OxyMCs OxyAs
ASO-000540-4	ASO-002166	CCCttaatttcaCccTC	213	136053	136069	OxyMCs OxyMCs OxyMCs DNAts DNAts DNAas DNAas DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAas OxyMCs DNAcs DNAcs OxyTs OxyMCs
ASO-000540-40	ASO-002123	CCCttaatttcaCcctCA	214	136052	136069	OxyMCs OxyMCs OxyMCs DNAts DNAts DNAas DNAas DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAas OxyMCs DNAcs DNAcs DNAts OxyMCs OxyAs
ASO-000540-41	ASO-002135	CCCttaatttcAcCctCA	215	136052	136069	OxyMCs OxyMCs OxyMCs DNAts DNAts DNAas DNAas DNAts DNAts DNAts DNAcs OxyAs DNAcs OxyMCs DNAcs DNAts OxyMCs OxyAs
TBD-mm13	ASO-002323	TcCCtTgatttcaccCT	216	136053	136069	OxyTs DNAcs OxyMCs OxyMCs DNAts OxyTs DNAgs DNAas DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAcs OxyMCs OxyTs
TBD-mm14	ASO-002335	TcCCtTaatttcaccCA	217	136052	136068	OxyTs DNAcs OxyMCs OxyMCs DNAts OxyTs DNAas DNAas DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAcs OxyMCs OxyAs
TBD-mm15	ASO-002347	TcCCtTaatttcgccCT	218	136053	136069	OxyTs DNAcs OxyMCs OxyMCs DNAts OxyTs DNAas DNAas DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAgs DNAcs DNAcs OxyMCs OxyTs
TBD-mm16	ASO-002359	TcCCtTgatttcaccCA	219	136053	136069	OxyTs DNAcs OxyMCs OxyMCs DNAts OxyTs DNAgs DNAas DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAcs OxyMCs OxyAs

Figure 2 (cont.)

Oligomer Name	ASO Number	ASO Sequence	SEQ ID NO	premRNA start NG_007398	premRNA end NG_007398	Chemical Structure
TBD-mm17	ASO-002371	TcCCtTgatttcaccCG	220	136052	136068	OxyTs DNAcs OxyMCs OxyMCs DNAts OxyTs DNAgs DNAas DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAcs OxyMCs OxyGs
TBD-mm18	ASO-002383	TcCCtTagtttcgccCT	221	136052	136068	OxyTs DNAcs OxyMCs OxyMCs DNAts OxyTs DNAas DNAgs DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAgs DNAcs DNAcs OxyMCs OxyTs
ASO-000628	ASO-000628	CCTtaatttcaCCC	222	136055	136068	OxyMCs OxyMCs OxyTs DNAts DNAas DNAas DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAas OxyMCs OxyMCs OxyMC
ASO-000642	ASO-000642	CCCttaatttcaCCC	223	136055	136069	OxyMCs OxyMCs OxyMCs DNAts DNAts DNAas DNAas DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAas OxyMCs OxyMCs OxyMC
ASO-000274	ASO-000274	TCCcttaatttcaCCC	224	136055	136070	OxyTs OxyMCs OxyMCs DNAcs DNAts DNAts DNAas DNAas DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAas OxyMCs OxyMCs OxyMC
ASO-000339	ASO-000339	CCttaatttcaCCC	225	136055	136068	OxyMCs OxyMCs DNAts DNAts DNAas DNAas DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAas OxyMCs OxyMCs OxyMC
ASO-000536	ASO-000536	TTCccttaatttcACC	226	136056	136071	OxyTs OxyTs OxyMCs DNAcs DNAcs DNAts DNAts DNAas DNAas DNAts DNAts DNAts DNAcs OxyAs OxyMCs OxyMC
ASO-000603	ASO-000603	TCCcttaatttcACC	227	136056	136070	OxyTs OxyMCs OxyMCs DNAcs DNAts DNAts DNAas DNAas DNAts DNAts DNAts DNAcs OxyAs OxyMCs OxyMC
ASO-000666	ASO-000666	TCCcttaatttCAC	228	136057	136070	OxyTs OxyMCs OxyMCs DNAcs DNAts DNAts DNAas DNAas DNAts DNAts DNAts OxyMCs OxyAs OxyMC

Figure 2 (cont.)

Oligomer Name	ASO Number	ASO Sequence	SEQ ID NO	premRNA start NG_007398	premRNA end NG_007398	Chemical Structure
ASO-000272	ASO-000272	AGAgtgagaggctGGG	229	136099	136114	OxyAs OxyGs OxyAs DNAgs DNAts DNAgs DNAas DNAgs DNAas DNAgs DNAgs DNAcs DNAts OxyGs OxyGs OxyG
ASO-000255	ASO-000255	TGGatgagtggaaCTG	230	136115	136130	OxyTs OxyGs OxyGs DNAas DNAts DNAgs DNAas DNAgs DNAts DNAgs DNAgs DNAas DNAas OxyMCs OxyTs OxyG
ASO-000336	ASO-000336	GGAtgagtggaACT	231	136116	136129	OxyGs OxyGs OxyAs DNAts DNAgs DNAas DNAgs DNAts DNAgs DNAgs DNAas OxyAs OxyMCs OxyT
ASO-000206	ASO-000206	GTTggatgagtgGAA	232	136118	136132	OxyGs OxyTs OxyTs DNAgs DNAgs DNAas DNAts DNAgs DNAas DNAgs DNAts DNAgs OxyGs OxyAs OxyA
ASO-000271	ASO-000271	AGTtggatgagtGGA	233	136119	136133	OxyAs OxyGs OxyTs DNAts DNAgs DNAgs DNAas DNAts DNAgs DNAas DNAgs DNAts OxyGs OxyGs OxyA
ASO-000340	ASO-000340	GTTggatgagtGGA	234	136119	136132	OxyGs OxyTs OxyTs DNAgs DNAgs DNAas DNAts DNAgs DNAas DNAgs DNAts OxyGs OxyGs OxyA
ASO-000229	ASO-000229	CAGggaaccgaatCAG	235	136160	136175	OxyMCs OxyAs OxyGs DNAgs DNAgs DNAas DNAas DNAcs DNAmcs DNAgs DNAas DNAas DNAts OxyMCs OxyAs OxyG
ASO-000273	ASO-000273	GCCctggctcacaTCT	236	136193	136208	OxyGs OxyMCs OxyMCs DNAcs DNAts DNAgs DNAgs DNAcs DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAas OxyTs OxyMCs OxyT
ASO-000264	ASO-000264	ACAaggcagaaacACC	237	136229	136244	OxyAs OxyMCs OxyAs DNAas DNAgs DNAgs DNAcs DNAas DNAgs DNAas DNAas DNAas DNAcs OxyAs OxyMCs OxyMC
ASO-000341	ASO-000341	TGTcaacaaggCAG	238	136236	136249	OxyTs OxyGs OxyTs DNAcs DNAas DNAas DNAcs DNAas DNAas DNAgs DNAgs OxyMCs OxyAs OxyG

Figure 2 (cont.)

Oligomer Name	ASO Number	ASO Sequence	SEQ ID NO	premRNA start NG_007398	premRNA end NG_007398	Chemical Structure
ASO-000198	ASO-000198	TGCcctgggtgccTTG	239	136355	136370	OxyTs OxyGs OxyMCs DNAcs DNAcs DNAts DNAgs DNAgs DNAgs DNAts DNAgs DNAcs DNAcs OxyTs OxyTs OxyG
ASO-000210	ASO-000210	AGCgggactgtggGCC	240	136371	136386	OxyAs OxyGs OxyMCs DNAgs DNAgs DNAgs DNAas DNAcs DNAts DNAgs DNAts DNAgs DNAgs OxyGs OxyMCs OxyMC
ASO-000342	ASO-000342	GGgacagcgggACT	241	136378	136391	OxyGs OxyGs DNAgs DNAas DNAcs DNAas DNAgs DNAmcs DNAgs DNAgs DNAgs OxyAs OxyMCs OxyT
ASO-000333	ASO-000333	GCGggctgggctgTCT	242	136427	136442	OxyGs OxyMCs OxyGs DNAgs DNAgs DNAcs DNAts DNAgs DNAgs DNAgs DNAcs DNAts DNAgs OxyTs OxyMCs OxyT
ASO-000199	ASO-000199	CAGaacagacagcATG	243	136541	136556	OxyMCs OxyAs OxyGs DNAas DNAas DNAcs DNAas DNAgs DNAas DNAcs DNAas DNAgs DNAcs OxyAs OxyTs OxyG
ASO-000280	ASO-000280	TCTatgtatatgtTCA	244	136567	136582	OxyTs OxyMCs OxyTs DNAas DNAts DNAgs DNAts DNAas DNAts DNAas DNAts DNAgs DNAts OxyTs OxyMCs OxyA
ASO-000211	ASO-000211	ATCtatgtatatgTTC	245	136568	136583	OxyAs OxyTs OxyMCs DNAts DNAas DNAts DNAgs DNAts DNAas DNAts DNAas DNAts DNAgs OxyTs OxyTs OxyMC
ASO-000347	ASO-000347	CATctatgtataTGT	246	136570	136584	OxyMCs OxyAs OxyTs DNAcs DNAts DNAas DNAts DNAgs DNAts DNAas DNAts DNAas OxyTs OxyGs OxyT
ASO-000352	ASO-000352	ACAtctatgtataTGT	247	136570	136585	OxyAs OxyMCs OxyAs DNAts DNAcs DNAts DNAas DNAts DNAgs DNAts DNAas DNAts DNAas OxyTs OxyGs OxyT

Figure 2 (cont.)

Oligomer Name	ASO Number	ASO Sequence	SEQ ID NO	premRNA start NG_007398	premRNA end NG_007398	Chemical Structure
ASO-000232	ASO-000232	CAAcagggtgcagATG	248	136600	136615	OxyMCs OxyAs OxyAs DNAcs DNAas DNAgs DNAgs DNAgs DNAts DNAgs DNAcs DNAas DNAgs OxyAs OxyTs OxyG
ASO-000257	ASO-000257	AGCataaacagacAAA	249	136629	136644	OxyAs OxyGs OxyMCs DNAas DNAts DNAas DNAas DNAas DNAcs DNAas DNAgs DNAas DNAcs OxyAs OxyAs OxyA
ASO-000388	ASO-000388	ATAgtcactctggTGA	250	136650	136665	OxyAs OxyTs OxyAs DNAgs DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAts DNAcs DNAts DNAgs DNAgs OxyTs OxyGs OxyA
ASO-000390	ASO-000390	TAGtcactctggTGA	251	136650	136664	OxyTs OxyAs OxyGs DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAts DNAcs DNAts DNAgs DNAgs OxyTs OxyGs OxyA
ASO-000413	ASO-000413	AGTcactctggTGA	252	136650	136663	OxyAs OxyGs OxyTs DNAcs DNAas DNAcs DNAts DNAcs DNAts DNAgs DNAgs OxyTs OxyGs OxyA
ASO-000405	ASO-000405	CATagtcactctgGTG	253	136651	136666	OxyMCs OxyAs OxyTs DNAas DNAgs DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAts DNAcs DNAts DNAgs OxyGs OxyTs OxyG
ASO-000430	ASO-000430	TAGtcactctgGTG	254	136651	136664	OxyTs OxyAs OxyGs DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAts DNAcs DNAts DNAgs OxyGs OxyTs OxyG
ASO-000447	ASO-000447	TCAtagtcactctGGT	255	136652	136667	OxyTs OxyMCs OxyAs DNAts DNAas DNAgs DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAts DNAcs DNAts OxyGs OxyGs OxyT
ASO-000396	ASO-000396	TACatgcgtccTTT	256	136693	136706	OxyTs OxyAs OxyMCs DNAas DNAts DNAgs DNAmcs DNAgs DNAts DNAcs DNAcs OxyTs OxyTs OxyT
ASO-000395	ASO-000395	GATacatgcgtccTTT	257	136693	136708	OxyGs OxyAs OxyTs DNAas DNAcs DNAas DNAts DNAgs DNAmcs DNAgs DNAts DNAcs DNAcs OxyTs OxyTs OxyT

Figure 2 (cont.)

Oligomer Name	ASO Number	ASO Sequence	SEQ ID NO	premRNA start NG_007398	premRNA end NG_007398	Chemical Structure
ASO-000394	ASO-000394	AAGatacatgcgtCCT	258	136695	136710	OxyAs OxyAs OxyGs DNAas DNAts DNAas DNAcs DNAas DNAts DNAgs DNAmcs DNAgs DNAts OxyMCs OxyMCs OxyT
ASO-000421	ASO-000421	TTCaagatacatgCGT	259	136698	136713	OxyTs OxyTs OxyMCs DNAas DNAas DNAgs DNAas DNAts DNAas DNAcs DNAas DNAts DNAgs OxyMCs OxyGs OxyT
ASO-000400	ASO-000400	ATTtcaagatacaTGC	260	136700	136715	OxyAs OxyTs OxyTs DNAts DNAcs DNAas DNAas DNAgs DNAas DNAts DNAas DNAcs DNAas OxyTs OxyGs OxyMC
ASO-000248	ASO-000248	GCAtttcaagataCAT	261	136702	136717	OxyGs OxyMCs OxyAs DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAas DNAgs DNAas DNAts DNAas OxyMCs OxyAs OxyT
ASO-000451	ASO-000451	AAGcatttcaagaTAC	262	136704	136719	OxyAs OxyAs OxyGs DNAcs DNAas DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAas DNAgs DNAas OxyTs OxyAs OxyMC
ASO-000707	ASO-000707	ACAagcatttcaaGAT	263	136706	136721	OxyAs OxyMCs OxyAs DNAas DNAgs DNAcs DNAas DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAas OxyGs OxyAs OxyT
ASO-000619	ASO-000619	TTAcaagcatttcAAG	264	136708	136723	OxyTs OxyTs OxyAs DNAcs DNAas DNAas DNAgs DNAcs DNAas DNAts DNAts DNAts DNAcs OxyAs OxyAs OxyG
ASO-000671	ASO-000671	AACctctttacaaGCA	265	136715	136730	OxyAs OxyAs OxyMCs DNAcs DNAts DNAcs DNAts DNAts DNAts DNAas DNAcs DNAas DNAas OxyGs OxyMCs OxyA
ASO-000221	ASO-000221	GTTagaaacctctTTA	266	136721	136736	OxyGs OxyTs OxyTs DNAas DNAgs DNAas DNAas DNAas DNAcs DNAcs DNAts DNAcs DNAts OxyTs OxyTs OxyA

Figure 2 (cont.)

Oligomer Name	ASO Number	ASO Sequence	SEQ ID NO	premRNA start NG_007398	premRNA end NG_007398	Chemical Structure
ASO-000298	ASO-000298	CCAcacaggccacACG	267	136776	136791	OxyMCs OxyMCs OxyAs DNAcs DNAas DNAcs DNAas DNAgs DNAgs DNAcs DNAcs DNAas DNAcs OxyAs OxyMCs OxyG
ASO-000311	ASO-000311	GTCtctgttgggtCCC	268	136842	136857	OxyGs OxyTs OxyMCs DNAts DNAcs DNAts DNAgs DNAts DNAts DNAgs DNAgs DNAgs DNAts OxyMCs OxyMCs OxyMC
ASO-000290	ASO-000290	TGAacggcctcctTAG	269	136871	136886	OxyTs OxyGs OxyAs DNAas DNAmcs DNAgs DNAgs DNAcs DNAcs DNAts DNAcs DNAcs DNAts OxyTs OxyAs OxyG
ASO-000437	ASO-000437	CTGtgcttcaggcCTT	270	136896	136911	OxyMCs OxyTs OxyGs DNAts DNAgs DNAcs DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAgs DNAgs DNAcs OxyMCs OxyTs OxyT
ASO-000446	ASO-000446	TCCtgtgcttcagGCC	271	136898	136913	OxyTs OxyMCs OxyMCs DNAts DNAgs DNAts DNAgs DNAcs DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAgs OxyGs OxyMCs OxyMC
ASO-000685	ASO-000685	AATcctgtgcttcAGG	272	136900	136915	OxyAs OxyAs OxyTs DNAcs DNAcs DNAts DNAgs DNAts DNAgs DNAcs DNAts DNAts DNAcs OxyAs OxyGs OxyG
ASO-000410	ASO-000410	TCCtgtgcttcAGG	273	136900	136913	OxyTs OxyMCs OxyMCs DNAts DNAgs DNAts DNAgs DNAcs DNAts DNAts DNAcs OxyAs OxyGs OxyG
ASO-000604	ASO-000604	AATcctgtgcttCAG	274	136901	136915	OxyAs OxyAs OxyTs DNAcs DNAcs DNAts DNAgs DNAts DNAgs DNAcs DNAts DNAts OxyMCs OxyAs OxyG
ASO-000490	ASO-000490	TAAtcctgtgcttCAG	275	136901	136916	OxyTs OxyAs OxyAs DNAts DNAcs DNAcs DNAts DNAgs DNAts DNAgs DNAcs DNAts DNAts OxyMCs OxyAs OxyG

Figure 2 (cont.)

Oligomer Name	ASO Number	ASO Sequence	SEQ ID NO	premRNA start NG_007398	premRNA end NG_007398	Chemical Structure
ASO-000529	ASO-000529	AATcctgtgctTCA	276	136902	136915	OxyAs OxyAs OxyTs DNAcs DNAcs DNAts DNAgs DNAts DNAgs DNAcs DNAts OxyTs OxyMCs OxyA
ASO-000532	ASO-000532	CTAatcctgtgctTCA	277	136902	136917	OxyMCs OxyTs OxyAs DNAas DNAts DNAcs DNAcs DNAts DNAgs DNAts DNAgs DNAcs DNAts OxyTs OxyMCs OxyA
ASO-000508	ASO-000508	TAAtcctgtgctTCA	278	136902	136916	OxyTs OxyAs OxyAs DNAts DNAcs DNAcs DNAts DNAgs DNAts DNAgs DNAcs DNAts OxyTs OxyMCs OxyA
ASO-000219	ASO-000219	CCTaatcctgtgcTTC	279	136903	136918	OxyMCs OxyMCs OxyTs DNAas DNAas DNAts DNAcs DNAcs DNAts DNAgs DNAts DNAgs DNAcs OxyTs OxyTs OxyMC
ASO-000656	ASO-000656	TAAtcctgtgcTTC	280	136903	136916	OxyTs OxyAs OxyAs DNAts DNAcs DNAcs DNAts DNAgs DNAts DNAgs DNAcs OxyTs OxyTs OxyMC
ASO-000522	ASO-000522	CTAatcctgtgcTTC	281	136903	136917	OxyMCs OxyTs OxyAs DNAas DNAts DNAcs DNAcs DNAts DNAgs DNAts DNAgs DNAcs OxyTs OxyTs OxyMC
ASO-000513	ASO-000513	CCTaatcctgtgCTT	282	136904	136918	OxyMCs OxyMCs OxyTs DNAas DNAas DNAts DNAcs DNAcs DNAts DNAgs DNAts DNAgs OxyMCs OxyTs OxyT
ASO-000640	ASO-000640	TCCtaatcctgtgCTT	283	136904	136919	OxyTs OxyMCs OxyMCs DNAts DNAas DNAas DNAts DNAcs DNAcs DNAts DNAgs DNAts DNAgs OxyMCs OxyTs OxyT
ASO-000661	ASO-000661	CTAatcctgtgCTT	284	136904	136917	OxyMCs OxyTs OxyAs DNAas DNAts DNAcs DNAcs DNAts DNAgs DNAts DNAgs OxyMCs OxyTs OxyT
ASO-000478	ASO-000478	GTCctaatcctgtGCT	285	136905	136920	OxyGs OxyTs OxyMCs DNAcs DNAts DNAas DNAas DNAts DNAcs DNAcs DNAts DNAgs DNAts OxyGs OxyMCs OxyT

Figure 2 (cont.)

Oligomer Name	ASO Number	ASO Sequence	SEQ ID NO	premRNA start NG_007398	premRNA end NG_007398	Chemical Structure
ASO-000500	ASO-000500	TCCtaatcctgtGCT	286	136905	136919	OxyTs OxyMCs OxyMCs DNAts DNAas DNAas DNAts DNAcs DNAcs DNAts DNAgs DNAts OxyGs OxyMCs OxyT
ASO-000601	ASO-000601	CCTaatcctgtGCT	287	136905	136918	OxyMCs OxyMCs OxyTs DNAas DNAas DNAts DNAcs DNAcs DNAts DNAgs DNAts OxyGs OxyMCs OxyT
ASO-000643	ASO-000643	AGTcctaatcctgTGC	288	136906	136921	OxyAs OxyGs OxyTs DNAcs DNAcs DNAts DNAas DNAas DNAts DNAcs DNAcs DNAts DNAgs OxyTs OxyGs OxyMC
ASO-000600	ASO-000600	GTCctaatcctgTGC	289	136906	136920	OxyGs OxyTs OxyMCs DNAcs DNAts DNAas DNAas DNAts DNAcs DNAcs DNAts DNAgs OxyTs OxyGs OxyMC
ASO-000525	ASO-000525	TCCtaatcctgTGC	290	136906	136919	OxyTs OxyMCs OxyMCs DNAts DNAas DNAas DNAts DNAcs DNAcs DNAts DNAgs OxyTs OxyGs OxyMC
ASO-000453	ASO-000453	TCAgtcctaatccTGT	291	136908	136923	OxyTs OxyMCs OxyAs DNAgs DNAts DNAcs DNAcs DNAts DNAas DNAas DNAts DNAcs DNAcs OxyTs OxyGs OxyT
ASO-000553	ASO-000553	CTTcagtcctaatCCT	292	136910	136925	OxyMCs OxyTs OxyTs DNAcs DNAas DNAgs DNAts DNAcs DNAcs DNAts DNAas DNAas DNAts OxyMCs OxyMCs OxyT
ASO-000622	ASO-000622	GCTtcagtcctaATC	293	136912	136926	OxyGs OxyMCs OxyTs DNAts DNAcs DNAas DNAgs DNAts DNAcs DNAcs DNAts DNAas OxyAs OxyTs OxyMC
ASO-000325	ASO-000325	CTGacacagggagCCC	294	136956	136971	OxyMCs OxyTs OxyGs DNAas DNAcs DNAas DNAcs DNAas DNAgs DNAgs DNAgs DNAas DNAgs OxyMCs OxyMCs OxyMC

Figure 2 (cont.)

Oligomer Name	ASO Number	ASO Sequence	SEQ ID NO	premRNA start NG_007398	premRNA end NG_007398	Chemical Structure
ASO-000215	ASO-000215	GCCagaccagccaCAA	295	136987	137002	OxyGs OxyMCs OxyMCs DNAas DNAgs DNAas DNAcs DNAcs DNAas DNAgs DNAcs DNAcs DNAas OxyMCs OxyAs OxyA
ASO-000482	ASO-000482	CAGgagttgtaAGC	296	137065	137078	OxyMCs OxyAs OxyGs DNAgs DNAas DNAgs DNAts DNAts DNAgs DNAts DNAas OxyAs OxyGs OxyMC
ASO-000337	ASO-000337	TGCaggagttgtaAGC	297	137065	137080	OxyTs OxyGs OxyMCs DNAas DNAgs DNAgs DNAas DNAgs DNAts DNAts DNAgs DNAts DNAas OxyAs OxyGs OxyMC
ASO-000480	ASO-000480	ATGcaggagttgtAAG	298	137066	137081	OxyAs OxyTs OxyGs DNAcs DNAas DNAgs DNAgs DNAas DNAgs DNAts DNAts DNAgs DNAts OxyAs OxyAs OxyG
ASO-000644	ASO-000644	GATgcaggagttgTAA	299	137067	137082	OxyGs OxyAs OxyTs DNAgs DNAcs DNAas DNAgs DNAgs DNAas DNAgs DNAts DNAts DNAgs OxyTs OxyAs OxyA
ASO-000695	ASO-000695	TGCaggagttgTAA	300	137067	137080	OxyTs OxyGs OxyMCs DNAas DNAgs DNAgs DNAas DNAgs DNAts DNAts DNAgs OxyTs OxyAs OxyA
ASO-000455	ASO-000455	TGAtgcaggagttGTA	301	137068	137083	OxyTs OxyGs OxyAs DNAts DNAgs DNAcs DNAas DNAgs DNAgs DNAas DNAgs DNAts DNAts OxyGs OxyTs OxyA
ASO-000531	ASO-000531	GTGatgcaggagtTGT	302	137069	137084	OxyGs OxyTs OxyGs DNAas DNAts DNAgs DNAcs DNAas DNAgs DNAgs DNAas DNAgs DNAts OxyTs OxyGs OxyT
ASO-000651	ASO-000651	TGTgatgcaggagTTG	303	137070	137085	OxyTs OxyGs OxyTs DNAgs DNAas DNAts DNAgs DNAcs DNAas DNAgs DNAgs DNAas DNAgs OxyTs OxyTs OxyG

Figure 2 (cont.)

Oligomer Name	ASO Number	ASO Sequence	SEQ ID NO	premRNA start NG_007398	premRNA end NG_007398	Chemical Structure
ASO-00007	ASO-00007	TGTgatgcaggaGTT	304	137071	137085	OxyTs OxyGs OxyTs DNAgs DNAas DNAts DNAgs DNAcs DNAas DNAgs DNAgs DNAas OxyGs OxyTs OxyT
ASO-000419	ASO-000419	GTGatgcaggaGTT	305	137071	137084	OxyGs OxyTs OxyGs DNAas DNAts DNAgs DNAcs DNAas DNAgs DNAgs DNAas OxyGs OxyTs OxyT
ASO-000730	ASO-000730	TGTgatgcaggaGTT	306	137071	137085	OxyT OxyGs OxyT DNAgs DNAas DNAts DNAgs DNAcs DNAas DNAgs DNAgs DNAas OxyG OxyTs OxyT
ASO-000728	ASO-000728	TGTgatgcaggaGTT	307	137071	137085	OxyTs OxyG OxyTs DNAgs DNAas DNAts DNAgs DNAcs DNAas DNAgs DNAgs DNAas OxyG OxyTs OxyT
ASO-000729	ASO-000729	TGTgatgcaggaGTT	308	137071	137085	OxyT OxyG OxyT DNAgs DNAas DNAts DNAgs DNAcs DNAas DNAgs DNAgs DNAas OxyGs OxyTs OxyT
ASO-000727	ASO-000727	TGTgatgcaggaGTT	309	137071	137085	OxyT OxyG OxyT DNAgs DNAas DNAts DNAgs DNAcs DNAas DNAgs DNAgs DNAas OxyG OxyT OxyT
ASO-000715	ASO-000715	TGtgatgcaggagTT	310	137071	137085	OxyTs OxyGs DNAts DNAgs DNAas DNAts DNAgs DNAcs DNAas DNAgs DNAgs DNAas DNAgs OxyTs OxyT
ASO-000716	ASO-000716	GAtgcaggagTT	311	137071	137082	OxyGs OxyAs DNAts DNAgs DNAcs DNAas DNAgs DNAgs DNAas DNAgs OxyTs OxyT
ASO-000721	ASO-000721	TGTgatgcaggaGTT	312	137071	137085	AminoTs OxyGs OxyTs DNAgs DNAas DNAts DNAgs DNAcs DNAas DNAgs DNAgs DNAas OxyGs OxyTs OxyT
ASO-000722	ASO-000722	TGTgatgcaggaGTT	313	137071	137085	AminoTs OxyGs OxyTs DNAgs DNAas DNAts DNAgs DNAcs DNAas DNAgs DNAgs DNAas OxyGs OxyTs AminoT

Figure 2 (cont.)

Oligomer Name	ASO Number	ASO Sequence	SEQ ID NO	premRNA start NG_007398	premRNA end NG_007398	Chemical Structure
ASO-000723	ASO-000723	TGTgatgcaggaGTT	314	137071	137085	AminoTs OxyGs AminoTs DNAgs DNAas DNAts DNAgs DNAcs DNAas DNAgs DNAgs DNAas OxyGs AminoTs AminoT
ASO-000724	ASO-000724	TGTgatgcaggaGTT	315	137071	137085	OxyTs OxyGs AminoTs DNAgs DNAas DNAts DNAgs DNAcs DNAas DNAgs DNAgs DNAas OxyGs OxyTs OxyT
ASO-000725	ASO-000725	TGTgatgcaggaGTT	316	137071	137085	OxyTs OxyGs OxyTs DNAgs DNAas DNAts DNAgs DNAcs DNAas DNAgs DNAgs DNAas OxyGs OxyTs AminoT
ASO-000726	ASO-000726	TGTgatgcaggaGTT	317	137071	137085	AminoT OxyG AminoT DNAgs DNAas DNAts DNAgs DNAcs DNAas DNAgs DNAgs DNAas OxyG AminoT AminoT
ASO-000731	ASO-000731	TGTgatgcaggaGTT	318	137071	137085	OxyT OxyG OxyT DNAg DNAa DNAt DNAg DNAc DNAa DNAg DNAg DNAa OxyG OxyT OxyT
ASO-000718	ASO-000718	TGatgcaggaGT	319	137072	137083	OxyTs OxyGs DNAas DNAts DNAgs DNAcs DNAas DNAgs DNAgs DNAas OxyGs OxyT
ASO-000445	ASO-000445	TTGtgatgcagGAG	320	137073	137086	OxyTs OxyTs OxyGs DNAts DNAgs DNAas DNAts DNAgs DNAcs DNAas DNAgs OxyGs OxyAs OxyG
ASO-000436	ASO-000436	CTTgtgatgcagGAG	321	137073	137087	OxyMCs OxyTs OxyTs DNAgs DNAts DNAgs DNAas DNAts DNAgs DNAcs DNAas DNAgs OxyGs OxyAs OxyG
ASO-000717	ASO-000717	GTgatgcaggAG	322	137073	137084	OxyGs OxyTs DNAgs DNAas DNAts DNAgs DNAcs DNAas DNAgs DNAgs OxyAs OxyG
ASO-000570	ASO-000570	TTCttgtgatgcaGGA	323	137074	137089	OxyTs OxyTs OxyMCs DNAts DNAts DNAgs DNAts DNAgs DNAas DNAts DNAgs DNAcs DNAas OxyGs OxyGs OxyA
ASO-000408	ASO-000408	TCTtgtgatgcaGGA	324	137074	137088	OxyTs OxyMCs OxyTs DNAts DNAgs DNAts DNAgs DNAas DNAts DNAgs DNAcs DNAas OxyGs OxyGs OxyA

Figure 2 (cont.)

Oligomer Name	ASO Number	ASO Sequence	SEQ ID NO	premRNA start NG_007398	premRNA end NG_007398	Chemical Structure
ASO-000401	ASO-000401	CTTgtgatgcaGGA	325	137074	137087	OxyMCs OxyTs OxyTs DNAgs DNAts DNAgs DNAas DNAts DNAgs DNAcs DNAas OxyGs OxyGs OxyA
ASO-000719	ASO-000719	TGtgatgcagGA	326	137074	137085	OxyTs OxyGs DNAts DNAgs DNAas DNAts DNAgs DNAcs DNAas DNAgs OxyGs OxyA
ASO-000313	ASO-000313	CAGagggcgagctTGG	327	137173	137188	OxyMCs OxyAs OxyGs DNAas DNAgs DNAgs DNAgs DNAmcs DNAgs DNAas DNAgs DNAcs DNAts OxyTs OxyGs OxyG
ASO-000331	ASO-000331	AATccctgctgtgGTC	328	137223	137238	OxyAs OxyAs OxyTs DNAcs DNAcs DNAcs DNAts DNAgs DNAcs DNAts DNAgs DNAts DNAgs OxyGs OxyTs OxyMC
ASO-000251	ASO-000251	AGGcaattcatCCC	329	137239	137252	OxyAs OxyGs OxyGs DNAcs DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAts OxyMCs OxyMCs OxyMC
ASO-000574	ASO-000574	TGGtcaaggctttGGG	330	137326	137341	OxyTs OxyGs OxyGs DNAts DNAcs DNAas DNAas DNAgs DNAgs DNAcs DNAts DNAts DNAts OxyGs OxyGs OxyG
ASO-000218	ASO-000218	TCTggtcaaggctTTG	331	137328	137343	OxyTs OxyMCs OxyTs DNAgs DNAgs DNAts DNAcs DNAas DNAas DNAgs DNAgs DNAcs DNAts OxyTs OxyTs OxyG
ASO-000634	ASO-000634	CTCtggtcaaggcTTT	332	137329	137344	OxyMCs OxyTs OxyMCs DNAts DNAgs DNAgs DNAts DNAcs DNAas DNAas DNAgs DNAgs DNAcs OxyTs OxyTs OxyT
ASO-000497	ASO-000497	GGTgctctggtcaAGG	333	137333	137348	OxyGs OxyGs OxyTs DNAgs DNAcs DNAts DNAcs DNAts DNAgs DNAgs DNAts DNAcs DNAas OxyAs OxyGs OxyG
ASO-000569	ASO-000569	GGTgctctggtCAA	334	137335	137348	OxyGs OxyGs OxyTs DNAgs DNAcs DNAts DNAcs DNAts DNAgs DNAgs DNAts OxyMCs OxyAs OxyA

Figure 2 (cont.)

Oligomer Name	ASO Number	ASO Sequence	SEQ ID NO	premRNA start NG_007398	premRNA end NG_007398	Chemical Structure
ASO-000565	ASO-000565	GCTgaggtgctctGGT	335	137338	137353	OxyGs OxyMCs OxyTs DNAgs DNAas DNAgs DNAgs DNAts DNAgs DNAcs DNAts DNAcs DNAts OxyGs OxyGs OxyT
ASO-000296	ASO-000296	AGTttgtgcaaggTCA	336	137358	137373	OxyAs OxyGs OxyTs DNAts DNAts DNAgs DNAts DNAgs DNAcs DNAas DNAas DNAgs DNAgs OxyTs OxyMCs OxyA
ASO-000663	ASO-000663	GAGtttgtgcaagGTC	337	137359	137374	OxyGs OxyAs OxyGs DNAts DNAts DNAts DNAgs DNAts DNAgs DNAcs DNAas DNAas DNAgs OxyGs OxyTs OxyMC
ASO-000670	ASO-000670	AGTttgtgcaagGTC	338	137359	137373	OxyAs OxyGs OxyTs DNAts DNAts DNAgs DNAts DNAgs DNAcs DNAas DNAas DNAgs OxyGs OxyTs OxyMC
ASO-000261	ASO-000261	GGAgtttgtgcaaGGT	339	137360	137375	OxyGs OxyGs OxyAs DNAgs DNAts DNAts DNAts DNAgs DNAts DNAgs DNAcs DNAas DNAas OxyGs OxyGs OxyT
ASO-000262	ASO-000262	GGAgtttgtgcaAGG	340	137361	137375	OxyGs OxyGs OxyAs DNAgs DNAts DNAts DNAts DNAgs DNAts DNAgs DNAcs DNAas OxyAs OxyGs OxyG
ASO-000275	ASO-000275	TGGagtttgtgcaAGG	341	137361	137376	OxyTs OxyGs OxyGs DNAas DNAgs DNAts DNAts DNAts DNAgs DNAts DNAgs DNAcs DNAas OxyAs OxyGs OxyG
ASO-000247	ASO-000247	ATGgagtttgtgcAAG	342	137362	137377	OxyAs OxyTs OxyGs DNAgs DNAas DNAgs DNAts DNAts DNAts DNAgs DNAts DNAgs DNAcs OxyAs OxyAs OxyG
ASO-000303	ASO-000303	TGGagtttgtgcAAG	343	137362	137376	OxyTs OxyGs OxyGs DNAas DNAgs DNAts DNAts DNAts DNAgs DNAts DNAgs DNAcs OxyAs OxyAs OxyG

Figure 2 (cont.)

Oligomer Name	ASO Number	ASO Sequence	SEQ ID NO	premRNA start NG_007398	premRNA end NG_007398	Chemical Structure
ASO-000299	ASO-000299	ATGgagtttgtgCAA	344	137363	137377	OxyAs OxyTs OxyGs DNAgs DNAas DNAgs DNAts DNAts DNAts DNAgs DNAts DNAgs OxyMCs OxyAs OxyA
ASO-000270	ASO-000270	AGAtggagtttgtGCA	345	137364	137379	OxyAs OxyGs OxyAs DNAts DNAgs DNAgs DNAas DNAgs DNAts DNAts DNAts DNAgs DNAts OxyGs OxyMCs OxyA
ASO-000297	ASO-000297	AGCagatggagttTGT	346	137367	137382	OxyAs OxyGs OxyMCs DNAas DNAgs DNAas DNAts DNAgs DNAgs DNAas DNAgs DNAts DNAts OxyTs OxyGs OxyT
ASO-000259	ASO-000259	TTCtttaggcagcAAT	347	137416	137431	OxyTs OxyTs OxyMCs DNAts DNAts DNAts DNAas DNAgs DNAgs DNAcs DNAas DNAgs DNAcs OxyAs OxyAs OxyT
ASO-000220	ASO-000220	TGTacccaaaccaGAA	348	137462	137477	OxyTs OxyGs OxyTs DNAas DNAcs DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAcs DNAcs DNAas OxyGs OxyAs OxyA
ASO-000278	ASO-000278	GTTgcctttaacTGT	349	137475	137489	OxyGs OxyTs OxyTs DNAgs DNAcs DNAcs DNAts DNAts DNAts DNAas DNAas DNAcs OxyTs OxyGs OxyT
ASO-000334	ASO-000334	GCCctggatttctACT	350	137505	137520	OxyGs OxyMCs OxyMCs DNAcs DNAts DNAgs DNAgs DNAas DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAts OxyAs OxyMCs OxyT
ASO-000241	ASO-000241	TGGtggagagttcTGG	351	137583	137598	OxyTs OxyGs OxyGs DNAts DNAgs DNAgs DNAas DNAgs DNAas DNAgs DNAts DNAts DNAcs OxyTs OxyGs OxyG
ASO-000289	ASO-000289	TTCtcagatccctTCA	352	137643	137658	OxyTs OxyTs OxyMCs DNAts DNAcs DNAas DNAgs DNAas DNAts DNAcs DNAcs DNAcs DNAts OxyTs OxyMCs OxyA

Figure 2 (cont.)

Oligomer Name	ASO Number	ASO Sequence	SEQ ID NO	premRNA start NG_007398	premRNA end NG_007398	Chemical Structure
ASO-000233	ASO-000233	CTCtaaccaccacCAA	353	137682	137697	OxyMCs OxyTs OxyMCs DNAts DNAas DNAas DNAcs DNAcs DNAas DNAcs DNAcs DNAas DNAcs OxyMCs OxyAs OxyA
ASO-000201	ASO-000201	AGGgcacaagaacTTC	354	137765	137780	OxyAs OxyGs OxyGs DNAgs DNAcs DNAas DNAcs DNAas DNAas DNAgs DNAas DNAas DNAcs OxyTs OxyTs OxyMC
ASO-000645	ASO-000645	ATCttaggctggCCC	355	137851	137865	OxyAs OxyTs OxyMCs DNAts DNAts DNAas DNAgs DNAgs DNAcs DNAts DNAgs DNAgs OxyMCs OxyMCs OxyMC
ASO-000546	ASO-000546	GATcttaggctggCCC	356	137851	137866	OxyGs OxyAs OxyTs DNAcs DNAts DNAts DNAas DNAgs DNAgs DNAcs DNAts DNAgs DNAgs OxyMCs OxyMCs OxyMC
ASO-000692	ASO-000692	TGAtcttaggctgGCC	357	137852	137867	OxyTs OxyGs OxyAs DNAts DNAcs DNAts DNAts DNAas DNAgs DNAgs DNAcs DNAts DNAgs OxyGs OxyMCs OxyMC
ASO-000511	ASO-000511	GATcttaggctgGCC	358	137852	137866	OxyGs OxyAs OxyTs DNAcs DNAts DNAts DNAas DNAgs DNAgs DNAcs DNAts DNAgs OxyGs OxyMCs OxyMC
ASO-000538	ASO-000538	TGAtcttaggctGGC	359	137853	137867	OxyTs OxyGs OxyAs DNAts DNAcs DNAts DNAts DNAas DNAgs DNAgs DNAcs DNAts OxyGs OxyGs OxyMC
ASO-000214	ASO-000214	ATGatcttaggctGGC	360	137853	137868	OxyAs OxyTs OxyGs DNAas DNAts DNAcs DNAts DNAts DNAas DNAgs DNAgs DNAcs DNAts OxyGs OxyGs OxyMC
ASO-000653	ASO-000653	GATcttaggctGGC	361	137853	137866	OxyGs OxyAs OxyTs DNAcs DNAts DNAts DNAas DNAgs DNAgs DNAcs DNAts OxyGs OxyGs OxyMC

Figure 2 (cont.)

Oligomer Name	ASO Number	ASO Sequence	SEQ ID NO	premRNA start NG_007398	premRNA end NG_007398	Chemical Structure
ASO-000615	ASO-000615	CATgatcttaggcTGG	362	137854	137869	OxyMCs OxyAs OxyTs DNAgs DNAas DNAts DNAcs DNAts DNAts DNAas DNAgs DNAgs DNAcs OxyTs OxyGs OxyG
ASO-000524	ASO-000524	CCAtgatcttaggCTG	363	137855	137870	OxyMCs OxyMCs OxyAs DNAts DNAgs DNAas DNAts DNAcs DNAts DNAts DNAas DNAgs DNAgs OxyMCs OxyTs OxyG
ASO-000492	ASO-000492	CATgatcttaggCTG	364	137855	137869	OxyMCs OxyAs OxyTs DNAgs DNAas DNAts DNAcs DNAts DNAts DNAas DNAgs DNAgs OxyMCs OxyTs OxyG
ASO-000468	ASO-000468	ACCatgatcttagGCT	365	137856	137871	OxyAs OxyMCs OxyMCs DNAas DNAts DNAgs DNAas DNAts DNAcs DNAts DNAts DNAas DNAgs OxyGs OxyMCs OxyT
ASO-000698	ASO-000698	CCAtgatcttagGCT	366	137856	137870	OxyMCs OxyMCs OxyAs DNAts DNAgs DNAas DNAts DNAcs DNAts DNAts DNAas DNAgs OxyGs OxyMCs OxyT
ASO-000593	ASO-000593	CATgatcttagGCT	367	137856	137869	OxyMCs OxyAs OxyTs DNAgs DNAas DNAts DNAcs DNAts DNAts DNAas DNAgs OxyGs OxyMCs OxyT
ASO-000519	ASO-000519	AAAccatgatcttAGG	368	137858	137873	OxyAs OxyAs OxyAs DNAcs DNAcs DNAas DNAts DNAgs DNAas DNAts DNAcs DNAts DNAts OxyAs OxyGs OxyG
ASO-000582	ASO-000582	CTAaaccatgatcTTA	369	137860	137875	OxyMCs OxyTs OxyAs DNAas DNAas DNAcs DNAcs DNAas DNAts DNAgs DNAas DNAts DNAcs OxyTs OxyTs OxyA
ASO-000635	ASO-000635	CCCtaaaccatgaTCT	370	137862	137877	OxyMCs OxyMCs OxyMCs DNAts DNAas DNAas DNAas DNAcs DNAcs DNAas DNAts DNAgs DNAas OxyTs OxyMCs OxyT

Figure 2 (cont.)

Oligomer Name	ASO Number	ASO Sequence	SEQ ID NO	premRNA start NG_007398	premRNA end NG_007398	Chemical Structure
ASO-000471	ASO-000471	CACcctaaaccatGAT	371	137864	137879	OxyMCs OxyAs OxyMCs DNAcs DNAcs DNAts DNAas DNAas DNAas DNAcs DNAcs DNAas DNAts OxyGs OxyAs OxyT
ASO-000701	ASO-000701	ATCaccctaaaccATG	372	137866	137881	OxyAs OxyTs OxyMCs DNAas DNAcs DNAcs DNAcs DNAts DNAas DNAas DNAas DNAcs DNAcs OxyAs OxyTs OxyG
ASO-000533	ASO-000533	TGAtcaccctaaaCCA	373	137868	137883	OxyTs OxyGs OxyAs DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAcs DNAcs DNAts DNAas DNAas DNAas OxyMCs OxyMCs OxyA
ASO-000323	ASO-000323	GAGgagtgcccagCCC	374	137947	137962	OxyGs OxyAs OxyGs DNAgs DNAas DNAgs DNAts DNAgs DNAcs DNAcs DNAcs DNAas DNAgs OxyMCs OxyMCs OxyMC
ASO-000329	ASO-000329	TGCaggtgggagaAGT	375	137973	137988	OxyTs OxyGs OxyMCs DNAas DNAgs DNAgs DNAts DNAgs DNAgs DNAgs DNAas DNAgs DNAas OxyAs OxyGs OxyT
ASO-000194	ASO-000194	TATctagcccaCCC	376	138003	138016	OxyTs OxyAs OxyTs DNAcs DNAts DNAas DNAgs DNAcs DNAcs DNAcs DNAas OxyMCs OxyMCs OxyMC
ASO-000192	ASO-000192	CTAtctagcccaCCC	377	138003	138017	OxyMCs OxyTs OxyAs DNAts DNAcs DNAts DNAas DNAgs DNAcs DNAcs DNAcs DNAas OxyMCs OxyMCs OxyMC
ASO-000343	ASO-000343	TAtcctatctaGCC	378	138008	138021	OxyTs OxyAs DNAts DNAcs DNAcs DNAts DNAas DNAts DNAcs DNAts DNAas OxyGs OxyMCs OxyMC
ASO-000212	ASO-000212	TTGataaagtgaGTC	379	138050	138064	OxyTs OxyTs OxyGs DNAas DNAts DNAas DNAas DNAas DNAgs DNAts DNAgs DNAas OxyGs OxyTs OxyMC

Figure 2 (cont.)

Oligomer Name	ASO Number	ASO Sequence	SEQ ID NO	premRNA start NG_007398	premRNA end NG_007398	Chemical Structure
ASO-000230	ASO-000230	ATTgataaagtgAGT	380	138051	138065	OxyAs OxyTs OxyTs DNAgs DNAas DNAts DNAas DNAas DNAas DNAgs DNAts DNAgs OxyAs OxyGs OxyT
ASO-000188	ASO-000188	AACtattgataaAGT	381	138055	138069	OxyAs OxyAs OxyMCs DNAts DNAas DNAts DNAts DNAgs DNAas DNAts DNAas DNAas OxyAs OxyGs OxyT
ASO-000415	ASO-000415	GAActattgatAAA	382	138057	138070	OxyGs OxyAs OxyAs DNAcs DNAts DNAas DNAts DNAts DNAgs DNAas DNAts OxyAs OxyAs OxyA
ASO-000448	ASO-000448	GGAactattgaTAA	383	138058	138071	OxyGs OxyGs OxyAs DNAas DNAcs DNAts DNAas DNAts DNAts DNAgs DNAas OxyTs OxyAs OxyA
ASO-000190	ASO-000190	AAAtggaactattGAT	384	138060	138075	OxyAs OxyAs OxyAs DNAts DNAgs DNAgs DNAas DNAas DNAcs DNAts DNAas DNAts DNAts OxyGs OxyAs OxyT
ASO-000191	ASO-000191	AATggaactatTGA	385	138061	138074	OxyAs OxyAs OxyTs DNAgs DNAgs DNAas DNAas DNAcs DNAts DNAas DNAts OxyTs OxyGs OxyA
ASO-000348	ASO-000348	TCAAtttaaatGGAA	386	138068	138082	OxyTs OxyMCs OxyAs OxyAs DNAts DNAts DNAts DNAas DNAas DNAas DNAts OxyGs OxyGs OxyAs OxyA
ASO-000349	ASO-000349	GTcaatttaaaTGGA	387	138069	138083	OxyGs OxyTs DNAcs DNAas DNAas DNAts DNAts DNAts DNAas DNAas DNAas OxyTs OxyGs OxyGs OxyA
ASO-000200	ASO-000200	GGAtacagtctcaCCA	388	138089	138104	OxyGs OxyGs OxyAs DNAts DNAas DNAcs DNAas DNAgs DNAts DNAcs DNAts DNAcs DNAas OxyMCs OxyMCs OxyA
ASO-000630	ASO-000630	GCAaacaggatacAGT	389	138096	138111	OxyGs OxyMCs OxyAs DNAas DNAas DNAcs DNAas DNAgs DNAgs DNAas DNAts DNAas DNAcs OxyAs OxyGs OxyT

Figure 2 (cont.)

Oligomer Name	ASO Number	ASO Sequence	SEQ ID NO	premRNA start NG_007398	premRNA end NG_007398	Chemical Structure
ASO-000614	ASO-000614	CAAacaggatacAGT	390	138096	138110	OxyMCs OxyAs OxyAs DNAas DNAcs DNAas DNAgs DNAgs DNAas DNAts DNAas DNAcs OxyAs OxyGs OxyT
ASO-000563	ASO-000563	AAAcaggatacAGT	391	138096	138109	OxyAs OxyAs OxyAs DNAcs DNAas DNAgs DNAgs DNAas DNAts DNAas DNAcs OxyAs OxyGs OxyT
ASO-000527	ASO-000527	TAGcaaacaggatACA	392	138098	138113	OxyTs OxyAs OxyGs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAcs DNAas DNAgs DNAgs DNAas DNAts OxyAs OxyMCs OxyA
ASO-000617	ASO-000617	ATAgcaaacaggaTAC	393	138099	138114	OxyAs OxyTs OxyAs DNAgs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAcs DNAas DNAgs DNAgs DNAas OxyTs OxyAs OxyMC
ASO-000539	ASO-000539	AATagcaaacaggATA	394	138100	138115	OxyAs OxyAs OxyTs DNAas DNAgs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAcs DNAas DNAgs DNAgs OxyAs OxyTs OxyA
ASO-000691	ASO-000691	CAAtagcaaacagGAT	395	138101	138116	OxyMCs OxyAs OxyAs DNAts DNAas DNAgs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAcs DNAas DNAgs OxyGs OxyAs OxyT
ASO-000589	ASO-000589	AATagcaaacagGAT	396	138101	138115	OxyAs OxyAs OxyTs DNAas DNAgs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAcs DNAas DNAgs OxyGs OxyAs OxyT
ASO-000509	ASO-000509	GCAatagcaaacaGGA	397	138102	138117	OxyGs OxyMCs OxyAs DNAas DNAts DNAas DNAgs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAcs DNAas OxyGs OxyGs OxyA
ASO-000674	ASO-000674	CAAtagcaaacaGGA	398	138102	138116	OxyMCs OxyAs OxyAs DNAts DNAas DNAgs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAcs DNAas OxyGs OxyGs OxyA

Figure 2 (cont.)

Oligomer Name	ASO Number	ASO Sequence	SEQ ID NO	premRNA start NG_007398	premRNA end NG_007398	Chemical Structure
ASO-000488	ASO-000488	GCAatagcaaacAGG	399	138103	138117	OxyGs OxyMCs OxyAs DNAas DNAts DNAas DNAgs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAcs OxyAs OxyGs OxyG
ASO-000507	ASO-000507	AGCaatagcaaacAGG	400	138103	138118	OxyAs OxyGs OxyMCs DNAas DNAas DNAts DNAas DNAgs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAcs OxyAs OxyGs OxyG
ASO-000521	ASO-000521	AGCaatagcaaaCAG	401	138104	138118	OxyAs OxyGs OxyMCs DNAas DNAas DNAts DNAas DNAgs DNAcs DNAas DNAas DNAas OxyMCs OxyAs OxyG
ASO-000288	ASO-000288	AAGcaatagcaaaCAG	402	138104	138119	OxyAs OxyAs OxyGs DNAcs DNAas DNAas DNAts DNAas DNAgs DNAcs DNAas DNAas DNAas OxyMCs OxyAs OxyG
ASO-000552	ASO-000552	AAGcaatagcaaACA	403	138105	138119	OxyAs OxyAs OxyGs DNAcs DNAas DNAas DNAts DNAas DNAgs DNAcs DNAas DNAas OxyAs OxyMCs OxyA
ASO-000250	ASO-000250	CAAatgtggttgaAAT	404	138223	138238	OxyMCs OxyAs OxyAs DNAas DNAts DNAgs DNAts DNAgs DNAgs DNAts DNAts DNAgs DNAas OxyAs OxyAs OxyT
ASO-000294	ASO-000294	GCAaatgtggttgAAA	405	138224	138239	OxyGs OxyMCs OxyAs DNAas DNAas DNAts DNAgs DNAts DNAgs DNAgs DNAts DNAts DNAgs OxyAs OxyAs OxyA
ASO-000318	ASO-000318	TAGcaaatgtggtTGA	406	138226	138241	OxyTs OxyAs OxyGs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAgs DNAts DNAgs DNAgs DNAts OxyTs OxyGs OxyA
ASO-000308	ASO-000308	CCCaagggcctctAAC	407	138263	138278	OxyMCs OxyMCs OxyMCs DNAas DNAas DNAgs DNAgs DNAgs DNAcs DNAcs DNAts DNAcs DNAts OxyAs OxyAs OxyMC

Figure 2 (cont.)

Oligomer Name	ASO Number	ASO Sequence	SEQ ID NO	premRNA start NG_007398	premRNA end NG_007398	Chemical Structure
ASO-000254	ASO-000254	AAAgcaaccagatGTC	408	138361	138376	OxyAs OxyAs OxyAs DNAgs DNAcs DNAas DNAas DNAcs DNAcs DNAas DNAgs DNAas DNAts OxyGs OxyTs OxyMC
ASO-000545	ASO-000545	AAGagggcagcagGCC	409	138377	138392	OxyAs OxyAs OxyGs DNAas DNAgs DNAgs DNAgs DNAcs DNAas DNAgs DNAcs DNAas DNAgs OxyGs OxyMCs OxyMC
ASO-000476	ASO-000476	GAAagagggcagcAGG	410	138379	138394	OxyGs OxyAs OxyAs DNAas DNAgs DNAas DNAgs DNAgs DNAgs DNAcs DNAas DNAgs DNAcs OxyAs OxyGs OxyG
ASO-000620	ASO-000620	CTGaaagagggcaGCA	411	138381	138396	OxyMCs OxyTs OxyGs DNAas DNAas DNAas DNAgs DNAas DNAgs DNAgs DNAgs DNAcs DNAas OxyGs OxyMCs OxyA
ASO-000477	ASO-000477	CCCtgaaagagggCAG	412	138383	138398	OxyMCs OxyMCs OxyMCs DNAts DNAgs DNAas DNAas DNAas DNAgs DNAas DNAgs DNAgs DNAgs OxyMCs OxyAs OxyG
ASO-000562	ASO-000562	TGAttgtgggcttAGG	413	138401	138416	OxyTs OxyGs OxyAs DNAts DNAts DNAgs DNAts DNAgs DNAgs DNAgs DNAcs DNAts DNAts OxyAs OxyGs OxyG
ASO-000547	ASO-000547	ATGattgtgggctTAG	414	138402	138417	OxyAs OxyTs OxyGs DNAas DNAts DNAts DNAgs DNAts DNAgs DNAgs DNAgs DNAcs DNAts OxyTs OxyAs OxyG
ASO-000696	ASO-000696	TGAttgtgggctTAG	415	138402	138416	OxyTs OxyGs OxyAs DNAts DNAts DNAgs DNAts DNAgs DNAgs DNAgs DNAcs DNAts OxyTs OxyAs OxyG
ASO-000279	ASO-000279	GATtgtgggctTAG	416	138402	138415	OxyGs OxyAs OxyTs DNAts DNAgs DNAts DNAgs DNAgs DNAgs DNAcs DNAts OxyTs OxyAs OxyG

Figure 2 (cont.)

Oligomer Name	ASO Number	ASO Sequence	SEQ ID NO	premRNA start NG_007398	premRNA end NG_007398	Chemical Structure
ASO-000543	ASO-000543	CATgattgtgggcTTA	417	138403	138418	OxyMCs OxyAs OxyTs DNAgs DNAas DNAts DNAts DNAgs DNAts DNAgs DNAgs DNAgs DNAcs OxyTs OxyTs OxyA
ASO-000626	ASO-000626	TGAttgtgggcTTA	418	138403	138416	OxyTs OxyGs OxyAs DNAts DNAts DNAgs DNAts DNAgs DNAgs DNAgs DNAcs OxyTs OxyTs OxyA
ASO-000650	ASO-000650	ATGattgtgggcTTA	419	138403	138417	OxyAs OxyTs OxyGs DNAas DNAts DNAts DNAgs DNAts DNAgs DNAgs DNAgs DNAcs OxyTs OxyTs OxyA
ASO-000599	ASO-000599	CATgattgtgggCTT	420	138404	138418	OxyMCs OxyAs OxyTs DNAgs DNAas DNAts DNAts DNAgs DNAts DNAgs DNAgs DNAgs OxyMCs OxyTs OxyT
ASO-000542	ASO-000542	GCAtgattgtgggCTT	421	138404	138419	OxyGs OxyMCs OxyAs DNAts DNAgs DNAas DNAts DNAts DNAgs DNAts DNAgs DNAgs DNAgs OxyMCs OxyTs OxyT
ASO-000463	ASO-000463	GGCatgattgtggGCT	422	138405	138420	OxyGs OxyGs OxyMCs DNAas DNAts DNAgs DNAas DNAts DNAts DNAgs DNAts DNAgs DNAgs OxyGs OxyMCs OxyT
ASO-000605	ASO-000605	GCAtgattgtggGCT	423	138405	138419	OxyGs OxyMCs OxyAs DNAts DNAgs DNAas DNAts DNAts DNAgs DNAts DNAgs DNAgs OxyGs OxyMCs OxyT
ASO-000479	ASO-000479	CATgattgtggGCT	424	138405	138418	OxyMCs OxyAs OxyTs DNAgs DNAas DNAts DNAts DNAgs DNAts DNAgs DNAgs OxyGs OxyMCs OxyT
ASO-000474	ASO-000474	GCAtgattgtgGGC	425	138406	138419	OxyGs OxyMCs OxyAs DNAts DNAgs DNAas DNAts DNAts DNAgs DNAts DNAgs OxyGs OxyGs OxyMC
ASO-000675	ASO-000675	GGCatgattgtgGGC	426	138406	138420	OxyGs OxyGs OxyMCs DNAas DNAts DNAgs DNAas DNAts DNAts DNAgs DNAts DNAgs OxyGs OxyGs OxyMC

Figure 2 (cont.)

Oligomer Name	ASO Number	ASO Sequence	SEQ ID NO	premRNA start NG_007398	premRNA end NG_007398	Chemical Structure
ASO-000537	ASO-000537	AGGcatgattgtgGGC	427	138406	138421	OxyAs OxyGs OxyGs DNAcs DNAas DNAts DNAgs DNAas DNAts DNAts DNAgs DNAts DNAgs OxyGs OxyGs OxyMC
ASO-000287	ASO-000287	AGGgaggcatgatTGT	428	138410	138425	OxyAs OxyGs OxyGs DNAgs DNAas DNAgs DNAgs DNAcs DNAas DNAts DNAgs DNAas DNAts OxyTs OxyGs OxyT
ASO-000292	ASO-000292	GGGaggcatgatTGT	429	138410	138424	OxyGs OxyGs OxyGs DNAas DNAgs DNAgs DNAcs DNAas DNAts DNAgs DNAas DNAts OxyTs OxyGs OxyT
ASO-000216	ASO-000216	TTAgggaggcatgATT	430	138412	138427	OxyTs OxyTs OxyAs DNAgs DNAgs DNAgs DNAas DNAgs DNAgs DNAcs DNAas DNAts DNAgs OxyAs OxyTs OxyT
ASO-000266	ASO-000266	TTAgggaggcatGAT	431	138413	138427	OxyTs OxyTs OxyAs DNAgs DNAgs DNAgs DNAas DNAgs DNAgs DNAcs DNAas DNAts OxyGs OxyAs OxyT
ASO-000256	ASO-000256	TCTtagggaggcaTGA	432	138414	138429	OxyTs OxyMCs OxyTs DNAts DNAas DNAgs DNAgs DNAgs DNAas DNAgs DNAgs DNAcs DNAas OxyTs OxyGs OxyA
ASO-000269	ASO-000269	GAGgtggcacagaGGT	433	138460	138475	OxyGs OxyAs OxyGs DNAgs DNAts DNAgs DNAgs DNAcs DNAas DNAcs DNAas DNAgs DNAas OxyGs OxyGs OxyT
ASO-000350	ASO-000350	CAGtgtgagaggtGG	434	138469	138483	OxyMCs OxyAs OxyGs DNAts DNAgs DNAts DNAgs DNAas DNAgs DNAas DNAgs DNAgs DNAts OxyGs OxyG
ASO-000353	ASO-000353	CAGtgtgagaggTG	435	138470	138483	OxyMCs OxyAs OxyGs DNAts DNAgs DNAts DNAgs DNAas DNAgs DNAas DNAgs DNAgs OxyTs OxyG

Figure 2 (cont.)

Oligomer Name	ASO Number	ASO Sequence	SEQ ID NO	premRNA start NG_007398	premRNA end NG_007398	Chemical Structure
ASO-000310	ASO-000310	ACAaagatgaggaGGG	436	138532	138547	OxyAs OxyMCs OxyAs DNAas DNAas DNAgs DNAas DNAts DNAgs DNAas DNAgs DNAgs DNAas OxyGs OxyGs OxyG
ASO-000309	ASO-000309	AACaaagatgaggAGG	437	138533	138548	OxyAs OxyAs OxyMCs DNAas DNAas DNAas DNAgs DNAas DNAts DNAgs DNAas DNAgs DNAgs OxyAs OxyGs OxyG
ASO-000263	ASO-000263	GAAgagaaatcagAAG	438	138631	138646	OxyGs OxyAs OxyAs DNAgs DNAas DNAgs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAcs DNAas DNAgs OxyAs OxyAs OxyG
ASO-000197	ASO-000197	TCTaggccagtgcCCA	439	138667	138682	OxyTs OxyMCs OxyTs DNAas DNAgs DNAgs DNAcs DNAcs DNAas DNAgs DNAts DNAgs DNAcs OxyMCs OxyMCs OxyA
ASO-000239	ASO-000239	AGTctattaggAGG	440	138689	138702	OxyAs OxyGs OxyTs DNAcs DNAts DNAas DNAts DNAts DNAas DNAgs DNAgs OxyAs OxyGs OxyG
ASO-000267	ASO-000267	GCTcaacatggcaAAC	441	138714	138729	OxyGs OxyMCs OxyTs DNAcs DNAas DNAas DNAcs DNAas DNAts DNAgs DNAgs DNAcs DNAas OxyAs OxyAs OxyMC
ASO-000306	ASO-000306	TGCaagtgccagAAA	442	138737	138751	OxyTs OxyGs OxyMCs DNAas DNAas DNAgs DNAts DNAgs DNAcs DNAcs DNAas DNAgs OxyAs OxyAs OxyA
ASO-000345	ASO-000345	GCAagtgccagAAA	443	138737	138750	OxyGs OxyMCs OxyAs DNAas DNAgs DNAts DNAgs DNAcs DNAcs DNAas DNAgs OxyAs OxyAs OxyA
ASO-000193	ASO-000193	AATcatgggacttGCA	444	138748	138763	OxyAs OxyAs OxyTs DNAcs DNAas DNAts DNAgs DNAgs DNAgs DNAas DNAcs DNAts DNAts OxyGs OxyMCs OxyA

Figure 2 (cont.)

Oligomer Name	ASO Number	ASO Sequence	SEQ ID NO	premRNA start NG_007398	premRNA end NG_007398	Chemical Structure
ASO-000284	ASO-000284	GATttcatgtcccTCC	445	138788	138803	OxyGs OxyAs OxyTs DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAts DNAgs DNAts DNAcs DNAcs DNAcs OxyTs OxyMCs OxyMC
ASO-000209	ASO-000209	GCTaagctaagaTGA	446	138802	138816	OxyGs OxyMCs OxyTs DNAas DNAas DNAgs DNAcs DNAts DNAas DNAas DNAgs DNAas OxyTs OxyGs OxyA
ASO-000207	ASO-000207	CTAagctaagaTGA	447	138802	138815	OxyMCs OxyTs OxyAs DNAas DNAgs DNAcs DNAts DNAas DNAas DNAgs DNAas OxyTs OxyGs OxyA
ASO-000301	ASO-000301	TAGacattcacaGAC	448	138822	138836	OxyTs OxyAs OxyGs DNAas DNAcs DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAas OxyGs OxyAs OxyMC
ASO-000234	ASO-000234	TATagacattcaCAG	449	138824	138838	OxyTs OxyAs OxyTs DNAas DNAgs DNAas DNAcs DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas OxyMCs OxyAs OxyG
ASO-000332	ASO-000332	AAAcacacaatacACT	450	138840	138855	OxyAs OxyAs OxyAs DNAcs DNAas DNAcs DNAas DNAcs DNAas DNAas DNAts DNAas DNAcs OxyAs OxyMCs OxyT
SPC-15693-01	ASO-002268	CAgcaacagtcagtGT	451	138869	138884	OxyMCs OxyAs DNAgs DNAcs DNAas DNAas DNAcs DNAas DNAgs DNAts DNAcs DNAas DNAgs DNAts OxyGs OxyTs
SPC-15692-01	ASO-002260	ACagcaacagtcagTG	452	138870	138885	OxyAs OxyMCs DNAas DNAgs DNAcs DNAas DNAas DNAcs DNAas DNAgs DNAts DNAcs DNAas DNAgs OxyTs OxyGs
SPC-15691-01	ASO-002252	TAcagcaacagtcaGT	453	138871	138886	OxyTs OxyAs DNAcs DNAas DNAgs DNAcs DNAas DNAas DNAcs DNAas DNAgs DNAts DNAcs DNAas OxyGs OxyTs

Figure 2 (cont.)

Oligomer Name	ASO Number	ASO Sequence	SEQ ID NO	premRNA start NG_007398	premRNA end NG_007398	Chemical Structure
SPC-15690-01	ASO-002244	TTAcagcaacagtcAG	454	138872	138887	OxyTs OxyTs OxyAs DNAcs DNAas DNAgs DNAcs DNAas DNAas DNAcs DNAas DNAgs DNAts DNAcs OxyAs OxyGs
SPC-15689-01	ASO-002235	TTTacagcaacagtCA	455	138873	138888	OxyTs OxyTs OxyTs DNAas DNAcs DNAas DNAgs DNAcs DNAas DNAas DNAcs DNAas DNAgs DNAts OxyMCs OxyAs
SPC-15688-01	ASO-002290	TTttacagcaacaGTC	456	138874	138889	OxyTs OxyTs DNAts DNAts DNAas DNAcs DNAas DNAgs DNAcs DNAas DNAas DNAcs DNAas OxyGs OxyTs OxyMCs
SPC-15687-01	ASO-002282	CTtttacagcaacaGT	457	138875	138890	OxyMCs OxyTs DNAts DNAts DNAts DNAas DNAcs DNAas DNAgs DNAcs DNAas DNAas DNAcs DNAas OxyGs OxyTs
SPC-15686-01	ASO-002275	ACttttacagcaaCAG	458	138876	138891	OxyAs OxyMCs DNAts DNAts DNAts DNAts DNAas DNAcs DNAas DNAgs DNAcs DNAas DNAas OxyMCs OxyAs OxyGs
SPC-15685-01	ASO-002267	CActttttacagcaaCA	459	138877	138892	OxyMCs OxyAs DNAcs DNAts DNAts DNAts DNAts DNAas DNAcs DNAas DNAgs DNAcs DNAas DNAas OxyMCs OxyAs
SPC-15684-01	ASO-002259	TCActttttacagcAAC	460	138878	138893	OxyTs OxyMCs OxyAs DNAcs DNAts DNAts DNAts DNAts DNAas DNAcs DNAas DNAgs DNAcs OxyAs OxyAs OxyMCs
SPC-15683-01	ASO-002251	TTCactttttacagCAA	461	138879	138894	OxyTs OxyTs OxyMCs DNAas DNAcs DNAts DNAts DNAts DNAts DNAas DNAcs DNAas DNAgs OxyMCs OxyAs OxyAs
SPC-15682-01	ASO-002243	ATTcactttttacagCA	462	138880	138895	OxyAs OxyTs OxyTs DNAcs DNAas DNAcs DNAts DNAts DNAts DNAts DNAas DNAcs DNAas DNAgs OxyMCs OxyAs

Figure 2 (cont.)

Oligomer Name	ASO Number	ASO Sequence	SEQ ID NO	premRNA start NG_007398	premRNA end NG_007398	Chemical Structure
SPC-15681-01	ASO-002234	AATtcacttttacaGC	463	138881	138896	OxyAs OxyAs OxyTs DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAts DNAts DNAts DNAts DNAas DNAcs DNAas OxyGs OxyMCs
SPC-15680-01	ASO-002289	AAATtcacttttACAG	464	138882	138897	OxyAs OxyAs OxyAs OxyTs DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAts DNAts DNAts DNAts OxyAs OxyMCs OxyAs OxyGs
SPC-15679-01	ASO-002281	CAAattcactttTACA	465	138883	138898	OxyMCs OxyAs OxyAs DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAts DNAts DNAts OxyTs OxyAs OxyMCs OxyAs
ASO-002090	ASO-002090	ATTtcCaaattcactTtTAC	466	138884	138903	OxyAs OxyTs OxyTs DNAts DNAcs OxyMCs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAts OxyTs DNAts OxyTs OxyAs OxyMC
ASO-002043	ASO-002043	ATtTCcaaattcacttTTAC	467	138884	138903	OxyAs OxyTs DNAts OxyTs OxyMCs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAts DNAts OxyTs OxyTs OxyAs OxyMC
ASO-002076	ASO-002076	ATtTCcaaattcacTTttAC	468	138884	138903	OxyAs OxyTs DNAts OxyTs OxyMCs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs OxyTs OxyTs DNAts DNAts OxyAs OxyMC
ASO-002062	ASO-002062	ATTtcCaaattcactTTtAC	469	138884	138903	OxyAs OxyTs OxyTs DNAts DNAcs OxyMCs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAts OxyTs OxyTs DNAts OxyAs OxyMC
ASO-002082	ASO-002082	ATtTcCaaattcactTtTAC	470	138884	138903	OxyAs OxyTs DNAts OxyTs DNAcs OxyMCs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAts OxyTs DNAts OxyTs OxyAs OxyMC
ASO-000753	ASO-000753	ATTTCcaaattcactTTTAC	471	138884	138903	OxyAs OxyTs OxyTs OxyTs OxyMCs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAts OxyTs OxyTs OxyTs OxyAs OxyMC

Figure 2 (cont.)

Oligomer Name	ASO Number	ASO Sequence	SEQ ID NO	premRNA start NG_007398	premRNA end NG_007398	Chemical Structure
ASO-001940	ASO-001940	ATtTCcaaattcactTTtAC	472	138884	138903	OxyAs OxyTs DNAts OxyTs OxyMCs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAts OxyTs OxyTs DNAts OxyAs OxyMC
ASO-001933	ASO-001933	AtTTCcaaattcactTTtAC	473	138884	138903	OxyAs DNAts OxyTs OxyTs OxyMCs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAts OxyTs OxyTs DNAts OxyAs OxyMC
ASO-001919	ASO-001919	ATTTccaaattcactTTTAC	474	138884	138903	OxyAs OxyTs OxyTs OxyTs DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAts OxyTs OxyTs OxyTs OxyAs OxyMC
ASO-002094	ASO-002094	ATtTCcaaattcacTtTtAC	475	138884	138903	OxyAs OxyTs DNAts OxyTs OxyMCs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs OxyTs DNAts OxyTs DNAts OxyAs OxyMC
ASO-002034	ASO-002034	ATTtCcaaattcactTtTAC	476	138884	138903	OxyAs OxyTs OxyTs DNAts OxyMCs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAts OxyTs DNAts OxyTs OxyAs OxyMC
ASO-002036	ASO-002036	ATttCcAaattcacttTTAC	477	138884	138903	OxyAs OxyTs DNAts DNAts OxyMCs DNAcs OxyAs DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAts DNAts OxyTs OxyTs OxyAs OxyMC
ASO-002084	ASO-002084	ATTtCcaaattcacTTttAC	478	138884	138903	OxyAs OxyTs OxyTs DNAts OxyMCs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs OxyTs OxyTs DNAts DNAts OxyAs OxyMC
ASO-002037	ASO-002037	ATTTccaaattcaCtTttAC	479	138884	138903	OxyAs OxyTs OxyTs OxyTs DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas OxyMCs DNAts OxyTs DNAts DNAts OxyAs OxyMC
ASO-002058	ASO-002058	ATTtCcaaattcacTttTAC	480	138884	138903	OxyAs OxyTs OxyTs DNAts OxyMCs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs OxyTs DNAts DNAts OxyTs OxyAs OxyMC

Figure 2 (cont.)

Oligomer Name	ASO Number	ASO Sequence	SEQ ID NO	premRNA start NG_007398	premRNA end NG_007398	Chemical Structure
ASO-002057	ASO-002057	ATTTccaaattcaCttTtAC	481	138884	138903	OxyAs OxyTs OxyTs OxyTs DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas OxyMCs DNAts DNAts OxyTs DNAts OxyAs OxyMC
ASO-001926	ASO-001926	ATTTCcaaattcacttTTAC	482	138884	138903	OxyAs OxyTs OxyTs OxyTs OxyMCs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAts DNAts OxyTs OxyTs OxyAs OxyMC
ASO-002092	ASO-002092	ATttCCaaattcactTtTAC	483	138884	138903	OxyAs OxyTs DNAts DNAts OxyMCs OxyMCs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAts OxyTs DNAts OxyTs OxyAs OxyMC
ASO-002023	ASO-002023	ATTTccaaattcacTTttAC	484	138884	138903	OxyAs OxyTs OxyTs OxyTs DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs OxyTs OxyTs DNAts DNAts OxyAs OxyMC
ASO-000758	ASO-000758	ATTtccaaattcactttTAC	485	138884	138903	OxyAs OxyTs OxyTs DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAts DNAts DNAts OxyTs OxyAs OxyMC
ASO-002065	ASO-002065	ATttCCaaattcactTTtAC	486	138884	138903	OxyAs OxyTs DNAts DNAts OxyMCs OxyMCs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAts OxyTs OxyTs DNAts OxyAs OxyMC
ASO-002038	ASO-002038	ATTtCcaaattcacTtTtAC	487	138884	138903	OxyAs OxyTs OxyTs DNAts OxyMCs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs OxyTs DNAts OxyTs DNAts OxyAs OxyMC
ASO-002039	ASO-002039	ATtTCcaaattcacTttTAC	488	138884	138903	OxyAs OxyTs DNAts OxyTs OxyMCs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs OxyTs DNAts DNAts OxyTs OxyAs OxyMC
ASO-000763	ASO-000763	ATttccaaattcacttttAC	489	138884	138903	OxyAs OxyTs DNAts DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAts DNAts DNAts DNAts OxyAs OxyMC

Figure 2 (cont.)

Oligomer Name	ASO Number	ASO Sequence	SEQ ID NO	premRNA start NG_007398	premRNA end NG_007398	Chemical Structure
ASO-000768	ASO-000768	AtttccaaattcacttttAC	490	138884	138903	OxyAs DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAts DNAts DNAts DNAts OxyAs OxyMC
17-18-19mer-1	ASO-002390	TCCaaattcacttTTAC	491	138884	138900	OxyTs OxyMCs OxyMCs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAts DNAts OxyTs OxyTs OxyAs OxyMCs
17-18-19mer-10	ASO-002403	TCCAaattcacttTTAC	492	138884	138900	OxyTs OxyMCs OxyMCs OxyAs DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAts DNAts OxyTs OxyTs OxyAs OxyMCs
17-18-19mer-13	ASO-002439	TCCAAattcactttTAC	493	138884	138900	OxyTs OxyMCs OxyMCs OxyAs OxyAs DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAts DNAts DNAts OxyTs OxyAs OxyMCs
17-18-19mer-16	ASO-002473	TTCcaaattcacttTTAC	494	138884	138901	OxyTs OxyTs OxyMCs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAts DNAts OxyTs OxyTs OxyAs OxyMCs
17-18-19mer-22	ASO-002440	TTCcaaattcactTTTAC	495	138884	138901	OxyTs OxyTs OxyMCs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAts OxyTs OxyTs OxyTs OxyAs OxyMCs
17-18-19mer-28	ASO-002417	TTCCaaattcactttTAC	496	138884	138901	OxyTs OxyTs OxyMCs OxyMCs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAts DNAts DNAts OxyTs OxyAs OxyMCs
17-18-19mer-34	ASO-002394	TTCCaaattcacttTTAC	497	138884	138901	OxyTs OxyTs OxyMCs OxyMCs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAts DNAts OxyTs OxyTs OxyAs OxyMCs
17-18-19mer-4	ASO-002426	TCCaaattcactTTTAC	498	138884	138900	OxyTs OxyMCs OxyMCs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAts OxyTs OxyTs OxyTs OxyAs OxyMCs

Figure 2 (cont.)

Oligomer Name	ASO Number	ASO Sequence	SEQ ID NO	premRNA start NG_007398	premRNA end NG_007398	Chemical Structure
17-18-19mer-40	ASO-002454	TTCCAaattcactttTAC	499	138884	138901	OxyTs OxyTs OxyMCs OxyMCs OxyAs DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAts DNAts DNAts OxyTs OxyAs OxyMCs
17-18-19mer-46	ASO-002431	TTTccaaattcacttTTAC	500	138884	138902	OxyTs OxyTs OxyTs DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAts DNAts OxyTs OxyTs OxyAs OxyMCs
17-18-19mer-52	ASO-002408	TTTccaaattcactTTTAC	501	138884	138902	OxyTs OxyTs OxyTs DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAts OxyTs OxyTs OxyTs OxyAs OxyMCs
17-18-19mer-58	ASO-002467	TTTCcaaattcactttTAC	502	138884	138902	OxyTs OxyTs OxyTs OxyMCs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAts DNAts DNAts OxyTs OxyAs OxyMCs
17-18-19mer-64	ASO-002445	TTTCcaaattcacttTTAC	503	138884	138902	OxyTs OxyTs OxyTs OxyMCs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAts DNAts OxyTs OxyTs OxyAs OxyMCs
17-18-19mer-7	ASO-002461	TCCAaattcactttTAC	504	138884	138900	OxyTs OxyMCs OxyMCs OxyAs DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAts DNAts DNAts OxyTs OxyAs OxyMCs
17-18-19mer-70	ASO-002422	TTTCCaaattcactttTAC	505	138884	138902	OxyTs OxyTs OxyTs OxyMCs OxyMCs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAts DNAts DNAts OxyTs OxyAs OxyMCs
ASO-001933-mm1	ASO-002291	GtTTCcaaattcactTTtAC	506	138884	138903	OxyGs DNAts OxyTs OxyTs OxyMCs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAts OxyTs OxyTs DNAts OxyAs OxyMCs
ASO-001933-mm2	ASO-002303	AtTTCcagattcactTTtAC	507	138884	138903	OxyAs DNAts OxyTs OxyTs OxyMCs DNAcs DNAas DNAgs DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAts OxyTs OxyTs DNAts OxyAs OxyMCs

Figure 2 (cont.)

Oligomer Name	ASO Number	ASO Sequence	SEQ ID NO	premRNA start NG_007398	premRNA end NG_007398	Chemical Structure
ASO-001933-mm3	ASO-002315	TtTTCcaaattcactTTtAC	508	138884	138903	OxyTs DNAts OxyTs OxyTs OxyMCs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAts OxyTs OxyTs DNAts OxyAs OxyMCs
ASO-001933-mm4	ASO-002327	GtTTCcagattcactTTtAC	509	138884	138903	OxyGs DNAts OxyTs OxyTs OxyMCs DNAcs DNAas DNAgs DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAts OxyTs OxyTs DNAts OxyAs OxyMCs
ASO-001933-mm5	ASO-002339	AtTTCcaagttcactTTtGC	510	138884	138903	OxyAs DNAts OxyTs OxyTs OxyMCs DNAcs DNAas DNAas DNAgs DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAts OxyTs OxyTs DNAts OxyGs OxyMCs
ASO-001933-mm6	ASO-002351	AtTTCcagattcgctTTtAC	511	138884	138903	OxyAs DNAts OxyTs OxyTs OxyMCs DNAcs DNAas DNAgs DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAgs DNAcs DNAts OxyTs OxyTs DNAts OxyAs OxyMCs
SPC-15678-01	ASO-002274	CCaaattcactttTAC	512	138884	138899	OxyMCs OxyMCs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAts DNAts DNAts OxyTs OxyAs OxyMCs
SPC-15857-01	ASO-002326	ATtTcCaaattcacttTTAC	513	138884	138903	OxyAs OxyTs DNAts OxyTs DNAcs OxyMCs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAts DNAts OxyTs OxyTs OxyAs OxyMCs
SPC-15858-01	ASO-002338	ATTtcCaaattcacttTTAC	514	138884	138903	OxyAs OxyTs OxyTs DNAts DNAcs OxyMCs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAts DNAts OxyTs OxyTs OxyAs OxyMCs
SPC-15860-01	ASO-002362	ATTtCcaaattcacttTTAC	515	138884	138903	OxyAs OxyTs OxyTs DNAts OxyMCs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAts DNAts OxyTs OxyTs OxyAs OxyMCs
SPC-15864-01	ASO-002236	ATTTccaaattcacTttTAC	516	138884	138903	OxyAs OxyTs OxyTs OxyTs DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs OxyTs DNAts DNAts OxyTs OxyAs OxyMCs

Figure 2 (cont.)

Oligomer Name	ASO Number	ASO Sequence	SEQ ID NO	premRNA start NG_007398	premRNA end NG_007398	Chemical Structure
SPC-15868-01	ASO-002269	ATtTCcaaattcactTtTAC	517	138884	138903	OxyAs OxyTs DNAts OxyTs OxyMCs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAts OxyTs DNAts OxyTs OxyAs OxyMCs
SPC-15872-01	ASO-002237	ATttCCaaattcacttTTAC	518	138884	138903	OxyAs OxyTs DNAts DNAts OxyMCs OxyMCs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAts DNAts OxyTs OxyTs OxyAs OxyMCs
SPC-15873-01	ASO-002246	ATTtCcaaattcactTTtAC	519	138884	138903	OxyAs OxyTs OxyTs DNAts OxyMCs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAts OxyTs OxyTs DNAts OxyAs OxyMCs
SPC-15874-01	ASO-002254	ATTTccaaattcacTtTtAC	520	138884	138903	OxyAs OxyTs OxyTs OxyTs DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs OxyTs DNAts OxyTs DNAts OxyAs OxyMCs
SPC-15878-01	ASO-002284	ATtTccAaattcacttTTAC	521	138884	138903	OxyAs OxyTs DNAts OxyTs DNAcs DNAcs OxyAs DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAts DNAts OxyTs OxyTs OxyAs OxyMCs
SPC-15879-01	ASO-002229	ATTTccaaattcacttTTAC	522	138884	138903	OxyAs OxyTs OxyTs OxyTs DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAts DNAts OxyTs OxyTs OxyAs OxyMCs
SPC-15880-01	ASO-002238	ATTTccaaattcactTtTAC	523	138884	138903	OxyAs OxyTs OxyTs OxyTs DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAts OxyTs DNAts OxyTs OxyAs OxyMCs
SPC-15883-01	ASO-002263	ATtTcCaaattcactTTtAC	524	138884	138903	OxyAs OxyTs DNAts OxyTs DNAcs OxyMCs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAts OxyTs OxyTs DNAts OxyAs OxyMCs
SPC-15888-01	ASO-002239	ATTTccaaattcactTTtAC	525	138884	138903	OxyAs OxyTs OxyTs OxyTs DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAts OxyTs OxyTs DNAts OxyAs OxyMCs

Figure 2 (cont.)

Oligomer Name	ASO Number	ASO Sequence	SEQ ID NO	premRNA start NG_007398	premRNA end NG_007398	Chemical Structure
ASO-000754	ASO-000754	TATTTccaaattcacTTTTA	526	138885	138904	OxyTs OxyAs OxyTs OxyTs OxyTs DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs OxyTs OxyTs OxyTs OxyTs OxyA
ASO-002055	ASO-002055	TAtTtCcaaattcacTTtTA	527	138885	138904	OxyTs OxyAs DNAts OxyTs DNAts OxyMCs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs OxyTs OxyTs DNAts OxyTs OxyA
ASO-002035	ASO-002035	TAtTtcCaaattcactTTTA	528	138885	138904	OxyTs OxyAs DNAts OxyTs DNAts DNAcs OxyMCs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAts OxyTs OxyTs OxyTs OxyA
ASO-002048	ASO-002048	TATtTccaaattcaCttTTA	529	138885	138904	OxyTs OxyAs OxyTs DNAts OxyTs DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas OxyMCs DNAts DNAts OxyTs OxyTs OxyA
ASO-002053	ASO-002053	TAtTtCcaaattcactTTTA	530	138885	138904	OxyTs OxyAs DNAts OxyTs DNAts OxyMCs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAts OxyTs OxyTs OxyTs OxyA
ASO-002067	ASO-002067	TAtTTccaaattcaCTttTA	531	138885	138904	OxyTs OxyAs DNAts OxyTs OxyTs DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas OxyMCs OxyTs DNAts DNAts OxyTs OxyA
ASO-001954	ASO-001954	TATTTccaaattcactTTTA	532	138885	138904	OxyTs OxyAs OxyTs OxyTs OxyTs DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAts OxyTs OxyTs OxyTs OxyA
ASO-001947	ASO-001947	TATTtccaaattcacTTTTA	533	138885	138904	OxyTs OxyAs OxyTs OxyTs DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs OxyTs OxyTs OxyTs OxyTs OxyA
ASO-002081	ASO-002081	TATttCcaaattcacTtTTA	534	138885	138904	OxyTs OxyAs OxyTs DNAts DNAts OxyMCs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs OxyTs DNAts OxyTs OxyTs OxyA

Figure 2 (cont.)

Oligomer Name	ASO Number	ASO Sequence	SEQ ID NO	premRNA start NG_007398	premRNA end NG_007398	Chemical Structure
ASO-001966	ASO-001966	TAtTTccaaattcacTTtTA	535	138885	138904	OxyTs OxyAs DNAts OxyTs OxyTs DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs OxyTs OxyTs DNAts OxyTs OxyA
ASO-002025	ASO-002025	TAttTcCaaattcactTTTA	536	138885	138904	OxyTs OxyAs DNAts DNAts OxyTs DNAcs OxyMCs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAts OxyTs OxyTs OxyTs OxyA
ASO-002033	ASO-002033	TATtTccaaattcacTtTTA	537	138885	138904	OxyTs OxyAs OxyTs DNAts OxyTs DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs OxyTs DNAts OxyTs OxyTs OxyA
ASO-001960	ASO-001960	TaTTTccaaattcacTTtTA	538	138885	138904	OxyTs DNAas OxyTs OxyTs OxyTs DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs OxyTs OxyTs DNAts OxyTs OxyA
ASO-002056	ASO-002056	TAttTCcaaattcacTTtTA	539	138885	138904	OxyTs OxyAs DNAts DNAts OxyTs OxyMCs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs OxyTs OxyTs DNAts OxyTs OxyA
ASO-002063	ASO-002063	TATttCcaaattcacTTtTA	540	138885	138904	OxyTs OxyAs OxyTs DNAts DNAts OxyMCs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs OxyTs OxyTs DNAts OxyTs OxyA
ASO-002089	ASO-002089	TATTtccaaattcaCttTTA	541	138885	138904	OxyTs OxyAs OxyTs OxyTs DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas OxyMCs DNAts DNAts OxyTs OxyTs OxyA
ASO-002073	ASO-002073	TAtTtCcaaattcacTtTTA	542	138885	138904	OxyTs OxyAs DNAts OxyTs DNAts OxyMCs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs OxyTs DNAts OxyTs OxyTs OxyA
ASO-002027	ASO-002027	TATtTccaaattcaCtTtTA	543	138885	138904	OxyTs OxyAs OxyTs DNAts OxyTs DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas OxyMCs DNAts OxyTs DNAts OxyTs OxyA

Figure 2 (cont.)

Oligomer Name	ASO Number	ASO Sequence	SEQ ID NO	premRNA start NG_007398	premRNA end NG_007398	Chemical Structure
ASO-002075	ASO-002075	TATtTccaaattcaCTttTA	544	138885	138904	OxyTs OxyAs OxyTs DNAts OxyTs DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas OxyMCs OxyTs DNAts DNAts OxyTs OxyA
ASO-002028	ASO-002028	TAtTTccaaattcaCttTTA	545	138885	138904	OxyTs OxyAs DNAts OxyTs OxyTs DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas OxyMCs DNAts DNAts OxyTs OxyTs OxyA
ASO-002085	ASO-002085	TAtTTccaaattcaCtTtTA	546	138885	138904	OxyTs OxyAs DNAts OxyTs OxyTs DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas OxyMCs DNAts OxyTs DNAts OxyTs OxyA
ASO-002083	ASO-002083	TAttTCcaaattcacTtTTA	547	138885	138904	OxyTs OxyAs DNAts DNAts OxyTs OxyMCs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs OxyTs DNAts OxyTs OxyTs OxyA
ASO-000759	ASO-000759	TATttccaaattcacttTTA	548	138885	138904	OxyTs OxyAs OxyTs DNAts DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAts DNAts OxyTs OxyTs OxyA
ASO-000769	ASO-000769	TatttccaaattcactttTA	549	138885	138904	OxyTs DNAas DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAts DNAts DNAts OxyTs OxyA
ASO-000764	ASO-000764	TAtttccaaattcactttTA	550	138885	138904	OxyTs OxyAs DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAts DNAts DNAts OxyTs OxyA
17-18-19mer-11	ASO-002415	TTCCaaattcactTTTA	551	138885	138901	OxyTs OxyTs OxyMCs OxyMCs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAts OxyTs OxyTs OxyTs OxyAs
17-18-19mer-14	ASO-002451	TTCCAaattcacttTTA	552	138885	138901	OxyTs OxyTs OxyMCs OxyMCs OxyAs DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAts DNAts OxyTs OxyTs OxyAs

Figure 2 (cont.)

Oligomer Name	ASO Number	ASO Sequence	SEQ ID NO	premRNA start NG_007398	premRNA end NG_007398	Chemical Structure
17-18-19mer-17	ASO-002392	TTTccaaattcactTTTA	553	138885	138902	OxyTs OxyTs OxyTs DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAts OxyTs OxyTs OxyTs OxyAs
17-18-19mer-2	ASO-002402	TTCcaaattcactTTTA	554	138885	138901	OxyTs OxyTs OxyMCs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAts OxyTs OxyTs OxyTs OxyAs
17-18-19mer-23	ASO-002452	TTTccaaattcacTTTTA	555	138885	138902	OxyTs OxyTs OxyTs DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs OxyTs OxyTs OxyTs OxyTs OxyAs
17-18-19mer-29	ASO-002429	TTTCcaaattcacttTTA	556	138885	138902	OxyTs OxyTs OxyTs OxyMCs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAts DNAts OxyTs OxyTs OxyAs
17-18-19mer-35	ASO-002406	TTTCcaaattcactTTTA	557	138885	138902	OxyTs OxyTs OxyTs OxyMCs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAts OxyTs OxyTs OxyTs OxyAs
17-18-19mer-41	ASO-002465	TTTCCaaattcacttTTA	558	138885	138902	OxyTs OxyTs OxyTs OxyMCs OxyMCs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAts DNAts OxyTs OxyTs OxyAs
17-18-19mer-47	ASO-002443	ATTtccaaattcactTTTA	559	138885	138903	OxyAs OxyTs OxyTs DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAts OxyTs OxyTs OxyTs OxyAs
17-18-19mer-5	ASO-002438	TTCcaaattcacTTTTA	560	138885	138901	OxyTs OxyTs OxyMCs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs OxyTs OxyTs OxyTs OxyTs OxyAs
17-18-19mer-53	ASO-002420	ATTtccaaattcacTTTTA	561	138885	138903	OxyAs OxyTs OxyTs DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs OxyTs OxyTs OxyTs OxyTs OxyAs

Figure 2 (cont.)

Oligomer Name	ASO Number	ASO Sequence	SEQ ID NO	premRNA start NG_007398	premRNA end NG_007398	Chemical Structure
17-18-19mer-59	ASO-002478	ATTTccaaattcacttTTA	562	138885	138903	OxyAs OxyTs OxyTs OxyTs DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAts DNAts OxyTs OxyTs OxyAs
17-18-19mer-65	ASO-002457	ATTTccaaattcactTTTA	563	138885	138903	OxyAs OxyTs OxyTs OxyTs DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAts OxyTs OxyTs OxyTs OxyAs
17-18-19mer-71	ASO-002434	ATTTCcaaattcacttTTA	564	138885	138903	OxyAs OxyTs OxyTs OxyTs OxyMCs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAts DNAts OxyTs OxyTs OxyAs
17-18-19mer-8	ASO-002472	TTCCaaattcacttTTA	565	138885	138901	OxyTs OxyTs OxyMCs OxyMCs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAts DNAts OxyTs OxyTs OxyAs
ASO-001954-mm1	ASO-002340	TATTTccagattcactTTTA	566	138885	138904	OxyTs OxyAs OxyTs OxyTs OxyTs DNAcs DNAcs DNAas DNAgs DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAts OxyTs OxyTs OxyTs OxyAs
ASO-001954-mm2	ASO-002352	TATTTccgaattcactTTTA	567	138885	138904	OxyTs OxyAs OxyTs OxyTs OxyTs DNAcs DNAcs DNAgs DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAts OxyTs OxyTs OxyTs OxyAs
ASO-001954-mm3	ASO-002364	GATTTccaaattcactTTTA	568	138885	138904	OxyGs OxyAs OxyTs OxyTs OxyTs DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAts OxyTs OxyTs OxyTs OxyAs
ASO-001954-mm4	ASO-002376	GGTTTccaaattcactTTTA	569	138885	138904	OxyGs OxyGs OxyTs OxyTs OxyTs DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAts OxyTs OxyTs OxyTs OxyAs
ASO-001954-mm5	ASO-002293	AATTTccagattcactTTTA	570	138885	138904	OxyAs OxyAs OxyTs OxyTs OxyTs DNAcs DNAcs DNAas DNAgs DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAts OxyTs OxyTs OxyTs OxyAs

Figure 2 (cont.)

Oligomer Name	ASO Number	ASO Sequence	SEQ ID NO	premRNA start NG_007398	premRNA end NG_007398	Chemical Structure
ASO-001954-mm6	ASO-002305	TATTTccaagttcgctTTTA	571	138885	138904	OxyTs OxyAs OxyTs OxyTs OxyTs DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAgs DNAts DNAts DNAcs DNAgs DNAcs DNAts OxyTs OxyTs OxyTs OxyAs
SPC-15677-01	ASO-002266	TCCaaattcactttTA	572	138885	138900	OxyTs OxyMCs OxyMCs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAts DNAts DNAts OxyTs OxyAs
SPC-15859-01	ASO-002350	TAtTTccaaattcactTTTA	573	138885	138904	OxyTs OxyAs DNAts OxyTs OxyTs DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAts OxyTs OxyTs OxyTs OxyAs
SPC-15861-01	ASO-002374	TAtTTccaaattcacTtTTA	574	138885	138904	OxyTs OxyAs DNAts OxyTs OxyTs DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs OxyTs DNAts OxyTs OxyTs OxyAs
SPC-15862-01	ASO-002386	TATTtccaaattcaCTttTA	575	138885	138904	OxyTs OxyAs OxyTs OxyTs DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas OxyMCs OxyTs DNAts DNAts OxyTs OxyAs
SPC-15863-01	ASO-002227	TATtTccaaattcactTTTA	576	138885	138904	OxyTs OxyAs OxyTs DNAts OxyTs DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAts OxyTs OxyTs OxyTs OxyAs
SPC-15865-01	ASO-002245	TAttTCcaaattcactTTTA	577	138885	138904	OxyTs OxyAs DNAts DNAts OxyTs OxyMCs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAts OxyTs OxyTs OxyTs OxyAs
SPC-15867-01	ASO-002261	TATtTccaaattcacTTtTA	578	138885	138904	OxyTs OxyAs OxyTs DNAts OxyTs DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs OxyTs OxyTs DNAts OxyTs OxyAs
SPC-15869-01	ASO-002276	TATttCcaaattcactTTTA	579	138885	138904	OxyTs OxyAs OxyTs DNAts DNAts OxyMCs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAts OxyTs OxyTs OxyTs OxyAs

Figure 2 (cont.)

Oligomer Name	ASO Number	ASO Sequence	SEQ ID NO	premRNA start NG_007398	premRNA end NG_007398	Chemical Structure
SPC-15871-01	ASO-002228	TATTtccaaattcaCtTtTA	580	138885	138904	OxyTs OxyAs OxyTs OxyTs DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas OxyMCs DNAts OxyTs DNAts OxyTs OxyAs
SPC-15882-01	ASO-002255	TATTtccaaattcactTTTA	581	138885	138904	OxyTs OxyAs OxyTs OxyTs DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAts OxyTs OxyTs OxyTs OxyAs
SPC-15886-01	ASO-002285	TATTtccaaattcacTTtTA	582	138885	138904	OxyTs OxyAs OxyTs OxyTs DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs OxyTs OxyTs DNAts OxyTs OxyAs
SPC-15887-01	ASO-002230	TATTtccaaattcacTtTTA	583	138885	138904	OxyTs OxyAs OxyTs OxyTs DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs OxyTs DNAts OxyTs OxyTs OxyAs
SPC-15890-01	ASO-002256	TATTtccaaattcAcTttTA	584	138885	138904	OxyTs OxyAs OxyTs OxyTs DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs OxyAs DNAcs OxyTs DNAts DNAts OxyTs OxyAs
SPC-15893-01	ASO-002279	TATTtccaaattcActTtTA	585	138885	138904	OxyTs OxyAs OxyTs OxyTs DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs OxyAs DNAcs DNAts OxyTs DNAts OxyTs OxyAs
ASO-002072	ASO-002072	TTAttTccaaattcaCTtTT	586	138886	138905	OxyTs OxyTs OxyAs DNAts DNAts OxyTs DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas OxyMCs OxyTs DNAts OxyTs OxyT
ASO-000755	ASO-000755	TTATTtccaaattcaCTTTT	587	138886	138905	OxyTs OxyTs OxyAs OxyTs OxyTs DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas OxyMCs OxyTs OxyTs OxyTs OxyT
ASO-002071	ASO-002071	TTaTtTccaaattcacTTTT	588	138886	138905	OxyTs OxyTs DNAas OxyTs DNAts OxyTs DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs OxyTs OxyTs OxyTs OxyT

Figure 2 (cont.)

Oligomer Name	ASO Number	ASO Sequence	SEQ ID NO	premRNA start NG_007398	premRNA end NG_007398	Chemical Structure
ASO-000760	ASO-000760	TTAtttccaaattcactTTT	589	138886	138905	OxyTs OxyTs OxyAs DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAts OxyTs OxyTs OxyT
ASO-001920	ASO-001920	TTATttccaaattcaCTTTT	590	138886	138905	OxyTs OxyTs OxyAs OxyTs DNAts DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas OxyMCs OxyTs OxyTs OxyTs OxyT
ASO-002080	ASO-002080	TTatTTccaaattcacTTTT	591	138886	138905	OxyTs OxyTs DNAas DNAts OxyTs OxyTs DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs OxyTs OxyTs OxyTs OxyT
ASO-001927	ASO-001927	TTATTtccaaattcacTTTT	592	138886	138905	OxyTs OxyTs OxyAs OxyTs OxyTs DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs OxyTs OxyTs OxyTs OxyT
ASO-001941	ASO-001941	TTaTTtccaaattcaCTtTT	593	138886	138905	OxyTs OxyTs DNAas OxyTs OxyTs DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas OxyMCs OxyTs DNAts OxyTs OxyT
ASO-002045	ASO-002045	TTaTttCcaaattcacTTTT	594	138886	138905	OxyTs OxyTs DNAas OxyTs DNAts DNAts OxyMCs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs OxyTs OxyTs OxyTs OxyT
ASO-001934	ASO-001934	TtATTtccaaattcaCTtTT	595	138886	138905	OxyTs DNAts OxyAs OxyTs OxyTs DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas OxyMCs OxyTs DNAts OxyTs OxyT
ASO-002074	ASO-002074	TTatTTccaaattcaCTtTT	596	138886	138905	OxyTs OxyTs DNAas DNAts OxyTs OxyTs DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas OxyMCs OxyTs DNAts OxyTs OxyT
ASO-002093	ASO-002093	TTAtTtccaaattcACttTT	597	138886	138905	OxyTs OxyTs OxyAs DNAts OxyTs DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs OxyAs OxyMCs DNAts DNAts OxyTs OxyT

Figure 2 (cont.)

Oligomer Name	ASO Number	ASO Sequence	SEQ ID NO	premRNA start NG_007398	premRNA end NG_007398	Chemical Structure
ASO-002054	ASO-002054	TTaTTtccaaattcaCtTTT	598	138886	138905	OxyTs OxyTs DNAas OxyTs OxyTs DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas OxyMCs DNAts OxyTs OxyTs OxyT
ASO-002091	ASO-002091	TTaTtTccaaattcaCtTTT	599	138886	138905	OxyTs OxyTs DNAas OxyTs DNAts OxyTs DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas OxyMCs DNAts OxyTs OxyTs OxyT
ASO-002064	ASO-002064	TTaTtTccaaattcaCTtTT	600	138886	138905	OxyTs OxyTs DNAas OxyTs DNAts OxyTs DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas OxyMCs OxyTs DNAts OxyTs OxyT
ASO-002066	ASO-002066	TTATttccaaattCacTtTT	601	138886	138905	OxyTs OxyTs OxyAs OxyTs DNAts DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts OxyMCs DNAas DNAcs OxyTs DNAts OxyTs OxyT
ASO-002044	ASO-002044	TTAtTtccaaattcaCtTTT	602	138886	138905	OxyTs OxyTs OxyAs DNAts OxyTs DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas OxyMCs DNAts OxyTs OxyTs OxyT
ASO-002047	ASO-002047	TTATttccaaattCaCttTT	603	138886	138905	OxyTs OxyTs OxyAs OxyTs DNAts DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts OxyMCs DNAas OxyMCs DNAts DNAts OxyTs OxyT
ASO-002046	ASO-002046	TTatTtCcaaattcacTTTT	604	138886	138905	OxyTs OxyTs DNAas DNAts OxyTs DNAts OxyMCs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs OxyTs OxyTs OxyTs OxyT
ASO-000765	ASO-000765	TTatttccaaattcacttTT	605	138886	138905	OxyTs OxyTs DNAas DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAts DNAts OxyTs OxyT
ASO-000770	ASO-000770	TtatttccaaattcacttTT	606	138886	138905	OxyTs DNAts DNAas DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAts DNAts OxyTs OxyT

Figure 2 (cont.)

Oligomer Name	ASO Number	ASO Sequence	SEQ ID NO	premRNA start NG_007398	premRNA end NG_007398	Chemical Structure
17-18-19mer-12	ASO-002427	TTTCcaaattcacTTTT	607	138886	138902	OxyTs OxyTs OxyTs OxyMCs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs OxyTs OxyTs OxyTs OxyTs
17-18-19mer-15	ASO-002462	TTTCCaaattcactTTT	608	138886	138902	OxyTs OxyTs OxyTs OxyMCs OxyMCs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAts OxyTs OxyTs OxyTs
17-18-19mer-18	ASO-002404	ATTtccaaattcacTTTT	609	138886	138903	OxyAs OxyTs OxyTs DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs OxyTs OxyTs OxyTs OxyTs
17-18-19mer-24	ASO-002463	ATTtccaaattcaCTTTT	610	138886	138903	OxyAs OxyTs OxyTs DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas OxyMCs OxyTs OxyTs OxyTs OxyTs
17-18-19mer-3	ASO-002414	TTTccaaattcacTTTT	611	138886	138902	OxyTs OxyTs OxyTs DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs OxyTs OxyTs OxyTs OxyTs
17-18-19mer-30	ASO-002441	ATTTccaaattcactTTT	612	138886	138903	OxyAs OxyTs OxyTs OxyTs DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAts OxyTs OxyTs OxyTs
17-18-19mer-36	ASO-002418	ATTTccaaattcacTTTT	613	138886	138903	OxyAs OxyTs OxyTs OxyTs DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs OxyTs OxyTs OxyTs OxyTs
17-18-19mer-42	ASO-002476	ATTTCcaaattcactTTT	614	138886	138903	OxyAs OxyTs OxyTs OxyTs OxyMCs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAts OxyTs OxyTs OxyTs
17-18-19mer-48	ASO-002455	TATttccaaattcacTTTT	615	138886	138904	OxyTs OxyAs OxyTs DNAts DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs OxyTs OxyTs OxyTs OxyTs

Figure 2 (cont.)

Oligomer Name	ASO Number	ASO Sequence	SEQ ID NO	premRNA start NG_007398	premRNA end NG_007398	Chemical Structure
17-18-19mer-54	ASO-002432	TATttccaaattcaCTTTT	616	138886	138904	OxyTs OxyAs OxyTs DNAts DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas OxyMCs OxyTs OxyTs OxyTs OxyTs
17-18-19mer-6	ASO-002450	TTTccaaattcaCTTTT	617	138886	138902	OxyTs OxyTs OxyTs DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas OxyMCs OxyTs OxyTs OxyTs OxyTs
17-18-19mer-60	ASO-002397	TATTtccaaattcactTTT	618	138886	138904	OxyTs OxyAs OxyTs OxyTs DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAts OxyTs OxyTs OxyTs
17-18-19mer-66	ASO-002468	TATTtccaaattcacTTTT	619	138886	138904	OxyTs OxyAs OxyTs OxyTs DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs OxyTs OxyTs OxyTs OxyTs
17-18-19mer-72	ASO-002446	TATTTccaaattcactTTT	620	138886	138904	OxyTs OxyAs OxyTs OxyTs OxyTs DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAts OxyTs OxyTs OxyTs
17-18-19mer-9	ASO-002391	TTTCcaaattcactTTT	621	138886	138902	OxyTs OxyTs OxyTs OxyMCs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAts OxyTs OxyTs OxyTs
ASO-001941-mm1	ASO-002317	**A**TaTTtccaaattcaCTtTT	622	138886	138905	OxyAs OxyTs DNAas OxyTs OxyTs DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas OxyMCs OxyTs DNAts OxyTs OxyTs
ASO-001941-mm2	ASO-002329	TTaTTtccaaattcaCTtT**A**	623	138886	138905	OxyTs OxyTs DNAas OxyTs OxyTs DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas OxyMCs OxyTs DNAts OxyTs OxyAs
ASO-001941-mm3	ASO-002341	TTaTTtccaaattcaCTtT**G**	624	138886	138905	OxyTs OxyTs DNAas OxyTs OxyTs DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas OxyMCs OxyTs DNAts OxyTs OxyGs

Figure 2 (cont.)

Oligomer Name	ASO Number	ASO Sequence	SEQ ID NO	premRNA start NG_007398	premRNA end NG_007398	Chemical Structure
ASO-001941-mm4	ASO-002353	ATaTTtccagattcaCTtTT	625	138886	138905	OxyAs OxyTs DNAas OxyTs OxyTs DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAgs DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas OxyMCs OxyTs DNAts OxyTs OxyTs
ASO-001941-mm5	ASO-002365	TTaTTtccaagttcaCTtTC	626	138886	138905	OxyTs OxyTs DNAas OxyTs OxyTs DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAgs DNAts DNAts DNAcs DNAas OxyMCs OxyTs DNAts OxyTs OxyMCs
ASO-001941-mm6	ASO-002377	TTaTTtccagattcgCTtTT	627	138886	138905	OxyTs OxyTs DNAas OxyTs OxyTs DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAgs DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAgs OxyMCs OxyTs DNAts OxyTs OxyTs
SPC-15676-01	ASO-002258	TTCcaaattcactTTT	628	138886	138901	OxyTs OxyTs OxyMCs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAts OxyTs OxyTs OxyTs
SPC-15866-01	ASO-002253	TTAtTtccaaattcaCTtTT	629	138886	138905	OxyTs OxyTs OxyAs DNAts OxyTs DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas OxyMCs OxyTs DNAts OxyTs OxyTs
SPC-15870-01	ASO-002283	TTAttTccaaattcacTTTT	630	138886	138905	OxyTs OxyTs OxyAs DNAts DNAts OxyTs DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs OxyTs OxyTs OxyTs OxyTs
SPC-15875-01	ASO-002262	TTATttccaaattcacTTTT	631	138886	138905	OxyTs OxyTs OxyAs OxyTs DNAts DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs OxyTs OxyTs OxyTs OxyTs
SPC-15876-01	ASO-002270	TTATttccaaattcaCtTTT	632	138886	138905	OxyTs OxyTs OxyAs OxyTs DNAts DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas OxyMCs DNAts OxyTs OxyTs OxyTs
SPC-15877-01	ASO-002277	TTATttccaaattcACttTT	633	138886	138905	OxyTs OxyTs OxyAs OxyTs DNAts DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs OxyAs OxyMCs DNAts DNAts OxyTs OxyTs

Figure 2 (cont.)

Oligomer Name	ASO Number	ASO Sequence	SEQ ID NO	premRNA start NG_007398	premRNA end NG_007398	Chemical Structure
SPC-15881-01	ASO-002247	TTaTTtccaaattcacTTTT	634	138886	138905	OxyTs OxyTs DNAas OxyTs OxyTs DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs OxyTs OxyTs OxyTs OxyTs
SPC-15884-01	ASO-002271	TTAtTtccaaattcacTTTT	635	138886	138905	OxyTs OxyTs OxyAs DNAts OxyTs DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs OxyTs OxyTs OxyTs OxyTs
SPC-15885-01	ASO-002278	TTaTTtccaaattcACttTT	636	138886	138905	OxyTs OxyTs DNAas OxyTs OxyTs DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs OxyAs OxyMCs DNAts DNAts OxyTs OxyTs
SPC-15889-01	ASO-002248	TTaTTtccaaattcActTTT	637	138886	138905	OxyTs OxyTs DNAas OxyTs OxyTs DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs OxyAs DNAcs DNAts OxyTs OxyTs OxyTs
SPC-15891-01	ASO-002264	TTAtTtccaaattcActTTT	638	138886	138905	OxyTs OxyTs OxyAs DNAts OxyTs DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs OxyAs DNAcs DNAts OxyTs OxyTs OxyTs
SPC-15892-01	ASO-002272	TTaTTtccaaattcAcTtTT	639	138886	138905	OxyTs OxyTs DNAas OxyTs OxyTs DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs OxyAs DNAcs OxyTs DNAts OxyTs OxyTs
SPC-15894-01	ASO-002286	TTAtTtccaaattcAcTtTT	640	138886	138905	OxyTs OxyTs OxyAs DNAts OxyTs DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs OxyAs DNAcs OxyTs DNAts OxyTs OxyTs
SPC-15895-01	ASO-002231	TTATttccaaattcActTTT	641	138886	138905	OxyTs OxyTs OxyAs OxyTs DNAts DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs OxyAs DNAcs DNAts OxyTs OxyTs OxyTs
SPC-15896-01	ASO-002240	TTATttccaaattcAcTtTT	642	138886	138905	OxyTs OxyTs OxyAs OxyTs DNAts DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs OxyAs DNAcs OxyTs DNAts OxyTs OxyTs

Figure 2 (cont.)

Oligomer Name	ASO Number	ASO Sequence	SEQ ID NO	premRNA start NG_007398	premRNA end NG_007398	Chemical Structure
ASO-002020	ASO-002020	AcTTTatttccaaattcactTTtaC	643	138884	138908	OxyAs DNAcs OxyTs OxyTs OxyTs DNAas DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAts OxyTs OxyTs DNAts DNAas OxyMC
ASO-000756	ASO-000756	TTTATttccaaattcACTTT	644	138887	138906	OxyTs OxyTs OxyTs OxyAs OxyTs DNAts DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs OxyAs OxyMCs OxyTs OxyTs OxyT
ASO-001967	ASO-001967	TTtATttccaaattcACtTT	645	138887	138906	OxyTs OxyTs DNAts OxyAs OxyTs DNAts DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs OxyAs OxyMCs DNAts OxyTs OxyT
ASO-001955	ASO-001955	TTTATttccaaattcaCTTT	646	138887	138906	OxyTs OxyTs OxyTs OxyAs OxyTs DNAts DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas OxyMCs OxyTs OxyTs OxyT
ASO-001948	ASO-001948	TTTAtttccaaattcACTTT	647	138887	138906	OxyTs OxyTs OxyTs OxyAs DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs OxyAs OxyMCs OxyTs OxyTs OxyT
ASO-002086	ASO-002086	AcTTtatttccaaattcactTTTaC	648	138884	138908	OxyAs DNAcs OxyTs OxyTs DNAts DNAas DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAts OxyTs OxyTs OxyTs DNAas OxyMC
ASO-002029	ASO-002029	ACtTtatttccaaattcacttTTaC	649	138884	138908	OxyAs OxyMCs DNAts OxyTs DNAts DNAas DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAts DNAts OxyTs OxyTs DNAas OxyMC
ASO-001961	ASO-001961	TtTATttccaaattcACtTT	650	138887	138906	OxyTs DNAts OxyTs OxyAs OxyTs DNAts DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs OxyAs OxyMCs DNAts OxyTs OxyT

Figure 2 (cont.)

Oligomer Name	ASO Number	ASO Sequence	SEQ ID NO	premRNA start NG_007398	premRNA end NG_007398	Chemical Structure
ASO-002095	ASO-002095	ACTttatttccaaattcactTtTaC	651	138884	138908	OxyAs OxyMCs OxyTs DNAts DNAts DNAas DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAts OxyTs DNAts OxyTs DNAas OxyMC
ASO-002059	ASO-002059	ACTttatttccaaattcacttTTAC	652	138884	138908	OxyAs OxyMCs OxyTs DNAts DNAts DNAas DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAts DNAts OxyTs OxyTs OxyAs OxyMC
ASO-002077	ASO-002077	ActttatttccaaattcactTTTAC	653	138884	138908	OxyAs DNAcs DNAts DNAts DNAts DNAas DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAts OxyTs OxyTs OxyTs OxyAs OxyMC
ASO-002021	ASO-002021	AcTTtatttccaaattcacttTTAC	654	138884	138908	OxyAs DNAcs OxyTs OxyTs DNAts DNAas DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAts DNAts DNAts OxyTs OxyAs OxyMC
ASO-000761	ASO-000761	TTTatttccaaattcacTTT	655	138887	138906	OxyTs OxyTs OxyTs DNAas DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs OxyTs OxyTs OxyT
ASO-002068	ASO-002068	ACtTtatttccaaattcactTtTAC	656	138884	138908	OxyAs OxyMCs DNAts OxyTs DNAts DNAas DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAts OxyTs DNAts OxyTs OxyAs OxyMC
ASO-000766	ASO-000766	TTtatttccaaattcactTT	657	138887	138906	OxyTs OxyTs DNAts DNAas DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAts OxyTs OxyT

Figure 2 (cont.)

Oligomer Name	ASO Number	ASO Sequence	SEQ ID NO	premRNA start NG_007398	premRNA end NG_007398	Chemical Structure
ASO-000771	ASO-000771	TttatttccaaattcactTT	658	138887	138906	OxyTs DNAts DNAts DNAas DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAts OxyTs OxyT
17-18-19mer-19	ASO-002416	TATttccaaattcaCTTT	659	138887	138904	OxyTs OxyAs OxyTs DNAts DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas OxyMCs OxyTs OxyTs OxyTs
17-18-19mer-25	ASO-002474	TATttccaaattcACTTT	660	138887	138904	OxyTs OxyAs OxyTs DNAts DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs OxyAs OxyMCs OxyTs OxyTs OxyTs
17-18-19mer-31	ASO-002453	TATTtccaaattcacTTT	661	138887	138904	OxyTs OxyAs OxyTs OxyTs DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs OxyTs OxyTs OxyTs
17-18-19mer-37	ASO-002430	TATTtccaaattcaCTTT	662	138887	138904	OxyTs OxyAs OxyTs OxyTs DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas OxyMCs OxyTs OxyTs OxyTs
17-18-19mer-43	ASO-002395	TATTTccaaattcacTTT	663	138887	138904	OxyTs OxyAs OxyTs OxyTs OxyTs DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs OxyTs OxyTs OxyTs
17-18-19mer-49	ASO-002466	TTAtttccaaattcaCTTT	664	138887	138905	OxyTs OxyTs OxyAs DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas OxyMCs OxyTs OxyTs OxyTs
17-18-19mer-55	ASO-002444	TTAtttccaaattcACTTT	665	138887	138905	OxyTs OxyTs OxyAs DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs OxyAs OxyMCs OxyTs OxyTs OxyTs
17-18-19mer-61	ASO-002409	TTATttccaaattcacTTT	666	138887	138905	OxyTs OxyTs OxyAs OxyTs DNAts DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs OxyTs OxyTs OxyTs

Figure 2 (cont.)

Oligomer Name	ASO Number	ASO Sequence	SEQ ID NO	premRNA start NG_007398	premRNA end NG_007398	Chemical Structure
17-18-19mer-67	ASO-002479	TTATttccaaattcaCTTT	667	138887	138905	OxyTs OxyTs OxyAs OxyTs DNAts DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas OxyMCs OxyTs OxyTs OxyTs
17-18-19mer-73	ASO-002458	TTATTtccaaattcacTTT	668	138887	138905	OxyTs OxyTs OxyAs OxyTs OxyTs DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs OxyTs OxyTs OxyTs
ASO-001967-mm1	ASO-002294	ATtATttccaaattcACtTT	669	138887	138906	OxyAs OxyTs DNAts OxyAs OxyTs DNAts DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs OxyAs OxyMCs DNAts OxyTs OxyTs
ASO-001967-mm2	ASO-002306	TTtATttccaagttcACtTT	670	138887	138906	OxyTs OxyTs DNAts OxyAs OxyTs DNAts DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAgs DNAts DNAts DNAcs OxyAs OxyMCs DNAts OxyTs OxyTs
ASO-001967-mm3	ASO-002318	GTtATttccaaattcACtTT	671	138887	138906	OxyGs OxyTs DNAts OxyAs OxyTs DNAts DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs OxyAs OxyMCs DNAts OxyTs OxyTs
ASO-001967-mm4	ASO-002330	ATtATttccagattcACtTT	672	138887	138906	OxyAs OxyTs DNAts OxyAs OxyTs DNAts DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAgs DNAas DNAts DNAts DNAcs OxyAs OxyMCs DNAts OxyTs OxyTs
ASO-001967-mm5	ASO-002342	TTtATttccaggttcACtTT	673	138887	138906	OxyTs OxyTs DNAts OxyAs OxyTs DNAts DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAgs DNAgs DNAts DNAts DNAcs OxyAs OxyMCs DNAts OxyTs OxyTs
ASO-001967-mm6	ASO-002354	CTtATttccaagttcACtTT	674	138887	138906	OxyMCs OxyTs DNAts OxyAs OxyTs DNAts DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAgs DNAts DNAts DNAcs OxyAs OxyMCs DNAts OxyTs OxyTs
SPC-15675-01	ASO-002250	TTTCcaaattcacTTT	675	138887	138902	OxyTs OxyTs OxyTs OxyMCs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs OxyTs OxyTs OxyTs

Figure 2 (cont.)

Oligomer Name	ASO Number	ASO Sequence	SEQ ID NO	premRNA start NG_007398	premRNA end NG_007398	Chemical Structure
ASO-002006	ASO-002006	CTtTAtttccaaattcACTT	676	138888	138907	OxyMCs OxyTs DNAts OxyTs OxyAs DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs OxyAs OxyMCs OxyTs OxyT
ASO-000757	ASO-000757	CTTTAtttccaaattCACTT	677	138888	138907	OxyMCs OxyTs OxyTs OxyTs OxyAs DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts OxyMCs OxyAs OxyMCs OxyTs OxyT
ASO-002017	ASO-002017	CTtTAtttccaaattcaCTT	678	138888	138907	OxyMCs OxyTs DNAts OxyTs OxyAs DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas OxyMCs OxyTs OxyT
ASO-001928	ASO-001928	CTTTAtttccaaattcACTT	679	138888	138907	OxyMCs OxyTs OxyTs OxyTs OxyAs DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs OxyAs OxyMCs OxyTs OxyT
ASO-001968	ASO-001968	ACTTTatttccaaattCACTT	680	138888	138908	OxyAs OxyMCs OxyTs OxyTs OxyTs DNAas DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts OxyMCs OxyAs OxyMCs OxyTs OxyT
ASO-001921	ASO-001921	CTTTatttccaaattCACTT	681	138888	138907	OxyMCs OxyTs OxyTs OxyTs DNAas DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts OxyMCs OxyAs OxyMCs OxyTs OxyT
ASO-001989	ASO-001989	CTTTatttccaaattcACTT	682	138888	138907	OxyMCs OxyTs OxyTs OxyTs DNAas DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs OxyAs OxyMCs OxyTs OxyT
ASO-001942	ASO-001942	CTtTAtttccaaattCAcTT	683	138888	138907	OxyMCs OxyTs DNAts OxyTs OxyAs DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts OxyMCs OxyAs DNAcs OxyTs OxyT
ASO-000128	ASO-000128	TTTccaaattcaCTT	684	138888	138902	OxyTs OxyTs OxyTs DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas OxyMCs OxyTs OxyT

Figure 2 (cont.)

Oligomer Name	ASO Number	ASO Sequence	SEQ ID NO	premRNA start NG_007398	premRNA end NG_007398	Chemical Structure
ASO-001935	ASO-001935	CtTTAtttccaaattCAcTT	685	138888	138907	OxyMCs DNAts OxyTs OxyTs OxyAs DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts OxyMCs OxyAs DNAcs OxyTs OxyT
ASO-000013	ASO-000013	ATTtccaaattcaCTT	686	138888	138903	OxyAs OxyTs OxyTs DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas OxyMCs OxyTs OxyT
ASO-002002	ASO-002002	CTTtAtttccaaattcACTT	687	138888	138907	OxyMCs OxyTs OxyTs DNAts OxyAs DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs OxyAs OxyMCs OxyTs OxyT
ASO-000762	ASO-000762	CTTtatttccaaattcaCTT	688	138888	138907	OxyMCs OxyTs OxyTs DNAts DNAas DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas OxyMCs OxyTs OxyT
ASO-002010	ASO-002010	CTTtatttccaaatTcaCTT	689	138888	138907	OxyMCs OxyTs OxyTs DNAts DNAas DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts OxyTs DNAcs DNAas OxyMCs OxyTs OxyT
ASO-002005	ASO-002005	CTtTatttccaaattcaCTT	690	138888	138907	OxyMCs OxyTs DNAts OxyTs DNAas DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas OxyMCs OxyTs OxyT
ASO-001998	ASO-001998	CTttAtttccaaattcACTT	691	138888	138907	OxyMCs OxyTs DNAts DNAts OxyAs DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs OxyAs OxyMCs OxyTs OxyT
ASO-002001	ASO-002001	CTTTatttccaaattcaCTT	692	138888	138907	OxyMCs OxyTs OxyTs OxyTs DNAas DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas OxyMCs OxyTs OxyT
ASO-001994	ASO-001994	CTtTatttccaaattcACTT	693	138888	138907	OxyMCs OxyTs DNAts OxyTs DNAas DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs OxyAs OxyMCs OxyTs OxyT

Figure 2 (cont.)

Oligomer Name	ASO Number	ASO Sequence	SEQ ID NO	premRNA start NG_007398	premRNA end NG_007398	Chemical Structure
ASO-002013	ASO-002013	CTTtAtttccaaattcaCTT	694	138888	138907	OxyMCs OxyTs OxyTs DNAts OxyAs DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas OxyMCs OxyTs OxyT
ASO-002009	ASO-002009	CTttAtttccaaattcaCTT	695	138888	138907	OxyMCs OxyTs DNAts DNAts OxyAs DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas OxyMCs OxyTs OxyT
ASO-000767	ASO-000767	CTttatttccaaattcacTT	696	138888	138907	OxyMCs OxyTs DNAts DNAts DNAas DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs OxyTs OxyT
ASO-000772	ASO-000772	Ctttatttccaaattcac TT	697	138888	138907	OxyMCs DNAts DNAts DNAts DNAas DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs OxyTs OxyT
BMT-214296	ASO-214296	CTTTActtccaaattCACTT	698	138888	138907	OxyMCs OxyTs OxyTs OxyTs OxyAs DNAcs DNAts DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts OxyMCs OxyAs OxyMCs OxyTs OxtT
ASO-000013-mm1	ASO-002366	GTTtccaaattcaCTT	699	138888	138903	OxyGs OxyTs OxyTs DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas OxyMCs OxyTs OxyTs
ASO-000013-mm2	ASO-002378	ATTtccaagttcaCTT	700	138888	138903	OxyAs OxyTs OxyTs DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAgs DNAts DNAts DNAcs DNAas OxyMCs OxyTs OxyTs
ASO-000013-mm3	ASO-002295	ATTtccgaattcaCTT	701	138888	138903	OxyAs OxyTs OxyTs DNAts DNAcs DNAcs DNAgs DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas OxyMCs OxyTs OxyTs
ASO-000013-mm4	ASO-002307	GTTtccagattcaCTT	702	138888	138903	OxyGs OxyTs OxyTs DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAgs DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas OxyMCs OxyTs OxyTs

Figure 2 (cont.)

Oligomer Name	ASO Number	ASO Sequence	SEQ ID NO	premRNA start NG_007398	premRNA end NG_007398	Chemical Structure
ASO-000013-mm5	ASO-002319	GTTtccaaattcaCTA	703	138888	138903	OxyGs OxyTs OxyTs DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas OxyMCs OxyTs OxyAs
ASO-000013-mm6	ASO-002331	ATTtccagattcaCTC	704	138888	138903	OxyAs OxyTs OxyTs DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAgs DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas OxyMCs OxyTs OxyMCs
ASO-000898	ASO-000898	ATTtccaaattcaCTT	705	138888	138903	OxyA OxyT OxyT DNAt DNAc DNAc DNAa DNAa DNAa DNAt DNAt DNAc DNAa OxyMC OxyT OxyT
ASO-001942-mm1	ASO-002363	CTtTAtttccagattCAcTT	706	138888	138907	OxyMCs OxyTs DNAts OxyTs OxyAs DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAgs DNAas DNAts DNAts OxyMCs OxyAs DNAcs OxyTs OxyTs
ASO-001942-mm2	ASO-002375	CTtTAtttccaaattCAcTG	707	138888	138907	OxyMCs OxyTs DNAts OxyTs OxyAs DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts OxyMCs OxyAs DNAcs OxyTs OxyGs
ASO-001942-mm3	ASO-002292	CTtTAtttccaaattCGcTT	708	138888	138907	OxyMCs OxyTs DNAts OxyTs OxyAs DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts OxyMCs OxyGs DNAcs OxyTs OxyTs
ASO-001942-mm4	ASO-002304	CTtTAtttccagattCAcTA	709	138888	138907	OxyMCs OxyTs DNAts OxyTs OxyAs DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAgs DNAas DNAts DNAts OxyMCs OxyAs DNAcs OxyTs OxyAs
ASO-001942-mm5	ASO-002316	CTtTAtttccaggttCAcTT	710	138888	138907	OxyMCs OxyTs DNAts OxyTs OxyAs DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAgs DNAgs DNAts DNAts OxyMCs OxyAs DNAcs OxyTs OxyTs
ASO-001942-mm6	ASO-002328	CTtTAtttccgagttCAcTT	711	138888	138907	OxyMCs OxyTs DNAts OxyTs OxyAs DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAcs DNAgs DNAas DNAgs DNAts DNAts OxyMCs OxyAs DNAcs OxyTs OxyTs

Figure 2 (cont.)

Oligomer Name	ASO Number	ASO Sequence	SEQ ID NO	premRNA start NG_007398	premRNA end NG_007398	Chemical Structure
SPC-15674-01	ASO-002242	ATTtccaaattcACTT	712	138888	138903	OxyAs OxyTs OxyTs DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs OxyAs OxyMCs OxyTs OxyTs
ASO-002004	ASO-002004	CTTTatttccaaatTcaCT	713	138889	138907	OxyMCs OxyTs OxyTs OxyTs DNAas DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts OxyTs DNAcs DNAas OxyMCs OxyT
ASO-002012	ASO-002012	CTTtatttccaaatTcACT	714	138889	138907	OxyMCs OxyTs OxyTs DNAts DNAas DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts OxyTs DNAcs OxyAs OxyMCs OxyT
ASO-001962	ASO-001962	ACTTTatttccaaattCACT	715	138889	138908	OxyAs OxyMCs OxyTs OxyTs OxyTs DNAas DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts OxyMCs OxyAs OxyMCs OxyT
ASO-001956	ASO-001956	ACTTtatttccaaatTCACT	716	138889	138908	OxyAs OxyMCs OxyTs OxyTs DNAts DNAas DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts OxyTs OxyMCs OxyAs OxyMCs OxyT
ASO-001949	ASO-001949	ACTTTatttccaaatTCACT	717	138889	138908	OxyAs OxyMCs OxyTs OxyTs OxyTs DNAas DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts OxyTs OxyMCs OxyAs OxyMCs OxyT
ASO-001987	ASO-001987	CTTTAtttccaaatTcACT	718	138889	138907	OxyMCs OxyTs OxyTs OxyTs OxyAs DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts OxyTs DNAcs OxyAs OxyMCs OxyT
ASO-001991	ASO-001991	CTTTatttccaaatTCACT	719	138889	138907	OxyMCs OxyTs OxyTs OxyTs DNAas DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts OxyTs OxyMCs OxyAs OxyMCs OxyT
ASO-001995	ASO-001995	CTTtatttccaaatTCACT	720	138889	138907	OxyMCs OxyTs OxyTs DNAts DNAas DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts OxyTs OxyMCs OxyAs OxyMCs OxyT

Figure 2 (cont.)

Oligomer Name	ASO Number	ASO Sequence	SEQ ID NO	premRNA start NG_007398	premRNA end NG_007398	Chemical Structure
ASO-001992	ASO-001992	CTTTAtttccaaatTcaCT	721	138889	138907	OxyMCs OxyTs OxyTs OxyTs OxyAs DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts OxyTs DNAcs DNAas OxyMCs OxyT
ASO-002000	ASO-002000	CTTTatttccaaatTcACT	722	138889	138907	OxyMCs OxyTs OxyTs OxyTs DNAas DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts OxyTs DNAcs OxyAs OxyMCs OxyT
ASO-001996	ASO-001996	CTTTatttccaaatTCaCT	723	138889	138907	OxyMCs OxyTs OxyTs OxyTs DNAas DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts OxyTs OxyMCs DNAas OxyMCs OxyT
ASO-002008	ASO-002008	CTTtatttccaaatTCaCT	724	138889	138907	OxyMCs OxyTs OxyTs DNAts DNAas DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts OxyTs OxyMCs DNAas OxyMCs OxyT
ASO-002015	ASO-002015	CTTTAtttccaaatTCaCT	725	138889	138907	OxyMCs OxyTs OxyTs OxyTs OxyAs DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts OxyTs OxyMCs DNAas OxyMCs OxyT
ASO-002016	ASO-002016	CTTtatttccaaatTcaCT	726	138889	138907	OxyMCs OxyTs OxyTs DNAts DNAas DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts OxyTs DNAcs DNAas OxyMCs OxyT
ASO-001986	ASO-001986	CTTTAtttccaaatTCACT	727	138889	138907	OxyMCs OxyTs OxyTs OxyTs OxyAs DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts OxyTs OxyMCs OxyAs OxyMCs OxyT
17-18-19mer-50	ASO-002477	CTTtatttccaaattCACT	728	138889	138907	OxyMCs OxyTs OxyTs DNAts DNAas DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts OxyMCs OxyAs OxyMCs OxyTs
17-18-19mer-62	ASO-002421	CTTTatttccaaattcACT	729	138889	138907	OxyMCs OxyTs OxyTs OxyTs DNAas DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs OxyAs OxyMCs OxyTs

Figure 2 (cont.)

Oligomer Name	ASO Number	ASO Sequence	SEQ ID NO	premRNA start NG_007398	premRNA end NG_007398	Chemical Structure
17-18-19mer-68	ASO-002398	CTTTatttccaaattCACT	730	138889	138907	OxyMCs OxyTs OxyTs OxyTs DNAas DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts OxyMCs OxyAs OxyMCs OxyTs
17-18-19mer-74	ASO-002469	CTTTAtttccaaattcACT	731	138889	138907	OxyMCs OxyTs OxyTs OxyTs OxyAs DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs OxyAs OxyMCs OxyTs
ASO-001995-mm1	ASO-002343	CTTtatttcca*g*atTCACT	732	138889	138907	OxyMCs OxyTs OxyTs DNAts DNAas DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAgs DNAas DNAts OxyTs OxyMCs OxyAs OxyMCs OxyTs
ASO-001995-mm2	ASO-002355	CTTt*g*tttccaaatTCACT	733	138889	138907	OxyMCs OxyTs OxyTs DNAts DNAgs DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts OxyTs OxyMCs OxyAs OxyMCs OxyTs
ASO-001995-mm3	ASO-002367	CTTtatttccaaatTCAC*G*	734	138889	138907	OxyMCs OxyTs OxyTs DNAts DNAas DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts OxyTs OxyMCs OxyAs OxyMCs OxyGs
ASO-001995-mm4	ASO-002379	CTTt*g*tttcca*g*atTCACT	735	138889	138907	OxyMCs OxyTs OxyTs DNAts DNAgs DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAgs DNAas DNAts OxyTs OxyMCs OxyAs OxyMCs OxyTs
ASO-001995-mm5	ASO-002296	CTTt*g*tttccaa*g*tTCACT	736	138889	138907	OxyMCs OxyTs OxyTs DNAts DNAgs DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAgs DNAts OxyTs OxyMCs OxyAs OxyMCs OxyTs
ASO-001995-mm6	ASO-002308	CTTtatttc*g*a*g*tTCACT	737	138889	138907	OxyMCs OxyTs OxyTs DNAts DNAas DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAcs DNAgs DNAas DNAgs DNAts OxyTs OxyMCs OxyAs OxyMCs OxyTs
SPC-15673-01	ASO-002233	TATttccaaattcACT	738	138889	138904	OxyTs OxyAs OxyTs DNAts DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs OxyAs OxyMCs OxyTs

Figure 2 (cont.)

Oligomer Name	ASO Number	ASO Sequence	SEQ ID NO	premRNA start NG_007398	premRNA end NG_007398	Chemical Structure
ASO-002003	ASO-002003	CTTTatttccaaatTCAC	739	138890	138907	OxyMCs OxyTs OxyTs OxyTs DNAas DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts OxyTs OxyMCs OxyAs OxyMC
ASO-002007	ASO-002007	CTTtatttccaaatTCAC	740	138890	138907	OxyMCs OxyTs OxyTs DNAts DNAas DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts OxyTs OxyMCs OxyAs OxyMC
ASO-002011	ASO-002011	CTtTatttccaaatTcAC	741	138890	138907	OxyMCs OxyTs DNAts OxyTs DNAas DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts OxyTs DNAcs OxyAs OxyMC
ASO-001988	ASO-001988	CTTTAtttccaaatTcAC	742	138890	138907	OxyMCs OxyTs OxyTs OxyTs OxyAs DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts OxyTs DNAcs OxyAs OxyMC
ASO-001999	ASO-001999	CTTTAtttccaaatTCAC	743	138890	138907	OxyMCs OxyTs OxyTs OxyTs OxyAs DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts OxyTs OxyMCs OxyAs OxyMC
ASO-001993	ASO-001993	CTTTatttccaaatTcAC	744	138890	138907	OxyMCs OxyTs OxyTs OxyTs DNAas DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts OxyTs DNAcs OxyAs OxyMC
ASO-001997	ASO-001997	CTTtatttccaaatTcAC	745	138890	138907	OxyMCs OxyTs OxyTs DNAts DNAas DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts OxyTs DNAcs OxyAs OxyMC
17-18-19mer-26	ASO-002393	CTTtatttccaaaTTCAC	746	138890	138907	OxyMCs OxyTs OxyTs DNAts DNAas DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas OxyTs OxyTs OxyMCs OxyAs OxyMCs
17-18-19mer-32	ASO-002464	CTTTatttccaaattCAC	747	138890	138907	OxyMCs OxyTs OxyTs OxyTs DNAas DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts OxyMCs OxyAs OxyMCs

Figure 2 (cont.)

Oligomer Name	ASO Number	ASO Sequence	SEQ ID NO	premRNA start NG_007398	premRNA end NG_007398	Chemical Structure
17-18-19mer-44	ASO-002407	CTTTAtttccaaattCAC	748	138890	138907	OxyMCs OxyTs OxyTs OxyTs OxyAs DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts OxyMCs OxyAs OxyMCs
17-18-19mer-51	ASO-002396	ACTttatttccaaatTCAC	749	138890	138908	OxyAs OxyMCs OxyTs DNAts DNAts DNAas DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts OxyTs OxyMCs OxyAs OxyMCs
17-18-19mer-57	ASO-002456	ACTttatttccaaaTTCAC	750	138890	138908	OxyAs OxyMCs OxyTs DNAts DNAts DNAas DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas OxyTs OxyTs OxyMCs OxyAs OxyMCs
17-18-19mer-63	ASO-002433	ACTTtatttccaaattCAC	751	138890	138908	OxyAs OxyMCs OxyTs OxyTs DNAts DNAas DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts OxyMCs OxyAs OxyMCs
17-18-19mer-69	ASO-002410	ACTTtatttccaaatTCAC	752	138890	138908	OxyAs OxyMCs OxyTs OxyTs DNAts DNAas DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts OxyTs OxyMCs OxyAs OxyMCs
17-18-19mer-75	ASO-002480	ACTTTatttccaaattCAC	753	138890	138908	OxyAs OxyMCs OxyTs OxyTs OxyTs DNAas DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts OxyMCs OxyAs OxyMCs
ASO-001997-mm1	ASO-002320	CTTtatttcca***g***atTcAC	754	138890	138907	OxyMCs OxyTs OxyTs DNAts DNAas DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAgs DNAas DNAts OxyTs DNAcs OxyAs OxyMCs
ASO-001997-mm2	ASO-002332	CTTtatttcc***g***aatTcAC	755	138890	138907	OxyMCs OxyTs OxyTs DNAts DNAas DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAcs DNAgs DNAas DNAas DNAts OxyTs DNAcs OxyAs OxyMCs
ASO-001997-mm3	ASO-002344	CTTt***g***tttccaaatTcAC	756	138890	138907	OxyMCs OxyTs OxyTs DNAts DNAgs DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts OxyTs DNAcs OxyAs OxyMCs

Figure 2 (cont.)

Oligomer Name	ASO Number	ASO Sequence	SEQ ID NO	premRNA start NG_007398	premRNA end NG_007398	Chemical Structure
ASO-001997-mm4	ASO-002356	CTTt*g*tttcca*g*atTcAC	757	138890	138907	OxyMCs OxyTs OxyTs DNAts DNAgs DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAgs DNAas DNAts OxyTs DNAcs OxyAs OxyMCs
ASO-001997-mm5	ASO-002368	CTTtatttcca*gg*tTcAC	758	138890	138907	OxyMCs OxyTs OxyTs DNAts DNAas DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAgs DNAgs DNAts OxyTs DNAcs OxyAs OxyMCs
ASO-001997-mm6	ASO-002380	CTTt*g*tttccaa*g*tTcAC	759	138890	138907	OxyMCs OxyTs OxyTs DNAts DNAgs DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAgs DNAts OxyTs DNAcs OxyAs OxyMCs
SPC-15672-01	ASO-002288	TTAtttccaaattCAC	760	138890	138905	OxyTs OxyTs OxyAs DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts OxyMCs OxyAs OxyMCs
17-18-19mer-21	ASO-002428	ACTttatttccaaaTTCA	761	138891	138908	OxyAs OxyMCs OxyTs DNAts DNAts DNAas DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas OxyTs OxyTs OxyMCs OxyAs
17-18-19mer-27	ASO-002405	ACTttatttccaaATTCA	762	138891	138908	OxyAs OxyMCs OxyTs DNAts DNAts DNAas DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAas OxyAs OxyTs OxyTs OxyMCs OxyAs
17-18-19mer-33	ASO-002475	ACTTtatttccaaatTCA	763	138891	138908	OxyAs OxyMCs OxyTs OxyTs DNAts DNAas DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts OxyTs OxyMCs OxyAs
17-18-19mer-39	ASO-002442	ACTTtatttccaaaTTCA	764	138891	138908	OxyAs OxyMCs OxyTs OxyTs DNAts DNAas DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas OxyTs OxyTs OxyMCs OxyAs
17-18-19mer-45	ASO-002419	ACTTTatttccaaatTCA	765	138891	138908	OxyAs OxyMCs OxyTs OxyTs OxyTs DNAas DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts OxyTs OxyMCs OxyAs

Figure 2 (cont.)

Oligomer Name	ASO Number	ASO Sequence	SEQ ID NO	premRNA start NG_007398	premRNA end NG_007398	Chemical Structure
SPC-15671-01	ASO-002280	TTTatttccaaatTCA	766	138891	138906	OxyTs OxyTs OxyTs DNAas DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts OxyTs OxyMCs OxyAs
SPC-15670-01	ASO-002273	CTTtatttccaaATTC	767	138892	138907	OxyMCs OxyTs OxyTs DNAts DNAas DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAas OxyAs OxyTs OxyTs OxyMCs
SPC-15669-01	ASO-002265	ACTTtatttccaAATT	768	138893	138908	OxyAs OxyMCs OxyTs OxyTs DNAts DNAas DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAcs DNAas OxyAs OxyAs OxyTs OxyTs
ASO-000139	ASO-000139	AACtttatttccaAAT	769	138894	138909	OxyAs OxyAs OxyMCs DNAts DNAts DNAts DNAas DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAcs DNAas OxyAs OxyAs OxyT
SPC-15668-01	ASO-002257	AACTttatttccAAAT	770	138894	138909	OxyAs OxyAs OxyMCs OxyTs DNAts DNAts DNAas DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAcs OxyAs OxyAs OxyAs OxyTs
SPC-15667-01	ASO-002249	TAACtttatttcCAAA	771	138895	138910	OxyTs OxyAs OxyAs OxyMCs DNAts DNAts DNAts DNAas DNAts DNAts DNAts DNAcs OxyMCs OxyAs OxyAs OxyAs
SPC-15666-01	ASO-002241	ATAActttatttcCAA	772	138896	138911	OxyAs OxyTs OxyAs OxyAs DNAcs DNAts DNAts DNAts DNAas DNAts DNAts DNAts DNAcs OxyMCs OxyAs OxyAs
ASO-000118	ASO-000118	AATaactttatttCCA	773	138897	138912	OxyAs OxyAs OxyTs DNAas DNAas DNAcs DNAts DNAts DNAts DNAas DNAts DNAts DNAts OxyMCs OxyMCs OxyA
SPC-15665-01	ASO-002232	AATaactttattTCCA	774	138897	138912	OxyAs OxyAs OxyTs DNAas DNAas DNAcs DNAts DNAts DNAts DNAas DNAts DNAts OxyTs OxyMCs OxyMCs OxyAs

Figure 2 (cont.)

Oligomer Name	ASO Number	ASO Sequence	SEQ ID NO	premRNA start NG_007398	premRNA end NG_007398	Chemical Structure
ASO-000101	ASO-000101	TAAtaactttattTCC	775	138898	138913	OxyTs OxyAs OxyAs DNAts DNAas DNAas DNAcs DNAts DNAts DNAts DNAas DNAts DNAts OxyTs OxyMCs OxyMC
SPC-15664-01	ASO-002287	TAAtaactttatTTCC	776	138898	138913	OxyTs OxyAs OxyAs DNAts DNAas DNAas DNAcs DNAts DNAts DNAts DNAas DNAts OxyTs OxyTs OxyMCs OxyMCs
ASO-000148	ASO-000148	GTAataactttatTTC	777	138899	138914	OxyGs OxyTs OxyAs DNAas DNAts DNAas DNAas DNAcs DNAts DNAts DNAts DNAas DNAts OxyTs OxyTs OxyMC
ASO-000184	ASO-000184	TAAtaactttatTTC	778	138899	138913	OxyTs OxyAs OxyAs DNAts DNAas DNAas DNAcs DNAts DNAts DNAts DNAas DNAts OxyTs OxyTs OxyMC
ASO-000112	ASO-000112	GTAataactttaTTT	779	138900	138914	OxyGs OxyTs OxyAs DNAas DNAts DNAas DNAas DNAcs DNAts DNAts DNAts DNAas OxyTs OxyTs OxyT
ASO-000170	ASO-000170	AGTaataactttaTTT	780	138900	138915	OxyAs OxyGs OxyTs DNAas DNAas DNAts DNAas DNAas DNAcs DNAts DNAts DNAts DNAas OxyTs OxyTs OxyT
ASO-000154	ASO-000154	GAGtaataactttATT	781	138901	138916	OxyGs OxyAs OxyGs DNAts DNAas DNAas DNAts DNAas DNAas DNAcs DNAts DNAts DNAts OxyAs OxyTs OxyT
ASO-000125	ASO-000125	AGTaataactttATT	782	138901	138915	OxyAs OxyGs OxyTs DNAas DNAas DNAts DNAas DNAas DNAcs DNAts DNAts DNAts OxyAs OxyTs OxyT
ASO-000167	ASO-000167	GAGtaataacttTAT	783	138902	138916	OxyGs OxyAs OxyGs DNAts DNAas DNAas DNAts DNAas DNAas DNAcs DNAts DNAts OxyTs OxyAs OxyT

Figure 2 (cont.)

Oligomer Name	ASO Number	ASO Sequence	SEQ ID NO	premRNA start NG_007398	premRNA end NG_007398	Chemical Structure
ASO-000134	ASO-000134	AGAgtaataacttTAT	784	138902	138917	OxyAs OxyGs OxyAs DNAgs DNAts DNAas DNAas DNAts DNAas DNAas DNAcs DNAts DNAts OxyTs OxyAs OxyT
ASO-000175	ASO-000175	CAGagtaataactTTA	785	138903	138918	OxyMCs OxyAs OxyGs DNAas DNAgs DNAts DNAas DNAas DNAts DNAas DNAas DNAcs DNAts OxyTs OxyTs OxyA
ASO-000178	ASO-000178	AGAgtaataactTTA	786	138903	138917	OxyAs OxyGs OxyAs DNAgs DNAts DNAas DNAas DNAts DNAas DNAas DNAcs DNAts OxyTs OxyTs OxyA
ASO-000138	ASO-000138	CAGagtaataacTTT	787	138904	138918	OxyMCs OxyAs OxyGs DNAas DNAgs DNAts DNAas DNAas DNAts DNAas DNAas DNAcs OxyTs OxyTs OxyT
ASO-000171	ASO-000171	TCAgagtaataacTTT	788	138904	138919	OxyTs OxyMCs OxyAs DNAgs DNAas DNAgs DNAts DNAas DNAas DNAts DNAas DNAas DNAcs OxyTs OxyTs OxyT
ASO-000236	ASO-000236	ATCagagtaataaCTT	789	138905	138920	OxyAs OxyTs OxyMCs DNAas DNAgs DNAas DNAgs DNAts DNAas DNAas DNAts DNAas DNAas OxyMCs OxyTs OxyT
ASO-000127	ASO-000127	TCAgagtaataaCTT	790	138905	138919	OxyTs OxyMCs OxyAs DNAgs DNAas DNAgs DNAts DNAas DNAas DNAts DNAas DNAas OxyMCs OxyTs OxyT
ASO-000177	ASO-000177	CAGagtaataaCTT	791	138905	138918	OxyMCs OxyAs OxyGs DNAas DNAgs DNAts DNAas DNAas DNAts DNAas DNAas OxyMCs OxyTs OxyT
ASO-000238	ASO-000238	AATcagagtaataACT	792	138906	138921	OxyAs OxyAs OxyTs DNAcs DNAas DNAgs DNAas DNAgs DNAts DNAas DNAas DNAts DNAas OxyAs OxyMCs OxyT

Figure 2 (cont.)

Oligomer Name	ASO Number	ASO Sequence	SEQ ID NO	premRNA start NG_007398	premRNA end NG_007398	Chemical Structure
ASO-000222	ASO-000222	TAAtcagagtaatAAC	793	138907	138922	OxyTs OxyAs OxyAs DNAts DNAcs DNAas DNAgs DNAas DNAgs DNAts DNAas DNAas DNAts OxyAs OxyAs OxyMC
ASO-000307	ASO-000307	AATcagagtaatAAC	794	138907	138921	OxyAs OxyAs OxyTs DNAcs DNAas DNAgs DNAas DNAgs DNAts DNAas DNAas DNAts OxyAs OxyAs OxyMC
ASO-000204	ASO-000204	TTAatcagagtaaTAA	795	138908	138923	OxyTs OxyTs OxyAs DNAas DNAts DNAcs DNAas DNAgs DNAas DNAgs DNAts DNAas DNAas OxyTs OxyAs OxyA
ASO-000330	ASO-000330	TAAtcagagtaaTAA	796	138908	138922	OxyTs OxyAs OxyAs DNAts DNAcs DNAas DNAgs DNAas DNAgs DNAts DNAas DNAas OxyTs OxyAs OxyA
ASO-000326	ASO-000326	TTTaatcagagtaATA	797	138909	138924	OxyTs OxyTs OxyTs DNAas DNAas DNAts DNAcs DNAas DNAgs DNAas DNAgs DNAts DNAas OxyAs OxyTs OxyA
ASO-000249	ASO-000249	TTTaatcagagtAAT	798	138910	138924	OxyTs OxyTs OxyTs DNAas DNAas DNAts DNAcs DNAas DNAgs DNAas DNAgs DNAts OxyAs OxyAs OxyT
ASO-002022	ASO-002022	TTATttccaaattcaCTtTT	799	138886	138905	OxyTs OxyTs OxyAs OxyTs DNAts DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas OxyMCs OxyTs DNAts OxyTs OxyT
ASO-002026	ASO-002026	TTatTTccaaattcaCtTTT	800	138886	138905	OxyTs OxyTs DNAas DNAts OxyTs OxyTs DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas OxyMCs DNAts OxyTs OxyTs OxyT
ASO-002024	ASO-002024	TTAttTccaaattcaCtTTT	801	138886	138905	OxyTs OxyTs OxyAs DNAts DNAts OxyTs DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas OxyMCs DNAts OxyTs OxyTs OxyT

Figure 2 (cont.)

Oligomer Name	ASO Number	ASO Sequence	SEQ ID NO	premRNA start NG_007398	premRNA end NG_007398	Chemical Structure
ASO-002049	ASO-002049	ACTTtatttccaaattcactTTtAC	802	138884	138908	OxyAs OxyMCs OxyTs OxyTs DNAts DNAas DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAts OxyTs OxyTs DNAts OxyAs OxyMC
ASO-002019	ASO-002019	ActtTatttccaaattcactTTtaC	803	138884	138909	OxyAs OxyMCs DNAts DNAts OxyTs DNAas DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAts OxyTs OxyTs DNAts DNAas OxyMC
ASO-000069	ASO-000069	ATttcCaaaTtcacTT	936	138888	138903	OxyAs OxyTs DNAts DNAts DNAcs OxyMCs DNAas DNAas DNAas OxyTs DNAts DNAcs DNAas DNAcs OxyTs OxyT
ASO-000070	ASO-000070	ATTtccAaatTcaCTT	937	138888	138903	OxyAs OxyTs OxyTs DNAts DNAcs DNAcs OxyAs DNAas DNAas DNAts OxyTs DNAcs DNAas OxyMCs OxyTs OxyT
ASO-002107	ASO-002107	CCCttaatttCacccTC	938	136053	136069	OxyMCs OxyMCs OxyMCs DNAts DNAts DNAas DNAas DNAts DNAts DNAts OxyMCs DNAas DNAcs DNAcs DNAcs OxyTs OxyMC
ASO-002625	ASO-002625	TAGccctaaagtcCCA	901	135744	135759	OxyTs OxyA OxyG DNAc DNAcs DNAcs DNAts DNAas DNAas DNAas DNAgs DNAt DNAc OxyMC OxyMCs OxyA
ASO-002675	ASO-002675	TAGccctaaagtcCCA	902	135744	135759	OxyTs OxyA OxyG DNAc DNAcs DNAcs DNAts DNAas DNAas DNAas DNAgs DNAts DNAc OxyMC OxyMCs OxyA
ASO-002633	ASO-002633	TAGccctaaagtcCCA	903	135744	135759	OxyTs OxyA OxyG DNAc DNAc DNAcs DNAts DNAas DNAas DNAas DNAgs DNAts DNAc OxyMC OxyMCs OxyA
ASO-002640	ASO-002640	CCTtaATttcacccTCA	904	136052	136068	OxyMCs OxyMC OxyT DNAt DNAas OxyAs OxyTs DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAc DNAc OxyT OxyMCs OxyA
ASO-002632	ASO-002632	CCTtaATttcacccTCA	905	136052	136068	OxyMCs OxyMC OxyT DNAt DNAas OxyAs OxyTs DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAcs DNAc OxyT OxyMCs OxyA

Figure 2 (cont.)

Oligomer Name	ASO Number	ASO Sequence	SEQ ID NO	premRNA start NG_007398	premRNA end NG_007398	Chemical Structure
ASO-002647	ASO-002647	CCTtaATttcacccTCA	906	136052	136068	OxyMCs OxyMC OxyT DNAt DNAa OxyAs OxyTs DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAcs DNAc OxyT OxyMCs OxyA
ASO-002655	ASO-002655	CCTtaatttcaccCTC	907	136053	136068	OxyMCs OxyMC OxyT DNAt DNAa DNAas DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAc OxyMC OxyTs OxyMC
ASO-002641	ASO-002641	CCTtaatttcaccCTC	908	136053	136068	OxyMCs OxyMC OxyT DNAt DNAas DNAas DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAc OxyMC OxyTs OxyMC
ASO-002648	ASO-002648	CCTtaatttcaccCTC	909	136053	136068	OxyMCs OxyMC OxyT DNAt DNAas DNAas DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAc DNAc OxyMC OxyTs OxyMC
ASO-002666	ASO-002666	AtTTCcaaattcactTTtAC	910	138884	138903	OxyAs DNAt OxyT OxyT OxyMCs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAts OxyT OxyT DNAt OxyAs OxyMC
ASO-002659	ASO-002659	AtTTCcaaattcactTTtAC	911	138884	138903	OxyAs DNAt OxyT OxyT OxyMCs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAts OxyTs OxyT DNAt OxyAs OxyMC
ASO-002652	ASO-002652	ATttCCaaattcactTtTAC	912	138884	138903	OxyAs OxyT DNAt DNAt OxyMC OxyMCs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAts OxyTs DNAt OxyT OxyAs OxyMC
ASO-002645	ASO-002645	ATttCCaaattcactTtTAC	913	138884	138903	OxyAs OxyT DNAt DNAt OxyMCs OxyMCs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAts OxyT DNAt OxyT OxyAs OxyMC
ASO-002638	ASO-002638	ATttCCaaattcactTtTAC	914	138884	138903	OxyAs OxyT DNAt DNAt OxyMCs OxyMCs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAts OxyTs DNAt OxyT OxyAs OxyMC
ASO-003270	ASO-003270	AtTTCcaaattcactTTtAC	915	138884	138903	OxyAs DNAt OxyT OxyT OxyMCs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAts OxyT OxyT DNAts OxyAs OxyMC
ASO-003269	ASO-003269	AtTTCcaaattcactTTtAC	916	138884	138903	OxyAs DNAt OxyT OxyT OxyMCs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAt OxyT OxyT DNAts OxyAs OxyMC
ASO-003268	ASO-003268	AtTTCcaaattcactTTtAC	917	138884	138903	OxyAs DNAt OxyT OxyT OxyMC DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAts OxyT OxyT DNAts OxyAs OxyMC

Figure 2 (cont.)

Oligomer Name	ASO Number	ASO Sequence	SEQ ID NO	premRNA start NG_007398	premRNA end NG_007398	Chemical Structure
ASO-002673	ASO-002673	AtTTCcaaattcactTTtAC	918	138884	138903	OxyAs DNAt OxyT OxyT OxyMC DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAts OxyTs OxyT DNAt OxyAs OxyMC
ASO-002661	ASO-002661	TTtATttccaaattcACtTT	919	138887	138906	OxyTs OxyT DNAt OxyA OxyTs DNAts DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs OxyA OxyMC DNAt OxyTs OxyT
ASO-002654	ASO-002654	TTtATttccaaattcACtTT	920	138887	138906	OxyTs OxyT DNAt OxyA OxyTs DNAts DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs OxyAs OxyMC DNAt OxyTs OxyT
ASO-002668	ASO-002668	TTtATttccaaattcACtTT	921	138887	138906	OxyTs OxyT DNAt OxyA OxyT DNAts DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs OxyAs OxyMC DNAt OxyTs OxyT
ASO-002676	ASO-002676	ATTtccaaattcaCTT	922	138888	138903	OxyAs OxyT OxyT DNAt DNAc DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAa OxyMC OxyTs OxyT
ASO-002669	ASO-002669	ATTtccaaattcaCTT	923	138888	138903	OxyAs OxyT OxyT DNAt DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAc DNAa OxyMC OxyTs OxyT
ASO-002662	ASO-002662	ATTtccaaattcaCTT	924	138888	138903	OxyAs OxyT OxyT DNAt DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAa OxyMC OxyTs OxyT
ASO-002672	ASO-002672	TAGccctaaagtcCCA	925	135744	135759	OxyTs OxyAs OxyGs DNAmcs DNAmcs DNAmcs DNAts DNAas DNAas DNAas DNAgs DNAts DNAmcs OxyMCs OxyMCs OxyA
ASO-002658	ASO-002658	CCTtaATttcacccTCA	926	136052	136068	OxyMCs OxyMCs OxyTs DNAts DNAas OxyAs OxyTs DNAts DNAts DNAmcs DNAas DNAmcs DNAmcs DNAmcs OxyTs OxyMCs OxyA
ASO-002622	ASO-002622	CCTtaatttcaccCTC	927	136053	136068	OxyMCs OxyMCs OxyTs DNAts DNAas DNAas DNAts DNAts DNAts DNAmcs DNAas DNAmcs DNAmcs OxyMCs OxyTs OxyMC
ASO-002629	ASO-002629	AtTTCcaaattcactTTtAC	928	138884	138903	OxyAs DNAts OxyTs OxyTs OxyMCs DNAmcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAmcs DNAas DNAmcs DNAts OxyTs OxyTs DNAts OxyAs OxyMC

Figure 2 (cont.)

Oligomer Name	ASO Number	ASO Sequence	SEQ ID NO	premRNA start NG_007398	premRNA end NG_007398	Chemical Structure
ASO-002621	ASO-002621	ATttCCaaattcactTtTAC	929	138884	138903	OxyAs OxyTs DNAts DNAts OxyMCs OxyMCs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAmcs DNAas DNAmcs DNAts OxyTs DNAts OxyTs OxyAs OxyMC
ASO-002665	ASO-002665	TTtATttccaaattcACtTT	930	138887	138906	OxyTs OxyTs DNAts OxyAs OxyTs DNAts DNAts DNAmcs DNAmcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAmcs OxyAs OxyMCs DNAts OxyTs OxyT
ASO-002630	ASO-002630	ATTtccaaattcaCTT	931	138888	138903	OxyAs OxyTs OxyTs DNAts DNAmcs DNAmcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAmcs DNAas OxyMCs OxyTs OxyT
ASO-002399	ASO-002399	AtTTCcaAattcactTTtAC	932	138884	138903	OxyAs DNAts OxyTs OxyTs OxyMCs DNAcs DNAas OxyAs DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAts OxyTs OxyTs DNAts OxyAs OxyMC
ASO-002482	ASO-002482	ATtTcCaAattcactTtTAC	933	138884	138903	OxyAs OxyTs DNAts OxyTs DNAcs OxyMCs DNAas OxyAs DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAts OxyTs DNAts OxyTs OxyAs OxyMC
ASO-002437	ASO-002437	ATtTcCaaattcacTTtTAC	934	138884	138903	OxyAs OxyTs DNAts OxyTs DNAcs OxyMCs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs OxyTs OxyTs DNAts OxyTs OxyAs OxyMC
ASO-002425	ASO-002425	ATtTcCAaattcacTTtTAC	935	138884	138903	OxyAs OxyTs DNAts OxyTs DNAcs OxyMCs OxyAs DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs OxyTs OxyTs DNAts OxyTs OxyAs OxyMC
ASO-000071	ASO-000071	ATttCcaaAttCacTT	960	138888	138903	OxyAs OxyTs DNAts DNAts OxyMCs DNAcs DNAas DNAas OxyAs DNAts DNAts OxyMCs DNAas DNAcs OxyTs OxyT

ASO number indicates a unique designation for each oligomer.

The ASO sequence corresponds to the oligomer sequence, left corresponds to the 5'end and right corresponds to the 3'end.

SEQ ID Number corresponds to the sequence of the oligomer listed in the sequence listing.

Figure 3

SEQ ID NO:	Oligomer Name	ASO Number	ASO Sequence	premRNA start NG_007398	premRNA end NG_007398	mRNA start NM_016835	Tau/Tubulin % inhibition
4	ASO-001167	ASO-001167	AAAgatgaaatttgctcTTA	134947	134966	2787	77
5	ASO-001168	ASO-001168	GAAagatgaaatttgctCTT	134948	134967	2788	89
6	ASO-001169	ASO-001169	GGAaagatgaaatttgcTCT	134949	134968	2789	99
7	ASO-000829	ASO-000829	AAGatgaaatttgCTC	134950	134965	2790	99
8	ASO-001170	ASO-001170	TGGaaagatgaaatttgCTC	134950	134969	2790	100
9	ASO-001171	ASO-001171	TTGgaaagatgaaatttGCT	134951	134970	2791	97
10	ASO-001172	ASO-001172	TTTggaaagatgaaattTGC	134952	134971	2792	96
11	ASO-001173	ASO-001173	ATTtggaaagatgaaatTTG	134953	134972	2793	43
12	ASO-001174	ASO-001174	AATttggaaagatgaaaTTT	134954	134973	2794	0
13	ASO-001175	ASO-001175	CAAtttggaaagatgaaATT	134955	134974	2795	3
14	ASO-001176	ASO-001176	TCAatttggaaagatgaAAT	134956	134975	2796	36
15	ASO-001177	ASO-001177	ATCaatttggaaagatgAAA	134957	134976	2797	45
16	ASO-001178	ASO-001178	CATcaatttggaaagatGAA	134958	134977	2798	26
17	ASO-001179	ASO-001179	CCAtcaatttggaaagaTGA	134959	134978	2799	79
18	ASO-001180	ASO-001180	CCCatcaatttggaaagATG	134960	134979	2800	77
19	ASO-001181	ASO-001181	ACCcatcaatttggaaaGAT	134961	134980	2801	82
20	ASO-001182	ASO-001182	CACccatcaatttggaaAGA	134962	134981	2802	85
21	ASO-001183	ASO-001183	CCAcccatcaatttggaAAG	134963	134982	2803	97
22	ASO-001184	ASO-001184	CCCacccatcaatttggAAA	134964	134983	2804	89
23	ASO-001062	ASO-001062	GCCcacccatcaatttgGAA	134965	134984	2805	79
24	ASO-001063	ASO-001063	TAGcccacccatcaattTGG	134967	134986	2807	98
25	ASO-001064	ASO-001064	CTAgcccacccatcaatTTG	134968	134987	2808	99
26	ASO-001065	ASO-001065	ACTagcccacccatcaaTTT	134969	134988	2809	100
27	ASO-001066	ASO-001066	TACtagcccacccatcaATT	134970	134989	2810	94
28	ASO-000830	ASO-000830	TACtagcccacccATC	134974	134989	2814	99
29	ASO-000260	ASO-000260	CCCtcttctacatGGA	135077	135092	2917	99
30	ASO-000305	ASO-000305	TGCctctgtgacaCCC	135171	135186	3011	99
31	ASO-000304	ASO-000304	TTCaaatcctttgTTG	135194	135209	3034	96
32	ASO-000324	ASO-000324	CACacaaggttgaCAT	135242	135257	3082	99
33	ASO-000268	ASO-000268	CGTcacactcacaCAA	135251	135266	3091	99
34	ASO-000223	ASO-000223	GCCaccaaggacaGGC	135441	135456	3281	8
35	ASO-000224	ASO-000224	CAGcttgccttctCTT	135533	135548	3373	99
36	ASO-000319	ASO-000319	ATCaaggtcagtcTTT	135585	135600	3425	99
37	ASO-000208	ASO-000208	CCTtcagaactcaATA	135690	135705	3530	97

Figure 3 (cont.)

SEQ ID NO:	Oligomer Name	ASO Number	ASO Sequence	premRNA start NG_007398	premRNA end NG_007398	mRNA start NM_016835	Tau/Tubulin % inhibition
38	ASO-000689	ASO-000689	AAAgtcccaggtcTGC	135737	135752	3577	99
39	ASO-000434	ASO-000434	CTAaagtcccaggTCT	135739	135754	3579	99
40	ASO-000409	ASO-000409	TAAagtcccaggTCT	135739	135753	3579	98
41	ASO-000432	ASO-000432	CCTaaagtcccagGTC	135740	135755	3580	98
42	ASO-000391	ASO-000391	TAAagtcccagGTC	135740	135753	3580	98
43	ASO-001779	ASO-001779	TAGccctaaagtcccagGTC	135740	135759	3580	100
44	ASO-000899	ASO-000899	CTAaagtcccagGTC	135740	135754	3580	6
45	ASO-000398	ASO-000398	CCCtaaagtcccaGGT	135741	135756	3581	85
46	ASO-001778	ASO-001778	TTAgccctaaagtcccaGGT	135741	135760	3581	100
47	ASO-000414	ASO-000414	GCCctaaagtcccAGG	135742	135757	3582	58
48	ASO-000403	ASO-000403	CCCtaaagtcccAGG	135742	135756	3582	45
49	ASO-001780	ASO-001780	GTTagccctaaagtcccAGG	135742	135761	3582	100
50	ASO-000433	ASO-000433	GCCctaaagtccCAG	135743	135757	3583	99
51	ASO-000411	ASO-000411	CCCtaaagtccCAG	135743	135756	3583	99
52	ASO-001781	ASO-001781	GGTtagccctaaagtccCAG	135743	135762	3583	100
53	ASO-000389	ASO-000389	TAGccctaaagtcCCA	135744	135759	3584	100
54	ASO-001939	ASO-001939	TAGccctaaagtcCCA	135744	135759	3584	100
55	ASO-001932	ASO-001932	TAGccctaaagtcCCA	135744	135759	3584	100
56	ASO-001925	ASO-001925	TAGccctaaagtcCCA	135744	135759	3584	100
57	ASO-001924	ASO-001924	TAGccctaaagtcCCA	135744	135759	3584	100
58	ASO-001952	ASO-001952	TAGccctaaagtcCCA	135744	135759	3584	100
59	ASO-001931	ASO-001931	TAGccctaaagtcCCA	135744	135759	3584	100
60	ASO-001953	ASO-001953	TAGccctaaagtcCCA	135744	135759	3584	100
61	ASO-001945	ASO-001945	TAGccctaaagtcCCA	135744	135759	3584	100
62	ASO-001946	ASO-001946	TAGccctaaagtcCCA	135744	135759	3584	99
63	ASO-001971	ASO-001971	TAGccctaaagtcCCA	135744	135759	3584	100
64	ASO-001938	ASO-001938	TAGccctaaagtcCCA	135744	135759	3584	100
65	ASO-001959	ASO-001959	TAGccctaaagtcCCA	135744	135759	3584	100
66	ASO-001965	ASO-001965	TAGccctaaagtcCCA	135744	135759	3584	99
67	ASO-001782	ASO-001782	TGGttagccctaaagtcCCA	135744	135763	3584	99
68	ASO-000900	ASO-000900	TAGccctaaagtcCCA	135744	135759	3584	0
69	ASO-000435	ASO-000435	TTAgccctaaagtCCC	135745	135760	3585	98
70	ASO-000423	ASO-000423	GTTagccctaaagTCC	135746	135761	3586	99
71	ASO-000442	ASO-000442	TAGccctaaagTCC	135746	135759	3586	91
72	ASO-000416	ASO-000416	GGTtagccctaaaGTC	135747	135762	3587	100
73	ASO-000438	ASO-000438	GTTagccctaaAGT	135748	135761	3588	98

Figure 3 (cont.)

SEQ ID NO:	Oligomer Name	ASO Number	ASO Sequence	premRNA start NG_007398	premRNA end NG_007398	mRNA start NM_016835	Tau/Tubulin % inhibition
74	ASO-000581	ASO-000581	ACTggttagccctAAA	135750	135765	3590	100
75	ASO-000639	ASO-000639	AACtggttagcccTAA	135751	135766	3591	100
76	ASO-000558	ASO-000558	GAActggttagccCTA	135752	135767	3592	100
77	ASO-000597	ASO-000597	GAGaactggttagCCC	135754	135769	3594	100
78	ASO-000245	ASO-000245	TACaaagagaactGGT	135760	135775	3600	100
79	ASO-000897	ASO-000897	CACaagtccttacAAA	135770	135785	3610	4
80	ASO-000185	ASO-000185	GGCacaagtccttACA	135772	135787	3612	99
81	ASO-000426	ASO-000426	AGGcacaagtccTTA	135774	135788	3614	52
82	ASO-000417	ASO-000417	GAGgcacaagtccTTA	135774	135789	3614	39
83	ASO-000393	ASO-000393	AGAggcacaagtcCTT	135775	135790	3615	75
84	ASO-000449	ASO-000449	AAGaggcacaagtCCT	135776	135791	3616	95
85	ASO-000406	ASO-000406	AGAggcacaagtCCT	135776	135790	3616	78
86	ASO-000392	ASO-000392	CCAagaggcacaaGTC	135778	135793	3618	99
87	ASO-000444	ASO-000444	CAAgaggcacaaGTC	135778	135792	3618	99
88	ASO-000443	ASO-000443	CCCaagaggcacaAGT	135779	135794	3619	100
89	ASO-000450	ASO-000450	CAAgaggcacaAGT	135779	135792	3619	99
90	ASO-000258	ASO-000258	CTCccaagaggcaCAA	135781	135796	3621	97
91	ASO-000205	ASO-000205	TGGccgtgggaagGAC	135876	135891	3716	90
92	ASO-000213	ASO-000213	GGTgaggctgggaATT	135984	135999	3823	100
93	ASO-000293	ASO-000293	GTGaggctgggaATT	135984	135998	3823	100
94	ASO-000321	ASO-000321	TGGtgaggctgggAAT	135985	136000	3824	99
95	ASO-000226	ASO-000226	CTCagtatggagtAGG	136040	136055	3879	90
96	ASO-000682	ASO-000682	AATttcaccctcaGTA	136049	136064	3888	79
97	ASO-000673	ASO-000673	TTAatttcaccctCAG	136051	136066	3890	84
98	ASO-000578	ASO-000578	CTTaatttcacccTCA	136052	136067	3891	99
99	ASO-000540-21	ASO-002180	CCTTaatttcaccCTCA	136052	136068	3891	98
100	ASO-000540-22	ASO-002192	CCTTaatttcacCctCA	136052	136068	3891	99
101	ASO-000540-23	ASO-002109	CCTTAatttcacCctCA	136052	136068	3891	97
102	ASO-000540-24	ASO-002121	TcCCtTaatttcaccCT	136054	136070	3893	98
103	ASO-000540-25	ASO-002133	TcCCTtaatttcaccCT	136054	136070	3893	97
104	ASO-000540-26	ASO-002145	TcCCTtaatttcAccCT	136054	136070	3893	90
105	ASO-000540-27	ASO-002157	TcCCTTaatttcaccCT	136054	136070	3893	95
106	ASO-000540-28	ASO-002169	TCcCTTaatttcaccCT	136054	136070	3893	91
107	ASO-000540-29	ASO-002181	TCCcttaatttcacCCT	136054	136070	3893	92
108	ASO-000540-3	ASO-002154	CCCttaatttcacCcTC	136053	136069	3892	97

Figure 3 (cont.)

SEQ ID NO:	Oligomer Name	ASO Number	ASO Sequence	premRNA start NG_007398	premRNA end NG_007398	mRNA start NM_016835	Tau/Tubulin % inhibition
109	ASO-000540-42	ASO-002147	CCCTtaatttcacccTCA	136052	136069	3891	99
110	ASO-000540-43	ASO-002159	CCCTtaatttcaccCtCA	136052	136069	3891	97
111	ASO-000540-44	ASO-002171	CCCTtaatttcaccCTCA	136052	136069	3891	96
112	ASO-000540-45	ASO-002183	CCCTtaatttcacCctCA	136052	136069	3891	98
113	ASO-000540-46	ASO-002195	CCCTtaatttcacCcTCA	136052	136069	3891	91
114	ASO-000540-47	ASO-002196	CCCTtaatttcaCcctCA	136052	136069	3891	100
115	ASO-000540-48	ASO-002200	CCCTtaatttcaCccTCA	136052	136069	3891	95
116	ASO-000540-49	ASO-002204	CCCTtaatttcaCcCtCA	136052	136069	3891	82
117	ASO-000540-5	ASO-002178	CCCttaatttcAcccTC	136053	136069	3892	97
118	ASO-000540-50	ASO-002208	CCCTtaatttcAccCtCA	136052	136069	3891	93
119	ASO-000540-51	ASO-002212	CCCTtaatttcAcCctCA	136052	136069	3891	87
120	ASO-000540-52	ASO-002216	TcCCTtaatttcacCcTC	136053	136070	3892	97
121	ASO-000540-53	ASO-002220	TCcCTtaatttcacccTC	136053	136070	3892	99
122	ASO-000540-54	ASO-002224	TCcCTTaatttcacCcTC	136053	136070	3892	85
123	ASO-000540-55	ASO-002197	TCCcttaatttcaccCTC	136053	136070	3892	99
124	ASO-000540-69	ASO-002222	TCCcTtaatttcacCctCA	136052	136070	3891	97
125	ASO-000540-70	ASO-002226	TCCCttaatttcaccCTCA	136052	136070	3891	93
126	ASO-000540-71	ASO-002199	TCCCttaatttcacCcTCA	136052	136070	3891	83
127	ASO-000540-72	ASO-002203	TCCCttaatttcacCCtCA	136052	136070	3891	78
128	ASO-000540-73	ASO-002207	TCCCttaatttcaCcCtCA	136052	136070	3891	58
129	ASO-000540-74	ASO-002211	TCCCttaatttcACcCtCA	136052	136070	3891	26
130	ASO-000540-75	ASO-002215	TCCCTtaatttcaccCTCA	136052	136070	3891	84
131	ASO-000540-76	ASO-002219	TCCCTtaatttcacCCtCA	136052	136070	3891	44
132	ASO-000540-77	ASO-002223	TCCCTtaatttcacCCTCA	136052	136070	3891	30
133	ASO-000540-8	ASO-002119	CCCtTaatttcaccCTC	136053	136069	3892	98
134	ASO-000540-9	ASO-002131	CCCtTaatttcacCcTC	136053	136069	3892	96
135	TBD-mm10	ASO-002382	CCttgATttcgccctCA	136053	136069	3891	84
136	TBD-mm11	ASO-002299	CCttgATttcaccctCT	136052	136068	3891	98
137	TBD-mm12	ASO-002311	CCttaGTttcaccctCG	136054	136070	3891	98
138	TBD-mm19	ASO-002300	CCCttgatttcaccctCA	136052	136068	3891	50
139	TBD-mm20	ASO-002312	CCCttaatttcaccctCG	136054	136070	3891	50
140	TBD-mm21	ASO-002324	CCCttagtttcaccctCA	136052	136069	3891	50
141	TBD-mm22	ASO-002336	CCCttgatttcgccctCA	136052	136069	3891	57

Figure 3 (cont.)

SEQ ID NO:	Oligomer Name	ASO Number	ASO Sequence	premRNA start NG_007398	premRNA end NG_007398	mRNA start NM_016835	Tau/Tubulin % inhibition
142	TBD-mm23	ASO-002348	CCCttgatttcaccctCG	136053	136070	3891	52
143	TBD-mm24	ASO-002360	CCCttgatttcaccctCT	136052	136070	3891	52
144	TBD-mm31	ASO-002349	TCcCTtgatttcacCctCA	136053	136070	3891	97
145	TBD-mm32	ASO-002361	TCcCTtaatttcacCctCG	136052	136070	3891	98
146	TBD-mm33	ASO-002373	ACcCTtaatttcacCctCA	136053	136069	3891	100
147	TBD-mm34	ASO-002385	TCcCTtgatttcgcCctCA	136052	136068	3891	92
148	TBD-mm35	ASO-002302	TCcCTtagtttcacCctCG	136054	136070	3891	50
149	TBD-mm36	ASO-002314	ACcCTtgatttcacCctCA	136054	136070	3891	95
150	TBD-mm7	ASO-002346	CCttgATttcaccctCA	136053	136070	3891	98
151	TBD-mm8	ASO-002358	CCttaGTttcaccctCA	136053	136069	3891	99
152	TBD-mm9	ASO-002370	CCttaATttcaccctCG	136052	136070	3891	100
153	ASO-000540	ASO-000540	CCTtaatttcaccCTC	136053	136068	3892	99
154	ASO-000555	ASO-000555	CTTaatttcaccCTC	136053	136067	3892	98
155	ASO-000579	ASO-000579	TTAatttcaccCTC	136053	136066	3892	94
156	ASO-000540-1	ASO-002130	CCCttaatttcacccTC	136053	136069	3892	97
157	ASO-000540-10	ASO-002143	CCCTtaatttcaccCTC	136053	136069	3892	98
158	ASO-000540-11	ASO-002155	CCCTtaatttcacCcTC	136053	136069	3892	96
159	ASO-000540-12	ASO-002167	CCCTtaatttcacCCTC	136053	136069	3892	88
160	ASO-000540-13	ASO-002179	CCCTtaatttcaCccTC	136053	136069	3892	95
161	ASO-000540-14	ASO-002191	CCttaATttcaccctCA	136052	136068	3891	99
162	ASO-000540-15	ASO-002108	CCTtaatttcacccTCA	136052	136068	3891	98
163	ASO-000540-16	ASO-002120	CCTtaaTttcaccctCA	136052	136068	3891	98
164	ASO-000540-17	ASO-002132	CCTtaAtttcaccctCA	136052	136068	3891	98
165	ASO-000540-18	ASO-002144	CCTtaATttcaccctCA	136052	136068	3891	99
166	ASO-000540-19	ASO-002156	CCTtaATttcacccTCA	136052	136068	3891	99
167	ASO-000540-2	ASO-002142	CCCttaatttcaccCTC	136053	136069	3892	98
168	ASO-000540-20	ASO-002168	CCTTaatttcaccCtCA	136052	136068	3891	99
169	ASO-000540-56	ASO-002201	TCCcttaatttcacCcTC	136053	136070	3892	98
170	ASO-000540-57	ASO-002205	TCCcTtaatttcacccTC	136053	136070	3892	98
171	ASO-000540-58	ASO-002209	TCCcTtaatttcacCcTC	136053	136070	3892	93
172	ASO-000540-59	ASO-002213	TCCcTtaatttcaCccTC	136053	136070	3892	84
173	ASO-000540-6	ASO-002190	CCCttaatttcAcCcTC	136053	136069	3892	80
174	ASO-000540-60	ASO-002217	TCCcTtaatttcAcCcTC	136053	136070	3892	3

Figure 3 (cont.)

SEQ ID NO:	Oligomer Name	ASO Number	ASO Sequence	premRNA start NG_007398	premRNA end NG_007398	mRNA start NM_016835	Tau/Tubulin % inhibition
175	ASO-000540-61	ASO-002221	TCCCttaatttcacCCTC	136053	136070	3892	69
176	ASO-000540-62	ASO-002225	TCCCttaatttcaCcCTC	136053	136070	3892	36
177	ASO-000540-63	ASO-002198	TCCCttaatttcaCCcTC	136053	136070	3892	48
178	ASO-000540-64	ASO-002202	TCCCttaatttcAccCTC	136053	136070	3892	61
179	ASO-000540-65	ASO-002206	TCCCttaatttCaccCTC	136053	136070	3892	69
180	ASO-000540-66	ASO-002210	TCcCTtaatttcacCctCA	136052	136070	3891	99
181	ASO-000540-67	ASO-002214	TCCcttaatttcacccTCA	136052	136070	3891	99
182	ASO-000540-68	ASO-002218	TCCcTtaatttcaccCtCA	136052	136070	3891	99
183	ASO-000540-mm1	ASO-002297	CCTtgatttcaccCTC	136053	136068	3892	97
184	ASO-000540-mm2	ASO-002309	CCTtaatttcgccCTC	136053	136068	3892	87
185	ASO-000540-mm3	ASO-002321	CCTtagtttcaccCTC	136053	136068	3892	91
186	ASO-000540-mm4	ASO-002333	CCTtgatttcgccCTC	136053	136068	3892	89
187	ASO-000540-mm5	ASO-002345	CCTtggtttcaccCTC	136053	136068	3892	96
188	ASO-000540-mm6	ASO-002357	CCTtagtttcgccCTC	136053	136068	3892	13
189	TBD-mm1	ASO-002369	CCCttgatttcacccTC	136052	136070	3892	95
190	TBD-mm2	ASO-002381	CCCttagtttcacccTC	136053	136069	3892	98
191	TBD-mm25	ASO-002372	TcCCTtgatttcacCcTC	136052	136070	3892	51
192	TBD-mm26	ASO-002384	TcCCTtaatttcgcCcTC	136052	136068	3892	61
193	TBD-mm27	ASO-002301	TcCCTtagtttcacCcTC	136052	136068	3892	52
194	TBD-mm28	ASO-002313	TcCCTtgatttcgcCcTC	136054	136070	3892	51
195	TBD-mm29	ASO-002325	TcCCTtagtttcgcCcTC	136052	136069	3892	23
196	TBD-mm3	ASO-002298	CCCttaatttcgcccTC	136053	136069	3892	97
197	TBD-mm30	ASO-002337	AcCCTtgatttcacCcTC	136053	136070	3892	100
198	TBD-mm4	ASO-002310	CCCttgatttcgcccTC	136054	136070	3892	71
199	TBD-mm5	ASO-002322	CCCttggtttcacccTC	136052	136069	3892	91
200	TBD-mm6	ASO-002334	CCCttagtttcgcccTC	136052	136069	3892	51
201	ASO-000662	ASO-000662	CCCttaatttcacCCT	136054	136069	3893	96
202	ASO-000566	ASO-000566	CCTtaatttcacCCT	136054	136068	3893	94
203	ASO-000540-30	ASO-002193	TCCcTtaatttcaccCT	136054	136070	3893	89

Figure 3 (cont.)

SEQ ID NO:	Oligomer Name	ASO Number	ASO Sequence	premRNA start NG_007398	premRNA end NG_007398	mRNA start NM_016835	Tau/Tubulin % inhibition
204	ASO-000540-31	ASO-002110	TCCcTtaatttcAccCT	136054	136070	3893	74
205	ASO-000540-32	ASO-002122	TCCcTTaatttcaccCT	136054	136070	3893	84
206	ASO-000540-33	ASO-002134	TCCCttaatttcacCCT	136054	136070	3893	75
207	ASO-000540-34	ASO-002146	TCCCttaatttcaCcCT	136054	136070	3893	60
208	ASO-000540-35	ASO-002158	TCCCttaatttcaCCCT	136054	136070	3893	33
209	ASO-000540-36	ASO-002170	TCCCttaatttCaccCT	136054	136070	3893	66
210	ASO-000540-37	ASO-002182	CCCttaatttcaccctCA	136052	136069	3891	98
211	ASO-000540-38	ASO-002194	CCCttaatttcacccTCA	136052	136069	3891	98
212	ASO-000540-39	ASO-002111	CCCttaatttcacCctCA	136052	136069	3891	98
213	ASO-000540-4	ASO-002166	CCCttaatttcaCccTC	136053	136069	3892	96
214	ASO-000540-40	ASO-002123	CCCttaatttcaCcctCA	136052	136069	3891	99
215	ASO-000540-41	ASO-002135	CCCttaatttcAcCctCA	136052	136069	3891	96
216	TBD-mm13	ASO-002323	TcCCtTgatttcaccCT	136053	136069	3893	95
217	TBD-mm14	ASO-002335	TcCCtTaatttcaccCA	136052	136069	3893	99
218	TBD-mm15	ASO-002347	TcCCtTaatttcgccCT	136053	136070	3893	91
219	TBD-mm16	ASO-002359	TcCCtTgatttcaccCA	136053	136070	3893	97
220	TBD-mm17	ASO-002371	TcCCtTgatttcaccCG	136052	136070	3893	95
221	TBD-mm18	ASO-002383	TcCCtTagtttcgccCT	136052	136068	3893	65
222	ASO-000628	ASO-000628	CCTtaatttcaCCC	136055	136068	3894	98
223	ASO-000642	ASO-000642	CCCttaatttcaCCC	136055	136069	3894	98
224	ASO-000274	ASO-000274	TCCcttaatttcaCCC	136055	136070	3894	99
225	ASO-000339	ASO-000339	CCttaatttcaCCC	136055	136068	3894	100
226	ASO-000536	ASO-000536	TTCccttaatttcACC	136056	136071	3895	91
227	ASO-000603	ASO-000603	TCCcttaatttcACC	136056	136070	3895	87
228	ASO-000666	ASO-000666	TCCcttaatttCAC	136057	136070	3896	63
229	ASO-000272	ASO-000272	AGAgtgagaggctGGG	136099	136114	3938	100
230	ASO-000255	ASO-000255	TGGatgagtggaaCTG	136115	136130	3954	99
231	ASO-000336	ASO-000336	GGAtgagtggaACT	136116	136129	3955	98
232	ASO-000206	ASO-000206	GTTggatgagtgGAA	136118	136132	3957	99
233	ASO-000271	ASO-000271	AGTtggatgagtGGA	136119	136133	3958	100
234	ASO-000340	ASO-000340	GTTggatgagtGGA	136119	136132	3958	100
235	ASO-000229	ASO-000229	CAGggaaccgaatCAG	136160	136175	3999	100
236	ASO-000273	ASO-000273	GCCctggctcacaTCT	136193	136208	4032	95
237	ASO-000264	ASO-000264	ACAaggcagaaacACC	136229	136244	4068	100

Figure 3 (cont.)

SEQ ID NO:	Oligomer Name	ASO Number	ASO Sequence	premRNA start NG_007398	premRNA end NG_007398	mRNA start NM_016835	Tau/Tubulin % inhibition
238	ASO-000341	ASO-000341	TGTcaacaaggCAG	136236	136249	4075	56
239	ASO-000198	ASO-000198	TGCcctgggtgccTTG	136355	136370	4194	97
240	ASO-000210	ASO-000210	AGCgggactgtggGCC	136371	136386	4210	92
241	ASO-000342	ASO-000342	GGgacagcgggACT	136378	136391	4217	
242	ASO-000333	ASO-000333	GCGggctgggctgTCT	136427	136442	4266	99
243	ASO-000199	ASO-000199	CAGaacagacagcATG	136541	136556	4380	99
244	ASO-000280	ASO-000280	TCTatgtatatgtTCA	136567	136582	4406	100
245	ASO-000211	ASO-000211	ATCtatgtatatgTTC	136568	136583	4407	99
246	ASO-000347	ASO-000347	CATctatgtataTGT	136570	136584	4409	42
247	ASO-000352	ASO-000352	ACAtctatgtataTGT	136570	136585	4409	4
248	ASO-000232	ASO-000232	CAAcagggtgcagATG	136600	136615	4439	98
249	ASO-000257	ASO-000257	AGCataaacagacAAA	136629	136644	4468	99
250	ASO-000388	ASO-000388	ATAgtcactctggTGA	136650	136665	4489	99
251	ASO-000390	ASO-000390	TAGtcactctggTGA	136650	136664	4489	97
252	ASO-000413	ASO-000413	AGTcactctggTGA	136650	136663	4489	37
253	ASO-000405	ASO-000405	CATagtcactctgGTG	136651	136666	4490	100
254	ASO-000430	ASO-000430	TAGtcactctgGTG	136651	136664	4490	100
255	ASO-000447	ASO-000447	TCAtagtcactctGGT	136652	136667	4491	100
256	ASO-000396	ASO-000396	TACatgcgtccTTT	136693	136706	4532	100
257	ASO-000395	ASO-000395	GATacatgcgtccTTT	136693	136708	4532	99
258	ASO-000394	ASO-000394	AAGatacatgcgtCCT	136695	136710	4534	100
259	ASO-000421	ASO-000421	TTCaagatacatgCGT	136698	136713	4537	100
260	ASO-000400	ASO-000400	ATTtcaagatacaTGC	136700	136715	4539	99
261	ASO-000248	ASO-000248	GCAtttcaagataCAT	136702	136717	4541	100
262	ASO-000451	ASO-000451	AAGcatttcaagaTAC	136704	136719	4543	99
263	ASO-000707	ASO-000707	ACAagcatttcaaGAT	136706	136721	4545	100
264	ASO-000619	ASO-000619	TTAcaagcatttcAAG	136708	136723	4547	88
265	ASO-000671	ASO-000671	AACctctttacaaGCA	136715	136730	4554	
266	ASO-000221	ASO-000221	GTTagaaacctctTTA	136721	136736	4560	100
267	ASO-000298	ASO-000298	CCAcacaggccacACG	136776	136791	4615	98
268	ASO-000311	ASO-000311	GTCtctgttgggtCCC	136842	136857	4681	97
269	ASO-000290	ASO-000290	TGAacggcctcctTAG	136871	136886	4710	99
270	ASO-000437	ASO-000437	CTGtgcttcaggcCTT	136896	136911	4735	100
271	ASO-000446	ASO-000446	TCCtgtgcttcagGCC	136898	136913	4737	98
272	ASO-000685	ASO-000685	AATcctgtgcttcAGG	136900	136915	4739	65

Figure 3 (cont.)

SEQ ID NO:	Oligomer Name	ASO Number	ASO Sequence	premRNA start NG_007398	premRNA end NG_007398	mRNA start NM_016835	Tau/Tubulin % inhibition
273	ASO-000410	ASO-000410	TCCtgtgcttcAGG	136900	136913	4739	23
274	ASO-000604	ASO-000604	AATcctgtgcttCAG	136901	136915	4740	94
275	ASO-000490	ASO-000490	TAAtcctgtgcttCAG	136901	136916	4740	89
276	ASO-000529	ASO-000529	AATcctgtgctTCA	136902	136915	4741	100
277	ASO-000532	ASO-000532	CTAatcctgtgctTCA	136902	136917	4741	99
278	ASO-000508	ASO-000508	TAAtcctgtgctTCA	136902	136916	4741	95
279	ASO-000219	ASO-000219	CCTaatcctgtgcTTC	136903	136918	4742	100
280	ASO-000656	ASO-000656	TAAtcctgtgcTTC	136903	136916	4742	99
281	ASO-000522	ASO-000522	CTAatcctgtgcTTC	136903	136917	4742	98
282	ASO-000513	ASO-000513	CCTaatcctgtgCTT	136904	136918	4743	97
283	ASO-000640	ASO-000640	TCCtaatcctgtgCTT	136904	136919	4743	93
284	ASO-000661	ASO-000661	CTAatcctgtgCTT	136904	136917	4743	85
285	ASO-000478	ASO-000478	GTCctaatcctgtGCT	136905	136920	4744	96
286	ASO-000500	ASO-000500	TCCtaatcctgtGCT	136905	136919	4744	94
287	ASO-000601	ASO-000601	CCTaatcctgtGCT	136905	136918	4744	93
288	ASO-000643	ASO-000643	AGTcctaatcctgTGC	136906	136921	4745	99
289	ASO-000600	ASO-000600	GTCctaatcctgTGC	136906	136920	4745	98
290	ASO-000525	ASO-000525	TCCtaatcctgTGC	136906	136919	4745	90
291	ASO-000453	ASO-000453	TCAgtcctaatccTGT	136908	136923	4747	60
292	ASO-000553	ASO-000553	CTTcagtcctaatCCT	136910	136925	4749	95
293	ASO-000622	ASO-000622	GCTtcagtcctaATC	136912	136926	4751	100
294	ASO-000325	ASO-000325	CTGacacagggagCCC	136956	136971	4795	99
295	ASO-000215	ASO-000215	GCCagaccagccaCAA	136987	137002	4826	97
296	ASO-000482	ASO-000482	CAGgagttgtaAGC	137065	137078	4904	60
297	ASO-000337	ASO-000337	TGCaggagttgtaAGC	137065	137080	4904	88
298	ASO-000480	ASO-000480	ATGcaggagttgtAAG	137066	137081	4905	57
299	ASO-000644	ASO-000644	GATgcaggagttgTAA	137067	137082	4906	97
300	ASO-000695	ASO-000695	TGCaggagttgTAA	137067	137080	4906	41
301	ASO-000455	ASO-000455	TGAtgcaggagttGTA	137068	137083	4907	94
302	ASO-000531	ASO-000531	GTGatgcaggagtTGT	137069	137084	4908	100
303	ASO-000651	ASO-000651	TGTgatgcaggagTTG	137070	137085	4909	96
304	ASO-000007	ASO-000007	TGTgatgcaggaGTT	137071	137085		
305	ASO-000419	ASO-000419	GTGatgcaggaGTT	137071	137084	4910	100
306	ASO-000730	ASO-000730	TGTgatgcaggaGTT	137071	137085	4910	92
307	ASO-000728	ASO-000728	TGTgatgcaggaGTT	137071	137085	4910	91

Figure 3 (cont.)

SEQ ID NO:	Oligomer Name	ASO Number	ASO Sequence	premRNA start NG_007398	premRNA end NG_007398	mRNA start NM_016835	Tau/Tubulin % inhibition
308	ASO-000729	ASO-000729	TGTgatgcaggaGTT	137071	137085	4910	12
309	ASO-000727	ASO-000727	TGTgatgcaggaGTT	137071	137085	4910	1
310	ASO-000715	ASO-000715	TGtgatgcaggagTT	137071	137085	4910	2
311	ASO-000716	ASO-000716	GAtgcaggagTT	137071	137082	4910	97
312	ASO-000721	ASO-000721	TGTgatgcaggaGTT	137071	137085	4910	99
313	ASO-000722	ASO-000722	TGTgatgcaggaGTT	137071	137085	4910	99
314	ASO-000723	ASO-000723	TGTgatgcaggaGTT	137071	137085	4910	
315	ASO-000724	ASO-000724	TGTgatgcaggaGTT	137071	137085	4910	99
316	ASO-000725	ASO-000725	TGTgatgcaggaGTT	137071	137085	4910	100
317	ASO-000726	ASO-000726	TGTgatgcaggaGTT	137071	137085	4910	12
318	ASO-000731	ASO-000731	TGTgatgcaggaGTT	137071	137085	4910	
319	ASO-000718	ASO-000718	TGatgcaggaGT	137072	137083	4911	100
320	ASO-000445	ASO-000445	TTGtgatgcagGAG	137073	137086	4912	100
321	ASO-000436	ASO-000436	CTTgtgatgcagGAG	137073	137087	4912	98
322	ASO-000717	ASO-000717	GTgatgcaggAG	137073	137084	4912	99
323	ASO-000570	ASO-000570	TTCttgtgatgcaGGA	137074	137089	4913	91
324	ASO-000408	ASO-000408	TCTtgtgatgcaGGA	137074	137088	4913	90
325	ASO-000401	ASO-000401	CTTgtgatgcaGGA	137074	137087	4913	88
326	ASO-000719	ASO-000719	TGtgatgcagGA	137074	137085	4913	100
327	ASO-000313	ASO-000313	CAGagggcgagctTGG	137173	137188	5012	100
328	ASO-000331	ASO-000331	AATccctgctgtgGTC	137223	137238	5062	100
329	ASO-000251	ASO-000251	AGGcaattcatCCC	137239	137252	5078	97
330	ASO-000574	ASO-000574	TGGtcaaggctttGGG	137326	137341	5165	99
331	ASO-000218	ASO-000218	TCTggtcaaggctTTG	137328	137343	5167	99
332	ASO-000634	ASO-000634	CTCtggtcaaggcTTT	137329	137344	5168	99
333	ASO-000497	ASO-000497	GGTgctctggtcaAGG	137333	137348	5172	99
334	ASO-000569	ASO-000569	GGTgctctggtCAA	137335	137348	5174	100
335	ASO-000565	ASO-000565	GCTgaggtgctctGGT	137338	137353	5177	99
336	ASO-000296	ASO-000296	AGTttgtgcaaggTCA	137358	137373	5197	98
337	ASO-000663	ASO-000663	GAGtttgtgcaagGTC	137359	137374	5198	100
338	ASO-000670	ASO-000670	AGTttgtgcaagGTC	137359	137373	5198	100
339	ASO-000261	ASO-000261	GGAgtttgtgcaaGGT	137360	137375	5199	100
340	ASO-000262	ASO-000262	GGAgtttgtgcaAGG	137361	137375	5200	99
341	ASO-000275	ASO-000275	TGGagtttgtgcaAGG	137361	137376	5200	7
342	ASO-000247	ASO-000247	ATGgagtttgtgcAAG	137362	137377	5201	98

Figure 3 (cont.)

SEQ ID NO:	Oligomer Name	ASO Number	ASO Sequence	premRNA start NG_007398	premRNA end NG_007398	mRNA start NM_016835	Tau/Tubulin % inhibition
343	ASO-000303	ASO-000303	TGGagtttgtgcAAG	137362	137376	5201	99
344	ASO-000299	ASO-000299	ATGgagtttgtgCAA	137363	137377	5202	96
345	ASO-000270	ASO-000270	AGAtggagtttgtGCA	137364	137379	5203	100
346	ASO-000297	ASO-000297	AGCagatggagttTGT	137367	137382	5206	96
347	ASO-000259	ASO-000259	TTCtttaggcagcAAT	137416	137431	5255	
348	ASO-000220	ASO-000220	TGTacccaaaccaGAA	137462	137477	5301	98
349	ASO-000278	ASO-000278	GTTgcctttaacTGT	137475	137489	5314	99
350	ASO-000334	ASO-000334	GCCctggatttctACT	137505	137520	5344	61
351	ASO-000241	ASO-000241	TGGtggagagttcTGG	137583	137598	5422	99
352	ASO-000289	ASO-000289	TTCtcagatccctTCA	137643	137658	5482	99
353	ASO-000233	ASO-000233	CTCtaaccaccacCAA	137682	137697	5521	100
354	ASO-000201	ASO-000201	AGGgcacaagaacTTC	137765	137780	5604	90
355	ASO-000645	ASO-000645	ATCttaggctggCCC	137851	137865	5689	94
356	ASO-000546	ASO-000546	GATcttaggctggCCC	137851	137866	5689	92
357	ASO-000692	ASO-000692	TGAtcttaggctgGCC	137852	137867	5690	99
358	ASO-000511	ASO-000511	GATcttaggctgGCC	137852	137866	5690	76
359	ASO-000538	ASO-000538	TGAtcttaggctGGC	137853	137867	5691	99
360	ASO-000214	ASO-000214	ATGatcttaggctGGC	137853	137868	5691	99
361	ASO-000653	ASO-000653	GATcttaggctGGC	137853	137866	5691	98
362	ASO-000615	ASO-000615	CATgatcttaggcTGG	137854	137869	5692	89
363	ASO-000524	ASO-000524	CCAtgatcttaggCTG	137855	137870	5693	98
364	ASO-000492	ASO-000492	CATgatcttaggCTG	137855	137869	5693	95
365	ASO-000468	ASO-000468	ACCatgatcttagGCT	137856	137871	5694	99
366	ASO-000698	ASO-000698	CCAtgatcttagGCT	137856	137870	5694	100
367	ASO-000593	ASO-000593	CATgatcttagGCT	137856	137869	5694	55
368	ASO-000519	ASO-000519	AAAccatgatcttAGG	137858	137873	5696	96
369	ASO-000582	ASO-000582	CTAaaccatgatcTTA	137860	137875	5698	74
370	ASO-000635	ASO-000635	CCCtaaaccatgaTCT	137862	137877	5700	98
371	ASO-000471	ASO-000471	CACcctaaaccatGAT	137864	137879	5702	96
372	ASO-000701	ASO-000701	ATCaccctaaaccATG	137866	137881	5704	100
373	ASO-000533	ASO-000533	TGAtcaccctaaaCCA	137868	137883	5706	96
374	ASO-000323	ASO-000323	GAGgagtgcccagCCC	137947	137962	5785	
375	ASO-000329	ASO-000329	TGCaggtgggagaAGT	137973	137988	5811	
376	ASO-000194	ASO-000194	TATctagcccaCCC	138003	138016	5841	100
377	ASO-000192	ASO-000192	CTAtctagcccaCCC	138003	138017	5841	99

Figure 3 (cont.)

SEQ ID NO:	Oligomer Name	ASO Number	ASO Sequence	premRNA start NG_007398	premRNA end NG_007398	mRNA start NM_016835	Tau/Tubulin % inhibition
378	ASO-000343	ASO-000343	TAtcctatctaGCC	138008	138021	5846	
379	ASO-000212	ASO-000212	TTGataaagtgaGTC	138050	138064	5888	
380	ASO-000230	ASO-000230	ATTgataaagtgAGT	138051	138065	5889	99
381	ASO-000188	ASO-000188	AACtattgataaAGT	138055	138069	5893	4
382	ASO-000415	ASO-000415	GAActattgatAAA	138057	138070	5895	21
383	ASO-000448	ASO-000448	GGAactattgaTAA	138058	138071	5896	100
384	ASO-000190	ASO-000190	AAAtggaactattGAT	138060	138075	5898	
385	ASO-000191	ASO-000191	AATggaactatTGA	138061	138074	5899	97
386	ASO-000348	ASO-000348	TCAAtttaaatGGAA	138068	138082	5906	
387	ASO-000349	ASO-000349	GTcaatttaaaTGGA	138069	138083	5907	
388	ASO-000200	ASO-000200	GGAtacagtctcaCCA	138089	138104	5927	100
389	ASO-000630	ASO-000630	GCAaacaggatacAGT	138096	138111	5934	100
390	ASO-000614	ASO-000614	CAAacaggatacAGT	138096	138110	5934	99
391	ASO-000563	ASO-000563	AAAcaggatacAGT	138096	138109	5934	90
392	ASO-000527	ASO-000527	TAGcaaacaggatACA	138098	138113	5936	99
393	ASO-000617	ASO-000617	ATAgcaaacaggaTAC	138099	138114	5937	99
394	ASO-000539	ASO-000539	AATagcaaacaggATA	138100	138115	5938	99
395	ASO-000691	ASO-000691	CAAtagcaaacagGAT	138101	138116	5939	99
396	ASO-000589	ASO-000589	AATagcaaacagGAT	138101	138115	5939	99
397	ASO-000509	ASO-000509	GCAatagcaaacaGGA	138102	138117	5940	
398	ASO-000674	ASO-000674	CAAtagcaaacaGGA	138102	138116	5940	
399	ASO-000488	ASO-000488	GCAatagcaaacAGG	138103	138117	5941	100
400	ASO-000507	ASO-000507	AGCaatagcaaacAGG	138103	138118	5941	99
401	ASO-000521	ASO-000521	AGCaatagcaaaCAG	138104	138118	5942	99
402	ASO-000288	ASO-000288	AAGcaatagcaaaCAG	138104	138119	5942	
403	ASO-000552	ASO-000552	AAGcaatagcaaACA	138105	138119	5943	98
404	ASO-000250	ASO-000250	CAAatgtggttgaAAT	138223	138238	6061	
405	ASO-000294	ASO-000294	GCAaatgtggttgAAA	138224	138239	6062	
406	ASO-000318	ASO-000318	TAGcaaatgtggtTGA	138226	138241	6064	
407	ASO-000308	ASO-000308	CCCaagggcctctAAC	138263	138278	6101	
408	ASO-000254	ASO-000254	AAAgcaaccagatGTC	138361	138376	6199	
409	ASO-000545	ASO-000545	AAGagggcagcagGCC	138377	138392	6215	92
410	ASO-000476	ASO-000476	GAAagagggcagcAGG	138379	138394	6217	100
411	ASO-000620	ASO-000620	CTGaaagagggcaGCA	138381	138396	6219	63
412	ASO-000477	ASO-000477	CCCtgaaagagggCAG	138383	138398	6221	39

Figure 3 (cont.)

SEQ ID NO:	Oligomer Name	ASO Number	ASO Sequence	premRNA start NG_007398	premRNA end NG_007398	mRNA start NM_016835	Tau/Tubulin % inhibition
413	ASO-000562	ASO-000562	TGAttgtgggcttAGG	138401	138416	6239	100
414	ASO-000547	ASO-000547	ATGattgtgggctTAG	138402	138417	6240	100
415	ASO-000696	ASO-000696	TGAttgtgggctTAG	138402	138416	6240	99
416	ASO-000279	ASO-000279	GATtgtgggctTAG	138402	138415	6240	
417	ASO-000543	ASO-000543	CATgattgtgggcTTA	138403	138418	6241	100
418	ASO-000626	ASO-000626	TGAttgtgggcTTA	138403	138416	6241	100
419	ASO-000650	ASO-000650	ATGattgtgggcTTA	138403	138417	6241	100
420	ASO-000599	ASO-000599	CATgattgtgggCTT	138404	138418	6242	98
421	ASO-000542	ASO-000542	GCAtgattgtgggCTT	138404	138419	6242	96
422	ASO-000463	ASO-000463	GGCatgattgtggGCT	138405	138420	6243	79
423	ASO-000605	ASO-000605	GCAtgattgtggGCT	138405	138419	6243	61
424	ASO-000479	ASO-000479	CATgattgtggGCT	138405	138418	6243	
425	ASO-000474	ASO-000474	GCAtgattgtgGGC	138406	138419	6244	99
426	ASO-000675	ASO-000675	GGCatgattgtgGGC	138406	138420	6244	95
427	ASO-000537	ASO-000537	AGGcatgattgtgGGC	138406	138421	6244	89
428	ASO-000287	ASO-000287	AGGgaggcatgatTGT	138410	138425	6248	
429	ASO-000292	ASO-000292	GGGaggcatgatTGT	138410	138424	6248	
430	ASO-000216	ASO-000216	TTAgggaggcatgATT	138412	138427	6250	96
431	ASO-000266	ASO-000266	TTAgggaggcatGAT	138413	138427	6251	
432	ASO-000256	ASO-000256	TCTtagggaggcaTGA	138414	138429	6252	
433	ASO-000269	ASO-000269	GAGgtggcacagaGGT	138460	138475	6298	
434	ASO-000350	ASO-000350	CAGtgtgagaggtGG	138469	138483	6307	
435	ASO-000353	ASO-000353	CAGtgtgagaggTG	138470	138483	6308	
436	ASO-000310	ASO-000310	ACAaagatgaggaGGG	138532	138547	6370	
437	ASO-000309	ASO-000309	AACaaagatgaggAGG	138533	138548	6371	
438	ASO-000263	ASO-000263	GAAgagaaatcagAAG	138631	138646	6469	
439	ASO-000197	ASO-000197	TCTaggccagtgcCCA	138667	138682	6505	99
440	ASO-000239	ASO-000239	AGTctattaggAGG	138689	138702	6527	100
441	ASO-000267	ASO-000267	GCTcaacatggcaAAC	138714	138729	6552	
442	ASO-000306	ASO-000306	TGCaagtgccagAAA	138737	138751	6575	
443	ASO-000345	ASO-000345	GCAagtgccagAAA	138737	138750	6575	
444	ASO-000193	ASO-000193	AATcatgggacttGCA	138748	138763	6586	100
445	ASO-000284	ASO-000284	GATttcatgtcccTCC	138788	138803	6626	
446	ASO-000209	ASO-000209	GCTaagctaagaTGA	138802	138816	6640	99
447	ASO-000207	ASO-000207	CTAagctaagaTGA	138802	138815	6640	97

Figure 3 (cont.)

SEQ ID NO:	Oligomer Name	ASO Number	ASO Sequence	premRNA start NG_007398	premRNA end NG_007398	mRNA start NM_016835	Tau/Tubulin % inhibition
448	ASO-000301	ASO-000301	TAGacattcacaGAC	138822	138836	6660	
449	ASO-000234	ASO-000234	TATagacattcaCAG	138824	138838	6662	100
450	ASO-000332	ASO-000332	AAAcacacaatacACT	138840	138855	6678	
451	SPC-15693-01	ASO-002268	CAgcaacagtcagtGT	138869	138884	6707	100
452	SPC-15692-01	ASO-002260	ACagcaacagtcagTG	138870	138885	6708	100
453	SPC-15691-01	ASO-002252	TAcagcaacagtcaGT	138871	138886	6709	99
454	SPC-15690-01	ASO-002244	TTAcagcaacagtcAG	138872	138887	6710	100
455	SPC-15689-01	ASO-002235	TTTacagcaacagtCA	138873	138888	6711	100
456	SPC-15688-01	ASO-002290	TTttacagcaacaGTC	138874	138889	6712	100
457	SPC-15687-01	ASO-002282	CTtttacagcaacaGT	138875	138890	6713	86
458	SPC-15686-01	ASO-002275	ACttttacagcaaCAG	138876	138891	6714	100
459	SPC-15685-01	ASO-002267	CActttacagcaaCA	138877	138892	6715	93
460	SPC-15684-01	ASO-002259	TCActttacagcAAC	138878	138893	6716	99
461	SPC-15683-01	ASO-002251	TTCactttacagCAA	138879	138894	6717	100
462	SPC-15682-01	ASO-002243	ATTcactttacagCA	138880	138895	6718	98
463	SPC-15681-01	ASO-002234	AATtcactttacaGC	138881	138896	6719	77
464	SPC-15680-01	ASO-002289	AAATtcactttACAG	138882	138897	6720	96
465	SPC-15679-01	ASO-002281	CAAattcactttTACA	138883	138898	6721	99
466	ASO-002090	ASO-002090	ATTtcCaaattcactTtTAC	138884	138903	6722	99
467	ASO-002043	ASO-002043	ATtTCcaaattcacttTTAC	138884	138903	6722	99
468	ASO-002076	ASO-002076	ATtTCcaaattcacTTttAC	138884	138903	6722	99
469	ASO-002062	ASO-002062	ATTtcCaaattcactTTtAC	138884	138903	6722	100
470	ASO-002082	ASO-002082	ATtTcCaaattcactTtTAC	138884	138903	6722	100
471	ASO-000753	ASO-000753	ATTTCcaaattcactTTTAC	138884	138903	6722	96
472	ASO-001940	ASO-001940	ATtTCcaaattcactTTtAC	138884	138903	6722	99
473	ASO-001933	ASO-001933	AtTTCcaaattcactTTtAC	138884	138903	6722	99
474	ASO-001919	ASO-001919	ATTTccaaattcactTTTAC	138884	138903	6722	99
475	ASO-002094	ASO-002094	ATtTCcaaattcacTtTtAC	138884	138903	6722	98
476	ASO-002034	ASO-002034	ATTtCcaaattcactTtTAC	138884	138903	6722	100
477	ASO-002036	ASO-002036	ATttCcAaattcacttTTAC	138884	138903	6722	100
478	ASO-002084	ASO-002084	ATTtCcaaattcacTTttAC	138884	138903	6722	99
479	ASO-002037	ASO-002037	ATTTccaaattcaCtTttAC	138884	138903	6722	99
480	ASO-002058	ASO-002058	ATTtCcaaattcacTttTAC	138884	138903	6722	99
481	ASO-002057	ASO-002057	ATTTccaaattcaCttTtAC	138884	138903	6722	99
482	ASO-001926	ASO-001926	ATTTCcaaattcacttTTAC	138884	138903	6722	99

Figure 3 (cont.)

SEQ ID NO:	Oligomer Name	ASO Number	ASO Sequence	premRNA start NG_007398	premRNA end NG_007398	mRNA start NM_016835	Tau/Tubulin % inhibition
483	ASO-002092	ASO-002092	ATttCCaaattcactTtTAC	138884	138903	6722	99
484	ASO-002023	ASO-002023	ATTTccaaattcacTTttAC	138884	138903	6722	100
485	ASO-000758	ASO-000758	ATTtccaaattcactttTAC	138884	138903	6722	97
486	ASO-002065	ASO-002065	ATttCCaaattcactTTtAC	138884	138903	6722	99
487	ASO-002038	ASO-002038	ATTtCcaaattcacTtTtAC	138884	138903	6722	99
488	ASO-002039	ASO-002039	ATtTCcaaattcacTttTAC	138884	138903	6722	98
489	ASO-000763	ASO-000763	ATttccaaattcacttttAC	138884	138903	6722	14
490	ASO-000768	ASO-000768	Atttccaaattcacttttt AC	138884	138903	6722	0
491	17-18-19mer-1	ASO-002390	TCCaaattcacttTTAC	138884	138900	6722	100
492	17-18-19mer-10	ASO-002403	TCCAaattcacttTTAC	138884	138900	6722	100
493	17-18-19mer-13	ASO-002439	TCCAAattcactttTAC	138884	138900	6722	100
494	17-18-19mer-16	ASO-002473	TTCcaaattcacttTTAC	138884	138901	6722	100
495	17-18-19mer-22	ASO-002440	TTCcaaattcactTTTAC	138884	138901	6722	
496	17-18-19mer-28	ASO-002417	TTCCaaattcactttTAC	138884	138901	6722	
497	17-18-19mer-34	ASO-002394	TTCCaaattcacttTTAC	138884	138901	6722	
498	17-18-19mer-4	ASO-002426	TCCaaattcactTTTAC	138884	138900	6722	100
499	17-18-19mer-40	ASO-002454	TTCCAaattcactttTAC	138884	138901	6722	
500	17-18-19mer-46	ASO-002431	TTTccaaattcacttTTAC	138884	138902	6722	94
501	17-18-19mer-52	ASO-002408	TTTccaaattcactTTTAC	138884	138902	6722	98
502	17-18-19mer-58	ASO-002467	TTTCcaaattcactttTAC	138884	138902	6722	99
503	17-18-19mer-64	ASO-002445	TTTCcaaattcacttTTAC	138884	138902	6722	99
504	17-18-19mer-7	ASO-002461	TCCAaattcactttTAC	138884	138900	6722	100
505	17-18-19mer-70	ASO-002422	TTTCCaaattcactttTAC	138884	138902	6722	97
506	ASO-001933-mm1	ASO-002291	GtTTCcaaattcactTTtAC	138884	138903	6722	50
507	ASO-001933-mm2	ASO-002303	AtTTCcagattcactTTtAC	138884	138903	6722	50
508	ASO-001933-mm3	ASO-002315	TtTTCcaaattcactTTtAC	138884	138903	6722	50
509	ASO-001933-mm4	ASO-002327	GtTTCcagattcactTTtAC	138884	138903	6722	83
510	ASO-001933-mm5	ASO-002339	AtTTCcaagttcactTTtGC	138884	138903	6722	69
511	ASO-001933-mm6	ASO-002351	AtTTCcagattcgctTTtAC	138884	138903	6722	75
512	SPC-15678-01	ASO-002274	CCaaattcactttTAC	138884	138899	6722	79
513	SPC-15857-01	ASO-002326	ATtTcCaaattcacttTTAC	138884	138903	6722	99

Figure 3 (cont.)

SEQ ID NO:	Oligomer Name	ASO Number	ASO Sequence	premRNA start NG_007398	premRNA end NG_007398	mRNA start NM_016835	Tau/Tubulin % inhibition
514	SPC-15858-01	ASO-002338	ATTtcCaaattcacttTTAC	138884	138903	6722	99
515	SPC-15860-01	ASO-002362	ATTtCcaaattcacttTTAC	138884	138903	6722	99
516	SPC-15864-01	ASO-002236	ATTTccaaattcacTttTAC	138884	138903	6722	100
517	SPC-15868-01	ASO-002269	ATtTCcaaattcactTtTAC	138884	138903	6722	100
518	SPC-15872-01	ASO-002237	ATttCCaaattcacttTTAC	138884	138903	6722	100
519	SPC-15873-01	ASO-002246	ATTtCcaaattcactTTtAC	138884	138903	6722	99
520	SPC-15874-01	ASO-002254	ATTTccaaattcacTtTtAC	138884	138903	6722	11
521	SPC-15878-01	ASO-002284	ATtTccAaattcacttTTAC	138884	138903	6722	100
522	SPC-15879-01	ASO-002229	ATTTccaaattcacttTTAC	138884	138903	6722	99
523	SPC-15880-01	ASO-002238	ATTTccaaattcactTtTAC	138884	138903	6722	100
524	SPC-15883-01	ASO-002263	ATtTcCaaattcactTTtAC	138884	138903	6722	
525	SPC-15888-01	ASO-002239	ATTTccaaattcactTTtAC	138884	138903	6722	100
526	ASO-000754	ASO-000754	TATTTccaaattcacTTTTA	138885	138904	6723	100
527	ASO-002055	ASO-002055	TAtTtCcaaattcacTTtTA	138885	138904	6723	99
528	ASO-002035	ASO-002035	TAtTtcCaaattcactTTTA	138885	138904	6723	100
529	ASO-002048	ASO-002048	TATtTccaaattcaCttTTA	138885	138904	6723	100
530	ASO-002053	ASO-002053	TAtTtCcaaattcactTTTA	138885	138904	6723	100
531	ASO-002067	ASO-002067	TAtTTccaaattcaCTttTA	138885	138904	6723	99
532	ASO-001954	ASO-001954	TATTTccaaattcactTTTA	138885	138904	6723	99
533	ASO-001947	ASO-001947	TATTtccaaattcacTTTTA	138885	138904	6723	99
534	ASO-002081	ASO-002081	TATttCcaaattcacTtTTA	138885	138904	6723	100
535	ASO-001966	ASO-001966	TAtTTccaaattcacTTtTA	138885	138904	6723	99
536	ASO-002025	ASO-002025	TAttTcCaaattcactTTTA	138885	138904	6723	100
537	ASO-002033	ASO-002033	TATtTccaaattcacTtTTA	138885	138904	6723	99
538	ASO-001960	ASO-001960	TaTTTccaaattcacTTtTA	138885	138904	6723	99
539	ASO-002056	ASO-002056	TAttTCcaaattcacTTtTA	138885	138904	6723	100
540	ASO-002063	ASO-002063	TATttCcaaattcacTTtTA	138885	138904	6723	99
541	ASO-002089	ASO-002089	TATTtccaaattcaCttTTA	138885	138904	6723	100
542	ASO-002073	ASO-002073	TAtTtCcaaattcacTtTTA	138885	138904	6723	99
543	ASO-002027	ASO-002027	TATtTccaaattcaCtTtTA	138885	138904	6723	99
544	ASO-002075	ASO-002075	TATtTccaaattcaCTttTA	138885	138904	6723	99
545	ASO-002028	ASO-002028	TAtTTccaaattcaCttTTA	138885	138904	6723	99
546	ASO-002085	ASO-002085	TAtTTccaaattcaCtTtTA	138885	138904	6723	99
547	ASO-002083	ASO-002083	TAttTCcaaattcacTtTTA	138885	138904	6723	99
548	ASO-000759	ASO-000759	TATttccaaattcacttTTA	138885	138904	6723	93

Figure 3 (cont.)

SEQ ID NO:	Oligomer Name	ASO Number	ASO Sequence	premRNA start NG_007398	premRNA end NG_007398	mRNA start NM_016835	Tau/Tubulin % inhibition
549	ASO-000769	ASO-000769	TatttccaaattcactttTA	138885	138904	6723	0
550	ASO-000764	ASO-000764	TAtttccaaattcactttTA	138885	138904	6723	0
551	17-18-19mer-11	ASO-002415	TTCCaaattcactTTTA	138885	138901	6723	99
552	17-18-19mer-14	ASO-002451	TTCCAaattcacttTTA	138885	138901	6723	100
553	17-18-19mer-17	ASO-002392	TTTccaaattcactTTTA	138885	138902	6723	100
554	17-18-19mer-2	ASO-002402	TTCcaaattcactTTTA	138885	138901	6723	100
555	17-18-19mer-23	ASO-002452	TTTccaaattcacTTTTA	138885	138902	6723	100
556	17-18-19mer-29	ASO-002429	TTTCcaaattcacttTTA	138885	138902	6723	99
557	17-18-19mer-35	ASO-002406	TTTCcaaattcactTTTA	138885	138902	6723	100
558	17-18-19mer-41	ASO-002465	TTTCCaaattcacttTTA	138885	138902	6723	97
559	17-18-19mer-47	ASO-002443	ATTtccaaattcactTTTA	138885	138903	6723	100
560	17-18-19mer-5	ASO-002438	TTCcaaattcacTTTTA	138885	138901	6723	100
561	17-18-19mer-53	ASO-002420	ATTtccaaattcacTTTTA	138885	138903	6723	100
562	17-18-19mer-59	ASO-002478	ATTTccaaattcacttTTA	138885	138903	6723	96
563	17-18-19mer-65	ASO-002457	ATTTccaaattcactTTTA	138885	138903	6723	100
564	17-18-19mer-71	ASO-002434	ATTTCcaaattcacttTTA	138885	138903	6723	63
565	17-18-19mer-8	ASO-002472	TTCCaaattcacttTTA	138885	138901	6723	100
566	ASO-001954-mm1	ASO-002340	TATTTccagattcactTTTA	138885	138904	6723	98
567	ASO-001954-mm2	ASO-002352	TATTTccgaattcactTTTA	138885	138904	6723	99
568	ASO-001954-mm3	ASO-002364	GATTTccaaattcactTTTA	138885	138904	6723	97
569	ASO-001954-mm4	ASO-002376	GGTTTccaaattcactTTTA	138885	138904	6723	38
570	ASO-001954-mm5	ASO-002293	AATTTccagattcactTTTA	138885	138904	6723	96
571	ASO-001954-mm6	ASO-002305	TATTTccaagttcgctTTTA	138885	138904	6723	52
572	SPC-15677-01	ASO-002266	TCCaaattcactttTA	138885	138900	6723	99
573	SPC-15859-01	ASO-002350	TAtTTccaaattcactTTTA	138885	138904	6723	99
574	SPC-15861-01	ASO-002374	TAtTTccaaattcacTtTTA	138885	138904	6723	100
575	SPC-15862-01	ASO-002386	TATTtccaaattcaCTttTA	138885	138904	6723	99
576	SPC-15863-01	ASO-002227	TATtTccaaattcactTTTA	138885	138904	6723	99
577	SPC-15865-01	ASO-002245	TAttTCcaaattcactTTTA	138885	138904	6723	100
578	SPC-15867-01	ASO-002261	TATtTccaaattcacTTtTA	138885	138904	6723	99
579	SPC-15869-01	ASO-002276	TATttCcaaattcactTTTA	138885	138904	6723	100

Figure 3 (cont.)

SEQ ID NO:	Oligomer Name	ASO Number	ASO Sequence	premRNA start NG_007398	premRNA end NG_007398	mRNA start NM_016835	Tau/Tubulin % inhibition
580	SPC-15871-01	ASO-002228	TATTtccaaattcaCtTtTA	138885	138904	6723	97
581	SPC-15882-01	ASO-002255	TATTtccaaattcactTTTA	138885	138904	6723	98
582	SPC-15886-01	ASO-002285	TATTtccaaattcacTTtTA	138885	138904	6723	83
583	SPC-15887-01	ASO-002230	TATTtccaaattcacTtTTA	138885	138904	6723	100
584	SPC-15890-01	ASO-002256	TATTtccaaattcAcTttTA	138885	138904	6723	99
585	SPC-15893-01	ASO-002279	TATTtccaaattcActTtTA	138885	138904	6723	100
586	ASO-002072	ASO-002072	TTAttTccaaattcaCTtTT	138886	138905	6724	99
587	ASO-000755	ASO-000755	TTATTtccaaattcaCTTTT	138886	138905	6724	99
588	ASO-002071	ASO-002071	TTaTtTccaaattcacTTTT	138886	138905	6724	100
589	ASO-000760	ASO-000760	TTAtttccaaattcactTTT	138886	138905	6724	96
590	ASO-001920	ASO-001920	TTATttccaaattcaCTTTT	138886	138905	6724	99
591	ASO-002080	ASO-002080	TTatTTccaaattcacTTTT	138886	138905	6724	100
592	ASO-001927	ASO-001927	TTATTtccaaattcacTTTT	138886	138905	6724	99
593	ASO-001941	ASO-001941	TTaTTtccaaattcaCTtTT	138886	138905	6724	99
594	ASO-002045	ASO-002045	TTaTttCcaaattcacTTTT	138886	138905	6724	100
595	ASO-001934	ASO-001934	TtATTtccaaattcaCTtTT	138886	138905	6724	98
596	ASO-002074	ASO-002074	TTatTTccaaattcacTtTT	138886	138905	6724	100
597	ASO-002093	ASO-002093	TTAtTtccaaattcACttTT	138886	138905	6724	100
598	ASO-002054	ASO-002054	TTaTTtccaaattcaCtTTT	138886	138905	6724	100
599	ASO-002091	ASO-002091	TTaTtTccaaattcaCtTTT	138886	138905	6724	99
600	ASO-002064	ASO-002064	TTaTtTccaaattcaCTtTT	138886	138905	6724	99
601	ASO-002066	ASO-002066	TTATttccaaattCacTtTT	138886	138905	6724	99
602	ASO-002044	ASO-002044	TTAtTtccaaattcaCtTTT	138886	138905	6724	99
603	ASO-002047	ASO-002047	TTATttccaaattCaCttTT	138886	138905	6724	99
604	ASO-002046	ASO-002046	TTatTtCcaaattcacTTTT	138886	138905	6724	96
605	ASO-000765	ASO-000765	TTatttccaaattcacttTT	138886	138905	6724	39
606	ASO-000770	ASO-000770	TtatttccaaattcacttTT	138886	138905	6724	0
607	17-18-19mer-12	ASO-002427	TTTCcaaattcacTTTT	138886	138902	6724	98
608	17-18-19mer-15	ASO-002462	TTTCCaaattcactTTT	138886	138902	6724	91
609	17-18-19mer-18	ASO-002404	ATTtccaaattcacTTTT	138886	138903	6724	
610	17-18-19mer-24	ASO-002463	ATTtccaaattcaCTTTT	138886	138903	6724	
611	17-18-19mer-3	ASO-002414	TTTccaaattcacTTTT	138886	138902	6724	98
612	17-18-19mer-30	ASO-002441	ATTTccaaattcactTTT	138886	138903	6724	
613	17-18-19mer-36	ASO-002418	ATTTccaaattcacTTTT	138886	138903	6724	
614	17-18-19mer-42	ASO-002476	ATTTCcaaattcactTTT	138886	138903	6724	

Figure 3 (cont.)

SEQ ID NO:	Oligomer Name	ASO Number	ASO Sequence	premRNA start NG_007398	premRNA end NG_007398	mRNA start NM_016835	Tau/Tubulin % inhibition
615	17-18-19mer-48	ASO-002455	TATttccaaattcacTTTT	138886	138904	6724	99
616	17-18-19mer-54	ASO-002432	TATttccaaattcaCTTTT	138886	138904	6724	99
617	17-18-19mer-6	ASO-002450	TTTccaaattcaCTTTT	138886	138902	6724	94
618	17-18-19mer-60	ASO-002397	TATTtccaaattcactTTT	138886	138904	6724	100
619	17-18-19mer-66	ASO-002468	TATTtccaaattcacTTTT	138886	138904	6724	100
620	17-18-19mer-72	ASO-002446	TATTTccaaattcactTTT	138886	138904	6724	100
621	17-18-19mer-9	ASO-002391	TTTCcaaattcactTTT	138886	138902	6724	99
622	ASO-001941-mm1	ASO-002317	ATaTTtccaaattcaCTtTT	138886	138905	6724	50
623	ASO-001941-mm2	ASO-002329	TTaTTtccaaattcaCTtTA	138886	138905	6724	99
624	ASO-001941-mm3	ASO-002341	TTaTTtccaaattcaCTtTG	138886	138905	6724	99
625	ASO-001941-mm4	ASO-002353	ATaTTtccagattcaCTtTT	138886	138905	6724	76
626	ASO-001941-mm5	ASO-002365	TTaTTtccaagttcaCTtTC	138886	138905	6724	87
627	ASO-001941-mm6	ASO-002377	TTaTTtccagattcgCTtTT	138886	138905	6724	79
628	SPC-15676-01	ASO-002258	TTCcaaattcactTTT	138886	138901	6724	100
629	SPC-15866-01	ASO-002253	TTAtTtccaaattcaCTtTT	138886	138905	6724	97
630	SPC-15870-01	ASO-002283	TTAttTccaaattcacTTTT	138886	138905	6724	99
631	SPC-15875-01	ASO-002262	TTATttccaaattcacTTTT	138886	138905	6724	100
632	SPC-15876-01	ASO-002270	TTATttccaaattcaCtTTT	138886	138905	6724	100
633	SPC-15877-01	ASO-002277	TTATttccaaattcACttTT	138886	138905	6724	100
634	SPC-15881-01	ASO-002247	TTaTTtccaaattcacTTTT	138886	138905	6724	100
635	SPC-15884-01	ASO-002271	TTAtTtccaaattcacTTTT	138886	138905	6724	100
636	SPC-15885-01	ASO-002278	TTaTTtccaaattcACttTT	138886	138905	6724	100
637	SPC-15889-01	ASO-002248	TTaTTtccaaattcActTTT	138886	138905	6724	100
638	SPC-15891-01	ASO-002264	TTAtTtccaaattcActTTT	138886	138905	6724	100
639	SPC-15892-01	ASO-002272	TTaTTtccaaattcAcTtTT	138886	138905	6724	100
640	SPC-15894-01	ASO-002286	TTAtTtccaaattcAcTtTT	138886	138905	6724	99
641	SPC-15895-01	ASO-002231	TTATttccaaattcActTTT	138886	138905	6724	100
642	SPC-15896-01	ASO-002240	TTATttccaaattcAcTtTT	138886	138905	6724	100
643	ASO-002020	ASO-002020	ACttTatttccaaattcactTTtaC	138884	138909	6722	99
644	ASO-000756	ASO-000756	TTTATttccaaattcACTTT	138887	138906	6725	100

Figure 3 (cont.)

SEQ ID NO:	Oligomer Name	ASO Number	ASO Sequence	premRNA start NG_007398	premRNA end NG_007398	mRNA start NM_016835	Tau/Tubulin % inhibition
645	ASO-001967	ASO-001967	TTtATttccaaattcACtTT	138887	138906	6725	99
646	ASO-001955	ASO-001955	TTTATttccaaattcaCTTT	138887	138906	6725	99
647	ASO-001948	ASO-001948	TTTAtttccaaattcACTTT	138887	138906	6725	100
648	ASO-002086	ASO-002086	AcTTtatttccaaattcactTTTaC	138884	138908	6722	98
649	ASO-002029	ASO-002029	ACtTtatttccaaattcacttTTaC	138884	138908	6722	98
650	ASO-001961	ASO-001961	TtTATttccaaattcACtTT	138887	138906	6725	99
651	ASO-002095	ASO-002095	ACTttatttccaaattcactTtTaC	138884	138908	6722	94
652	ASO-002059	ASO-002059	ACTttatttccaaattcacttTTAC	138884	138908	6722	93
653	ASO-002077	ASO-002077	ActttatttccaaattcactTTTAC	138884	138908	6722	91
654	ASO-002021	ASO-002021	AcTTtatttccaaattcactttTAC	138884	138908	6722	91
655	ASO-000761	ASO-000761	TTTatttccaaattcacTTT	138887	138906	6725	93
656	ASO-002068	ASO-002068	ACtTtatttccaaattcactTtTAC	138884	138908	6722	86
657	ASO-000766	ASO-000766	TTtatttccaaattcactTT	138887	138906	6725	3
658	ASO-000771	ASO-000771	Tttatttccaaattcactt	138887	138906	6725	0
659	17-18-19mer-19	ASO-002416	TATttccaaattcaCTTT	138887	138904	6725	100
660	17-18-19mer-25	ASO-002474	TATttccaaattcACTTT	138887	138904	6725	100
661	17-18-19mer-31	ASO-002453	TATTtccaaattcacTTT	138887	138904	6725	100
662	17-18-19mer-37	ASO-002430	TATTtccaaattcaCTTT	138887	138904	6725	100
663	17-18-19mer-43	ASO-002395	TATTTccaaattcacTTT	138887	138904	6725	100
664	17-18-19mer-49	ASO-002466	TTAtttccaaattcaCTTT	138887	138905	6725	98
665	17-18-19mer-55	ASO-002444	TTAtttccaaattcACTTT	138887	138905	6725	100
666	17-18-19mer-61	ASO-002409	TTATttccaaattcacTTT	138887	138905	6725	93
667	17-18-19mer-67	ASO-002479	TTATttccaaattcaCTTT	138887	138905	6725	98
668	17-18-19mer-73	ASO-002458	TTATTtccaaattcacTTT	138887	138905	6725	100
669	ASO-001967-mm1	ASO-002294	**A**TtATttccaaattcACtTT	138887	138906	6725	50
670	ASO-001967-mm2	ASO-002306	TTtATttccaa**g**ttcACtTT	138887	138906	6725	50
671	ASO-001967-mm3	ASO-002318	**G**TtATttccaaattcACtTT	138887	138906	6725	99
672	ASO-001967-mm4	ASO-002330	**A**TtATttcca**g**attcACtTT	138887	138906	6725	83

Figure 3 (cont.)

SEQ ID NO:	Oligomer Name	ASO Number	ASO Sequence	premRNA start NG_007398	premRNA end NG_007398	mRNA start NM_016835	Tau/Tubulin % inhibition
673	ASO-001967-mm5	ASO-002342	TTtATttccaggttcACtTT	138887	138906	6725	48
674	ASO-001967-mm6	ASO-002354	CTtATttccaagttcACtTT	138887	138906	6725	87
675	SPC-15675-01	ASO-002250	TTTCcaaattcacTTT	138887	138902	6725	99
676	ASO-002006	ASO-002006	CTtTAtttccaaattcACTT	138888	138907	6726	99
677	ASO-000757	ASO-000757	CTTTAtttccaaattCACTT	138888	138907	6726	100
678	ASO-002017	ASO-002017	CTtTAtttccaaattcaCTT	138888	138907	6726	99
679	ASO-001928	ASO-001928	CTTTAtttccaaattcACTT	138888	138907	6726	100
680	ASO-001968	ASO-001968	ACTTTatttccaaattCACTT	138888	138908	6726	100
681	ASO-001921	ASO-001921	CTTTatttccaaattCACTT	138888	138907	6726	100
682	ASO-001989	ASO-001989	CTTTatttccaaattcACTT	138888	138907	6726	100
683	ASO-001942	ASO-001942	CTtTAtttccaaattCAcTT	138888	138907	6726	99
684	ASO-000128	ASO-000128	TTTccaaattcaCTT	138888	138902	6726	100
685	ASO-001935	ASO-001935	CtTTAtttccaaattCAcTT	138888	138907	6726	100
686	ASO-000013	ASO-000013	ATTtccaaattcaCTT	138888	138903	6726	95
687	ASO-002002	ASO-002002	CTTtAtttccaaattcACTT	138888	138907	6726	100
688	ASO-000762	ASO-000762	CTTtatttccaaattcaCTT	138888	138907	6726	97
689	ASO-002010	ASO-002010	CTTtatttccaaatTcaCTT	138888	138907	6726	98
690	ASO-002005	ASO-002005	CTtTatttccaaattcaCTT	138888	138907	6726	98
691	ASO-001998	ASO-001998	CTttAtttccaaattcACTT	138888	138907	6726	99
692	ASO-002001	ASO-002001	CTTTatttccaaattcaCTT	138888	138907	6726	97
693	ASO-001994	ASO-001994	CTtTatttccaaattcACTT	138888	138907	6726	95
694	ASO-002013	ASO-002013	CTTtAtttccaaattcaCTT	138888	138907	6726	98
695	ASO-002009	ASO-002009	CTttAtttccaaattcaCTT	138888	138907	6726	94
696	ASO-000767	ASO-000767	CTttatttccaaattcacTT	138888	138907	6726	32
697	ASO-000772	ASO-000772	CtttatttccaaattcacTT	138888	138907	6726	0
698	BMT-214296	ASO-214296	CTTTActtccaaattCACTT	138888	138907	6726	
699	ASO-000013-mm1	ASO-002366	GTTtccaaattcaCTT	138888	138903	6726	97
700	ASO-000013-mm2	ASO-002378	ATTtccaagttcaCTT	138888	138903	6726	55
701	ASO-000013-mm3	ASO-002295	ATTtccgaattcaCTT	138888	138903	6726	60
702	ASO-000013-mm4	ASO-002307	GTTtccagattcaCTT	138888	138903	6726	52

Figure 3 (cont.)

SEQ ID NO:	Oligomer Name	ASO Number	ASO Sequence	premRNA start NG_007398	premRNA end NG_007398	mRNA start NM_016835	Tau/Tubulin % inhibition
703	ASO-000013-mm5	ASO-002319	GTTtccaaattcaCTA	138888	138903	6726	98
704	ASO-000013-mm6	ASO-002331	ATTtccagattcaCTC	138888	138903	6726	46
705	ASO-000898	ASO-000898	ATTtccaaattcaCTT	138888	138903	6726	
706	ASO-001942-mm1	ASO-002363	CTtTAtttccagattCAcTT	138888	138907	6726	98
707	ASO-001942-mm2	ASO-002375	CTtTAtttccaaattCAcTG	138888	138907	6726	99
708	ASO-001942-mm3	ASO-002292	CTtTAtttccaaattCGcTT	138888	138907	6726	50
709	ASO-001942-mm4	ASO-002304	CTtTAtttccagattCAcTA	138888	138907	6726	50
710	ASO-001942-mm5	ASO-002316	CTtTAtttccaggttCAcTT	138888	138907	6726	52
711	ASO-001942-mm6	ASO-002328	CTtTAtttccgaggttCAcTT	138888	138907	6726	96
712	SPC-15674-01	ASO-002242	ATTtccaaattcACTT	138888	138903	6726	100
713	ASO-002004	ASO-002004	CTTTatttccaaatTcaCT	138889	138907	6727	98
714	ASO-002012	ASO-002012	CTTtatttccaaatTcACT	138889	138907	6727	100
715	ASO-001962	ASO-001962	ACTTTatttccaaattCACT	138889	138908	6727	100
716	ASO-001956	ASO-001956	ACTTtatttccaaatTCACT	138889	138908	6727	99
717	ASO-001949	ASO-001949	ACTTTatttccaaatTCACT	138889	138908	6727	100
718	ASO-001987	ASO-001987	CTTTAtttccaaatTcACT	138889	138907	6727	99
719	ASO-001991	ASO-001991	CTTTatttccaaatTCACT	138889	138907	6727	100
720	ASO-001995	ASO-001995	CTTtatttccaaatTCACT	138889	138907	6727	99
721	ASO-001992	ASO-001992	CTTTAtttccaaatTcaCT	138889	138907	6727	100
722	ASO-002000	ASO-002000	CTTTatttccaaatTcACT	138889	138907	6727	100
723	ASO-001996	ASO-001996	CTTTatttccaaatTCaCT	138889	138907	6727	99
724	ASO-002008	ASO-002008	CTTtatttccaaatTCaCT	138889	138907	6727	99
725	ASO-002015	ASO-002015	CTTTAtttccaaatTCaCT	138889	138907	6727	98
726	ASO-002016	ASO-002016	CTTtatttccaaatTcaCT	138889	138907	6727	98
727	ASO-001986	ASO-001986	CTTTAtttccaaatTCACT	138889	138907	6727	95
728	17-18-19mer-50	ASO-002477	CTTtatttccaaattCACT	138889	138907	6727	100
729	17-18-19mer-62	ASO-002421	CTTTatttccaaattcACT	138889	138907	6727	98
730	17-18-19mer-68	ASO-002398	CTTTatttccaaattCACT	138889	138907	6727	95
731	17-18-19mer-74	ASO-002469	CTTTAtttccaaattcACT	138889	138907	6727	99

Figure 3 (cont.)

SEQ ID NO:	Oligomer Name	ASO Number	ASO Sequence	premRNA start NG_007398	premRNA end NG_007398	mRNA start NM_016835	Tau/Tubulin % inhibition
732	ASO-001995-mm1	ASO-002343	CTTtatttccagatTCACT	138889	138907	6727	97
733	ASO-001995-mm2	ASO-002355	CTTtgtttccaaatTCACT	138889	138907	6727	98
734	ASO-001995-mm3	ASO-002367	CTTtatttccaaatTCACG	138889	138907	6727	100
735	ASO-001995-mm4	ASO-002379	CTTtgtttccagatTCACT	138889	138907	6727	86
736	ASO-001995-mm5	ASO-002296	CTTtgtttccaagtTCACT	138889	138907	6727	52
737	ASO-001995-mm6	ASO-002308	CTTtatttccgagtTCACT	138889	138907	6727	51
738	SPC-15673-01	ASO-002233	TATttccaaattcACT	138889	138904	6727	99
739	ASO-002003	ASO-002003	CTTTatttccaaatTCAC	138890	138907	6728	99
740	ASO-002007	ASO-002007	CTTtatttccaaatTCAC	138890	138907	6728	99
741	ASO-002011	ASO-002011	CTtTatttccaaatTcAC	138890	138907	6728	100
742	ASO-001988	ASO-001988	CTTTAtttccaaatTcAC	138890	138907	6728	99
743	ASO-001999	ASO-001999	CTTTAtttccaaatTCAC	138890	138907	6728	100
744	ASO-001993	ASO-001993	CTTTatttccaaatTcAC	138890	138907	6728	99
745	ASO-001997	ASO-001997	CTTtatttccaaatTcAC	138890	138907	6728	99
746	17-18-19mer-26	ASO-002393	CTTtatttccaaaTTCAC	138890	138907	6728	99
747	17-18-19mer-32	ASO-002464	CTTTatttccaaattCAC	138890	138907	6728	99
748	17-18-19mer-44	ASO-002407	CTTTAtttccaaattCAC	138890	138907	6728	100
749	17-18-19mer-51	ASO-002396	ACTttatttccaaatTCAC	138890	138908	6728	100
750	17-18-19mer-57	ASO-002456	ACTttatttccaaaTTCAC	138890	138908	6728	97
751	17-18-19mer-63	ASO-002433	ACTTtatttccaaattCAC	138890	138908	6728	100
752	17-18-19mer-69	ASO-002410	ACTTtatttccaaatTCAC	138890	138908	6728	99
753	17-18-19mer-75	ASO-002480	ACTTTatttccaaattCAC	138890	138908	6728	99
754	ASO-001997-mm1	ASO-002320	CTTtatttccagatTcAC	138890	138907	6728	83
755	ASO-001997-mm2	ASO-002332	CTTtatttccgaatTcAC	138890	138907	6728	85
756	ASO-001997-mm3	ASO-002344	CTTtgtttccaaatTcAC	138890	138907	6728	83
757	ASO-001997-mm4	ASO-002356	CTTtgtttccagatTcAC	138890	138907	6728	33
758	ASO-001997-mm5	ASO-002368	CTTtatttccaggtTcAC	138890	138907	6728	6

Figure 3 (cont.)

SEQ ID NO:	Oligomer Name	ASO Number	ASO Sequence	premRNA start NG_007398	premRNA end NG_007398	mRNA start NM_016835	Tau/Tubulin % inhibition
759	ASO-001997-mm6	ASO-002380	CTTtgtttccaagtTcAC	138890	138907	6728	50
760	SPC-15672-01	ASO-002288	TTAtttccaaattCAC	138890	138905	6728	93
761	17-18-19mer-21	ASO-002428	ACTttatttccaaaTTCA	138891	138908	6729	100
762	17-18-19mer-27	ASO-002405	ACTttatttccaaATTCA	138891	138908	6729	100
763	17-18-19mer-33	ASO-002475	ACTTtatttccaaatTCA	138891	138908	6729	99
764	17-18-19mer-39	ASO-002442	ACTTtatttccaaaTTCA	138891	138908	6729	100
765	17-18-19mer-45	ASO-002419	ACTTTatttccaaatTCA	138891	138908	6729	98
766	SPC-15671-01	ASO-002280	TTTatttccaaatTCA	138891	138906	6729	100
767	SPC-15670-01	ASO-002273	CTTtatttccaaATTC	138892	138907	6730	99
768	SPC-15669-01	ASO-002265	ACTTtatttccaAATT	138893	138908	6731	84
769	ASO-000139	ASO-000139	AACtttatttccaAAT	138894	138909	6732	23
770	SPC-15668-01	ASO-002257	AACTttatttccAAAT	138894	138909	6732	93
771	SPC-15667-01	ASO-002249	TAACtttatttcCAAA	138895	138910	6733	97
772	SPC-15666-01	ASO-002241	ATAActttatttcCAA	138896	138911	6734	97
773	ASO-000118	ASO-000118	AATaactttatttCCA	138897	138912	6735	92
774	SPC-15665-01	ASO-002232	AATaactttattTCCA	138897	138912	6735	99
775	ASO-000101	ASO-000101	TAAtaactttattTCC	138898	138913	6736	60
776	SPC-15664-01	ASO-002287	TAAtaactttatTTCC	138898	138913	6736	76
777	ASO-000148	ASO-000148	GTAataactttatTTC	138899	138914	6737	41
778	ASO-000184	ASO-000184	TAAtaactttatTTC	138899	138913	6737	7
779	ASO-000112	ASO-000112	GTAataactttaTTT	138900	138914	6738	1
780	ASO-000170	ASO-000170	AGTaataactttaTTT	138900	138915	6738	1
781	ASO-000154	ASO-000154	GAGtaataactttATT	138901	138916	6739	0
782	ASO-000125	ASO-000125	AGTaataactttATT	138901	138915	6739	1
783	ASO-000167	ASO-000167	GAGtaataacttTAT	138902	138916	6740	5
784	ASO-000134	ASO-000134	AGAgtaataacttTAT	138902	138917	6740	12
785	ASO-000175	ASO-000175	CAGagtaataactTTA	138903	138918	6741	43
786	ASO-000178	ASO-000178	AGAgtaataactTTA	138903	138917	6741	2
787	ASO-000138	ASO-000138	CAGagtaataacTTT	138904	138918	6742	43
788	ASO-000171	ASO-000171	TCAgagtaataacTTT	138904	138919	6742	39
789	ASO-000236	ASO-000236	ATCagagtaataaCTT	138905	138920	6743	65
790	ASO-000127	ASO-000127	TCAgagtaataaCTT	138905	138919	6743	29
791	ASO-000177	ASO-000177	CAGagtaataaCTT	138905	138918	6743	28
792	ASO-000238	ASO-000238	AATcagagtaataACT	138906	138921	6744	21

Figure 3 (cont.)

SEQ ID NO:	Oligomer Name	ASO Number	ASO Sequence	premRNA start NG_007398	premRNA end NG_007398	mRNA start NM_016835	Tau/Tubulin % inhibition
793	ASO-000222	ASO-000222	TAAtcagagtaatAAC	138907	138922	6745	15
794	ASO-000307	ASO-000307	AATcagagtaatAAC	138907	138921	6745	3
795	ASO-000204	ASO-000204	TTAatcagagtaaTAA	138908	138923	6746	1
796	ASO-000330	ASO-000330	TAAtcagagtaaTAA	138908	138922	6746	2
797	ASO-000326	ASO-000326	TTTaatcagagtaATA	138909	138924	6747	9
798	ASO-000249	ASO-000249	TTTaatcagagtAAT	138910	138924	6748	0
799	ASO-002022	ASO-002022	TTATttccaaattcaCTtTT	138886	138905	6724	99
800	ASO-002026	ASO-002026	TTatTTccaaattcaCtTTT	138886	138905	6724	100
801	ASO-002024	ASO-002024	TTAttTccaaattcaCtTTT	138886	138905	6724	99
802	ASO-002049	ASO-002049	ACTTtatttccaaattcactTTtAC	138884	138908	6722	99
803	ASO-002019	ASO-002019	ACttTatttccaaattcactTTtaC	138884	138908	6722	98
936	ASO-000069	ASO-000069	ATttcCaaaTtcacTT	138888	138903	6726	99
937	ASO-000070	ASO-000070	ATTtccAaatTcaCTT	138888	138903	6726	33
938	ASO-002107	ASO-002107	CCCttaatttCacccTC	136053	136069	3892	93
901	ASO-002625	ASO-002625	TAGccctaaagtcCCA	135744	135759	3584	0
902	ASO-002675	ASO-002675	TAGccctaaagtcCCA	135744	135759	3584	27
903	ASO-002633	ASO-002633	TAGccctaaagtcCCA	135744	135759	3584	1
904	ASO-002640	ASO-002640	CCTtaATttcacccTCA	136052	136068	3891	34
905	ASO-002632	ASO-002632	CCTtaATttcacccTCA	136052	136068	3891	65
906	ASO-002647	ASO-002647	CCTtaATttcacccTCA	136052	136068	3891	34
907	ASO-002655	ASO-002655	CCTtaatttcaccCTC	136053	136068	3892	12
908	ASO-002641	ASO-002641	CCTtaatttcaccCTC	136053	136068	3892	23
909	ASO-002648	ASO-002648	CCTtaatttcaccCTC	136053	136068	3892	6
910	ASO-002666	ASO-002666	AtTTCcaaattcactTTtAC	138884	138903	6722	70
911	ASO-002659	ASO-002659	AtTTCcaaattcactTTtAC	138884	138903	6722	77
912	ASO-002652	ASO-002652	ATttCCaaattcactTtTAC	138884	138903	6722	72
913	ASO-002645	ASO-002645	ATttCCaaattcactTtTAC	138884	138903	6722	75
914	ASO-002638	ASO-002638	ATttCCaaattcactTtTAC	138884	138903	6722	79
915	ASO-003270	ASO-003270	AtTTCcaaattcactTTtAC	138884	138903	6722	85
916	ASO-003269	ASO-003269	AtTTCcaaattcactTTtAC	138884	138903	6722	61
917	ASO-003268	ASO-003268	AtTTCcaaattcactTTtAC	138884	138903	6722	73
918	ASO-002673	ASO-002673	AtTTCcaaattcactTTtAC	138884	138903	6722	65
919	ASO-002661	ASO-002661	TTtATttccaaattcACtTT	138887	138906	6725	42

Figure 3 (cont.)

SEQ ID NO:	Oligomer Name	ASO Number	ASO Sequence	premRNA start NG_007398	premRNA end NG_007398	mRNA start NM_016835	Tau/Tubulin % inhibition
920	ASO-002654	ASO-002654	TTtATttccaaattcACtTT	138887	138906	6725	42
921	ASO-002668	ASO-002668	TTtATttccaaattcACtTT	138887	138906	6725	28
922	ASO-002676	ASO-002676	ATTtccaaattcaCTT	138888	138903	6726	26
923	ASO-002669	ASO-002669	ATTtccaaattcaCTT	138888	138903	6726	4
924	ASO-002662	ASO-002662	ATTtccaaattcaCTT	138888	138903	6726	46
925	ASO-002672	ASO-002672	TAGccctaaagtcCCA	135744	135759	3584	99
926	ASO-002658	ASO-002658	CCTtaATttcacccTCA	136052	136068	3891	99
927	ASO-002622	ASO-002622	CCTtaatttcaccCTC	136053	136068	3892	97
928	ASO-002629	ASO-002629	AtTTCcaaattcactTTtAC	138884	138903	6722	99
929	ASO-002621	ASO-002621	ATttCCaaattcactTtTAC	138884	138903	6722	100
930	ASO-002665	ASO-002665	TTtATttccaaattcACtTT	138887	138906	6725	99
931	ASO-002630	ASO-002630	ATTtccaaattcaCTT	138888	138903	6726	99
932	ASO-002399	ASO-002399	AtTTCcaAattcactTTtAC	138884	138903	6722	66
933	ASO-002482	ASO-002482	ATtTcCaAattcactTtTAC	138884	138903	6722	66
934	ASO-002437	ASO-002437	ATtTcCaaattcacTTtTAC	138884	138903	6722	66
935	ASO-002425	ASO-002425	ATtTcCAaattcacTTtTAC	138884	138903	6722	66
960	ASO-000071	ASO-000071	ATttCcaaAttCacTT	138888	138903	6726	7

ASO sequence corresponds to the oligomer sequence, left corresponds to the 5'end and right corresponds to the 3'end.

SEQ ID Number corresponds to the sequence of the oligomer listed in the sequence listing.

"mm" indicates "mismatches."

Figure 4

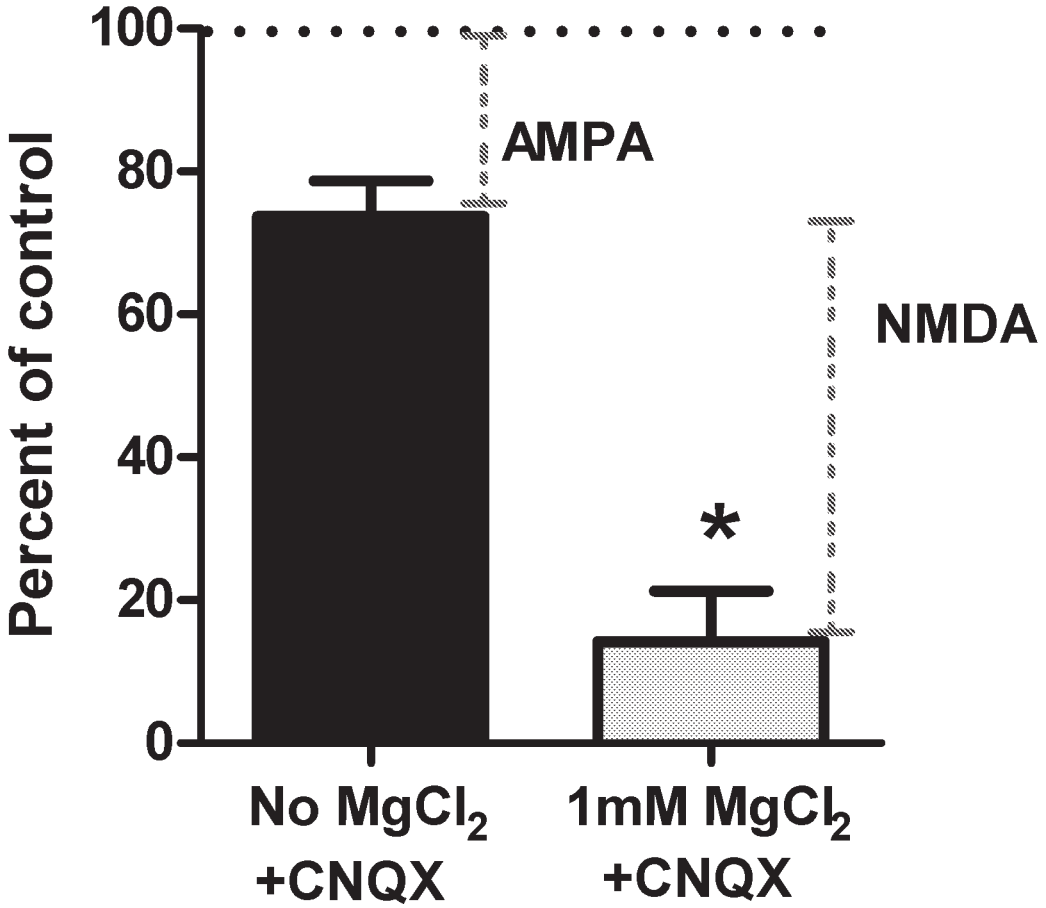

100
80
60
40
20
0
Percent of control
AMPA
NMDA
*
No MgCl2
+CNQX
1mM MgCl2
+CNQX

Figure 5

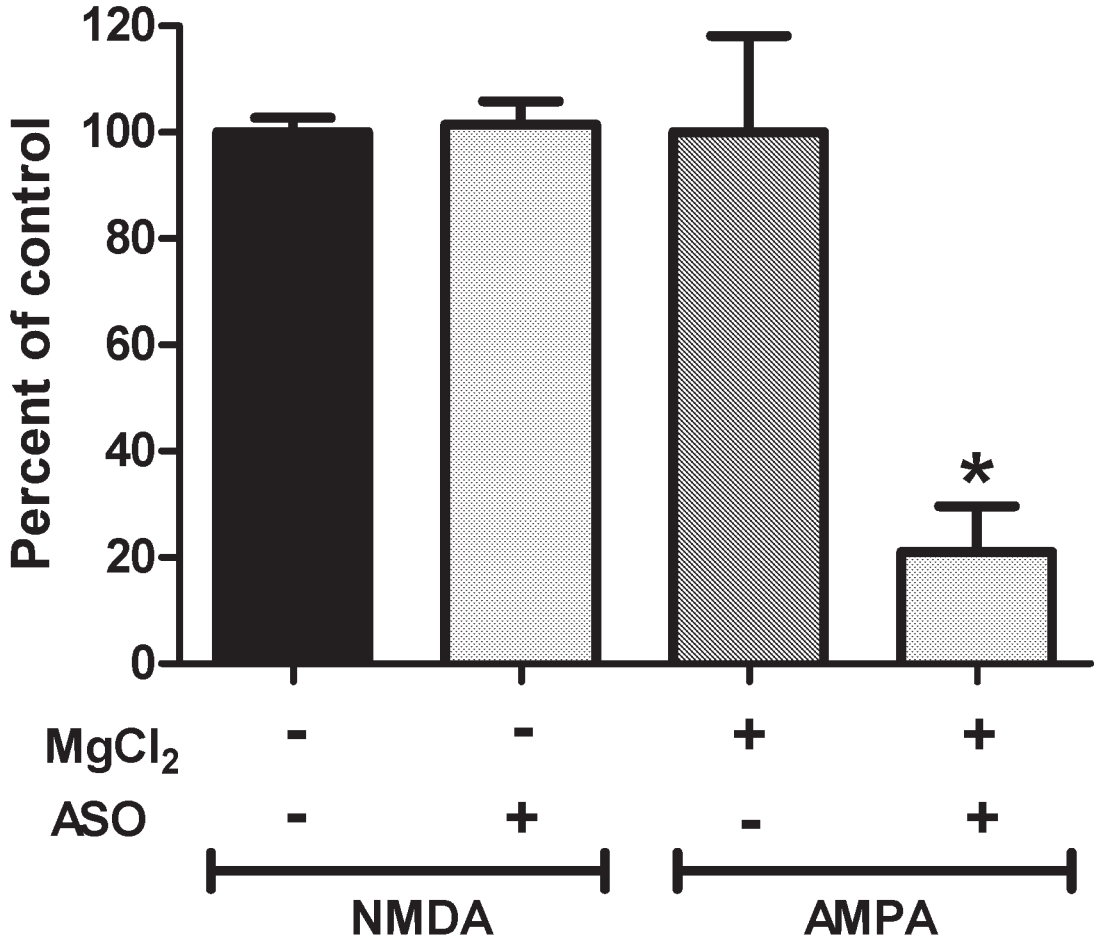


Figure 6

Oligomer Name	ASO Number	ASO Sequence	SEQ ID NO:	premRNA start NG_007398	premRNA end NG_007398	Oscillation data % control	IC_{50} (μM) hTau neurons
ASO-001167	ASO-001167	AAAgatgaaatttgctcTTA	4	134947	134966	>100%	
ASO-001168	ASO-001168	GAAagatgaaatttgctCTT	5	134948	134967	100%	
ASO-001169	ASO-001169	GGAaagatgaaatttgcTCT	6	134949	134968	74%	
ASO-000829	ASO-000829	AAGatgaaatttgCTC	7	134950	134965	>100%	0.08
ASO-001170	ASO-001170	TGGaaagatgaaatttgCTC	8	134950	134969	6%	
ASO-001171	ASO-001171	TTGgaaagatgaaatttGCT	9	134951	134970	1%	
ASO-001172	ASO-001172	TTTggaaagatgaaattTGC	10	134952	134971	8%	
ASO-001173	ASO-001173	ATTtggaaagatgaaatTTG	11	134953	134972	0%	
ASO-001174	ASO-001174	AATttggaaagatgaaaTTT	12	134954	134973	0%	
ASO-001175	ASO-001175	CAAtttggaaagatgaaATT	13	134955	134974	4%	
ASO-001176	ASO-001176	TCAatttggaaagatgaAAT	14	134956	134975	0%	
ASO-001177	ASO-001177	ATCaatttggaaagatgAAA	15	134957	134976	10%	
ASO-001178	ASO-001178	CATcaatttggaaagatGAA	16	134958	134977	62%	
ASO-001181	ASO-001181	ACCcatcaatttggaaaGAT	16	134961	134980	73%	

Figure 6 (cont.)

Oligomer Name	ASO Number	ASO Sequence	SEQ ID NO:	premRNA start NG_007398	premRNA end NG_007398	Oscillation data % control	IC_{50} (μM) hTau neurons
ASO-001179	ASO-001179	CCAtcaatttggaaagaTGA	17	134959	134978	52%	
ASO-001180	ASO-001180	CCCatcaatttggaaagATG	18	134960	134979	58%	
ASO-001182	ASO-001182	CACccatcaatttggaaAGA	20	134962	134981	92%	
ASO-001183	ASO-001183	CCAcccatcaatttggaAAG	21	134963	134982	58%	
ASO-001184	ASO-001184	CCCacccatcaatttggAAA	22	134964	134983	12%	
ASO-001062	ASO-001062	GCCcacccatcaatttgGAA	23	134965	134984	1%	
ASO-001063	ASO-001063	TAGcccacccatcaattTGG	24	134967	134986	8%	
ASO-001064	ASO-001064	CTAgcccacccatcaatTTG	25	134968	134987	0%	
ASO-001065	ASO-001065	ACTagcccacccatcaaTTT	26	134969	134988	13%	
ASO-001066	ASO-001066	TACtagcccacccatcaATT	27	134970	134989	54%	
ASO-000830	ASO-000830	TACtagcccacccATC	28	134974	134989	>100%	0.05
ASO-000260	ASO-000260	CCCtcttctacatGGA	29	135077	135092		
ASO-000305	ASO-000305	TGCctctgtgacaCCC	30	135171	135186		
ASO-000304	ASO-000304	TTCaaatcctttgTTG	31	135194	135209		
ASO-000324	ASO-000324	CACacaaggttgaCAT	32	135242	135257		

Figure 6 (cont.)

Oligomer Name	ASO Number	ASO Sequence	SEQ ID NO:	premRNA start NG_007398	premRNA end NG_007398	Oscillation data % control	IC_{50} (μM) hTau neurons
ASO-000268	ASO-000268	CGTcacactcacaCAA	33	135251	135266		
ASO-000223	ASO-000223	GCCaccaaggacaGGC	34	135441	135456		
ASO-000224	ASO-000224	CAGcttgccttctCTT	35	135533	135548		
ASO-000319	ASO-000319	ATCaaggtcagtcTTT	36	135585	135600		
ASO-000208	ASO-000208	CCTtcagaactcaATA	37	135690	135705		
ASO-000689	ASO-000689	AAAgtcccaggtcTGC	38	135737	135752		
ASO-000434	ASO-000434	CTAaagtcccaggTCT	39	135739	135754	59%	
ASO-000409	ASO-000409	TAAagtcccaggTCT	40	135739	135753	>100%	
ASO-000432	ASO-000432	CCTaaagtcccagGTC	41	135740	135755	63%	
ASO-000391	ASO-000391	TAAagtcccagGTC	42	135740	135753	72%	
ASO-001779	ASO-001779	TAGccctaaagtcccagGTC	43	135740	135759	54%	0.05
ASO-000899	ASO-000899	CTAaagtcccagGTC	44	135740	135754		
ASO-000398	ASO-000398	CCCtaaagtcccaGGT	45	135741	135756	76%	
ASO-001778	ASO-001778	TTAgccctaaagtcccaGGT	46	135741	135760	86%	0.04
ASO-000414	ASO-000414	GCCctaaagtcccAGG	47	135742	135757	42%	
ASO-000403	ASO-000403	CCCtaaagtcccAGG	48	135742	135756	72%	
ASO-001780	ASO-001780	GTTagccctaaagtcccAGG	49	135742	135761	28%	0.07
ASO-000433	ASO-000433	GCCctaaagtccCAG	50	135743	135757	34%	
ASO-000411	ASO-000411	CCCtaaagtccCAG	51	135743	135756	51%	0.15
ASO-001781	ASO-001781	GGTtagccctaaagtccCAG	52	135743	135762	37%	0.03
ASO-000389	ASO-000389	TAGccctaaagtcCCA	53	135744	135759	96%	0.04
ASO-001939	ASO-001939	TAGccctaaagtcCCA	54	135744	135759	>100%	
ASO-001932	ASO-001932	TAGccctaaagtcCCA	55	135744	135759	86%	
ASO-001925	ASO-001925	TAGccctaaagtcCCA	56	135744	135759	>100%	

Figure 6 (cont.)

Oligomer Name	ASO Number	ASO Sequence	SEQ ID NO:	premRNA start NG_007398	premRNA end NG_007398	Oscillation data % control	IC_{50} (μM) hTau neurons
ASO-001924	ASO-001924	TAGccctaaagtcCCA	57	135744	135759	100%	
ASO-001952	ASO-001952	TAGccctaaagtcCCA	58	135744	135759	79%	
ASO-001931	ASO-001931	TAGccctaaagtcCCA	59	135744	135759	83%	
ASO-001953	ASO-001953	TAGccctaaagtcCCA	60	135744	135759	97%	0.25
ASO-001945	ASO-001945	TAGccctaaagtcCCA	61	135744	135759	68%	
ASO-001946	ASO-001946	TAGccctaaagtcCCA	62	135744	135759	>100%	0.13
ASO-001971	ASO-001971	TAGccctaaagtcCCA	63	135744	135759	81%	
ASO-001938	ASO-001938	TAGccctaaagtcCCA	64	135744	135759	87%	
ASO-001959	ASO-001959	TAGccctaaagtcCCA	65	135744	135759	83%	
ASO-001965	ASO-001965	TAGccctaaagtcCCA	66	135744	135759	83%	
ASO-001782	ASO-001782	TGGttagccctaaagtcCCA	67	135744	135763	75%	0.09
ASO-000900	ASO-000900	TAGccctaaagtcCCA	68	135744	135759		
ASO-000435	ASO-000435	TTAgccctaaagtCCC	69	135745	135760	29%	
ASO-000423	ASO-000423	GTTagccctaaagTCC	70	135746	135761	>100%	
ASO-000442	ASO-000442	TAGccctaaagTCC	71	135746	135759	88%	0.26
ASO-000416	ASO-000416	GGTtagccctaaaGTC	72	135747	135762		
ASO-000438	ASO-000438	GTTagccctaaAGT	73	135748	135761	61%	
ASO-000581	ASO-000581	ACTggttagccctAAA	74	135750	135765	4%	0.06
ASO-000639	ASO-000639	AACtggttagcccTAA	75	135751	135766	31%	
ASO-000558	ASO-000558	GAActggttagccCTA	76	135752	135767	80%	0.06
ASO-000597	ASO-000597	GAGaactggttagCCC	77	135754	135769	2%	
ASO-000245	ASO-000245	TACaaagagaactGGT	78	135760	135775		
ASO-000897	ASO-000897	CACaagtccttacAAA	79	135770	135785		
ASO-000185	ASO-000185	GGCacaagtccttACA	80	135772	135787		

Figure 6 (cont.)

Oligomer Name	ASO Number	ASO Sequence	SEQ ID NO:	premRNA start NG_007398	premRNA end NG_007398	Oscillation data % control	IC_{50} (µM) hTau neurons
ASO-000426	ASO-000426	AGGcacaagtccTTA	81	135774	135788	>100%	
ASO-000417	ASO-000417	GAGgcacaagtccTTA	82	135774	135789	76%	
ASO-000393	ASO-000393	AGAggcacaagtcCTT	83	135775	135790	78%	
ASO-000449	ASO-000449	AAGaggcacaagtCCT	84	135776	135791	82%	0.17
ASO-000406	ASO-000406	AGAggcacaagtCCT	85	135776	135790	74%	
ASO-000392	ASO-000392	CCAagaggcacaaGTC	86	135778	135793	74%	
ASO-000444	ASO-000444	CAAgaggcacaaGTC	87	135778	135792	>100%	
ASO-000443	ASO-000443	CCCaagaggcacaAGT	88	135779	135794	90%	
ASO-000450	ASO-000450	CAAgaggcacaAGT	89	135779	135792	36%	
ASO-000258	ASO-000258	CTCccaagaggcaCAA	90	135781	135796		
ASO-000205	ASO-000205	TGGccgtgggaagGAC	91	135876	135891		
ASO-000213	ASO-000213	GGTgaggctgggaATT	92	135984	135999		
ASO-000293	ASO-000293	GTGaggctgggaATT	93	135984	135998		
ASO-000321	ASO-000321	TGGtgaggctgggAAT	94	135985	136000		
ASO-000226	ASO-000226	CTCagtatggagtAGG	95	136040	136055		
ASO-000682	ASO-000682	AATttcaccctcaGTA	96	136049	136064	73%	
ASO-000673	ASO-000673	TTAatttcaccctCAG	97	136051	136066	42%	
ASO-000578	ASO-000578	CTTaatttcacccTCA	98	136052	136067	40%	
ASO-000540-21	ASO-002180	CCTTaatttcaccCTCA	99	136052	136068		0.04
ASO-000540-22	ASO-002192	CCTTaatttcacCctCA	100	136052	136068		0.03
ASO-000540-23	ASO-002109	CCTTAatttcacCctCA	101	136052	136068		0.03
ASO-000540-24	ASO-002121	TcCCtTaatttcaccCT	102	136054	136070		0.11
ASO-000540-25	ASO-002133	TcCCTtaatttcaccCT	103	136054	136070		0.16
ASO-000540-26	ASO-002145	TcCCTtaatttcAccCT	104	136054	136070		0.31

Figure 6 (cont.)

Oligomer Name	ASO Number	ASO Sequence	SEQ ID NO:	premRNA start NG_007398	premRNA end NG_007398	Oscillation data % control	IC_{50} (μM) hTau neurons
ASO-000540-27	ASO-002157	TcCCTTaatttcaccCT	105	136054	136070		0.25
ASO-000540-28	ASO-002169	TCcCTTaatttcaccCT	106	136054	136070		0.38
ASO-000540-29	ASO-002181	TCCcttaatttcacCCT	107	136054	136070		0.48
ASO-000540-3	ASO-002154	CCCttaatttcacCcTC	108	136053	136069		0.13
ASO-000540-42	ASO-002147	CCCTtaatttcacccTCA	109	136052	136069		0.03
ASO-000540-43	ASO-002159	CCCTtaatttcaccCtCA	110	136052	136069		0.08
ASO-000540-44	ASO-002171	CCCTtaatttcaccCTCA	111	136052	136069		0.13
ASO-000540-45	ASO-002183	CCCTtaatttcacCctCA	112	136052	136069		0.10
ASO-000540-46	ASO-002195	CCCTtaatttcacCcTCA	113	136052	136069		0.40
ASO-000540-47	ASO-002196	CCCTtaatttcaCcctCA	114	136052	136069		0.03
ASO-000540-48	ASO-002200	CCCTtaatttcaCccTCA	115	136052	136069		0.17
ASO-000540-49	ASO-002204	CCCTtaatttcaCcCtCA	116	136052	136069		0.60
ASO-000540-5	ASO-002178	CCCttaatttcAcccTC	117	136053	136069		0.13
ASO-000540-50	ASO-002208	CCCTtaatttcAccCtCA	118	136052	136069		0.23
ASO-000540-51	ASO-002212	CCCTtaatttcAcCctCA	119	136052	136069		0.44
ASO-000540-52	ASO-002216	TcCCTtaatttcacCcTC	120	136053	136070		0.14
ASO-000540-53	ASO-002220	TCcCTtaatttcacccTC	121	136053	136070		0.09
ASO-000540-54	ASO-002224	TCcCTTaatttcacCcTC	122	136053	136070		0.44
ASO-000540-55	ASO-002197	TCCcttaatttcaccCTC	123	136053	136070		0.08
ASO-000540-69	ASO-002222	TCCcTtaatttcacCctCA	124	136052	136070		0.13
ASO-000540-70	ASO-002226	TCCCttaatttcaccCTCA	125	136052	136070		0.23
ASO-000540-71	ASO-002199	TCCCttaatttcacCcTCA	126	136052	136070		0.72
ASO-000540-72	ASO-002203	TCCCttaatttcacCCtCA	127	136052	136070		0.92
ASO-000540-73	ASO-002207	TCCCttaatttcaCcCtCA	128	136052	136070		2.51

Figure 6 (cont.)

Oligomer Name	ASO Number	ASO Sequence	SEQ ID NO:	premRNA start NG_007398	premRNA end NG_007398	Oscillation data % control	IC_{50} (μM) hTau neurons
ASO-000540-74	ASO-002211	TCCCttaatttcACcCtCA	129	136052	136070		10.00
ASO-000540-75	ASO-002215	TCCCTtaatttcaccCTCA	130	136052	136070		0.62
ASO-000540-76	ASO-002219	TCCCTtaatttcacCCtCA	131	136052	136070		4.18
ASO-000540-77	ASO-002223	TCCCTtaatttcacCCTCA	132	136052	136070		7.96
ASO-000540-8	ASO-002119	CCCtTaatttcaccCTC	133	136053	136069		0.05
ASO-000540-9	ASO-002131	CCCtTaatttcacCcTC	134	136053	136069		0.14
TBD-mm10	ASO-002382	CCttgATttcgccctCA	135	136053	136069		1.25
TBD-mm11	ASO-002299	CCttgATttcaccctCT	136	136052	136068		0.27
TBD-mm12	ASO-002311	CCttaGTttcaccctCG	137	136054	136070		0.22
TBD-mm19	ASO-002300	CCCttgatttcaccctCA	138	136052	136069		0.34
TBD-mm20	ASO-002312	CCCttaatttcaccctCG	139	136054	136071		0.09
TBD-mm21	ASO-002324	CCCttagtttcaccctCA	140	136052	136069		0.28
TBD-mm22	ASO-002336	CCCttgatttcgccctCA	141	136052	136069		2.39
TBD-mm23	ASO-002348	CCCttgatttcaccctCG	142	136053	136070		0.78
TBD-mm24	ASO-002360	CCCttgatttcaccctCT	143	136052	136069		0.99
TBD-mm31	ASO-002349	TCcCTtgatttcacCctCA	144	136053	136071		0.20
TBD-mm32	ASO-002361	TCcCTtaatttcacCctCG	145	136052	136070		0.12
TBD-mm33	ASO-002373	ACcCTtaatttcacCctCA	146	136053	136071		
TBD-mm34	ASO-002385	TCcCTtgatttcgcCctCA	147	136052	136070		1.28
TBD-mm35	ASO-002302	TCcCTtagtttcacCctCG	148	136054	136072		0.27
TBD-mm36	ASO-002314	ACcCTtgatttcacCctCA	149	136054	136072		

Figure 6 (cont.)

Oligomer Name	ASO Number	ASO Sequence	SEQ ID NO:	premRNA start NG_007398	premRNA end NG_007398	Oscillation data % control	IC_{50} (µM) hTau neurons
TBD-mm7	ASO-002346	CCttgATttcaccctCA	150	136053	136069		0.16
TBD-mm8	ASO-002358	CCttaGTttcaccctCA	151	136053	136069		0.16
TBD-mm9	ASO-002370	CCttaATttcaccctCG	152	136052	136068		0.05
ASO-000540	ASO-000540	CCTtaatttcaccCTC	153	136053	136068	>100%	0.14
ASO-000555	ASO-000555	CTTaatttcaccCTC	154	136053	136067	>100%	0.21
ASO-000579	ASO-000579	TTAatttcaccCTC	155	136053	136066	44%	
ASO-000540-1	ASO-002130	CCCttaatttcacccTC	156	136053	136069		0.15
ASO-000540-10	ASO-002143	CCCTtaatttcaccCTC	157	136053	136069		0.07
ASO-000540-11	ASO-002155	CCCTtaatttcacCcTC	158	136053	136069		0.18
ASO-000540-12	ASO-002167	CCCTtaatttcacCCTC	159	136053	136069		0.47
ASO-000540-13	ASO-002179	CCCTtaatttcaCccTC	160	136053	136069		0.24
ASO-000540-14	ASO-002191	CCttaATttcaccctCA	161	136052	136068		0.04
ASO-000540-15	ASO-002108	CCTtaatttcacccTCA	162	136052	136068		0.08
ASO-000540-16	ASO-002120	CCTtaaTttcaccctCA	163	136052	136068		0.07
ASO-000540-17	ASO-002132	CCTtaAtttcaccctCA	164	136052	136068		0.19
ASO-000540-18	ASO-002144	CCTtaATttcaccctCA	165	136052	136068		0.01
ASO-000540-19	ASO-002156	CCTtaATttcacccTCA	166	136052	136068		0.01
ASO-000540-2	ASO-002142	CCCttaatttcaccCTC	167	136053	136069		0.08
ASO-000540-20	ASO-002168	CCTTaatttcaccCtCA	168	136052	136068		0.04
ASO-000540-56	ASO-002201	TCCcttaatttcacCcTC	169	136053	136070		0.22
ASO-000540-57	ASO-002205	TCCcTtaatttcacccTC	170	136053	136070		0.18
ASO-000540-58	ASO-002209	TCCcTtaatttcacCcTC	171	136053	136070		0.40
ASO-000540-59	ASO-002213	TCCcTtaatttcaCccTC	172	136053	136070		0.70

Figure 6 (cont.)

Oligomer Name	ASO Number	ASO Sequence	SEQ ID NO:	premRNA start NG_007398	premRNA end NG_007398	Oscillation data % control	IC_{50} (µM) hTau neurons
ASO-000540-6	ASO-002190	CCCttaatttcAcCcTC	173	136053	136069		0.94
ASO-000540-60	ASO-002217	TCCcTtaatttcAcCcTC	174	136053	136070		10.00
ASO-000540-61	ASO-002221	TCCCttaatttcacCCTC	175	136053	136070		1.25
ASO-000540-62	ASO-002225	TCCCttaatttcaCcCTC	176	136053	136070		5.08
ASO-000540-63	ASO-002198	TCCCttaatttcaCCcTC	177	136053	136070		3.83
ASO-000540-64	ASO-002202	TCCCttaatttcAccCTC	178	136053	136070		1.60
ASO-000540-65	ASO-002206	TCCCttaatttCaccCTC	179	136053	136070		1.16
ASO-000540-66	ASO-002210	TCcCTtaatttcacCctCA	180	136052	136070		0.07
ASO-000540-67	ASO-002214	TCCcttaatttcacccTCA	181	136052	136070		0.03
ASO-000540-68	ASO-002218	TCCcTtaatttcaccCtCA	182	136052	136070		0.11
ASO-000540-mm1	ASO-002297	CCTtgatttcaccCTC	183	136053	136068		0.23
ASO-000540-mm2	ASO-002309	CCTtaatttcgccCTC	184	136053	136068		1.01
ASO-000540-mm3	ASO-002321	CCTtagtttcaccCTC	185	136053	136068		1.15
ASO-000540-mm4	ASO-002333	CCTtgatttcgccCTC	186	136053	136068		1.05
ASO-000540-mm5	ASO-002345	CCTtggtttcaccCTC	187	136053	136068		0.79
ASO-000540-mm6	ASO-002357	CCTtagtttcgccCTC	188	136053	136068		8.70
TBD-mm1	ASO-002369	CCCttgatttcacccTC	189	136052	136068		0.54
TBD-mm2	ASO-002381	CCCttagtttcacccTC	190	136053	136069		0.38
TBD-mm25	ASO-002372	TcCCTtgatttcacCcTC	191	136052	136069		0.57

Figure 6 (cont.)

Oligomer Name	ASO Number	ASO Sequence	SEQ ID NO:	premRNA start NG_007398	premRNA end NG_007398	Oscillation data % control	IC_{50} (µM) hTau neurons
TBD-mm26	ASO-002384	TcCCTtaatttcgcCcTC	192	136052	136069		1.75
TBD-mm27	ASO-002301	TcCCTtagtttcacCcTC	193	136052	136069		0.59
TBD-mm28	ASO-002313	TcCCTtgatttcgcCcTC	194	136054	136071		1.33
TBD-mm29	ASO-002325	TcCCTtagtttcgcCcTC	195	136052	136069		10.00
TBD-mm3	ASO-002298	CCCttaatttcgcccTC	196	136053	136069		0.53
TBD-mm30	ASO-002337	AcCCTtgatttcacCcTC	197	136053	136070		
TBD-mm4	ASO-002310	CCCttgatttcgcccTC	198	136054	136070		2.46
TBD-mm5	ASO-002322	CCCttggtttcacccTC	199	136052	136068		0.58
TBD-mm6	ASO-002334	CCCttagtttcgcccTC	200	136052	136068		3.27
ASO-000662	ASO-000662	CCCttaatttcacCCT	201	136054	136069	81%	0.36
ASO-000566	ASO-000566	CCTtaatttcacCCT	202	136054	136068	>100%	0.50
ASO-000540-30	ASO-002193	TCCcTtaatttcaccCT	203	136054	136070		0.42
ASO-000540-31	ASO-002110	TCCcTtaatttcAccCT	204	136054	136070		0.94
ASO-000540-32	ASO-002122	TCCcTTaatttcaccCT	205	136054	136070		0.48
ASO-000540-33	ASO-002134	TCCCttaatttcacCCT	206	136054	136070		1.30
ASO-000540-34	ASO-002146	TCCCttaatttcaCcCT	207	136054	136070		2.19
ASO-000540-35	ASO-002158	TCCCttaatttcaCCCT	208	136054	136070		6.94
ASO-000540-36	ASO-002170	TCCCttaatttCaccCT	209	136054	136070		1.48
ASO-000540-37	ASO-002182	CCCttaatttcaccctCA	210	136052	136069		0.08
ASO-000540-38	ASO-002194	CCCttaatttcacccTCA	211	136052	136069		0.03
ASO-000540-39	ASO-002111	CCCttaatttcacCctCA	212	136052	136069		0.06
ASO-000540-4	ASO-002166	CCCttaatttcaCccTC	213	136053	136069		0.19

Figure 6 (cont.)

Oligomer Name	ASO Number	ASO Sequence	SEQ ID NO:	premRNA start NG_007398	premRNA end NG_007398	Oscillation data % control	IC_{50} (µM) hTau neurons
ASO-000540-40	ASO-002123	CCCttaatttcaCcctCA	214	136052	136069		0.05
ASO-000540-41	ASO-002135	CCCttaatttcAcCctCA	215	136052	136069		0.29
TBD-mm13	ASO-002323	TcCCtTgatttcaccCT	216	136053	136069		0.53
TBD-mm14	ASO-002335	TcCCtTaatttcaccCA	217	136052	136068		0.08
TBD-mm15	ASO-002347	TcCCtTaatttcgccCT	218	136053	136069		0.85
TBD-mm16	ASO-002359	TcCCtTgatttcaccCA	219	136053	136069		0.49
TBD-mm17	ASO-002371	TcCCtTgatttcaccCG	220	136052	136068		0.70
TBD-mm18	ASO-002383	TcCCtTagtttcgccCT	221	136052	136068		5.56
ASO-000628	ASO-000628	CCTtaatttcaCCC	222	136055	136068	67%	
ASO-000642	ASO-000642	CCCttaatttcaCCC	223	136055	136069	>100%	0.20
ASO-000274	ASO-000274	TCCcttaatttcaCCC	224	136055	136070		
ASO-000339	ASO-000339	CCttaatttcaCCC	225	136055	136068		
ASO-000536	ASO-000536	TTCccttaatttcACC	226	136056	136071	>100%	0.51
ASO-000603	ASO-000603	TCCcttaatttcACC	227	136056	136070	80%	0.60
ASO-000666	ASO-000666	TCCcttaatttCAC	228	136057	136070	>100%	
ASO-000272	ASO-000272	AGAgtgagaggctGGG	229	136099	136114		
ASO-000255	ASO-000255	TGGatgagtggaaCTG	230	136115	136130		
ASO-000336	ASO-000336	GGAtgagtggaACT	231	136116	136129		
ASO-000206	ASO-000206	GTTggatgagtgGAA	232	136118	136132		
ASO-000271	ASO-000271	AGTtggatgagtGGA	233	136119	136133		
ASO-000340	ASO-000340	GTTggatgagtGGA	234	136119	136132		
ASO-000229	ASO-000229	CAGggaaccgaatCAG	235	136160	136175		
ASO-000273	ASO-000273	GCCctggctcacaTCT	236	136193	136208		

Figure 6 (cont.)

Oligomer Name	ASO Number	ASO Sequence	SEQ ID NO:	premRNA start NG_007398	premRNA end NG_007398	Oscillation data % control	IC_{50} (μM) hTau neurons
ASO-000264	ASO-000264	ACAaggcagaaacACC	237	136229	136244		
ASO-000341	ASO-000341	TGTcaacaaggCAG	238	136236	136249		
ASO-000198	ASO-000198	TGCcctgggtgccTTG	239	136355	136370		
ASO-000210	ASO-000210	AGCgggactgtggGCC	240	136371	136386		
ASO-000342	ASO-000342	GGgacagcgggACT	241	136378	136391		
ASO-000333	ASO-000333	GCGggctgggctgTCT	242	136427	136442		
ASO-000199	ASO-000199	CAGaacagacagcATG	243	136541	136556		
ASO-000280	ASO-000280	TCTatgtatatgtTCA	244	136567	136582		
ASO-000211	ASO-000211	ATCtatgtatatgTTC	245	136568	136583		
ASO-000347	ASO-000347	CATctatgtataTGT	246	136570	136584		
ASO-000352	ASO-000352	ACAtctatgtataTGT	247	136570	136585		
ASO-000232	ASO-000232	CAAcagggtgcagATG	248	136600	136615		
ASO-000257	ASO-000257	AGCataaacagacAAA	249	136629	136644		
ASO-000388	ASO-000388	ATAgtcactctggTGA	250	136650	136665	86%	0.13
ASO-000390	ASO-000390	TAGtcactctggTGA	251	136650	136664	78%	0.26
ASO-000413	ASO-000413	AGTcactctggTGA	252	136650	136663	97%	
ASO-000405	ASO-000405	CATagtcactctgGTG	253	136651	136666	2%	
ASO-000430	ASO-000430	TAGtcactctgGTG	254	136651	136664	82%	
ASO-000447	ASO-000447	TCAtagtcactctGGT	255	136652	136667	86%	0.03
ASO-000396	ASO-000396	TACatgcgtccTTT	256	136693	136706	92%	0.04
ASO-000395	ASO-000395	GATacatgcgtccTTT	257	136693	136708	>100%	0.02
ASO-000394	ASO-000394	AAGatacatgcgtCCT	258	136695	136710	>100%	0.05
ASO-000421	ASO-000421	TTCaagatacatgCGT	259	136698	136713		
ASO-000400	ASO-000400	ATTtcaagatacaTGC	260	136700	136715		

Figure 6 (cont.)

Oligomer Name	ASO Number	ASO Sequence	SEQ ID NO:	premRNA start NG_007398	premRNA end NG_007398	Oscillation data % control	IC_{50} (μM) hTau neurons
ASO-000248	ASO-000248	GCAtttcaagataCAT	261	136702	136717		
ASO-000451	ASO-000451	AAGcatttcaagaTAC	262	136704	136719	67%	0.10
ASO-000707	ASO-000707	ACAagcatttcaaGAT	263	136706	136721		
ASO-000619	ASO-000619	TTAcaagcatttcAAG	264	136708	136723	37%	
ASO-000671	ASO-000671	AACctctttacaaGCA	265	136715	136730		
ASO-000221	ASO-000221	GTTagaaacctctTTA	266	136721	136736		
ASO-000298	ASO-000298	CCAcacaggccacACG	267	136776	136791		
ASO-000311	ASO-000311	GTCtctgttgggtCCC	268	136842	136857		
ASO-000290	ASO-000290	TGAacggcctcctTAG	269	136871	136886		
ASO-000437	ASO-000437	CTGtgcttcaggcCTT	270	136896	136911	51%	
ASO-000446	ASO-000446	TCCtgtgcttcagGCC	271	136898	136913	76%	
ASO-000685	ASO-000685	AATcctgtgcttcAGG	272	136900	136915	73%	
ASO-000410	ASO-000410	TCCtgtgcttcAGG	273	136900	136913	>100%	
ASO-000604	ASO-000604	AATcctgtgcttCAG	274	136901	136915	57%	
ASO-000490	ASO-000490	TAAtcctgtgcttCAG	275	136901	136916	76%	
ASO-000529	ASO-000529	AATcctgtgctTCA	276	136902	136915	10%	
ASO-000532	ASO-000532	CTAatcctgtgctTCA	277	136902	136917	100%	
ASO-000508	ASO-000508	TAAtcctgtgctTCA	278	136902	136916	87%	
ASO-000219	ASO-000219	CCTaatcctgtgcTTC	279	136903	136918		
ASO-000656	ASO-000656	TAAtcctgtgcTTC	280	136903	136916	2%	
ASO-000522	ASO-000522	CTAatcctgtgcTTC	281	136903	136917	73%	
ASO-000513	ASO-000513	CCTaatcctgtgCTT	282	136904	136918	58%	
ASO-000640	ASO-000640	TCCtaatcctgtgCTT	283	136904	136919	23%	
ASO-000661	ASO-000661	CTAatcctgtgCTT	284	136904	136917	26%	

Figure 6 (cont.)

Oligomer Name	ASO Number	ASO Sequence	SEQ ID NO:	premRNA start NG_007398	premRNA end NG_007398	Oscillation data % control	IC_{50} (µM) hTau neurons
ASO-000478	ASO-000478	GTCctaatcctgtGCT	285	136905	136920	88%	0.28
ASO-000500	ASO-000500	TCCtaatcctgtGCT	286	136905	136919	>100%	
ASO-000601	ASO-000601	CCTaatcctgtGCT	287	136905	136918	63%	
ASO-000643	ASO-000643	AGTcctaatcctgTGC	288	136906	136921	25%	
ASO-000600	ASO-000600	GTCctaatcctgTGC	289	136906	136920	37%	
ASO-000525	ASO-000525	TCCtaatcctgTGC	290	136906	136919	65%	
ASO-000453	ASO-000453	TCAgtcctaatccTGT	291	136908	136923	53%	
ASO-000553	ASO-000553	CTTcagtcctaatCCT	292	136910	136925	96%	
ASO-000622	ASO-000622	GCTtcagtcctaATC	293	136912	136926	11%	
ASO-000325	ASO-000325	CTGacacagggagCCC	294	136956	136971		
ASO-000215	ASO-000215	GCCagaccagccaCAA	295	136987	137002		
ASO-000482	ASO-000482	CAGgagttgtaAGC	296	137065	137078	78%	
ASO-000337	ASO-000337	TGCaggagttgtaAGC	297	137065	137080		
ASO-000480	ASO-000480	ATGcaggagttgtAAG	298	137066	137081	41%	
ASO-000644	ASO-000644	GATgcaggagttgTAA	299	137067	137082	0%	
ASO-000695	ASO-000695	TGCaggagttgTAA	300	137067	137080		
ASO-000455	ASO-000455	TGAtgcaggagttGTA	301	137068	137083	8%	
ASO-000531	ASO-000531	GTGatgcaggagtTGT	302	137069	137084	14%	
ASO-000651	ASO-000651	TGTgatgcaggagTTG	303	137070	137085	29%	
ASO-000419	ASO-000419	GTGatgcaggaGTT	305	137071	137084	65%	
ASO-000730	ASO-000730	TGTgatgcaggaGTT	306	137071	137085		0.25
ASO-000728	ASO-000728	TGTgatgcaggaGTT	307	137071	137085		0.51
ASO-000729	ASO-000729	TGTgatgcaggaGTT	308	137071	137085		10.00
ASO-000727	ASO-000727	TGTgatgcaggaGTT	309	137071	137085		10.00

Figure 6 (cont.)

Oligomer Name	ASO Number	ASO Sequence	SEQ ID NO:	premRNA start NG_007398	premRNA end NG_007398	Oscillation data % control	IC_{50} (µM) hTau neurons
ASO-000715	ASO-000715	TGtgatgcaggagTT	310	137071	137085		
ASO-000716	ASO-000716	GAtgcaggagTT	311	137071	137082		
ASO-000721	ASO-000721	TGTgatgcaggaGTT	312	137071	137085		
ASO-000722	ASO-000722	TGTgatgcaggaGTT	313	137071	137085		
ASO-000723	ASO-000723	TGTgatgcaggaGTT	314	137071	137085		
ASO-000724	ASO-000724	TGTgatgcaggaGTT	315	137071	137085		
ASO-000725	ASO-000725	TGTgatgcaggaGTT	316	137071	137085		
ASO-000726	ASO-000726	TGTgatgcaggaGTT	317	137071	137085		
ASO-000731	ASO-000731	TGTgatgcaggaGTT	318	137071	137085		
ASO-000718	ASO-000718	TGatgcaggaGT	319	137072	137083		
ASO-000445	ASO-000445	TTGtgatgcagGAG	320	137073	137086	0%	
ASO-000436	ASO-000436	CTTgtgatgcagGAG	321	137073	137087	88%	
ASO-000717	ASO-000717	GTgatgcaggAG	322	137073	137084		
ASO-000570	ASO-000570	TTCttgtgatgcaGGA	323	137074	137089	61%	
ASO-000408	ASO-000408	TCTtgtgatgcaGGA	324	137074	137088	92%	
ASO-000401	ASO-000401	CTTgtgatgcaGGA	325	137074	137087	70%	
ASO-000719	ASO-000719	TGtgatgcagGA	326	137074	137085		
ASO-000313	ASO-000313	CAGagggcgagctTGG	327	137173	137188		
ASO-000331	ASO-000331	AATccctgctgtgGTC	328	137223	137238		
ASO-000251	ASO-000251	AGGcaattcatCCC	329	137239	137252		
ASO-000574	ASO-000574	TGGtcaaggctttGGG	330	137326	137341	0%	
ASO-000218	ASO-000218	TCTggtcaaggctTTG	331	137328	137343		
ASO-000634	ASO-000634	CTCtggtcaaggcTTT	332	137329	137344	0%	
ASO-000497	ASO-000497	GGTgctctggtcaAGG	333	137333	137348	15%	

Figure 6 (cont.)

Oligomer Name	ASO Number	ASO Sequence	SEQ ID NO:	premRNA start NG_007398	premRNA end NG_007398	Oscillation data % control	IC_{50} (μM) hTau neurons
ASO-000569	ASO-000569	GGTgctctggtCAA	334	137335	137348	>100%	
ASO-000565	ASO-000565	GCTgaggtgctctGGT	335	137338	137353	19%	
ASO-000296	ASO-000296	AGTttgtgcaaggTCA	336	137358	137373		
ASO-000663	ASO-000663	GAGtttgtgcaagGTC	337	137359	137374	0%	
ASO-000670	ASO-000670	AGTttgtgcaagGTC	338	137359	137373	0%	
ASO-000261	ASO-000261	GGAgtttgtgcaaGGT	339	137360	137375		
ASO-000262	ASO-000262	GGAgtttgtgcaAGG	340	137361	137375		
ASO-000275	ASO-000275	TGGagtttgtgcaAGG	341	137361	137376		
ASO-000247	ASO-000247	ATGgagtttgtgcAAG	342	137362	137377		
ASO-000303	ASO-000303	TGGagtttgtgcAAG	343	137362	137376		
ASO-000299	ASO-000299	ATGgagtttgtgCAA	344	137363	137377		
ASO-000270	ASO-000270	AGAtggagtttgtGCA	345	137364	137379		
ASO-000297	ASO-000297	AGCagatggagttTGT	346	137367	137382		
ASO-000259	ASO-000259	TTCtttaggcagcAAT	347	137416	137431		
ASO-000220	ASO-000220	TGTacccaaaccaGAA	348	137462	137477		
ASO-000278	ASO-000278	GTTgcctttaacTGT	349	137475	137489		
ASO-000334	ASO-000334	GCCctggatttctACT	350	137505	137520		
ASO-000241	ASO-000241	TGGtggagagttcTGG	351	137583	137598		
ASO-000289	ASO-000289	TTCtcagatccctTCA	352	137643	137658		
ASO-000233	ASO-000233	CTCtaaccaccacCAA	353	137682	137697		
ASO-000201	ASO-000201	AGGgcacaagaacTTC	354	137765	137780		
ASO-000645	ASO-000645	ATCttaggctggCCC	355	137851	137865	51%	
ASO-000546	ASO-000546	GATcttaggctggCCC	356	137851	137866	91%	
ASO-000692	ASO-000692	TGAtcttaggctgGCC	357	137852	137867		

Figure 6 (cont.)

Oligomer Name	ASO Number	ASO Sequence	SEQ ID NO:	premRNA start NG_007398	premRNA end NG_007398	Oscillation data % control	IC_{50} (µM) hTau neurons
ASO-000511	ASO-000511	GATcttaggctgGCC	358	137852	137866	8%	
ASO-000538	ASO-000538	TGAtcttaggctGGC	359	137853	137867	44%	
ASO-000214	ASO-000214	ATGatcttaggctGGC	360	137853	137868		
ASO-000653	ASO-000653	GATcttaggctGGC	361	137853	137866	5%	
ASO-000615	ASO-000615	CATgatcttaggcTGG	362	137854	137869	8%	
ASO-000524	ASO-000524	CCAtgatcttaggCTG	363	137855	137870	18%	
ASO-000492	ASO-000492	CATgatcttaggCTG	364	137855	137869	46%	
ASO-000468	ASO-000468	ACCatgatcttagGCT	365	137856	137871	88%	0.09
ASO-000698	ASO-000698	CCAtgatcttagGCT	366	137856	137870		
ASO-000593	ASO-000593	CATgatcttagGCT	367	137856	137869	25%	
ASO-000519	ASO-000519	AAAccatgatcttAGG	368	137858	137873	81%	
ASO-000582	ASO-000582	CTAaaccatgatcTTA	369	137860	137875	21%	
ASO-000635	ASO-000635	CCCtaaaccatgaTCT	370	137862	137877	90%	0.13
ASO-000471	ASO-000471	CACcctaaaccatGAT	371	137864	137879	71%	
ASO-000701	ASO-000701	ATCaccctaaaccATG	372	137866	137881		
ASO-000533	ASO-000533	TGAtcaccctaaaCCA	373	137868	137883	>100%	
ASO-000323	ASO-000323	GAGgagtgcccagCCC	374	137947	137962		
ASO-000329	ASO-000329	TGCaggtgggagaAGT	375	137973	137988		
ASO-000194	ASO-000194	TATctagcccaCCC	376	138003	138016		
ASO-000192	ASO-000192	CTAtctagcccaCCC	377	138003	138017		
ASO-000343	ASO-000343	TAtcctatctaGCC	378	138008	138021		
ASO-000212	ASO-000212	TTGataaagtgaGTC	379	138050	138064		
ASO-000230	ASO-000230	ATTgataaagtgAGT	380	138051	138065		
ASO-000188	ASO-000188	AACtattgataaAGT	381	138055	138069		

Figure 6 (cont.)

Oligomer Name	ASO Number	ASO Sequence	SEQ ID NO:	premRNA start NG_007398	premRNA end NG_007398	Oscillation data % control	IC_{50} (μM) hTau neurons
ASO-000415	ASO-000415	GAActattgatAAA	382	138057	138070	86%	
ASO-000448	ASO-000448	GGAactattgaTAA	383	138058	138071	0%	
ASO-000190	ASO-000190	AAAtggaactattGAT	384	138060	138075		
ASO-000191	ASO-000191	AATggaactatTGA	385	138061	138074		
ASO-000348	ASO-000348	TCAAtttaaatGGAA	386	138068	138082		
ASO-000349	ASO-000349	GTcaatttaaaTGGA	387	138069	138083		
ASO-000200	ASO-000200	GGAtacagtctcaCCA	388	138089	138104		
ASO-000630	ASO-000630	GCAaacaggatacAGT	389	138096	138111	0%	
ASO-000614	ASO-000614	CAAacaggatacAGT	390	138096	138110	50%	0.04
ASO-000563	ASO-000563	AAAcaggatacAGT	391	138096	138109	>100%	
ASO-000527	ASO-000527	TAGcaaacaggatACA	392	138098	138113	50%	0.04
ASO-000617	ASO-000617	ATAgcaaacaggaTAC	393	138099	138114	28%	
ASO-000539	ASO-000539	AATagcaaacaggATA	394	138100	138115	82%	
ASO-000691	ASO-000691	CAAtagcaaacagGAT	395	138101	138116		
ASO-000589	ASO-000589	AATagcaaacagGAT	396	138101	138115	4%	
ASO-000509	ASO-000509	GCAatagcaaacaGGA	397	138102	138117		
ASO-000674	ASO-000674	CAAtagcaaacaGGA	398	138102	138116		
ASO-000488	ASO-000488	GCAatagcaaacAGG	399	138103	138117	41%	
ASO-000507	ASO-000507	AGCaatagcaaacAGG	400	138103	138118	49%	
ASO-000521	ASO-000521	AGCaatagcaaaCAG	401	138104	138118	53%	
ASO-000288	ASO-000288	AAGcaatagcaaaCAG	402	138104	138119		
ASO-000552	ASO-000552	AAGcaatagcaaACA	403	138105	138119	>100%	
ASO-000250	ASO-000250	CAAatgtggttgaAAT	404	138223	138238		
ASO-000294	ASO-000294	GCAaatgtggttgAAA	405	138224	138239		

Figure 6 (cont.)

Oligomer Name	ASO Number	ASO Sequence	SEQ ID NO:	premRNA start NG_007398	premRNA end NG_007398	Oscillation data % control	IC_{50} (μM) hTau neurons
ASO-000318	ASO-000318	TAGcaaatgtggtTGA	406	138226	138241		
ASO-000308	ASO-000308	CCCaagggcctctAAC	407	138263	138278		
ASO-000254	ASO-000254	AAAgcaaccagatGTC	408	138361	138376		
ASO-000545	ASO-000545	AAGagggcagcagGCC	409	138377	138392	73%	
ASO-000476	ASO-000476	GAAagagggcagcAGG	410	138379	138394	0%	
ASO-000620	ASO-000620	CTGaaagagggcaGCA	411	138381	138396	37%	
ASO-000477	ASO-000477	CCCtgaaagagggCAG	412	138383	138398	18%	
ASO-000562	ASO-000562	TGAttgtgggcttAGG	413	138401	138416	3%	
ASO-000547	ASO-000547	ATGattgtgggctTAG	414	138402	138417	24%	
ASO-000696	ASO-000696	TGAttgtgggctTAG	415	138402	138416		
ASO-000279	ASO-000279	GATtgtgggctTAG	416	138402	138415		
ASO-000543	ASO-000543	CATgattgtgggcTTA	417	138403	138418	0%	0.07
ASO-000626	ASO-000626	TGAttgtgggcTTA	418	138403	138416	29%	
ASO-000650	ASO-000650	ATGattgtgggcTTA	419	138403	138417	8%	
ASO-000599	ASO-000599	CATgattgtgggCTT	420	138404	138418	0%	
ASO-000542	ASO-000542	GCAtgattgtgggCTT	421	138404	138419	47%	
ASO-000463	ASO-000463	GGCatgattgtggGCT	422	138405	138420	6%	
ASO-000605	ASO-000605	GCAtgattgtggGCT	423	138405	138419	0%	
ASO-000479	ASO-000479	CATgattgtggGCT	424	138405	138418		
ASO-000474	ASO-000474	GCAtgattgtgGGC	425	138406	138419	86%	
ASO-000675	ASO-000675	GGCatgattgtgGGC	426	138406	138420	5%	
ASO-000537	ASO-000537	AGGcatgattgtgGGC	427	138406	138421	0%	
ASO-000287	ASO-000287	AGGgaggcatgatTGT	428	138410	138425		
ASO-000292	ASO-000292	GGGaggcatgatTGT	429	138410	138424		

Figure 6 (cont.)

Oligomer Name	ASO Number	ASO Sequence	SEQ ID NO:	premRNA start NG_007398	premRNA end NG_007398	Oscillation data % control	IC_{50} (μM) hTau neurons
ASO-000216	ASO-000216	TTAgggaggcatgATT	430	138412	138427		
ASO-000266	ASO-000266	TTAgggaggcatGAT	431	138413	138427		
ASO-000256	ASO-000256	TCTtagggaggcaTGA	432	138414	138429		
ASO-000269	ASO-000269	GAGgtggcacagaGGT	433	138460	138475		
ASO-000350	ASO-000350	CAGtgtgagaggtGG	434	138469	138483		
ASO-000353	ASO-000353	CAGtgtgagaggTG	435	138470	138483		
ASO-000310	ASO-000310	ACAaagatgaggaGGG	436	138532	138547		
ASO-000309	ASO-000309	AACaaagatgaggAGG	437	138533	138548		
ASO-000263	ASO-000263	GAAgagaaatcagAAG	438	138631	138646		
ASO-000197	ASO-000197	TCTaggccagtgcCCA	439	138667	138682		
ASO-000239	ASO-000239	AGTctattaggAGG	440	138689	138702		
ASO-000267	ASO-000267	GCTcaacatggcaAAC	441	138714	138729		
ASO-000306	ASO-000306	TGCaagtgccagAAA	442	138737	138751		
ASO-000345	ASO-000345	GCAagtgccagAAA	443	138737	138750		
ASO-000193	ASO-000193	AATcatgggacttGCA	444	138748	138763		
ASO-000284	ASO-000284	GATttcatgtcccTCC	445	138788	138803		
ASO-000209	ASO-000209	GCTaagctaagaTGA	446	138802	138816		
ASO-000207	ASO-000207	CTAagctaagaTGA	447	138802	138815		
ASO-000301	ASO-000301	TAGacattcacaGAC	448	138822	138836		
ASO-000234	ASO-000234	TATagacattcaCAG	449	138824	138838		
ASO-000332	ASO-000332	AAAcacacaatacACT	450	138840	138855		
SPC-15693-01	ASO-002268	CAgcaacagtcagtGT	451	138869	138884		
SPC-15692-01	ASO-002260	ACagcaacagtcagTG	452	138870	138885		
SPC-15691-01	ASO-002252	TAcagcaacagtcaGT	453	138871	138886		

Figure 6 (cont.)

Oligomer Name	ASO Number	ASO Sequence	SEQ ID NO:	premRNA start NG_007398	premRNA end NG_007398	Oscillation data % control	IC_{50} (μM) hTau neurons
SPC-15690-01	ASO-002244	TTAcagcaacagtcAG	454	138872	138887		
SPC-15689-01	ASO-002235	TTTacagcaacagtCA	455	138873	138888		
SPC-15688-01	ASO-002290	TTttacagcaacaGTC	456	138874	138889		
SPC-15687-01	ASO-002282	CTtttacagcaacaGT	457	138875	138890		
SPC-15686-01	ASO-002275	ACttttacagcaaCAG	458	138876	138891		
SPC-15685-01	ASO-002267	CActttttacagcaaCA	459	138877	138892		
SPC-15684-01	ASO-002259	TCActttttacagcAAC	460	138878	138893		
SPC-15683-01	ASO-002251	TTCactttttacagCAA	461	138879	138894		
SPC-15682-01	ASO-002243	ATTcactttttacagCA	462	138880	138895		0.24
SPC-15681-01	ASO-002234	AATtcactttttacaGC	463	138881	138896		
SPC-15680-01	ASO-002289	AAATtcactttttACAG	464	138882	138897		
SPC-15679-01	ASO-002281	CAAattcactttTACA	465	138883	138898		
ASO-002090	ASO-002090	ATTtcCaaattcactTtTAC	466	138884	138903	>100%	0.04
ASO-002043	ASO-002043	ATtTCcaaattcacttTTAC	467	138884	138903	>100%	0.02
ASO-002076	ASO-002076	ATtTCcaaattcacTTttAC	468	138884	138903	>100%	0.04
ASO-002062	ASO-002062	ATTtcCaaattcactTTtAC	469	138884	138903	>100%	0.02
ASO-002082	ASO-002082	ATtTcCaaattcactTtTAC	470	138884	138903	>100%	0.01
ASO-000753	ASO-000753	ATTTCcaaattcactTTTAC	471	138884	138903	>100%	0.11
ASO-001940	ASO-001940	ATtTCcaaattcactTTtAC	472	138884	138903	85%	0.03
ASO-001933	ASO-001933	AtTTCcaaattcactTTtAC	473	138884	138903	>100%	0.05
ASO-001919	ASO-001919	ATTTccaaattcactTTTAC	474	138884	138903	>100%	0.04
ASO-002094	ASO-002094	ATtTCcaaattcacTtTtAC	475	138884	138903	83%	0.05
ASO-002034	ASO-002034	ATTtCcaaattcactTtTAC	476	138884	138903	>100%	0.02
ASO-002036	ASO-002036	ATttCcAaattcacttTTAC	477	138884	138903	>100%	0.02

Figure 6 (cont.)

Oligomer Name	ASO Number	ASO Sequence	SEQ ID NO:	premRNA start NG_007398	premRNA end NG_007398	Oscillation data % control	IC_{50} (μM) hTau neurons
ASO-002084	ASO-002084	ATTtCcaaattcacTTttAC	478	138884	138903	>100%	0.03
ASO-002037	ASO-002037	ATTTccaaattcaCtTttAC	479	138884	138903	>100%	0.04
ASO-002058	ASO-002058	ATTtCcaaattcacTttTAC	480	138884	138903	>100%	0.03
ASO-002057	ASO-002057	ATTTccaaattcaCttTtAC	481	138884	138903	>100%	0.03
ASO-001926	ASO-001926	ATTTCcaaattcacttTTAC	482	138884	138903	79%	0.09
ASO-002092	ASO-002092	ATttCCaaattcactTtTAC	483	138884	138903	>100%	0.02
ASO-002023	ASO-002023	ATTTccaaattcacTTttAC	484	138884	138903	>100%	0.02
ASO-000758	ASO-000758	ATTtccaaattcactttTAC	485	138884	138903	>100%	0.15
ASO-002065	ASO-002065	ATttCCaaattcactTTtAC	486	138884	138903	>100%	0.02
ASO-002038	ASO-002038	ATTtCcaaattcacTtTtAC	487	138884	138903	>100%	0.02
ASO-002039	ASO-002039	ATtTCcaaattcacTttTAC	488	138884	138903	35%	0.05
ASO-000763	ASO-000763	ATttccaaattcacttttAC	489	138884	138903	>100%	
ASO-000768	ASO-000768	Atttccaaattcacttttac	490	138884	138903	>100%	
ASO-001933-mm1	ASO-002291	GtTTCcaaattcactTTtAC	506	138884	138903		0.10
ASO-001933-mm2	ASO-002303	AtTTCcagattcactTTtAC	507	138884	138903		0.11
ASO-001933-mm3	ASO-002315	TtTTCcaaattcactTTtAC	508	138884	138903		0.03
ASO-001933-mm4	ASO-002327	GtTTCcagattcactTTtAC	509	138884	138903		0.88
ASO-001933-mm5	ASO-002339	AtTTCcaagttcactTTtGC	510	138884	138903		2.70
ASO-001933-mm6	ASO-002351	AtTTCcagattcgctTTtAC	511	138884	138903		1.88
SPC-15678-01	ASO-002274	CCaaattcactttTAC	512	138884	138899		

Figure 6 (cont.)

Oligomer Name	ASO Number	ASO Sequence	SEQ ID NO:	premRNA start NG_007398	premRNA end NG_007398	Oscillation data % control	IC_{50} (μM) hTau neurons
SPC-15857-01	ASO-002326	ATtTcCaaattcacttTTAC	513	138884	138903		0.03
SPC-15858-01	ASO-002338	ATTtcCaaattcacttTTAC	514	138884	138903		0.04
SPC-15860-01	ASO-002362	ATTtCcaaattcacttTTAC	515	138884	138903		0.04
SPC-15864-01	ASO-002236	ATTTccaaattcacTttTAC	516	138884	138903		
SPC-15868-01	ASO-002269	ATtTCcaaattcactTtTAC	517	138884	138903		0.04
SPC-15872-01	ASO-002237	ATttCCaaattcacttTTAC	518	138884	138903		
SPC-15873-01	ASO-002246	ATTtCcaaattcactTTtAC	519	138884	138903		0.03
SPC-15874-01	ASO-002254	ATTTccaaattcacTtTtAC	520	138884	138903		
SPC-15878-01	ASO-002284	ATtTccAaattcacttTTAC	521	138884	138903		
SPC-15879-01	ASO-002229	ATTTccaaattcacttTTAC	522	138884	138903		
SPC-15880-01	ASO-002238	ATTTccaaattcactTtTAC	523	138884	138903		
SPC-15883-01	ASO-002263	ATtTcCaaattcactTTtAC	524	138884	138903		
SPC-15888-01	ASO-002239	ATTTccaaattcactTTtAC	525	138884	138903		
ASO-000754	ASO-000754	TATTTccaaattcacTTTTA	526	138885	138904	>100%	
ASO-002055	ASO-002055	TAtTtCcaaattcacTTtTA	527	138885	138904	>100%	0.09
ASO-002035	ASO-002035	TAtTtcCaaattcactTTTA	528	138885	138904	>100%	0.03
ASO-002048	ASO-002048	TATtTccaaattcaCttTTA	529	138885	138904	>100%	0.07
ASO-002053	ASO-002053	TAtTtCcaaattcactTTTA	530	138885	138904	>100%	0.04
ASO-002067	ASO-002067	TAtTTccaaattcaCTttTA	531	138885	138904	>100%	0.07
ASO-001954	ASO-001954	TATTTccaaattcactTTTA	532	138885	138904	>100%	0.05
ASO-001947	ASO-001947	TATTtccaaattcacTTTTA	533	138885	138904	>100%	0.07
ASO-002081	ASO-002081	TATttCcaaattcacTtTTA	534	138885	138904	>100%	0.07
ASO-001966	ASO-001966	TAtTTccaaattcacTTtTA	535	138885	138904	>100%	0.05
ASO-002025	ASO-002025	TAttTcCaaattcactTTTA	536	138885	138904	>100%	0.03

Figure 6 (cont.)

Oligomer Name	ASO Number	ASO Sequence	SEQ ID NO:	premRNA start NG_007398	premRNA end NG_007398	Oscillation data % control	IC_{50} (µM) hTau neurons
ASO-002033	ASO-002033	TATtTccaaattcacTtTTA	537	138885	138904	>100%	0.05
ASO-001960	ASO-001960	TaTTTccaaattcacTTtTA	538	138885	138904	>100%	0.08
ASO-002056	ASO-002056	TAttTCcaaattcacTTtTA	539	138885	138904	>100%	0.07
ASO-002063	ASO-002063	TATttCcaaattcacTTtTA	540	138885	138904	>100%	0.08
ASO-002089	ASO-002089	TATTtccaaattcaCttTTA	541	138885	138904	>100%	0.06
ASO-002073	ASO-002073	TAtTtCcaaattcacTtTTA	542	138885	138904	>100%	0.06
ASO-002027	ASO-002027	TATtTccaaattcaCtTtTA	543	138885	138904	>100%	0.09
ASO-002075	ASO-002075	TATtTccaaattcaCTttTA	544	138885	138904	>100%	0.14
ASO-002028	ASO-002028	TAtTTccaaattcaCttTTA	545	138885	138904	77%	0.08
ASO-002085	ASO-002085	TAtTTccaaattcaCtTtTA	546	138885	138904	>100%	0.09
ASO-002083	ASO-002083	TAttTCcaaattcacTtTTA	547	138885	138904	>100%	0.04
ASO-000759	ASO-000759	TATttccaaattcacttTTA	548	138885	138904	>100%	0.55
ASO-000769	ASO-000769	TatttccaaattcactttTA	549	138885	138904	>100%	
ASO-000764	ASO-000764	TAtttccaaattcactttTA	550	138885	138904	>100%	
ASO-001954-mm1	ASO-002340	TATTTccagattcactTTTA	566	138885	138904		0.04
ASO-001954-mm2	ASO-002352	TATTTccgaattcactTTTA	567	138885	138904		0.04
ASO-001954-mm3	ASO-002364	GATTTccaaattcactTTTA	568	138885	138904		0.13
ASO-001954-mm4	ASO-002376	GGTTTccaaattcactTTTA	569	138885	138904		5.46
ASO-001954-mm5	ASO-002293	AATTTccagattcactTTTA	570	138885	138904		
ASO-001954-mm6	ASO-002305	TATTTccaagttcgctTTTA	571	138885	138904		0.31

Figure 6 (cont.)

Oligomer Name	ASO Number	ASO Sequence	SEQ ID NO:	premRNA start NG_007398	premRNA end NG_007398	Oscillation data % control	IC_{50} (μM) hTau neurons
SPC-15677-01	ASO-002266	TCCaaattcactttTA	572	138885	138900		
SPC-15859-01	ASO-002350	TAtTTccaaattcactTTTA	573	138885	138904		0.03
SPC-15861-01	ASO-002374	TAtTTccaaattcacTttTTA	574	138885	138904		
SPC-15862-01	ASO-002386	TATTtccaaattcaCTttTA	575	138885	138904		0.18
SPC-15863-01	ASO-002227	TATtTccaaattcactTTTA	576	138885	138904		0.04
SPC-15865-01	ASO-002245	TAttTCcaaattcactTTTA	577	138885	138904		0.04
SPC-15867-01	ASO-002261	TATtTccaaattcacTTtTA	578	138885	138904		0.09
SPC-15869-01	ASO-002276	TATttCcaaattcactTTTA	579	138885	138904		0.05
SPC-15871-01	ASO-002228	TATTtccaaattcaCtTtTA	580	138885	138904		0.11
SPC-15882-01	ASO-002255	TATTtccaaattcactTTTA	581	138885	138904		0.03
SPC-15886-01	ASO-002285	TATTtccaaattcacTTtTA	582	138885	138904		0.08
SPC-15887-01	ASO-002230	TATTtccaaattcacTtTTA	583	138885	138904		0.07
SPC-15890-01	ASO-002256	TATTtccaaattcAcTttTA	584	138885	138904		0.11
SPC-15893-01	ASO-002279	TATTtccaaattcActTtTA	585	138885	138904		0.12
ASO-002072	ASO-002072	TTAttTccaaattcaCTtTT	586	138886	138905	>100%	0.13
ASO-000755	ASO-000755	TTATTtccaaattcaCTTTT	587	138886	138905	>100%	0.03
ASO-002071	ASO-002071	TTaTtTccaaattcacTTTT	588	138886	138905	89%	0.05
ASO-000760	ASO-000760	TTAtttccaaattcactTTT	589	138886	138905	>100%	0.39
ASO-001920	ASO-001920	TTATttccaaattcaCTTTT	590	138886	138905	>100%	0.06
ASO-002080	ASO-002080	TTatTTccaaattcacTTTT	591	138886	138905	>100%	0.04
ASO-001927	ASO-001927	TTATTtccaaattcacTTTT	592	138886	138905	>100%	0.07
ASO-001941	ASO-001941	TTaTTtccaaattcaCTtTT	593	138886	138905	>100%	0.10
ASO-002045	ASO-002045	TTaTttCcaaattcacTTTT	594	138886	138905	>100%	0.06
ASO-001934	ASO-001934	TtATTtccaaattcaCTtTT	595	138886	138905	70%	0.13

Figure 6 (cont.)

Oligomer Name	ASO Number	ASO Sequence	SEQ ID NO:	premRNA start NG_007398	premRNA end NG_007398	Oscillation data % control	IC_{50} (μM) hTau neurons
ASO-002074	ASO-002074	TTatTTccaaattcaCTtTT	596	138886	138905	89%	0.06
ASO-002093	ASO-002093	TTAtTtccaaattcACttTT	597	138886	138905	>100%	0.09
ASO-002054	ASO-002054	TTaTTtccaaattcaCtTTT	598	138886	138905	81%	0.06
ASO-002091	ASO-002091	TTaTtTccaaattcaCtTTT	599	138886	138905	>100%	0.07
ASO-002064	ASO-002064	TTaTtTccaaattcaCTtTT	600	138886	138905	>100%	0.09
ASO-002066	ASO-002066	TTATttccaaattCacTtTT	601	138886	138905	96%	0.05
ASO-002044	ASO-002044	TTAtTtccaaattcaCtTTT	602	138886	138905	>100%	0.11
ASO-002047	ASO-002047	TTATttccaaattCaCttTT	603	138886	138905	>100%	0.05
ASO-002046	ASO-002046	TTatTtCcaaattcacTTTT	604	138886	138905	>100%	0.11
ASO-000765	ASO-000765	TTatttccaaattcacttTT	605	138886	138905	>100%	
ASO-000770	ASO-000770	TtatttccaaattcacttTT	606	138886	138905	>100%	
ASO-001941-mm1	ASO-002317	**A**TaTTtccaaattcaCTtTT	622	138886	138905		0.09
ASO-001941-mm2	ASO-002329	TTaTTtccaaattcaCTtT**A**	623	138886	138905		0.06
ASO-001941-mm3	ASO-002341	TTaTTtccaaattcaCTtT**G**	624	138886	138905		0.12
ASO-001941-mm4	ASO-002353	**A**TaTTtcca**g**attcaCTtTT	625	138886	138905		1.44
ASO-001941-mm5	ASO-002365	TTaTTtcca**g**ttcaCTtT**C**	626	138886	138905		0.53
ASO-001941-mm6	ASO-002377	TTaTTtcca**g**attc**g**CTtTT	627	138886	138905		1.27
SPC-15676-01	ASO-002258	TTCcaaattcactTTT	628	138886	138901		
SPC-15866-01	ASO-002253	TTAtTtccaaattcaCTtTT	629	138886	138905		0.20
SPC-15870-01	ASO-002283	TTAttTccaaattcacTTTT	630	138886	138905		0.12

Figure 6 (cont.)

Oligomer Name	ASO Number	ASO Sequence	SEQ ID NO:	premRNA start NG_007398	premRNA end NG_007398	Oscillation data % control	IC_{50} (μM) hTau neurons
SPC-15875-01	ASO-002262	TTATttccaaattcacTTTT	631	138886	138905		0.07
SPC-15876-01	ASO-002270	TTATttccaaattcaCtTTT	632	138886	138905		0.14
SPC-15877-01	ASO-002277	TTATttccaaattcACttTT	633	138886	138905		0.06
SPC-15881-01	ASO-002247	TTaTTtccaaattcacTTTT	634	138886	138905		0.04
SPC-15884-01	ASO-002271	TTAtTtccaaattcacTTTT	635	138886	138905		0.11
SPC-15885-01	ASO-002278	TTaTTtccaaattcACttTT	636	138886	138905		0.05
SPC-15889-01	ASO-002248	TTaTTtccaaattcActTTT	637	138886	138905		0.04
SPC-15891-01	ASO-002264	TTAtTtccaaattcActTTT	638	138886	138905		0.11
SPC-15892-01	ASO-002272	TTaTTtccaaattcAcTtTT	639	138886	138905		0.06
SPC-15894-01	ASO-002286	TTAtTtccaaattcAcTtTT	640	138886	138905		0.13
SPC-15895-01	ASO-002231	TTATttccaaattcActTTT	641	138886	138905		0.05
SPC-15896-01	ASO-002240	TTATttccaaattcAcTtTT	642	138886	138905		0.06
ASO-002020	ASO-002020	AcTTTatttccaaattcactTTtaC	643	138884	138908	18%	0.18
ASO-000756	ASO-000756	TTTATttccaaattcACTTT	644	138887	138906	>100%	0.01
ASO-001967	ASO-001967	TTtATttccaaattcACtTT	645	138887	138906	>100%	0.04
ASO-001955	ASO-001955	TTTATttccaaattcaCTTT	646	138887	138906	>100%	0.05
ASO-001948	ASO-001948	TTTAtttccaaattcACTTT	647	138887	138906	>100%	0.04
ASO-002086	ASO-002086	AcTTtatttccaaattcactTTTaC	648	138884	138908	77%	0.25
ASO-002029	ASO-002029	ACtTtatttccaaattcacttTTaC	649	138884	138908	29%	0.37
ASO-001961	ASO-001961	TtTATttccaaattcACtTT	650	138887	138906	83%	0.07
ASO-002095	ASO-002095	ACTttatttccaaattcactTtTaC	651	138884	138908	18%	0.67
ASO-002059	ASO-002059	ACTttatttccaaattcacttTTAC	652	138884	138908	35%	0.60
ASO-002077	ASO-002077	Actttatttccaaattcact TTTAC	653	138884	138908	87%	0.89
ASO-002021	ASO-002021	AcTTtatttccaaattcactttTAC	654	138884	138908	24%	0.64

Figure 6 (cont.)

Oligomer Name	ASO Number	ASO Sequence	SEQ ID NO:	premRNA start NG_007398	premRNA end NG_007398	Oscillation data % control	IC_{50} (μM) hTau neurons
ASO-000761	ASO-000761	TTTatttccaaattcacTTT	655	138887	138906	>100%	0.22
ASO-002068	ASO-002068	ACtTtatttccaaattcactTtTAC	656	138884	138908	35%	0.43
ASO-000766	ASO-000766	TTtatttccaaattcactTT	657	138887	138906	>100%	
ASO-000771	ASO-000771	TttatttccaaattcactTT	658	138887	138906	>100%	
ASO-001967-mm1	ASO-002294	ATtATttccaaattcACtTT	669	138887	138906		0.03
ASO-001967-mm2	ASO-002306	TTtATttccaagttcACtTT	670	138887	138906		0.25
ASO-001967-mm3	ASO-002318	GTtATttccaaattcACtTT	671	138887	138906		0.06
ASO-001967-mm4	ASO-002330	ATtATttccagattcACtTT	672	138887	138906		1.37
ASO-001967-mm5	ASO-002342	TTtATttccaggttcACtTT	673	138887	138906		6.28
ASO-001967-mm6	ASO-002354	CTtATttccaagttcACtTT	674	138887	138906		0.75
SPC-15675-01	ASO-002250	TTTCcaaattcacTTT	675	138887	138902		
ASO-002006	ASO-002006	CTtTAtttccaaattcACTT	676	138888	138907	0%	0.02
ASO-000757	ASO-000757	CTTTAtttccaaattCACTT	677	138888	138907	>100%	0.01
ASO-002017	ASO-002017	CTtTAtttccaaattcaCTT	678	138888	138907	>100%	0.10
ASO-001928	ASO-001928	CTTTAtttccaaattcACTT	679	138888	138907	>100%	0.01
ASO-001968	ASO-001968	ACTTTatttccaaattCACTT	680	138888	138908	>100%	0.02
ASO-001921	ASO-001921	CTTTatttccaaattCACTT	681	138888	138907	>100%	0.02
ASO-001989	ASO-001989	CTTTatttccaaattcACTT	682	138888	138907	0%	0.02
ASO-001942	ASO-001942	CTtTAtttccaaattCAcTT	683	138888	138907	>100%	0.03
ASO-000128	ASO-000128	TTTccaaattcaCTT	684	138888	138902		

Figure 6 (cont.)

Oligomer Name	ASO Number	ASO Sequence	SEQ ID NO:	premRNA start NG_007398	premRNA end NG_007398	Oscillation data % control	IC_{50} (μM) hTau neurons
ASO-001935	ASO-001935	CtTTAtttccaaattCAcTT	685	138888	138907	>100%	0.03
ASO-000013	ASO-000013	ATTtccaaattcaCTT	686	138888	138903	91%	0.13
ASO-002002	ASO-002002	CTTtAtttccaaattcACTT	687	138888	138907	>100%	0.04
ASO-000762	ASO-000762	CTTtatttccaaattcaCTT	688	138888	138907	>100%	0.15
ASO-002010	ASO-002010	CTTtatttccaaatTcaCTT	689	138888	138907	>100%	0.14
ASO-002005	ASO-002005	CTtTatttccaaattcaCTT	690	138888	138907	>100%	0.11
ASO-001998	ASO-001998	CTttAtttccaaattcACTT	691	138888	138907	75%	0.13
ASO-002001	ASO-002001	CTTTatttccaaattcaCTT	692	138888	138907	>100%	0.07
ASO-001994	ASO-001994	CTtTatttccaaattcACTT	693	138888	138907	45%	0.06
ASO-002013	ASO-002013	CTTtAtttccaaattcaCTT	694	138888	138907	30%	0.14
ASO-002009	ASO-002009	CTttAtttccaaattcaCTT	695	138888	138907	>100%	0.49
ASO-000767	ASO-000767	CTttatttccaaattcacTT	696	138888	138907	>100%	
ASO-000772	ASO-000772	CtttatttccaaattcacTT	697	138888	138907	>100%	
BMT-214296	ASO-214296	CTTTActtccaaattCACTT	698	138888	138907		0.03
ASO-000013-mm1	ASO-002366	***G***TTtccaaattcaCTT	699	138888	138903		0.18
ASO-000013-mm2	ASO-002378	ATTtccaa***g***ttcaCTT	700	138888	138903		4.52
ASO-000013-mm3	ASO-002295	ATTtcc***g***aattcaCTT	701	138888	138903		3.17
ASO-000013-mm4	ASO-002307	***G***TTtccagattcaCTT	702	138888	138903		0.80
ASO-000013-mm5	ASO-002319	***G***TTtccaaattcaCT***A***	703	138888	138903		0.14
ASO-000013-mm6	ASO-002331	ATTtccagattcaCT***C***	704	138888	138903		6.02

Figure 6 (cont.)

Oligomer Name	ASO Number	ASO Sequence	SEQ ID NO:	premRNA start NG_007398	premRNA end NG_007398	Oscillation data % control	IC_{50} (µM) hTau neurons
ASO-000898	ASO-000898	ATTtccaaattcaCTT	705	138888	138903		
ASO-001942-mm1	ASO-002363	CTtTAtttccagattCAcTT	706	138888	138907		0.19
ASO-001942-mm2	ASO-002375	CTtTAtttccaaattCAcTG	707	138888	138907		0.06
ASO-001942-mm3	ASO-002292	CTtTAtttccaaattCGcTT	708	138888	138907		0.07
ASO-001942-mm4	ASO-002304	CTtTAtttccagattCAcTA	709	138888	138907		0.13
ASO-001942-mm5	ASO-002316	CTtTAtttccaggttCAcTT	710	138888	138907		0.50
ASO-001942-mm6	ASO-002328	CTtTAtttccgaggttCAcTT	711	138888	138907		0.28
SPC-15674-01	ASO-002242	ATTtccaaattcACTT	712	138888	138903		
ASO-002004	ASO-002004	CTTTatttccaaatTcaCT	713	138889	138907	>100%	0.03
ASO-002012	ASO-002012	CTTtatttccaaatTcACT	714	138889	138907	>100%	0.04
ASO-001962	ASO-001962	ACTTTatttccaaattCACT	715	138889	138908	>100%	0.02
ASO-001956	ASO-001956	ACTTtatttccaaatTCACT	716	138889	138908	>100%	0.01
ASO-001949	ASO-001949	ACTTTatttccaaatTCACT	717	138889	138908	98%	0.02
ASO-001987	ASO-001987	CTTTAtttccaaatTcACT	718	138889	138907	>100%	0.02
ASO-001991	ASO-001991	CTTTatttccaaatTCACT	719	138889	138907	>100%	0.01
ASO-001995	ASO-001995	CTTtatttccaaatTCACT	720	138889	138907	>100%	0.02
ASO-001992	ASO-001992	CTTTAtttccaaatTcaCT	721	138889	138907	>100%	0.03
ASO-002000	ASO-002000	CTTTatttccaaatTcACT	722	138889	138907	>100%	0.02
ASO-001996	ASO-001996	CTTTatttccaaatTCaCT	723	138889	138907	93%	0.01
ASO-002008	ASO-002008	CTTtatttccaaatTCaCT	724	138889	138907	>100%	0.05

Figure 6 (cont.)

Oligomer Name	ASO Number	ASO Sequence	SEQ ID NO:	premRNA start NG_007398	premRNA end NG_007398	Oscillation data % control	IC_{50} (μM) hTau neurons
ASO-002015	ASO-002015	CTTTAtttccaaatTCaCT	725	138889	138907	>100%	0.02
ASO-002016	ASO-002016	CTTtatttccaaatTcaCT	726	138889	138907	>100%	0.12
ASO-001986	ASO-001986	CTTTAtttccaaatTCACT	727	138889	138907	>100%	0.02
ASO-001995-mm1	ASO-002343	CTTtatttccag*g*atTCACT	732	138889	138907		0.13
ASO-001995-mm2	ASO-002355	CTTt*g*tttccaaatTCACT	733	138889	138907		0.11
ASO-001995-mm3	ASO-002367	CTTtatttccaaatTCAC*G*	734	138889	138907		0.02
ASO-001995-mm4	ASO-002379	CTTt*g*tttccag*g*atTCACT	735	138889	138907		1.21
ASO-001995-mm5	ASO-002296	CTTt*g*tttccaa*g*tTCACT	736	138889	138907		0.99
ASO-001995-mm6	ASO-002308	CTTtatttcc*g*a*g*tTCACT	737	138889	138907		0.62
SPC-15673-01	ASO-002233	TATttccaaattcACT	738	138889	138904		
ASO-002003	ASO-002003	CTTTatttccaaatTCAC	739	138890	138907	>100%	0.01
ASO-002007	ASO-002007	CTTtatttccaaatTCAC	740	138890	138907	>100%	0.02
ASO-002011	ASO-002011	CTtTatttccaaatTcAC	741	138890	138907	>100%	0.06
ASO-001988	ASO-001988	CTTTAtttccaaatTcAC	742	138890	138907	>100%	0.02
ASO-001999	ASO-001999	CTTTAtttccaaatTCAC	743	138890	138907	>100%	0.01
ASO-001993	ASO-001993	CTTTatttccaaatTcAC	744	138890	138907	6%	0.01
ASO-001997	ASO-001997	CTTtatttccaaatTcAC	745	138890	138907	>100%	0.07
ASO-001997-mm1	ASO-002320	CTTtatttccag*g*atTcAC	754	138890	138907		1.06
ASO-001997-mm2	ASO-002332	CTTtatttcc*g*aatTcAC	755	138890	138907		0.97

Figure 6 (cont.)

Oligomer Name	ASO Number	ASO Sequence	SEQ ID NO:	premRNA start NG_007398	premRNA end NG_007398	Oscillation data % control	IC_{50} (μM) hTau neurons
ASO-001997-mm3	ASO-002344	CTTt*g*tttccaaatTcAC	756	138890	138907		1.54
ASO-001997-mm4	ASO-002356	CTTt*g*tttcca*g*atTcAC	757	138890	138907		4.36
ASO-001997-mm5	ASO-002368	CTTtatttcca*gg*tTcAC	758	138890	138907		3.33
ASO-001997-mm6	ASO-002380	CTTt*g*tttccaa*g*tTcAC	759	138890	138907		3.57
SPC-15672-01	ASO-002288	TTAtttccaaattCAC	760	138890	138905		
SPC-15671-01	ASO-002280	TTTatttccaaatTCA	766	138891	138906		
SPC-15670-01	ASO-002273	CTTtatttccaaATTC	767	138892	138907		
SPC-15669-01	ASO-002265	ACTTtatttccaAATT	768	138893	138908		
ASO-000139	ASO-000139	AACtttatttccaAAT	769	138894	138909		
SPC-15668-01	ASO-002257	AACTttatttccAAAT	770	138894	138909		
SPC-15667-01	ASO-002249	TAACtttatttcCAAA	771	138895	138910		
SPC-15666-01	ASO-002241	ATAActttatttcCAA	772	138896	138911		0.20
ASO-000118	ASO-000118	AATaactttatttCCA	773	138897	138912		1.51
SPC-15665-01	ASO-002232	AATaactttattTCCA	774	138897	138912		
ASO-000101	ASO-000101	TAAtaactttattTCC	775	138898	138913		
SPC-15664-01	ASO-002287	TAAtaactttatTTCC	776	138898	138913		1.89
ASO-000148	ASO-000148	GTAataactttatTTC	777	138899	138914		
ASO-000184	ASO-000184	TAAtaactttatTTC	778	138899	138913		10.00
ASO-000112	ASO-000112	GTAataactttaTTT	779	138900	138914		
ASO-000170	ASO-000170	AGTaataactttaTTT	780	138900	138915		
ASO-000154	ASO-000154	GAGtaataactttATT	781	138901	138916		

Figure 6 (cont.)

Oligomer Name	ASO Number	ASO Sequence	SEQ ID NO:	premRNA start NG_007398	premRNA end NG_007398	Oscillation data % control	IC_{50} (μM) hTau neurons
ASO-000125	ASO-000125	AGTaataactttATT	782	138901	138915		
ASO-000167	ASO-000167	GAGtaataacttTAT	783	138902	138916		
ASO-000134	ASO-000134	AGAgtaataacttTAT	784	138902	138917		
ASO-000175	ASO-000175	CAGagtaataactTTA	785	138903	138918		
ASO-000178	ASO-000178	AGAgtaataactTTA	786	138903	138917		
ASO-000138	ASO-000138	CAGagtaataacTTT	787	138904	138918		
ASO-000171	ASO-000171	TCAgagtaataacTTT	788	138904	138919		
ASO-000236	ASO-000236	ATCagagtaataaCTT	789	138905	138920		
ASO-000127	ASO-000127	TCAgagtaataaCTT	790	138905	138919		
ASO-000177	ASO-000177	CAGagtaataaCTT	791	138905	138918		
ASO-000238	ASO-000238	AATcagagtaataACT	792	138906	138921		
ASO-000222	ASO-000222	TAAtcagagtaatAAC	793	138907	138922		
ASO-000307	ASO-000307	AATcagagtaatAAC	794	138907	138921		
ASO-000204	ASO-000204	TTAatcagagtaaTAA	795	138908	138923		
ASO-000330	ASO-000330	TAAtcagagtaaTAA	796	138908	138922		
ASO-000326	ASO-000326	TTTaatcagagtaATA	797	138909	138924		
ASO-000249	ASO-000249	TTTaatcagagtAAT	798	138910	138924		
ASO-002022	ASO-002022	TTATttccaaattcaCTtTT	799	138886	138905	>100%	0.09
ASO-002026	ASO-002026	TTatTTccaaattcaCtTTT	800	138886	138905	>100%	0.06
ASO-002024	ASO-002024	TTAttTccaaattcaCtTTT	801	138886	138905	>100%	0.11
ASO-002049	ASO-002049	ACTTtatttccaaattcactTTtAC	802	138884	138908	29%	0.20
ASO-002019	ASO-002019	ActtTatttccaaattcactTTtaC	803	138884	138908	18%	0.39

Figure 7

ASO Number	ASO Sequence	SEQ ID NO:	premRNA start NG_007398	premRNA end NG_007398	*In vivo* acute tolerability score	brain tau mRNA % remaining
ASO-000013	ATTtccaaattcaCTT	686	138888	138903	0	29
ASO-000118	AATaactttatttCCA	773	138897	138912	0.17	59
ASO-000125	AGTaataactttATT	782	138901	138915		
ASO-000128	TTTccaaattcaCTT	684	138888	138902		
ASO-000134	AGAgtaataacttTAT	784	138902	138917		
ASO-000170	AGTaataactttaTTT	780	138900	138915		
ASO-000178	AGAgtaataactTTA	786	138903	138917		
ASO-000204	TTAatcagagtaaTAA	795	138908	138923		
ASO-000249	TTTaatcagagtAAT	798	138910	138924		
ASO-000307	AATcagagtaatAAC	794	138907	138921		
ASO-000326	TTTaatcagagtaATA	797	138909	138924		
ASO-000330	TAAtcagagtaaTAA	796	138908	138922		
ASO-000388	ATAgtcactctggTGA	250	136650	136665	20	
ASO-000389	TAGccctaaagtcCCA	53	135744	135759	3.83	32
ASO-000390	TAGtcactctggTGA	251	136650	136664	16.67	
ASO-000394	AAGatacatgcgtCCT	258	136695	136710	11.67	
ASO-000396	TACatgcgtccTTT	256	136693	136706	20	
ASO-000411	CCCtaaagtccCAG	51	135743	135756	13.33	
ASO-000435	TTAgccctaaagtCCC	69	135745	135760	7.17	
ASO-000442	TAGccctaaagTCC	71	135746	135759	10	
ASO-000447	TCAtagtcactctGGT	255	136652	136667	13.67	
ASO-000449	AAGaggcacaagtCCT	84	135776	135791	3.83	
ASO-000451	AAGcatttcaagaTAC	262	136704	136719	7.33	
ASO-000468	ACCatgatcttagGCT	365	137856	137871	18	
ASO-000478	GTCctaatcctgtGCT	285	136905	136920	16	
ASO-000520	CGTgatcttccatCAC	811	72944	72959	1.17	69
ASO-000527	TAGcaaacaggatACA	392	138098	138113	8.33	
ASO-000540	CCTtaatttcaccCTC	153	136053	136068	0.33	29
ASO-000543	CATgattgtgggcTTA	417	138403	138418	20	
ASO-000555	CTTaatttcaccCTC	154	136053	136067	4.17	38
ASO-000558	GAActggttagccCTA	76	135752	135767	17.67	
ASO-000566	CCTtaatttcacCCT	202	136054	136068	0	42
ASO-000581	ACTggttagccctAAA	74	135750	135765	20	
ASO-000603	TCCcttaatttcACC	227	136056	136070	0	48
ASO-000614	CAAacaggatacAGT	390	138096	138110	10.67	

Figure 7 (cont.)

ASO Number	ASO Sequence	SEQ ID NO:	premRNA start NG_007398	premRNA end NG_007398	*In vivo* acute tolerability score	brain tau mRNA % remaining
ASO-000635	CCCtaaaccatgaTCT	370	137862	137877	2.33	71
ASO-000642	CCCttaatttcaCCC	223	136055	136069	0.7	30
ASO-000662	CCCttaatttcacCCT	201	136054	136069	0.5	20
ASO-000753	ATTTCcaaattcactTTTAC	471	138884	138903	2.33	29
ASO-000755	TTATTtccaaattcaCTTTT	587	138886	138905	1.67	18
ASO-000756	TTTATttccaaattcACTTT	644	138887	138906	0.83	10
ASO-000757	CTTTAtttccaaattCACTT	677	138888	138907	0.17	6
ASO-000758	ATTtccaaattcactttTAC	485	138884	138903	0.17	49
ASO-000759	TATttccaaattcacttTTA	548	138885	138904	0.33	77
ASO-000760	TTAtttccaaattcactTTT	589	138886	138905	0	63
ASO-000761	TTTatttccaaattcacTTT	655	138887	138906	0.33	44
ASO-000762	CTTtatttccaaattcaCTT	688	138888	138907	0	30
ASO-000773	ATCacttcgaactCCT	817	72933	72948	3.33	21
ASO-000774	CATcacttcgaacTCC	818	72934	72949	3	18
ASO-000775	CCAtcacttcgaaCTC	819	72935	72950	6.3	
ASO-000829	AAGatgaaatttgCTC	7	134950	134965	4.67	28
ASO-000830	TACtagcccacccATC	28	134974	134989	6.67	
ASO-000898	ATTtccaaattcaCTT	705	138888	138903		
ASO-001778	TTAgccctaaagtcccaGGT	46	135741	135760	20	
ASO-001779	TAGccctaaagtcccagGTC	43	135740	135759	20	
ASO-001780	GTTagccctaaagtcccAGG	49	135742	135761	20	
ASO-001781	GGTtagccctaaagtccCAG	52	135743	135762	20	
ASO-001782	TGGttagccctaaagtcCCA	67	135744	135763	12.33	
ASO-001919	ATTTccaaattcactTTTAC	474	138884	138903	4.33	16
ASO-001920	TTATttccaaattcaCTTTT	590	138886	138905	1.5	27
ASO-001921	CTTTatttccaaattCACTT	681	138888	138907	1	10
ASO-001925	TAGccctaaagtcCCA	56	135744	135759	11	
ASO-001926	ATTTCcaaattcacttTTAC	482	138884	138903	0.67	46
ASO-001927	TTATTtccaaattcacTTTT	592	138886	138905	1.17	44
ASO-001928	CTTTAtttccaaattcACTT	679	138888	138907	1.33	6
ASO-001933	AtTTCcaaattcactTTtAC	473	138884	138903	0.83	20
ASO-001934	TtATTtccaaattcaCTtTT	595	138886	138905	0.67	43
ASO-001935	CtTTAtttccaaattCAcTT	685	138888	138907	1.33	19
ASO-001940	ATtTCcaaattcactTTtAC	472	138884	138903	0.29	22
ASO-001941	TTaTTtccaaattcaCTtTT	593	138886	138905	2	14
ASO-001942	CTtTAtttccaaattCAcTT	683	138888	138907	2	16

Figure 7 (cont.)

ASO Number	ASO Sequence	SEQ ID NO:	premRNA start NG_007398	premRNA end NG_007398	*In vivo* acute tolerability score	brain tau mRNA % remaining
ASO-001947	TATTtccaaattcacTTTTA	533	138885	138904	3.83	26
ASO-001948	TTTAtttccaaattcACTTT	647	138887	138906	0.33	11
ASO-001953	TAGccctaaagtcCCA	60	135744	135759	4	
ASO-001954	TATTTccaaattcactTTTA	532	138885	138904	1.17	23
ASO-001955	TTTATttccaaattcaCTTT	646	138887	138906	0.5	19
ASO-001956	ACTTtatttccaaatTCACT	716	138889	138908	0	15
ASO-001960	TaTTTccaaattcacTTtTA	538	138885	138904	5	23
ASO-001961	TtTATttccaaattcACtTT	650	138887	138906	2.17	25
ASO-001962	ACTTTatttccaaattCACT	715	138889	138908	2	9
ASO-001966	TAtTTccaaattcacTTtTA	535	138885	138904	4.33	23
ASO-001967	TTtATttccaaattcACtTT	645	138887	138906	1	22
ASO-001968	ACTTTatttccaaattCACT T	680	138888	138908	0.67	19
ASO-001995	CTTtatttccaaatTCACT	720	138889	138907	0.17	57
ASO-001997	CTTtatttccaaatTcAC	745	138890	138907		
ASO-001998	CTttAtttccaaattcACTT	691	138888	138907		
ASO-002002	CTTtAtttccaaattcACTT	687	138888	138907		
ASO-002005	CTtTatttccaaattcaCTT	690	138888	138907		
ASO-002007	CTTtatttccaaatTCAC	740	138890	138907	0.13	26
ASO-002008	CTTtatttccaaatTCaCT	724	138889	138907	0.67	34
ASO-002009	CTttAtttccaaattcaCTT	695	138888	138907		
ASO-002010	CTTtatttccaaatTcaCTT	689	138888	138907		
ASO-002011	CTtTatttccaaatTcAC	741	138890	138907		
ASO-002012	CTTtatttccaaatTcACT	714	138889	138907	0	36
ASO-002016	CTTtatttccaaatTcaCT	726	138889	138907		
ASO-002022	TTATttccaaattcaCTtTT	799	138886	138905		
ASO-002023	ATTTccaaattcacTTttAC	484	138884	138903		
ASO-002024	TTAttTccaaattcaCtTTT	801	138886	138905		
ASO-002025	TAttTcCaaattcactTTTA	536	138885	138904		
ASO-002026	TTatTTccaaattcaCtTTT	800	138886	138905		
ASO-002027	TATtTccaaattcaCtTtTA	543	138885	138904		
ASO-002028	TAtTTccaaattcaCttTTA	545	138885	138904		
ASO-002033	TATtTccaaattcacTtTTA	537	138885	138904		
ASO-002034	ATTtCcaaattcactTtTAC	476	138884	138903	0.83	34
ASO-002035	TAtTtcCaaattcactTTTA	528	138885	138904	0.5	42
ASO-002036	ATttCcAaattcacttTTAC	477	138884	138903	0.33	34

Figure 7 (cont.)

ASO Number	ASO Sequence	SEQ ID NO:	premRNA start NG_007398	premRNA end NG_007398	*In vivo* acute tolerability score	brain tau mRNA % remaining
ASO-002037	ATTTccaaattcaCtTttAC	479	138884	138903		
ASO-002038	ATTtCcaaattcacTtTtAC	487	138884	138903	0	42
ASO-002043	ATtTCcaaattcacttTTAC	467	138884	138903	0.83	48
ASO-002044	TTAtTtccaaattcaCtTTT	602	138886	138905		
ASO-002045	TTaTttCcaaattcacTTTT	594	138886	138905		
ASO-002046	TTatTtCcaaattcacTTTT	604	138886	138905		
ASO-002047	TTATttccaaattCaCttTT	603	138886	138905		
ASO-002048	TATtTccaaattcaCttTTA	529	138885	138904	1.17	59
ASO-002053	TAtTtCcaaattcactTTTA	530	138885	138904	1	47
ASO-002054	TTaTTtccaaattcaCtTTT	598	138886	138905		
ASO-002055	TAtTtCcaaattcacTTtTA	527	138885	138904		
ASO-002056	TAttTCcaaattcacTTtTA	539	138885	138904		
ASO-002057	ATTTccaaattcaCttTtAC	481	138884	138903		
ASO-002058	ATTtCcaaattcacTttTAC	480	138884	138903	0.83	39
ASO-002062	ATTtcCaaattcactTTtAC	469	138884	138903		
ASO-002063	TATttCcaaattcacTTtTA	540	138885	138904		
ASO-002064	TTaTtTccaaattcaCTtTT	600	138886	138905		
ASO-002065	ATttCCaaattcactTTtAC	486	138884	138903	0	36
ASO-002066	TTATttccaaattCacTtTT	601	138886	138905		
ASO-002067	TAtTTccaaattcaCTttTA	531	138885	138904		
ASO-002071	TTaTtTccaaattcacTTTT	588	138886	138905	1	33
ASO-002072	TTAttTccaaattcaCTtTT	586	138886	138905		
ASO-002073	TAtTtCcaaattcacTtTTA	542	138885	138904		
ASO-002074	TTatTTccaaattcaCTtTT	596	138886	138905		
ASO-002075	TATtTccaaattcaCTttTA	544	138885	138904		
ASO-002076	ATtTCcaaattcacTTttAC	468	138884	138903	0.33	60
ASO-002077	Actttatttccaaattcact TTTAC	653	138884	138908		
ASO-002080	TTatTTccaaattcacTTTT	591	138886	138905	0	36
ASO-002081	TATttCcaaattcacTtTTA	534	138885	138904		
ASO-002082	ATtTcCaaattcactTtTAC	470	138884	138903	0.13	31
ASO-002083	TAttTCcaaattcacTtTTA	547	138885	138904	0.83	54
ASO-002084	ATTtCcaaattcacTTttAC	478	138884	138903	0.33	52
ASO-002085	TAtTTccaaattcaCtTtTA	546	138885	138904		
ASO-002086	AcTTtatttccaaattcactTT TaC	648	138884	138908		
ASO-002089	TATTtccaaattcaCttTTA	541	138885	138904		

Figure 7 (cont.)

ASO Number	ASO Sequence	SEQ ID NO:	premRNA start NG_007398	premRNA end NG_007398	*In vivo* acute tolerability score	brain tau mRNA % remaining
ASO-002090	ATTtcCaaattcactTtTAC	466	138884	138903		
ASO-002091	TTaTtTccaaattcaCtTTT	599	138886	138905		
ASO-002092	ATttCCaaattcactTtTAC	483	138884	138903	0.48	14
ASO-002093	TTAtTtccaaattcACttTT	597	138886	138905		
ASO-002094	ATtTCcaaattcacTtTtAC	475	138884	138903	0.5	61

Figure 8A

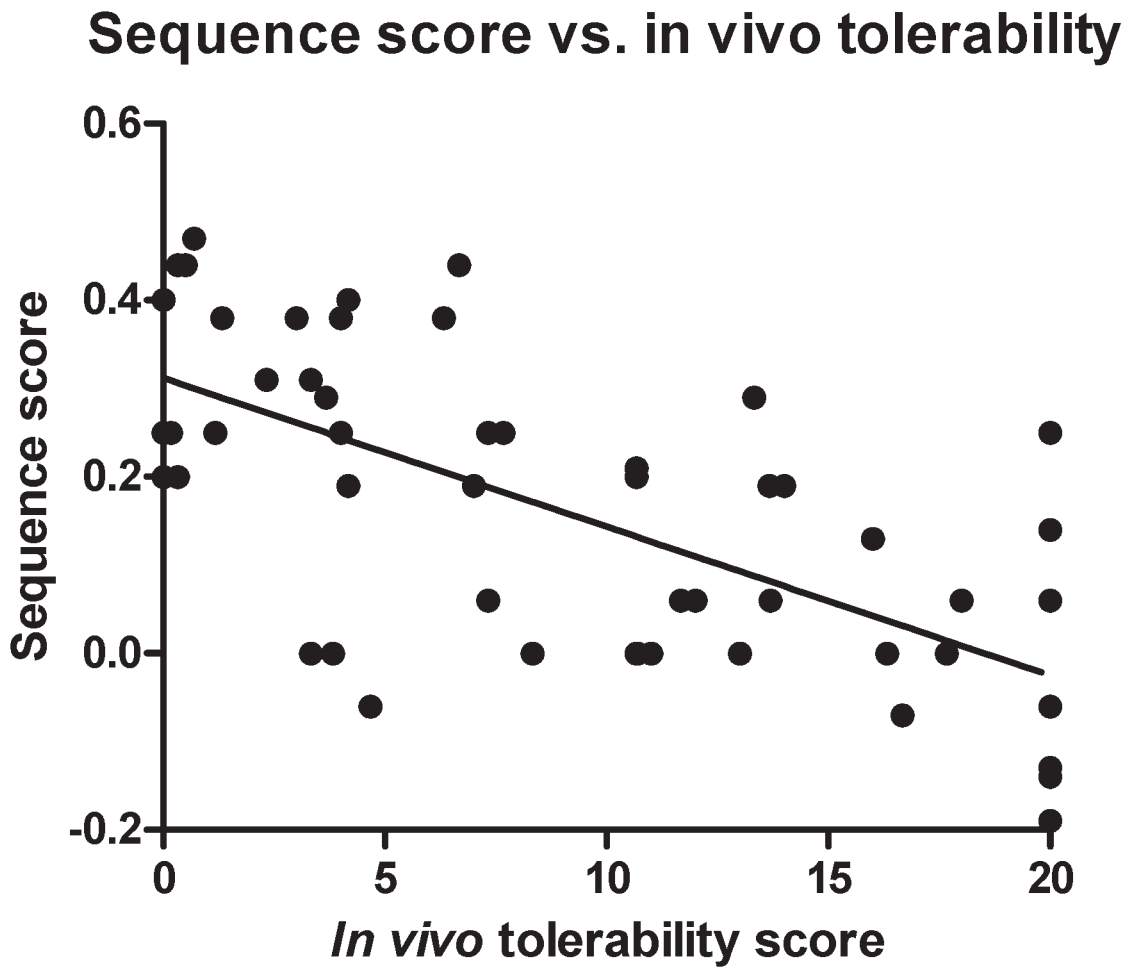

Sequence score vs. in vivo tolerability
Sequence score
0.6
0.4
0.2
0.0
-0.2
0
5
10
15
20
In vivo tolerability score

Figure 8B

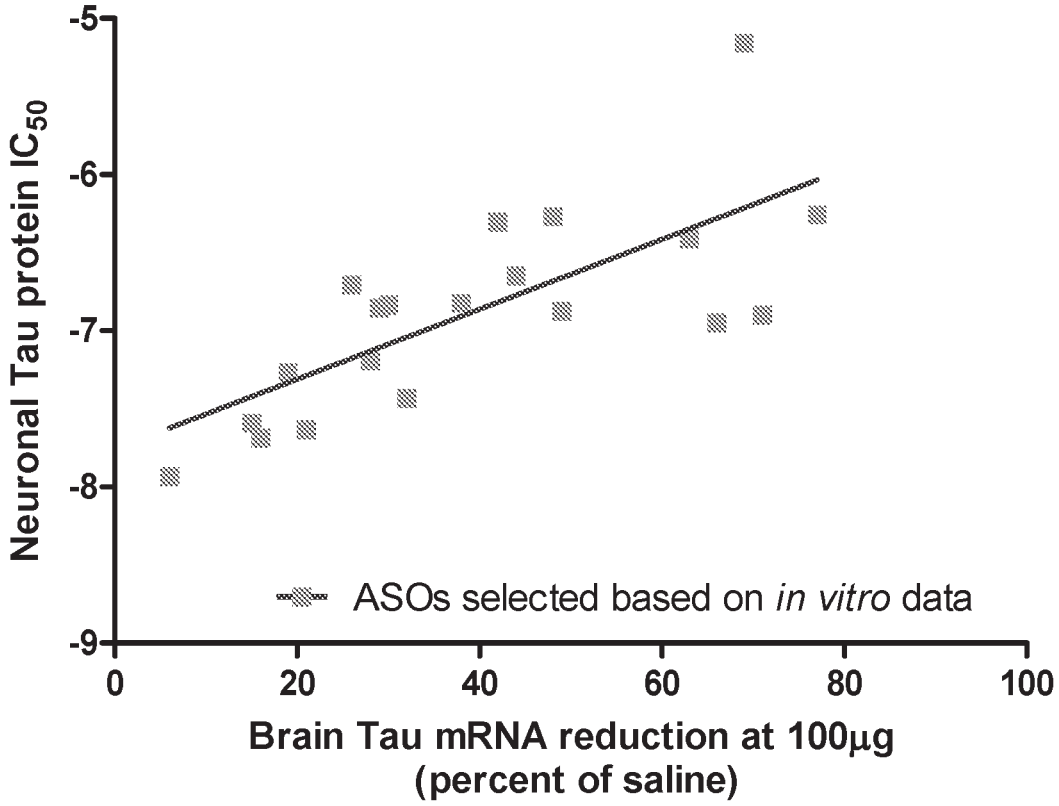

-5
-6
-7
-8
-9
Neuronal Tau protein IC50
ASOs selected based on in vitro data
0
20
40
60
80
100
Brain Tau mRNA reduction at 100µg
(percent of saline)

FIG. 9A.

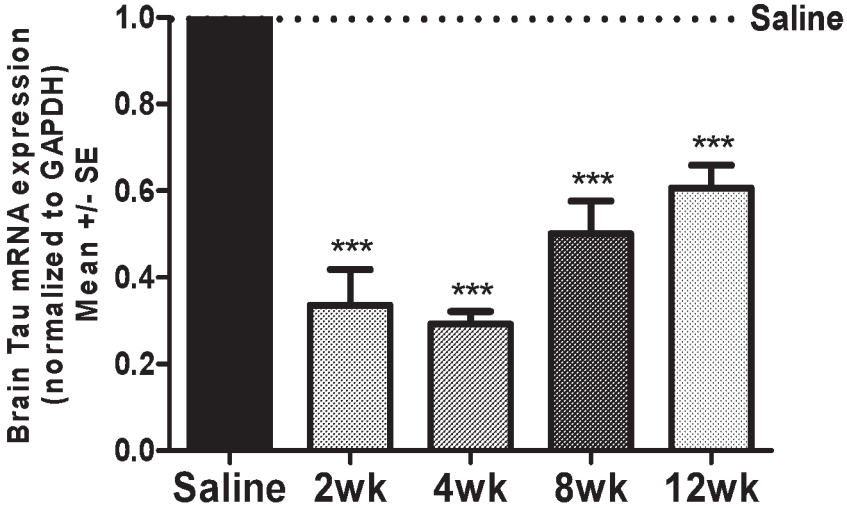

Brain Tau mRNA expression
(normalized to GAPDH)
Mean +/- SE
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
Saline
***
***
***
***
Saline
2wk
4wk
8wk
12wk

FIG. 9B.

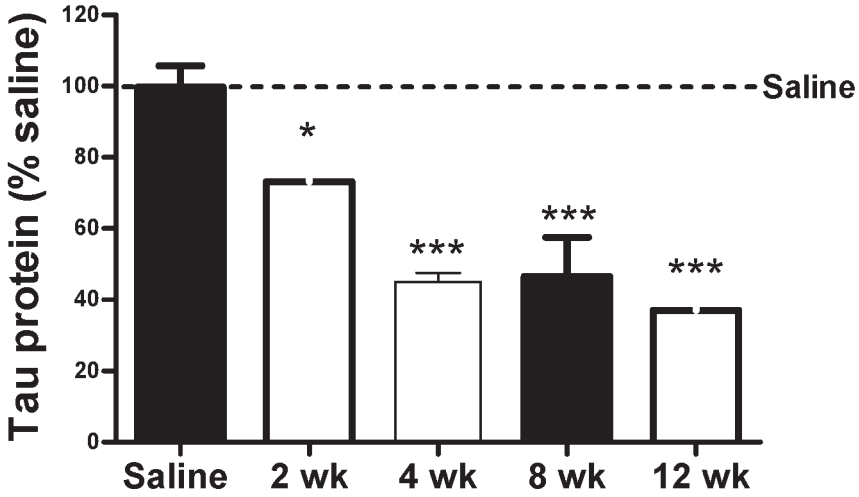
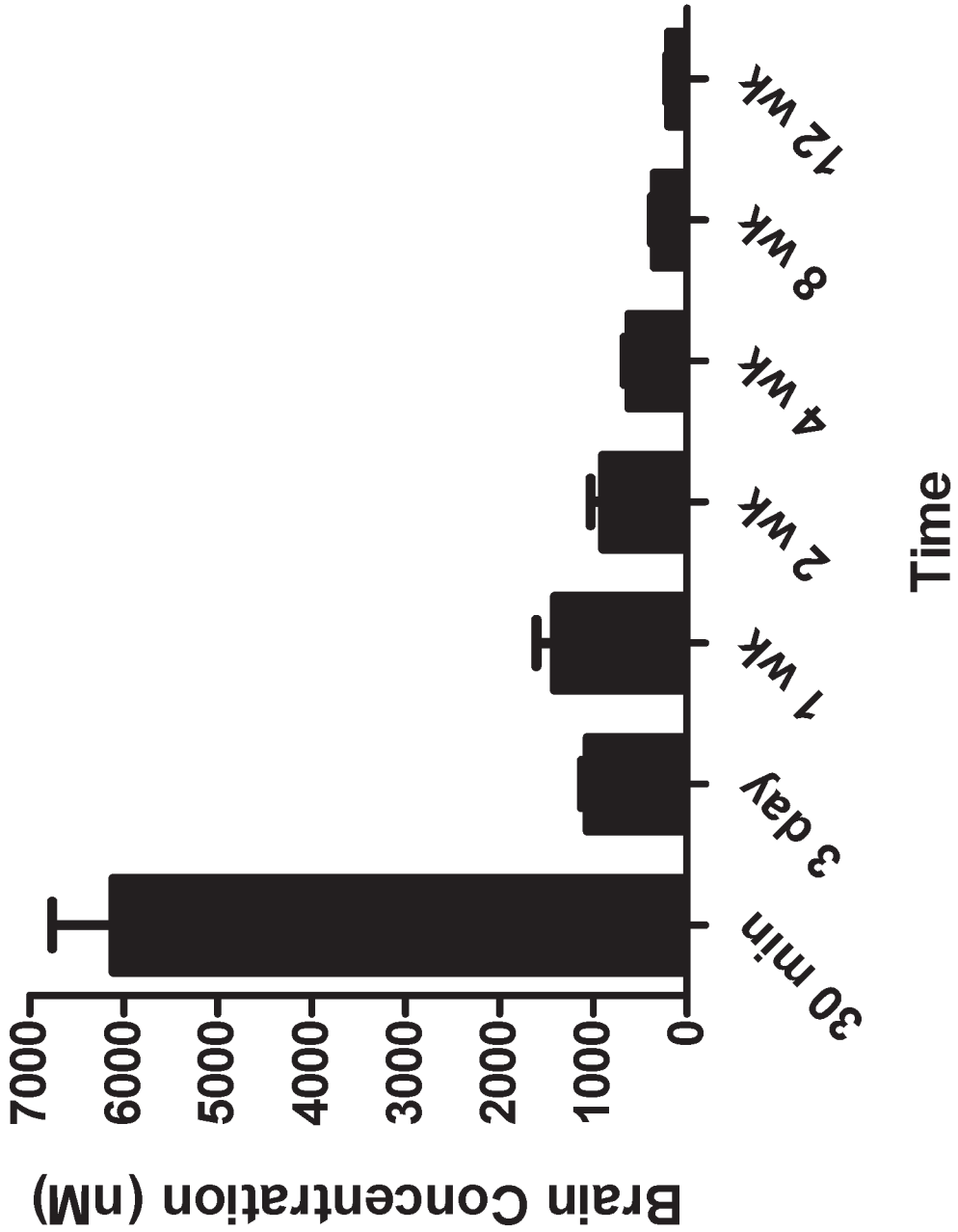

Tau protein (% saline)
120
100
80
60
40
20
0
Saline
*
***
***
***
Saline
2 wk
4 wk
8 wk
12 wk

Figure 10



Atty. DKT. No. 3338.0190003

Figure 11

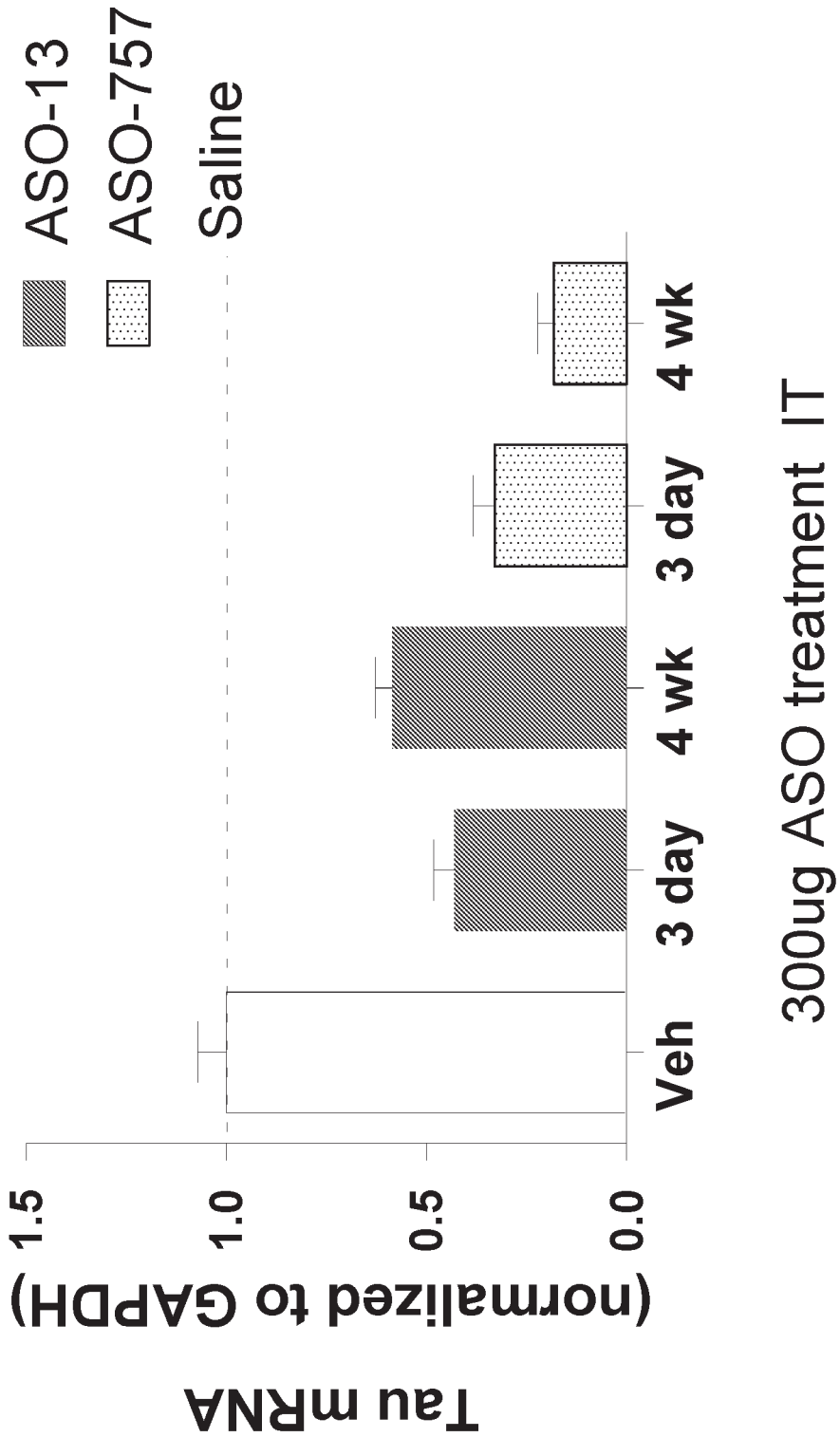

Tau mRNA
(normalized to GAPDH)
1.5
1.0
0.5
0.0
ASO-13
ASO-757
Saline
Veh
3 day
4 wk
3 day
4 wk
300ug ASO treatment IT

Figure 12

RhoA	a	c	t	t	t	a	t	t	t	c	c	a	a	a	t	a	c	a	c	t	t	c	t	t	t				
	ASO Sequence																												
ASO Number																										CRC hTau (nM)	Tuj 1 Screening 5uM (% inhibition)	Rho CDI neurons 5uM (% inhibition)	4 wk+ tolerability
ASO-000757		C	T	T	T	A	t	t	t	c	c	a	a	a	t	t	C	A	C	T	T					12	77%	74%	No
ASO-0001967			T	T	t	A	T	t	t	c	c	a	a	a	t	t	c	A	C	t	T	T				**36**	**13%**	**20%**	**Yes**
ASO-000755				T	T	A	T	T	t	c	c	a	a	a	t	t	c	a	C	T	T	T	T			34	53%	25%	No
ASO-001941				T	T	a	T	T	t	c	c	a	a	a	t	t	c	a	C	T	t	T	T			**102**	**30%**	**22%**	**Yes**
ASO-000753						A	T	T	T	C	c	a	a	a	t	t	c	a	c	t	T	T	T	A	C	110	72%	30%	No
ASO-002038						A	T	T	t	C	c	a	a	a	t	t	c	a	c	T	t	T	t	A	C	**24**	**0%**	**11%**	**Yes**
ASO-001933						A	t	T	T	C	c	a	a	a	t	t	c	a	c	t	T	T	t	A	C	**53**	**27%**	**12%**	**Yes**
ASO-001940						A	T	t	T	C	c	a	a	a	t	t	c	a	c	t	T	T	t	A	C	**27**	**10%**	**0%**	**Yes**

Figure 13

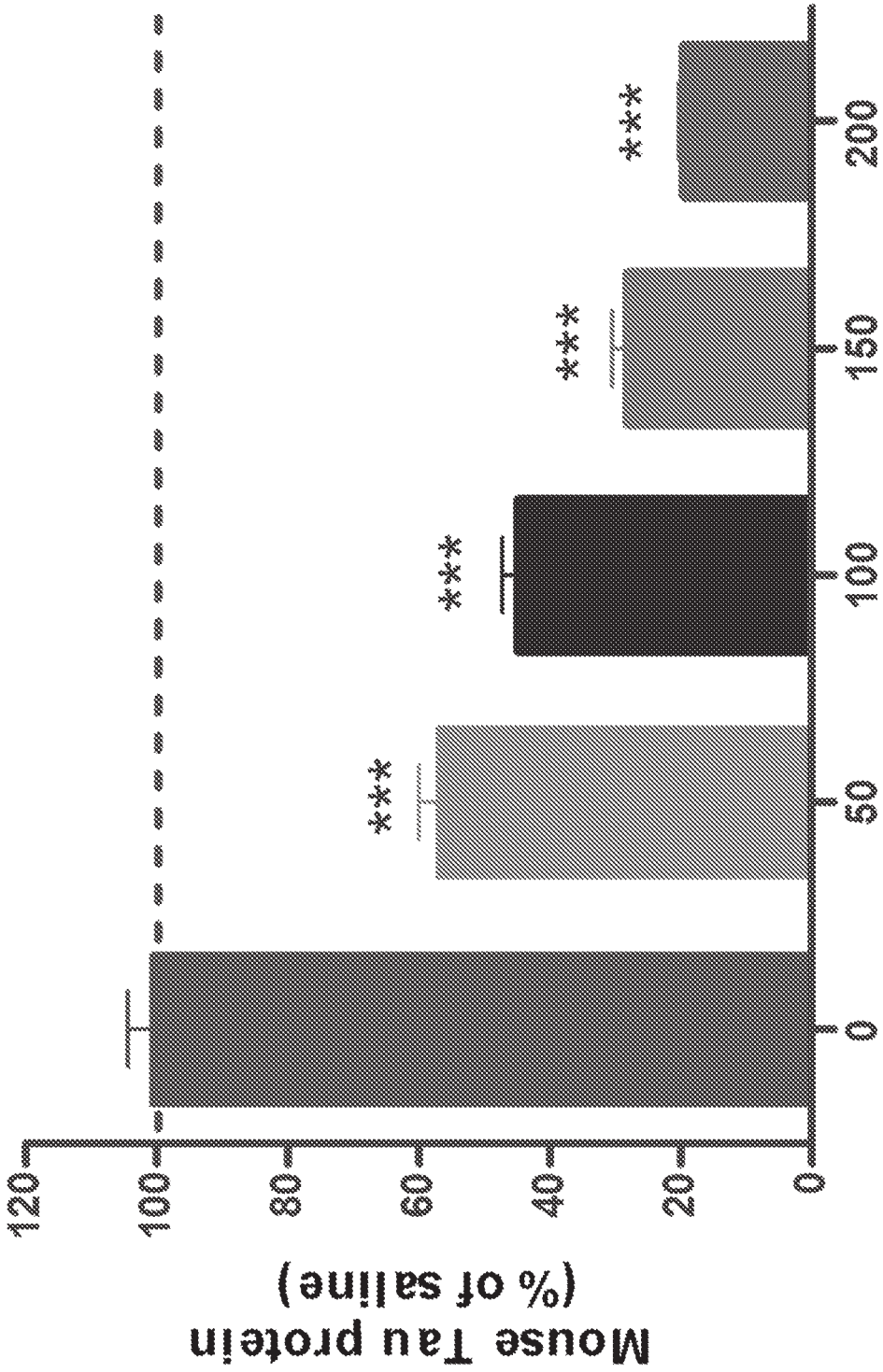

Mouse Tau protein
(% of saline)
120
100
80
60
40
20
0
0
50
100
150
200
***
***
***
***

Figure 14A.

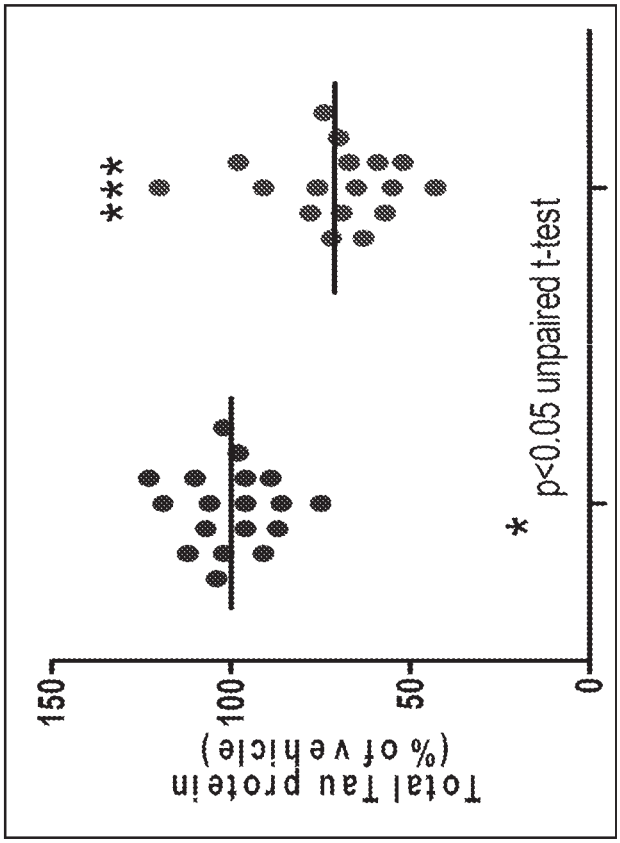


Figure 14B.

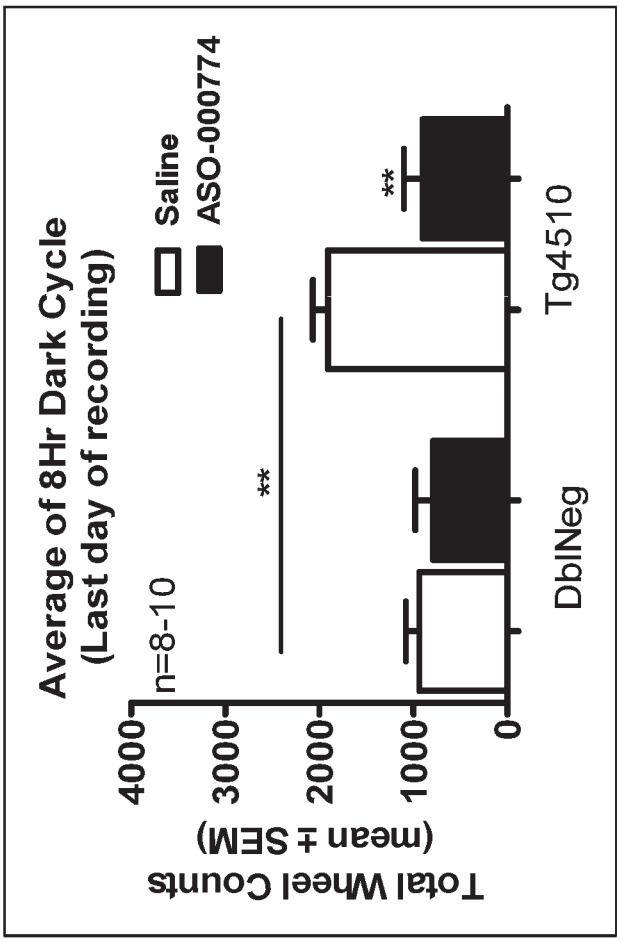


Figure 15A

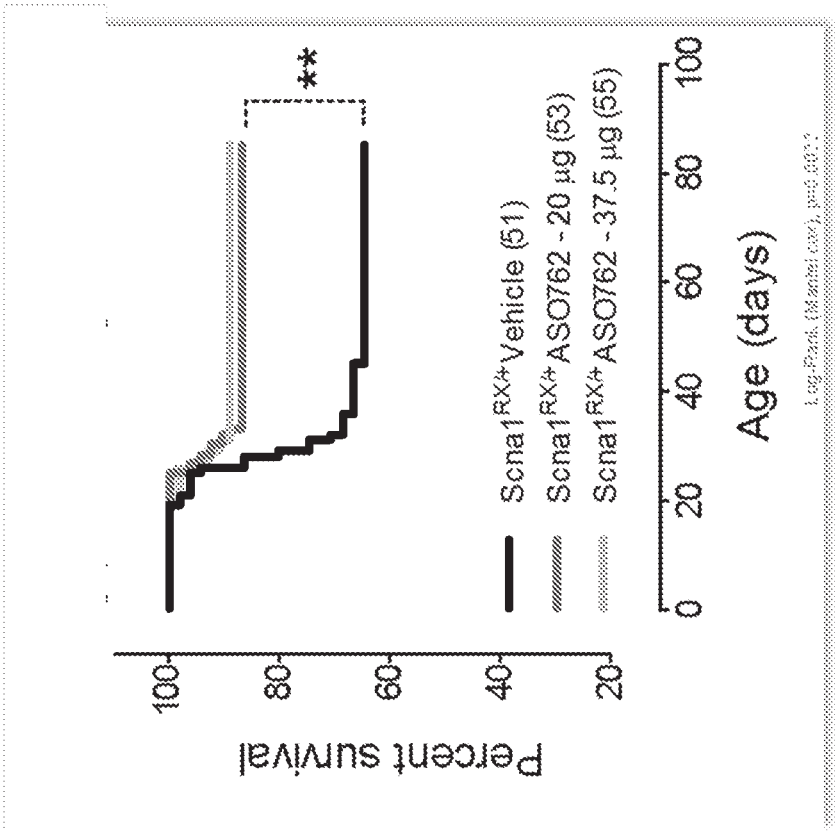
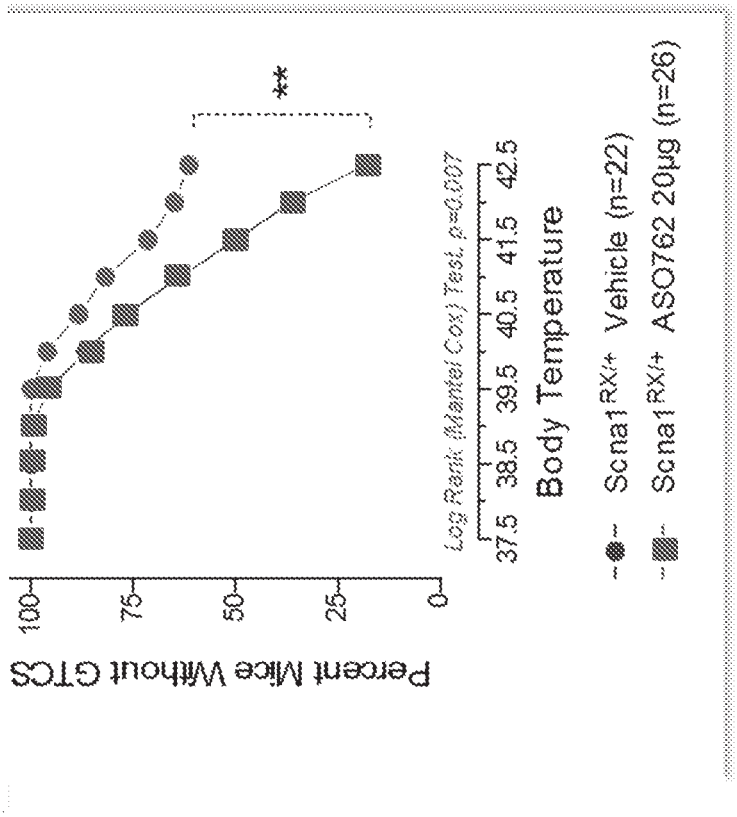


Figure 15B



Atty. DKT. No. 3338.0190003

Figure 16A

ASO Number	SEQ ID NO:	ASO Sequence	tau Human Transcript start (SEQID NO.: 1)	Human Transcript tau end (SEQID NO.: 1)	hTau Neurons Tau HC IC50 (uM)	Tau % inhibition (htau neurons)
ASO-000050	804	GCGtgatcttcCAT	72,947	72,960	0.14	100
ASO-000054	805	AGCgtgatcttccATC	72,946	72,961	0.10	100
ASO-000237	806	AGCcatcctggttCAA	72,907	72,922		99
ASO-000461	807	CCAgcgtgatcttCCA	72,948	72,963	0.05	99
ASO-000462	808	CCAgcgtgatcTTC	72,950	72,963		97
ASO-000472	809	GCGtgatcttccaTCA	72,945	72,960		
ASO-000495	810	TCCcagcgtgatcTTC	72,950	72,965		
ASO-000520	811	CGTgatcttccatCAC	72,944	72,959	6.79	43
ASO-000573	812	CAGcgtgatcttcCAT	72,947	72,962		99
ASO-000587	813	TCCcagcgtgaTCT	72,952	72,965		91
ASO-000596	814	CGTgatcttccATC	72,946	72,959	0.16	97
ASO-000633	815	CCCagcgtgatctTCC	72,949	72,964		99
ASO-000659	816	CCCagcgtgatCTT	72,951	72,964		94
ASO-000773	817	ATCacttcgaactCCT	72,933	72,948	0.02	100
ASO-000774	818	CATcacttcgaacTCC	72,934	72,949	0.02	100
ASO-000775	819	CCAtcacttcgaaCTC	72,935	72,950	0.10	99
ASO-000945	820	TCCatcacttcgaactcCTG	72,932	72,951		
ASO-000946	821	TTCcatcacttcgaactCCT	72,933	72,952		99
ASO-000947	822	CTTccatcacttcgaacTCC	72,934	72,953		99
ASO-000948	823	TCTtccatcacttcgaaCTC	72,935	72,954		99
ASO-001783	824	CCAgcgtgatcttccatCAC	72,944	72,963	0.15	98
ASO-001784	825	CCCagcgtgatcttccaTCA	72,945	72,964	0.19	95
ASO-001922	826	CCAGcgtgatcttccATCAC	72,944	72,963	0.55	91
ASO-001923	827	TCCCagcgtgatcttCCATC	72,946	72,965		41
ASO-001929	828	CCAGCgtgatcttccaTCAC	72,944	72,963		45
ASO-001930	829	TCCCAgcgtgatcttcCATC	72,946	72,965		37
ASO-001936	830	CcAGCgtgatcttccATcAC	72,944	72,963		83
ASO-001937	831	TcCCAgcgtgatcttCCaTC	72,946	72,965		67
ASO-001943	832	CCaGCgtgatcttccATcAC	72,944	72,963		64
ASO-001944	833	TCcCAgcgtgatcttCCaTC	72,946	72,965		59
ASO-001950	834	CCCAgcgtgatcttcCATCA	72,945	72,964		44
ASO-001951	835	CGTCccagcgtgatcTTCCA	72,948	72,967		38
ASO-001957	836	CCCAGcgtgatcttccATCA	72,945	72,964		53
ASO-001958	837	CGTCCcagcgtgatctTCCA	72,948	72,967		16
ASO-001963	838	CcCAGcgtgatcttcCAtCA	72,945	72,964	1.05	89
ASO-001964	839	CgTCCcagcgtgatcTTcCA	72,948	72,967		29
ASO-001969	840	CCcAGcgtgatcttcCAtCA	72,945	72,964	0.89	82

Figure 16A (cont.)

ASO Number	SEQ ID NO:	ASO Sequence	tau Human Transcript start (SEQID NO.: 1)	Human Transcript tau end (SEQID NO.: 1)	hTau Neurons Tau HC IC50 (uM)	Tau % inhibition (htau neurons)
ASO-001970	841	CGtCCcagcgtgatcTTcCA	72,948	72,967		58
ASO-001978	842	TCCcagcgtgatcttccATC	72,946	72,965	0.27	97
ASO-002100	843	CATCacttcgaaCtCC	72,934	72,949	0.02	100
ASO-002101	844	CCatcacttCGaacTC	72,935	72,950	0.10	100
ASO-002102	845	CaTCACttcgaacTcCT	72,933	72,949	0.07	99
ASO-002103	846	TCCatCacttcgaaCTC	72,935	72,951	0.15	98
ASO-002104	847	CttCcatcacttCgaaCT	72,936	72,953	0.22	99
ASO-002105	848	CtTcCATcacttcgaaCTCC	72,934	72,953	0.97	76
ASO-002106	849	TCTtcCAtcacttcgaacTCCT	72,933	72,954	0.49	94
ASO-002112	850	CAtCActtcgaaCtCC	72,934	72,949	0.02	100
ASO-002113	851	CCatcacttCgaaCTC	72,935	72,950	0.08	100
ASO-002114	852	CCaTCacttcgaaCtCC	72,934	72,950	0.20	97
ASO-002115	853	TcCATcacttcgaaCTC	72,935	72,951	0.04	100
ASO-002116	854	TCCatCacttcgaaCTCC	72,934	72,951	1.31	72
ASO-002117	855	CTTCcatcacttcgaaCTCC	72,934	72,953	0.86	83
ASO-002118	856	TCTTCcatcacttcgaaCTCCT	72,933	72,954	5.91	16
ASO-002124	857	CATCacttcgaacTCC	72,934	72,949	0.01	98
ASO-002125	858	CcAtCActtcgaaCTC	72,935	72,950	0.10	98
ASO-002126	859	CCaTCacttcgaacTCC	72,934	72,950	0.09	100
ASO-002127	860	TCCatcacttcgaaCTC	72,935	72,951	0.04	98
ASO-002128	861	TCcAtCacttcgaaCtCC	72,934	72,951	0.23	96
ASO-002129	862	TCttCcatcacttCGaaCTC	72,935	72,954	0.14	99
ASO-002136	863	CATCacTtcgaactCC	72,934	72,949	0.01	99
ASO-002137	864	CcaTCacttcgaaCTC	72,935	72,950	0.02	100
ASO-002138	865	CCaTcACttcgaacTCC	72,934	72,950	0.06	99
ASO-002139	866	CCATcacttcgaaCTcCT	72,933	72,950	0.20	99
ASO-002140	867	TCCAtcacttcgaaCTCC	72,934	72,951	0.13	98
ASO-002141	868	TCttCcatcacttCgaaCTC	72,935	72,954	0.10	99
ASO-002148	869	CATCacttcgaactCC	72,934	72,949	0.01	100
ASO-002149	870	CcatCActtcgaaCTC	72,935	72,950	0.04	100
ASO-002150	871	CcaTCaCttcgaactCC	72,934	72,950	0.02	100
ASO-002151	872	CcATcACttcgaacTcCT	72,933	72,950	0.03	100
ASO-002152	873	TCCatcacttcgaacTCC	72,934	72,951	0.02	100
ASO-002153	874	TTCCatCacttcgaaCtCCT	72,933	72,952	5.37	40
ASO-002160	875	CAtCAcTtcgaactCC	72,934	72,949	0.01	100
ASO-002161	876	CATCaCttcgaacTcCT	72,933	72,949	0.09	99
ASO-002162	877	CCAtcacttcgaacTCC	72,934	72,950	0.06	99
ASO-002163	878	CCATcacttcgaacTCCT	72,933	72,950	0.13	100
ASO-002164	879	TtCCatcacttCGaaCTC	72,935	72,952	0.12	95

Figure 16A (cont.)

ASO Number	SEQ ID NO:	ASO Sequence	tau Human Transcript start (SEQID NO.: 1)	Human Transcript tau end (SEQID NO.: 1)	hTau Neurons Tau HC IC50 (uM)	Tau % inhibition (htau neurons)
ASO-002165	880	TtCCAtCacttcgaaCtCCT	72,933	72,952	2.61	58
ASO-002172	881	CAtCaCTtcgaactCC	72,934	72,949	0.02	100
ASO-002173	882	CATcACttcgaacTcCT	72,933	72,949	0.02	100
ASO-002174	883	TCCatcacttCGaaCTC	72,935	72,951	0.22	99
ASO-002175	884	CCAtcacttcgaactCCT	72,933	72,950	0.07	99
ASO-002176	885	TtCCatcacttCgaaCTC	72,935	72,952	0.07	97
ASO-002177	886	TtCCaTCacttcgaaCtCCT	72,933	72,952	3.00	52
ASO-002184	887	CCatcacttCGaaCTC	72,935	72,950	0.21	99
ASO-002185	888	CAtCACttcgaacTcCT	72,933	72,949	0.04	100
ASO-002186	889	TCCatcacttCgaaCTC	72,935	72,951	0.04	98
ASO-002187	890	CttCcatcacttCGaaCT	72,936	72,953	0.14	100
ASO-002188	891	TTCcatcacttcgaaCTC	72,935	72,952	0.07	99
ASO-002189	892	TTCCatcacttcgaacTCCT	72,933	72,952	0.23	99
ASO-002623	893	CATcacttcgaacTCC	72934	72949		6
ASO-002667	894	CATCacttcgaactCC	72934	72949		41
ASO-002674	895	CATCacttcgaactCC	72934	72949		7
ASO-002631	896	CATcacttcgaacTCC	72934	72949		4
ASO-002639	897	CATcacttcgaacTCC	72934	72949		13
ASO-002624	898	CATCacttcgaactCC	72934	72949		36
ASO-002637	899	CATcacttcgaacTCC	72934	72949		100
ASO-002651	900	CATCacttcgaactCC	72934	72949		100

Figure 16B

ASO Number.	ASO Sequence	tau Human Transcript start (SEQID NO.: 1)	Human Transcript tau end (SEQID NO.: 1)	Chemical Structure
ASO-000050	GCGtgatcttcCAT	72,947	72,960	OxyGs OxyMCs OxyGs DNAts DNAgs DNAas DNAts DNAcs DNAts DNAts DNAcs OxyMCs OxyAs OxyT
ASO-000054	AGCgtgatcttccATC	72,946	72,961	OxyAs OxyGs OxyMCs DNAgs DNAts DNAgs DNAas DNAts DNAcs DNAts DNAts DNAcs DNAcs OxyAs OxyTs OxyMC
ASO-000237	AGCcatcctggttCAA	72,907	72,922	OxyAs OxyGs OxyMCs DNAcs DNAas DNAts DNAcs DNAcs DNAts DNAgs DNAgs DNAts DNAts OxyMCs OxyAs OxyA
ASO-000461	CCAgcgtgatcttCCA	72,948	72,963	OxyMCs OxyMCs OxyAs DNAgs DNAmcs DNAgs DNAts DNAgs DNAas DNAts DNAcs DNAts DNAts OxyMCs OxyMCs OxyA
ASO-000462	CCAgcgtgatcTTC	72,950	72,963	OxyMCs OxyMCs OxyAs DNAgs DNAmcs DNAgs DNAts DNAgs DNAas DNAts DNAcs OxyTs OxyTs OxyMC
ASO-000472	GCGtgatcttccaTCA	72,945	72,960	OxyGs OxyMCs OxyGs DNAts DNAgs DNAas DNAts DNAcs DNAts DNAts DNAcs DNAcs DNAas OxyTs OxyMCs OxyA
ASO-000495	TCCcagcgtgatcTTC	72,950	72,965	OxyTs OxyMCs OxyMCs DNAcs DNAas DNAgs DNAmcs DNAgs DNAts DNAgs DNAas DNAts DNAcs OxyTs OxyTs OxyMC
ASO-000520	CGTgatcttccatCAC	72,944	72,959	OxyMCs OxyGs OxyTs DNAgs DNAas DNAts DNAcs DNAts DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAts OxyMCs OxyAs OxyMC
ASO-000573	CAGcgtgatcttcCAT	72,947	72,962	OxyMCs OxyAs OxyGs DNAmcs DNAgs DNAts DNAgs DNAas DNAts DNAcs DNAts DNAts DNAcs OxyMCs OxyAs OxyT
ASO-000587	TCCcagcgtgaTCT	72,952	72,965	OxyTs OxyMCs OxyMCs DNAcs DNAas DNAgs DNAmcs DNAgs DNAts DNAgs DNAas OxyTs OxyMCs OxyT
ASO-000596	CGTgatcttccATC	72,946	72,959	OxyMCs OxyGs OxyTs DNAgs DNAas DNAts DNAcs DNAts DNAts DNAcs DNAcs OxyAs OxyTs OxyMC
ASO-000633	CCCagcgtgatctTCC	72,949	72,964	OxyMCs OxyMCs OxyMCs DNAas DNAgs DNAmcs DNAgs DNAts DNAgs DNAas DNAts DNAcs DNAts OxyTs OxyMCs OxyMC

Figure 16B (cont.)

ASO Number	ASO Sequence	tau Human Transcript start (SEQID NO : 1)	Human Transcript tau end (SEQID NO : 1)	Chemical Structure
ASO-000659	CCCagcgtgatCTT	72,951	72,964	OxyMCs OxyMCs OxyMCs DNAas DNAgs DNAmcs DNAgs DNAts DNAgs DNAas DNAts OxyMCs OxyTs OxyT
ASO-000773	ATCacttcgaactCCT	72,933	72,948	OxyAs OxyTs OxyMCs DNAas DNAcs DNAts DNAts DNAmcs DNAgs DNAas DNAas DNAcs DNAts OxyMCs OxyMCs OxyT
ASO-000774	CATcacttcgaacTCC	72,934	72,949	OxyMCs OxyAs OxyTs DNAcs DNAas DNAcs DNAts DNAts DNAmcs DNAgs DNAas DNAas DNAcs OxyTs OxyMCs OxyMC
ASO-000775	CCAtcacttcgaaCTC	72,935	72,950	OxyMCs OxyMCs OxyAs DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAts DNAts DNAmcs DNAgs DNAas DNAas OxyMCs OxyTs OxyMC
ASO-000945	TCCatcacttcgaactcCTG	72,932	72,951	OxyTs OxyMCs OxyMCs DNAas DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAts DNAts DNAmcs DNAgs DNAas DNAas DNAcs DNAts DNAcs OxyMCs OxyTs OxyG
ASO-000946	TTCcatcacttcgaactCCT	72,933	72,952	OxyTs OxyTs OxyMCs DNAcs DNAas DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAts DNAts DNAmcs DNAgs DNAas DNAas DNAcs DNAts OxyMCs OxyMCs OxyT
ASO-000947	CTTccatcacttcgaacTCC	72,934	72,953	OxyMCs OxyTs OxyTs DNAcs DNAcs DNAas DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAts DNAts DNAmcs DNAgs DNAas DNAas DNAcs OxyTs OxyMCs OxyMC
ASO-000948	TCTtccatcacttcgaaCTC	72,935	72,954	OxyTs OxyMCs OxyTs DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAts DNAts DNAmcs DNAgs DNAas DNAas OxyMCs OxyTs OxyMC
ASO-001783	CCAgcgtgatcttccatCAC	72,944	72,963	OxyMCs OxyMCs OxyAs DNAgs DNAcs DNAgs DNAts DNAgs DNAas DNAts DNAcs DNAts DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAts OxyMCs OxyAs OxyMC
ASO-001784	CCCagcgtgatcttccaTCA	72,945	72,964	OxyMCs OxyMCs OxyMCs DNAas DNAgs DNAcs DNAgs DNAts DNAgs DNAas DNAts DNAcs DNAts DNAts DNAcs DNAcs DNAas OxyTs OxyMCs OxyA
ASO-001922	CCAGcgtgatcttccATCAC	72,944	72,963	OxyMCs OxyMCs OxyAs OxyGs DNAcs DNAgs DNAts DNAgs DNAas DNAts DNAcs DNAts DNAts DNAcs DNAcs OxyAs OxyTs OxyMCs OxyAs OxyMC
ASO-001923	TCCCagcgtgatcttCCATC	72,946	72,965	OxyTs OxyMCs OxyMCs OxyMCs DNAas DNAgs DNAcs DNAgs DNAts DNAgs DNAas DNAts DNAcs DNAts DNAts OxyMCs OxyMCs OxyAs OxyTs OxyMC
ASO-001929	CCAGCgtgatcttccaTCAC	72,944	72,963	OxyMCs OxyMCs OxyAs OxyGs OxyMCs DNAgs DNAts DNAgs DNAas DNAts DNAcs DNAts DNAts DNAcs DNAcs DNAas OxyTs OxyMCs OxyAs OxyMC

Figure 16B (cont.)

ASO Number	ASO Sequence	tau Human Transcript start (SEQID NO : 1)	Human Transcript tau end (SEQID NO : 1)	Chemical Structure
ASO-001930	TCCCAgcgtgatcttcCATC	72,946	72,965	OxyTs OxyMCs OxyMCs OxyMCs OxyAs DNAgs DNAcs DNAgs DNAts DNAgs DNAas DNAts DNAcs DNAts DNAts DNAcs OxyMCs OxyAs OxyTs OxyMC
ASO-001936	CcAGCgtgatcttccATcAC	72,944	72,963	OxyMCs DNAcs OxyAs OxyGs OxyMCs DNAgs DNAts DNAgs DNAas DNAts DNAcs DNAts DNAts DNAcs DNAcs OxyAs OxyTs DNAcs OxyAs OxyMC
ASO-001937	TcCCAgcgtgatcttCCaTC	72,946	72,965	OxyTs DNAcs OxyMCs OxyMCs OxyAs DNAgs DNAcs DNAgs DNAts DNAgs DNAas DNAts DNAcs DNAts DNAts OxyMCs OxyMCs DNAas OxyTs OxyMC
ASO-001943	CCaGCgtgatcttccATcAC	72,944	72,963	OxyMCs OxyMCs DNAas OxyGs OxyMCs DNAgs DNAts DNAgs DNAas DNAts DNAcs DNAts DNAts DNAcs DNAcs OxyAs OxyTs DNAcs OxyAs OxyMC
ASO-001944	TCcCAgcgtgatcttCCaTC	72,946	72,965	OxyTs OxyMCs DNAcs OxyMCs OxyAs DNAgs DNAcs DNAgs DNAts DNAgs DNAas DNAts DNAcs DNAts DNAts OxyMCs OxyMCs DNAas OxyTs OxyMC
ASO-001950	CCCAgcgtgatcttcCATCA	72,945	72,964	OxyMCs OxyMCs OxyMCs OxyAs DNAgs DNAcs DNAgs DNAts DNAgs DNAas DNAts DNAcs DNAts DNAts DNAcs OxyMCs OxyAs OxyTs OxyMCs OxyA
ASO-001951	CGTCccagcgtgatcTTCCA	72,948	72,967	OxyMCs OxyGs OxyTs OxyMCs DNAcs DNAcs DNAas DNAgs DNAcs DNAgs DNAts DNAgs DNAas DNAts DNAcs OxyTs OxyTs OxyMCs OxyMCs OxyA
ASO-001957	CCCAGcgtgatcttccATCA	72,945	72,964	OxyMCs OxyMCs OxyMCs OxyAs OxyGs DNAcs DNAgs DNAts DNAgs DNAas DNAts DNAcs DNAts DNAts DNAcs DNAcs OxyAs OxyTs OxyMCs OxyA
ASO-001958	CGTCCcagcgtgatctTCCA	72,948	72,967	OxyMCs OxyGs OxyTs OxyMCs OxyMCs DNAcs DNAas DNAgs DNAcs DNAgs DNAts DNAgs DNAas DNAts DNAcs DNAts OxyTs OxyMCs OxyMCs OxyA
ASO-001963	CcCAGcgtgatcttcCAtCA	72,945	72,964	OxyMCs DNAcs OxyMCs OxyAs OxyGs DNAcs DNAgs DNAts DNAgs DNAas DNAts DNAcs DNAts DNAts DNAcs OxyMCs OxyAs DNAts OxyMCs OxyA
ASO-001964	CgTCCcagcgtgatcTTcCA	72,948	72,967	OxyMCs DNAgs OxyTs OxyMCs OxyMCs DNAcs DNAas DNAgs DNAcs DNAgs DNAts DNAgs DNAas DNAts DNAcs OxyTs OxyTs DNAcs OxyMCs OxyA
ASO-001969	CCcAGcgtgatcttcCAtCA	72,945	72,964	OxyMCs OxyMCs DNAcs OxyAs OxyGs DNAcs DNAgs DNAts DNAgs DNAas DNAts DNAcs DNAts DNAts DNAcs OxyMCs OxyAs DNAts OxyMCs OxyA
ASO-001970	CGtCCcagcgtgatcTTcCA	72,948	72,967	OxyMCs OxyGs DNAts OxyMCs OxyMCs DNAcs DNAas DNAgs DNAcs DNAgs DNAts DNAgs DNAas DNAts DNAcs OxyTs OxyTs DNAcs OxyMCs OxyA

Figure 16B (cont.)

ASO Number	ASO Sequence	tau Human Transcript start (SEQID NO : 1)	Human Transcript tau end (SEQID NO : 1)	Chemical Structure
ASO-001978	TCCcagcgtgatcttccATC	72,946	72,965	OxyTs OxyMCs OxyMCs DNAcs DNAas DNAgs DNAcs DNAgs DNAts DNAgs DNAas DNAts DNAcs DNAts DNAts DNAcs DNAcs OxyAs OxyTs OxyMC
ASO-002100	CATCacttcgaaCtCC	72,934	72,949	OxyMCs OxyAs OxyTs OxyMCs DNAas DNAcs DNAts DNAts DNAcs DNAgs DNAas DNAas OxyMCs DNAts OxyMCs OxyMC
ASO-002101	CCatcacttCGaacTC	72,935	72,950	OxyMCs OxyMCs DNAas DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAts DNAts OxyMCs OxyGs DNAas DNAas DNAcs OxyTs OxyMC
ASO-002102	CaTCACttcgaacTcCT	72,933	72,949	OxyMCs DNAas OxyTs OxyMCs OxyAs OxyMCs DNAts DNAts DNAcs DNAgs DNAas DNAas DNAcs OxyTs DNAcs OxyMCs OxyT
ASO-002103	TCCatCacttcgaaCTC	72,935	72,951	OxyTs OxyMCs OxyMCs DNAas DNAts OxyMCs DNAas DNAcs DNAts DNAts DNAcs DNAgs DNAas DNAas OxyMCs OxyTs OxyMC
ASO-002104	CttCcatcacttCgaaCT	72,936	72,953	OxyMCs DNAts DNAts OxyMCs DNAcs DNAas DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAts DNAts OxyMCs DNAgs DNAas DNAas OxyMCs OxyT
ASO-002105	CtTcCATcacttcgaaCTCC	72,934	72,953	OxyMCs DNAts OxyTs DNAcs OxyMCs OxyAs OxyTs DNAcs DNAas DNAcs DNAts DNAts DNAcs DNAgs DNAas DNAas OxyMCs OxyTs OxyMCs OxyMC
ASO-002106	TCTtcCAtcacttcgaacTCCT	72,933	72,954	OxyTs OxyMCs OxyTs DNAts DNAcs OxyMCs OxyAs DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAts DNAts DNAcs DNAgs DNAas DNAas DNAcs OxyTs OxyMCs OxyMCs OxyT
ASO-002112	CAtCActtcgaaCtCC	72,934	72,949	OxyMCs OxyAs DNAts OxyMCs OxyAs DNAcs DNAts DNAts DNAcs DNAgs DNAas DNAas OxyMCs DNAts OxyMCs OxyMC
ASO-002113	CCatcacttCgaaCTC	72,935	72,950	OxyMCs OxyMCs DNAas DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAts DNAts OxyMCs DNAgs DNAas DNAas OxyMCs OxyTs OxyMC
ASO-002114	CCaTCacttcgaaCtCC	72,934	72,950	OxyMCs OxyMCs DNAas OxyTs OxyMCs DNAas DNAcs DNAts DNAts DNAcs DNAgs DNAas DNAas OxyMCs DNAts OxyMCs OxyMC
ASO-002115	TcCATcacttcgaaCTC	72,935	72,951	OxyTs DNAcs OxyMCs OxyAs OxyTs DNAcs DNAas DNAcs DNAts DNAts DNAcs DNAgs DNAas DNAas OxyMCs OxyTs OxyMC

Figure 16B (cont.)

ASO Number	ASO Sequence	tau Human Transcript start (SEQID NO : 1)	Human Transcript tau end (SEQID NO : 1)	Chemical Structure
ASO-002116	TCCatCacttcgaaCTCC	72,934	72,951	OxyTs OxyMCs OxyMCs DNAas DNAts OxyMCs DNAas DNAcs DNAts DNAts DNAcs DNAgs DNAas DNAas OxyMCs OxyTs OxyMCs OxyMC
ASO-002117	CTTCcatcacttcgaaCTCC	72,934	72,953	OxyMCs OxyTs OxyTs OxyMCs DNAcs DNAas DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAts DNAts DNAcs DNAgs DNAas DNAas OxyMCs OxyTs OxyMCs OxyMC
ASO-002118	TCTTCcatcacttcgaaCTCC T	72,933	72,954	OxyTs OxyMCs OxyTs OxyTs OxyMCs DNAcs DNAas DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAts DNAts DNAcs DNAgs DNAas DNAas OxyMCs OxyTs OxyMCs OxyMCs OxyT
ASO-002124	CATCacttcgaacTCC	72,934	72,949	OxyMCs OxyAs OxyTs OxyMCs DNAas DNAcs DNAts DNAts DNAcs DNAgs DNAas DNAas DNAcs OxyTs OxyMCs OxyMC
ASO-002125	CcAtCActtcgaaCTC	72,935	72,950	OxyMCs DNAcs OxyAs DNAts OxyMCs OxyAs DNAcs DNAts DNAts DNAcs DNAgs DNAas DNAas OxyMCs OxyTs OxyMC
ASO-002126	CCaTCacttcgaacTCC	72,934	72,950	OxyMCs OxyMCs DNAas OxyTs OxyMCs DNAas DNAcs DNAts DNAts DNAcs DNAgs DNAas DNAas DNAcs OxyTs OxyMCs OxyMC
ASO-002127	TCCatcacttcgaaCTC	72,935	72,951	OxyTs OxyMCs OxyMCs DNAas DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAts DNAts DNAcs DNAgs DNAas DNAas OxyMCs OxyTs OxyMC
ASO-002128	TCcAtCacttcgaaCtCC	72,934	72,951	OxyTs OxyMCs DNAcs OxyAs DNAts OxyMCs DNAas DNAcs DNAts DNAts DNAcs DNAgs DNAas DNAas OxyMCs DNAts OxyMCs OxyMC
ASO-002129	TCttCcatcacttCGaaCTC	72,935	72,954	OxyTs OxyMCs DNAts DNAts OxyMCs DNAcs DNAas DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAts DNAts OxyMCs OxyGs DNAas DNAas OxyMCs OxyTs OxyMC
ASO-002136	CATCacTtcgaactCC	72,934	72,949	OxyMCs OxyAs OxyTs OxyMCs DNAas DNAcs OxyTs DNAts DNAcs DNAgs DNAas DNAas DNAcs DNAts OxyMCs OxyMC
ASO-002137	CcaTCacttcgaaCTC	72,935	72,950	OxyMCs DNAcs DNAas OxyTs OxyMCs DNAas DNAcs DNAts DNAts DNAcs DNAgs DNAas DNAas OxyMCs OxyTs OxyMC
ASO-002138	CCaTcACttcgaacTCC	72,934	72,950	OxyMCs OxyMCs DNAas OxyTs DNAcs OxyAs OxyMCs DNAts DNAts DNAcs DNAgs DNAas DNAas DNAcs OxyTs OxyMCs OxyMC

Figure 16B (cont.)

ASO Number	ASO Sequence	tau Human Transcript start (SEQID NO : 1)	Human Transcript tau end (SEQID NO : 1)	Chemical Structure
ASO-002139	CCATcacttcgaaCTcCT	72,933	72,950	OxyMCs OxyMCs OxyAs OxyTs DNAcs DNAas DNAcs DNAts DNAts DNAcs DNAgs DNAas DNAas OxyMCs OxyTs DNAcs OxyMCs OxyT
ASO-002140	TCCAtcacttcgaaCTCC	72,934	72,951	OxyTs OxyMCs OxyMCs OxyAs DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAts DNAts DNAcs DNAgs DNAas DNAas OxyMCs OxyTs OxyMCs OxyMC
ASO-002141	TCttCcatcacttCgaaCTC	72,935	72,954	OxyTs OxyMCs DNAts DNAts OxyMCs DNAcs DNAas DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAts DNAts OxyMCs DNAgs DNAas DNAas OxyMCs OxyTs OxyMC
ASO-002148	CATCacttcgaactCC	72,934	72,949	OxyMCs OxyAs OxyTs OxyMCs DNAas DNAcs DNAts DNAts DNAcs DNAgs DNAas DNAas DNAcs DNAts OxyMCs OxyMC
ASO-002149	CcatCActtcgaaCTC	72,935	72,950	OxyMCs DNAcs DNAas DNAts OxyMCs OxyAs DNAcs DNAts DNAts DNAcs DNAgs DNAas DNAas OxyMCs OxyTs OxyMC
ASO-002150	CcaTCaCttcgaactCC	72,934	72,950	OxyMCs DNAcs DNAas OxyTs OxyMCs DNAas OxyMCs DNAts DNAts DNAcs DNAgs DNAas DNAas DNAcs DNAts OxyMCs OxyMC
ASO-002151	CcATcACttcgaacTcCT	72,933	72,950	OxyMCs DNAcs OxyAs OxyTs DNAcs OxyAs OxyMCs DNAts DNAts DNAcs DNAgs DNAas DNAas DNAcs OxyTs DNAcs OxyMCs OxyT
ASO-002152	TCCatcacttcgaacTCC	72,934	72,951	OxyTs OxyMCs OxyMCs DNAas DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAts DNAts DNAcs DNAgs DNAas DNAas DNAcs OxyTs OxyMCs OxyMC
ASO-002153	TTCCatCacttcgaaCtCCT	72,933	72,952	OxyTs OxyTs OxyMCs OxyMCs DNAas DNAts OxyMCs DNAas DNAcs DNAts DNAts DNAcs DNAgs DNAas DNAas OxyMCs DNAts OxyMCs OxyMCs OxyT
ASO-002160	CAtCAcTtcgaactCC	72,934	72,949	OxyMCs OxyAs DNAts OxyMCs OxyAs DNAcs OxyTs DNAts DNAcs DNAgs DNAas DNAas DNAcs DNAts OxyMCs OxyMC
ASO-002161	CATCaCttcgaacTcCT	72,933	72,949	OxyMCs OxyAs OxyTs OxyMCs DNAas OxyMCs DNAts DNAts DNAcs DNAgs DNAas DNAas DNAcs OxyTs DNAcs OxyMCs OxyT
ASO-002162	CCAtcacttcgaacTCC	72,934	72,950	OxyMCs OxyMCs OxyAs DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAts DNAts DNAcs DNAgs DNAas DNAas DNAcs OxyTs OxyMCs OxyMC
ASO-002163	CCATcacttcgaacTCCT	72,933	72,950	OxyMCs OxyMCs OxyAs OxyTs DNAcs DNAas DNAcs DNAts DNAts DNAcs DNAgs DNAas DNAas DNAcs OxyTs OxyMCs OxyMCs OxyT

Figure 16B (cont.)

ASO Number	ASO Sequence	tau Human Transcript start (SEQID NO : 1)	Human Transcript tau end (SEQID NO : 1)	Chemical Structure
ASO-002164	TtCCatcacttCGaaCTC	72,935	72,952	OxyTs DNAts OxyMCs OxyMCs DNAas DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAts DNAts OxyMCs OxyGs DNAas DNAas OxyMCs OxyTs OxyMC
ASO-002165	TtCCAtCacttcgaaCtCCT	72,933	72,952	OxyTs DNAts OxyMCs OxyMCs OxyAs DNAts OxyMCs DNAas DNAcs DNAts DNAts DNAcs DNAgs DNAas DNAas OxyMCs DNAts OxyMCs OxyMCs OxyT
ASO-002172	CAtCaCTtcgaactCC	72,934	72,949	OxyMCs OxyAs DNAts OxyMCs DNAas OxyMCs OxyTs DNAts DNAcs DNAgs DNAas DNAas DNAcs DNAts OxyMCs OxyMC
ASO-002173	CATcACttcgaacTcCT	72,933	72,949	OxyMCs OxyAs OxyTs DNAcs OxyAs OxyMCs DNAts DNAts DNAcs DNAgs DNAas DNAas DNAcs OxyTs DNAcs OxyMCs OxyT
ASO-002174	TCCatcacttCGaaCTC	72,935	72,951	OxyTs OxyMCs OxyMCs DNAas DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAts DNAts OxyMCs OxyGs DNAas DNAas OxyMCs OxyTs OxyMC
ASO-002175	CCAtcacttcgaactCCT	72,933	72,950	OxyMCs OxyMCs OxyAs DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAts DNAts DNAcs DNAgs DNAas DNAas DNAcs DNAts OxyMCs OxyMCs OxyT
ASO-002176	TtCCatcacttCgaaCTC	72,935	72,952	OxyTs DNAts OxyMCs OxyMCs DNAas DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAts DNAts OxyMCs DNAgs DNAas DNAas OxyMCs OxyTs OxyMC
ASO-002177	TtCCaTCacttcgaaCtCCT	72,933	72,952	OxyTs DNAts OxyMCs OxyMCs DNAas OxyTs OxyMCs DNAas DNAcs DNAts DNAts DNAcs DNAgs DNAas DNAas OxyMCs DNAts OxyMCs OxyMCs OxyT
ASO-002184	CCatcacttCGaaCTC	72,935	72,950	OxyMCs OxyMCs DNAas DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAts DNAts OxyMCs OxyGs DNAas DNAas OxyMCs OxyTs OxyMC
ASO-002185	CAtCACttcgaacTcCT	72,933	72,949	OxyMCs OxyAs DNAts OxyMCs OxyAs OxyMCs DNAts DNAts DNAcs DNAgs DNAas DNAas DNAcs OxyTs DNAcs OxyMCs OxyT
ASO-002186	TCCatcacttCgaaCTC	72,935	72,951	OxyTs OxyMCs OxyMCs DNAas DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAts DNAts OxyMCs DNAgs DNAas DNAas OxyMCs OxyTs OxyMC
ASO-002187	CttCcatcacttCGaaCT	72,936	72,953	OxyMCs DNAts DNAts OxyMCs DNAcs DNAas DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAts DNAts OxyMCs OxyGs DNAas DNAas OxyMCs OxyT
ASO-002188	TTCcatcacttcgaaCTC	72,935	72,952	OxyTs OxyTs OxyMCs DNAcs DNAas DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAts DNAts DNAcs DNAgs DNAas DNAas OxyMCs OxyTs OxyMC

Figure 16B (cont.)

ASO Number	ASO Sequence	tau Human Transcript start (SEQID NO : 1)	Human Transcript tau end (SEQID NO : 1)	Chemical Structure
ASO-002189	TTCCatcacttcgaacTCCT	72,933	72,952	OxyTs OxyTs OxyMCs OxyMCs DNAas DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAts DNAts DNAcs DNAgs DNAas DNAas DNAcs OxyTs OxyMCs OxyMCs OxyT
ASO-002623	CATcacttcgaacTCC	72934	72949	OxyMCs OxyA OxyT DNAc DNAas DNAcs DNAts DNAts DNAmcs DNAgs DNAas DNAas DNAc OxyT OxyMCs OxyMC
ASO-002667	CATCacttcgaactCC	72934	72949	OxyMCs OxyA OxyT OxyMC DNAas DNAcs DNAts DNAts DNAmcs DNAgs DNAas DNAas DNAc DNAt OxyMCs OxyMC
ASO-002674	CATCacttcgaactCC	72934	72949	OxyMCs OxyA OxyT OxyMC DNAas DNAcs DNAts DNAts DNAmcs DNAgs DNAas DNAa DNAc DNAt OxyMCs OxyMC
ASO-002631	CATcacttcgaacTCC	72934	72949	OxyMCs OxyA OxyT DNAc DNAas DNAcs DNAts DNAts DNAmcs DNAgs DNAas DNAa DNAc OxyT OxyMCs OxyMC
ASO-002639	CATcacttcgaacTCC	72934	72949	OxyMCs OxyA OxyT DNAc DNAa DNAcs DNAts DNAts DNAmcs DNAgs DNAas DNAas DNAc OxyT OxyMCs OxyMC
ASO-002624	CATCacttcgaactCC	72934	72949	OxyMCs OxyA OxyT OxyMC DNAa DNAcs DNAts DNAts DNAmcs DNAgs DNAas DNAas DNAc DNAt OxyMCs OxyMC
ASO-002637	CATcacttcgaacTCC	72934	72949	OxyMCs OxyAs OxyTs DNAmcs DNAas DNAmcs DNAts DNAts DNAmcs DNAgs DNAas DNAas DNAmcs OxyTs OxyMCs OxyMC
ASO-002651	CATCacttcgaactCC	72934	72949	OxyMCs OxyAs OxyTs OxyMCs DNAas DNAmcs DNAts DNAts DNAmcs DNAgs DNAas DNAas DNAmcs DNAts OxyMCs OxyMC

Figure 17

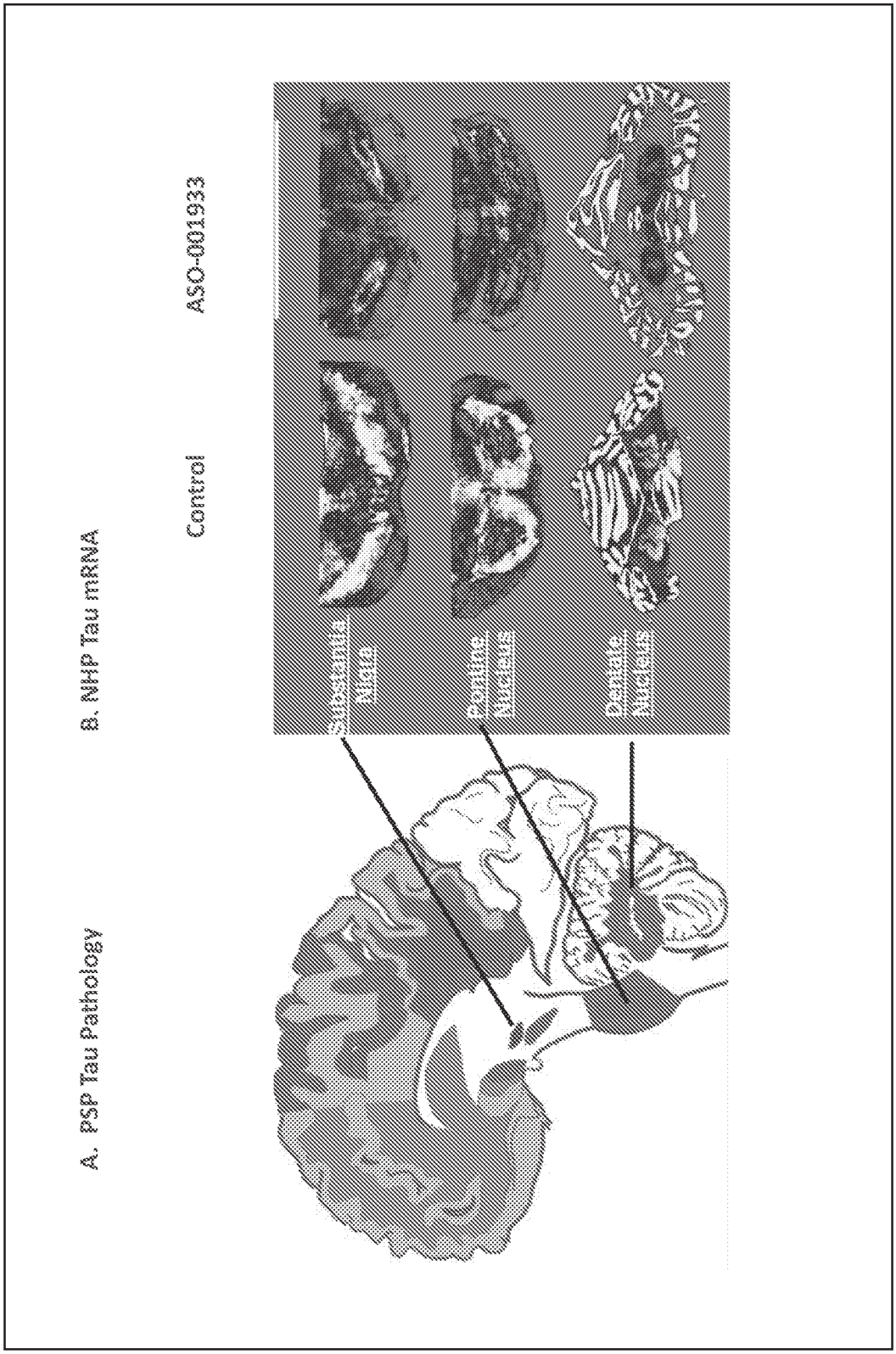
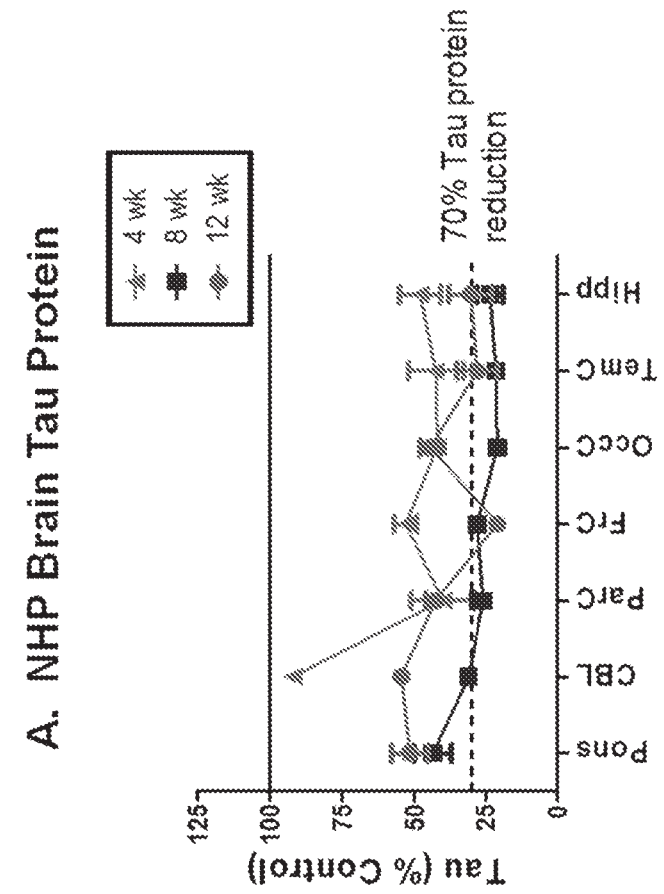
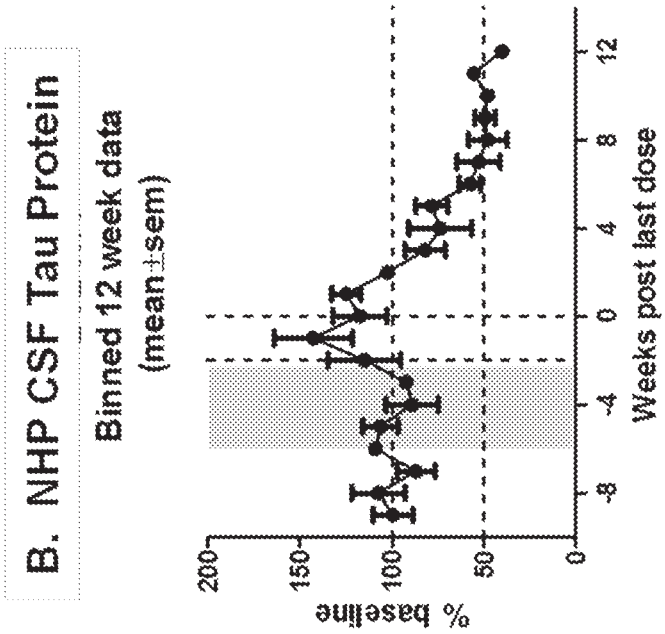

A. PSP Tau Pathology
B. NHP Tau mRNA
Control
ASO-001933
Substantia Nigra
Pontine Nucleus
Dentate Nucleus

Figure 18





Atty. DKT. No. 3338.0190003

Figure 19A

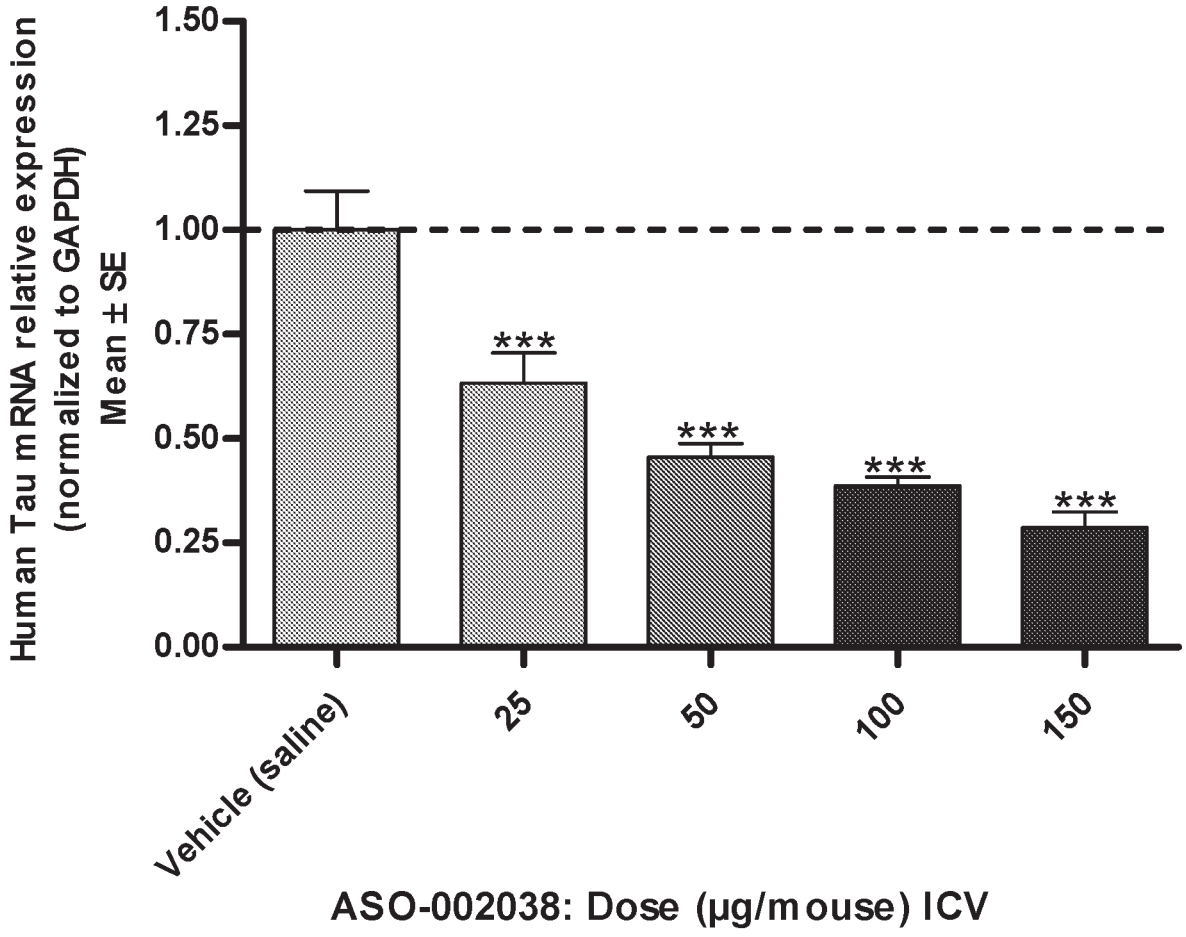

Human Tau mRNA relative expression
(normalized to GAPDH)
Mean ± SE
1.50
1.25
1.00
0.75
0.50
0.25
0.00
***
***
***
***
Vehicle (saline)
25
50
100
150
ASO-002038: Dose (µg/mouse) ICV

Figure 19B

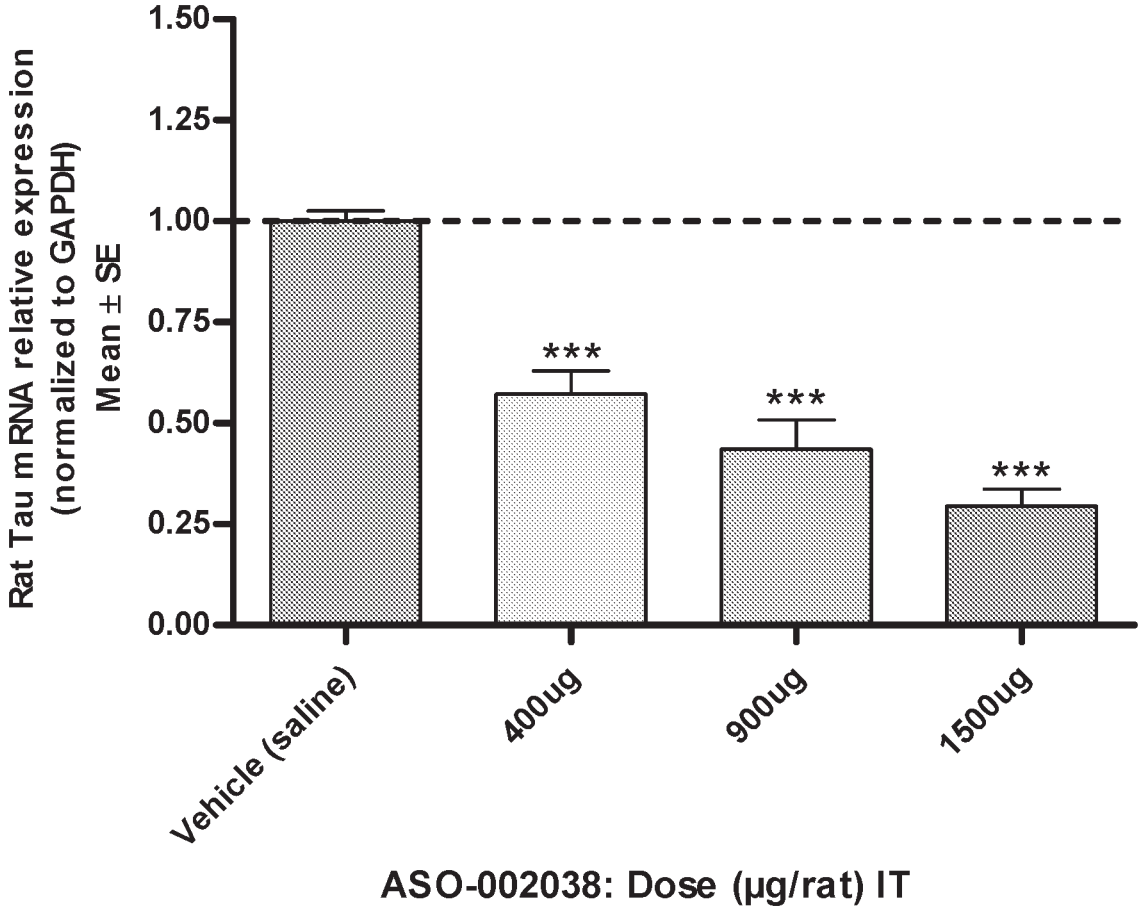

Rat Tau mRNA relative expression
(normalized to GAPDH)
Mean ± SE
1.50
1.25
1.00
0.75
0.50
0.25
0.00
***
***
***
Vehicle (saline)
400ug
900ug
1500ug
ASO-002038: Dose (µg/rat) IT

Figure 20A

ASO Number.	SEQ ID NO.	ASO Sequence	tau Human Transcript start (SEQID NO.: 1)	Human Transcript tau end (SEQID NO.: 1)	mRNA start NM_016835	Tau/Tubulin % inhibition
ASO-257283	939	AtTTCcaaattcactTTtAC	138884	138903	6722	11
ASO-257284	940	AtTTCcaaattcactTTtAC	138884	138903	6722	8
ASO-002263	524	ATtTcCaaattcactTTtAC	138884	138903	6722	92
ASO-002627	941	CcaaattcactTTtAC	138884	138899	6722	51
ASO-002677	942	TCcaaattcactTTtAC	138884	138900	6722	12
ASO-002670	943	TTCcaaattcactTTtAC	138884	138901	6722	8
ASO-002663	944	tTTCcaaattcactTTtAC	138884	138902	6722	11
ASO-002635	945	caaattcactTTtAC	138884	138898	6722	96
ASO-002643	946	tTTCcaaattcactTTtA	138885	138902	6723	11
ASO-002671	947	TCcaaattcactTTtA	138885	138900	6723	40
ASO-002664	948	TTCcaaattcactTTtA	138885	138901	6723	14
ASO-002626	949	AtTTCcaaattcactTTtA	138885	138903	6723	8
ASO-002634	950	AtTTCcaaattcactTTt	138886	138903	6724	8
ASO-002678	956	TTCcaaattcactTTt	138886	138901	6724	14
ASO-002650	957	tTTCcaaattcactTTt	138886	138902	6724	12
ASO-002657	958	tTTCcaaattcactTT	138887	138902	6725	14
ASO-002642	951	AtTTCcaaattcactTT	138887	138903	6725	7
ASO-002649	952	AtTTCcaaattcactT	138888	138903	6726	9
ASO-002656	953	AtTTCcaaattcact	138889	138903	6727	16

Figure 20B

ASO Number.	ASO Sequence	tau Human Transcript start (SEQID NO.: 1)	Human Transcript tau end (SEQID NO.: 1)	Chemical Structure
ASO-257283	AtTTCcaaattcactTTtAC	138884	138903	OxyA DNAts OxyTs OxyTs OxyMCs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAts OxyTs OxyTs DNAts OxyAs OxyMC
ASO-257284	AtTTCcaaattcactTTtAC	138884	138903	OxyAs DNAts OxyTs OxyTs OxyMCs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAt DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAts OxyTs OxyTs DNAts OxyAs OxyMC
ASO-002263	ATtTcCaaattcactTTtAC	138884	138903	OxyAs OxyTs DNAts OxyTs DNAcs OxyMCs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAts OxyTs OxyTs DNAts OxyAs OxyMC
ASO-002627	CcaaattcactTTtAC	138884	138899	OxyMCs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAts OxyTs OxyTs DNAts OxyAs OxyMC
ASO-002677	TCcaaattcactTTtAC	138884	138900	OxyTs OxyMCs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAts OxyTs OxyTs DNAts OxyAs OxyMC
ASO-002670	TTCcaaattcactTTtAC	138884	138901	OxyTs OxyTs OxyMCs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAts OxyTs OxyTs DNAts OxyAs OxyMC
ASO-002663	tTTCcaaattcactTTtAC	138884	138902	DNAts OxyTs OxyTs OxyMCs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAts OxyTs OxyTs DNAts OxyAs OxyMC
ASO-002635	caaattcactTTtAC	138884	138898	DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAts OxyTs OxyTs DNAts OxyAs OxyMC
ASO-002643	tTTCcaaattcactTTtA	138885	138902	DNAts OxyTs OxyTs OxyMCs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAts OxyTs OxyTs DNAts OxyA
ASO-002671	TCcaaattcactTTtA	138885	138900	OxyTs OxyMCs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAts OxyTs OxyTs DNAts OxyA
ASO-002664	TTCcaaattcactTTtA	138885	138901	OxyTs OxyTs OxyMCs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAts OxyTs OxyTs DNAts OxyA
ASO-002626	AtTTCcaaattcactTTtA	138885	138903	OxyAs DNAts OxyTs OxyTs OxyMCs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAts OxyTs OxyTs DNAts OxyA
ASO-002634	AtTTCcaaattcactTTt	138886	138903	OxyAs DNAts OxyTs OxyTs OxyMCs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAts OxyTs OxyTs DNAt

Figure 20B (cont.)

ASO Number.	ASO Sequence	tau Human Transcript start (SEQID NO.: 1)	Human Transcript tau end (SEQID NO.: 1)	Chemical Structure
ASO-002678	TTCcaaattcactTTt	138886	138901	OxyTs OxyTs OxyMCs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAts OxyTs OxyTs DNAt
ASO-002650	tTTCcaaattcactTTt	138886	138902	DNAts OxyTs OxyTs OxyMCs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAts OxyTs OxyTs DNAt
ASO-002657	tTTCcaaattcactTT	138887	138902	DNAts OxyTs OxyTs OxyMCs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAts OxyTs OxyT
ASO-002642	AtTTCcaaattcactTT	138887	138903	OxyAs DNAts OxyTs OxyTs OxyMCs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAts OxyTs OxyT
ASO-002649	AtTTCcaaattcactT	138888	138903	OxyAs DNAts OxyTs OxyTs OxyMCs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAts OxyT
ASO-002656	AtTTCcaaattcact	138889	138903	OxyAs DNAts OxyTs OxyTs OxyMCs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAt

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY AND ROCHE
INNOVATION CENTER COPENHAGEN A/S
OLSON, RICHARD
CACACE, ANGELA
HAGEDORN, PETER
HOG, ANJA MOLHART
JENSEN, MARIANNE LERBECH
NIELSEN, NIELS FISKER
LI, DONG
BROWN, JEFFREY M.
MERCER, STEPHEN E.

<120> OLIGÓMEROS ANTISENTIDO DE TAU Y USOS DE ESTOS

<130> 3338.019PC07/ELE/C-K/SAS

<150> 62/112,058
<151> 2015-02-04

<150> 62/156,684
<151> 2015-05-04

<150> 62/279,612
<151> 2016-01-15

<150> 62/237,922
<151> 2015-10-06

<150> 62/238,941
<151> 2015-10-08

<150> 62/279,614
<151> 2016-01-15

<150> 62/279,610

<151> 2016-01-15

<160> 960

<170> PatentIn versión 3.5

<210> 1

<211> 140924

<212> ADN

<213> Homo Sapiens

<400> 1

gggattacag gcgtgagcca ccacacccag cccagaatgt ttattagaat gcacaattaa 60

taccagaggc agtggggaag gaaggactga gcagaggagg aagttgagtt gtgattcaac 120

ccaacaactg cctggctggc atggggagct ctggagttaa atagggccat cagactttcc 180

cagtgtgggg ccaacatgac tgggtcttta tacccccacc tctgtcagtc actcaacgtg 240

gtctccctgc aacaaggtga ctcttgcagc cgagacaatc cctgaaggga cagaggctga 300

agcctgtctg ccaacagcac tcccagtggc tggaacaagt ccttccctat aggggaatct 360

gggcggcaca cctccatctc catgtccatc acatacgata tcacagacat ttaaatattt 420

tgataactgt acataagagt ttcctttata atcttataga tcttatttta tgcatttgaa 480

aatattcttc tgagacaggg cttttatcat attgccatag ggtgccacga tataaaaaag 540

gttaaatact ctctgattca gaagtatcca atgatgactt ctctctcatg catttaattg 600

aaaatctggt ttttctcctt ctctgctagt tctctacctc tctccccacc tcccacatca 660

tagcctattc acatatgtct gaatctcatg atagacaagt tcaggttctt ttcccaggtt 720

ctttttacca catccccccca cccccacata aaaagtatat atggcacagc ctaggttcca 780

cccaaatcct ttctcctctt cttcctgggc ccacaactct cctacataca ttggtatacc 840

ttgcgcttag ggatggccat gtgactaagt tctaacagtg gaacatgatc agatgccact 900

tccagcctct aagacagcca gtgtgtttcc tccataagct ccttctcttc ctcccaactg 960

gagactctaa atgatgaccc tgcctcaagc aagcaaacaa caagtccctc aggggtggtg 1020

taggctgcaa atggaaggag cttgagtccc aaaccttcca cggagaaggc tggctaccaa 1080

cctggatcac tcacccaaga ctgctcgaag agttggtttg aaccattgtg ttttggggtc 1140

tatttattac aacagtttag cttgctttgt gaatagattt agtggcagag cctccaaatt 1200

ctatagatac attgatctca gtcctaaccg catctggaac accattaaat aaaggaattg 1260

caaacccaga gaaggtaatg aatttgtcta aggtcataca agatggctag gatcaggacc 1320

caactctcca gttttctttc ttctctgcta ttctgccttc tgtgatccta cataagtggg 1380

catgattgta taacatatgc ggccatgaga tttctctttc agcaagagaa agggacagga 1440

agaaagagag ggaatgcatt ttcttggcct gaattagtgt gagccattag ttacctacat 1500

tgactaaatt atctggaatg aacattcaac tctacatcac atatagttaa aatgacagat 1560

ctgcttaaga ttgtttctag catacgttat ttcaatttag gcaaatgtga ccattcagtg 1620

tgaggggacc atactgtcat taggtccctg tcagttctca attatactgt tatcttagag 1680

ggggaaaaat gtgaaatttg aatgtagacg agtgttgatt tgactgctac agtttatttt 1740

acgtatagaa ataaaataat gtgtagcaaa agcattatta caaagatgat aatgaaataa 1800

ctagtattta taatagtata atagtatagt atttataata gtatgatagt ttaatgacta 1860

tttgtcagat gttgtgtaag aaactttata cacacacaca cacacacctc atttaattcc 1920

tgtatcaatc aggatacagg acgctgtggt aacaactcct caaatctcgg tggcttgcac 1980

aacaaatgct tatttctttt tttttttga caccaagtct tgctctgtaa caggctggag 2040

tgcaatggtg caatctcggc tcactgcagc ctctgcctcc tgggttcaag cgattctcct 2100

gcctcagtct ctcgagtagc tgggaacaca ggcacgcgcc accacatctg gctaattttt 2160

gtgattttag tagagatggg atttcaccat gttgctcagg ctggccttga actcctgacc 2220

tcaagcgatc cacccacctc agcctcccaa agtgctggga ttacaggcat gagccactgc 2280

gcccagcccc aaatgtttat ttcttgctca tgtgacatgt acttcctcga gtttttcctt 2340

cctgagatct aagctgaagg aacagctctc tggagccacg ccattctggt ggcggaaagg 2400

aagagtaaaa gtggtagaac cttgcaatgc tcttgaagcg cctatttgga atgtctacat 2460

catgtaaatg gtaatggaca agtatgtata atccccacac caaaaaaagg ggacactatt 2520

ggggacaata accacatttc aatgctgcaa gacggatatt gactgcaccc ccttcccact 2580

ttcagaaaga agaagagtaa ttttgctgaa ctccttctag agactggaaa tgtcccttcc 2640

agttggggtg attagggaag gctttggtaa aatttgagct agagtttgaa ggttaggtag 2700

actactggtg ggtgaagaaa gaacaaggac ctttgtaggc aaaggaaaac ctcagaatta 2760

cagaggtgga aaaagagttc tagtcaagcc acttcagctg gctacagagt aggtgggaaa 2820

gaaaatggga ggacaagggc tcagatgatg gggggttggg gcattggggg gacacttgaa 2880

agctaaacta aggggttgaa cttaatttag gaggcagtta gaagctttta catatttttg 2940

agcaagagag tgacataatt aaaatgatct gggccaggtg tggtggctca cacctgtaat 3000

cccagcactt tgggaggctg aggagcttgg gtcacctgag gtcaggagat cgagaccagc 3060

ctggccaaca tggtgaaatc ccgtcctact aaaaatacaa aaattagccg ggagtggtgg 3120

catatgcctg taatcccagt agctgggagg ctgagacagg aaaatcgctt gaacccggga 3180

aacaggttgc agtgagccga gatcgtgcca ctgcactcca gcctgggcaa cagagcgaga 3240

ctccatctca aaaaaacaaa acaaacacac acaaaaaacc aaaaataaat aaataaaatg 3300

atcacttctg aatactgatc taactagggg ttgcagggtg ggctgatata gggagaaact 3360

ggagagcaag gagatcacta aggtccctac atgtccagaa ccaagataga ggtcttgaac 3420

taggatggtg gcagttagaa caacaacaac aaaaagtcaa ttccaggctg agtgcagtgg 3480

ctcatgcttg taatcccaac gctttgggag gctgaggtgg gagttagaaa gcagcctggg 3540

caacactgca agacctcctc tctaaaaaaa aaaaaaaaaa aaagttagcc aggtgtggtg 3600

gtgcccacct gtagtcccag caactcagaa ggctgaggtg ggaagattgc ttgagcccca 3660

ggagttcaag cttgccgtga gctacgattg tgccactgca ctccagcctg agcaagacct 3720

tgtctccaaa aaaaggtcaa ttccactgac ttttctaagg tgtacaccat caaggggcag 3780

ctccatctcc aggccattgg ctcatgagac attctgtagt cagaaggcta gggcagattg 3840

ctttgagcaa gcccccatgg tggttctcac tcctacttct ttgggtatat gcccctctgt 3900

ttaaaaataa agttaatatg catttaaaaa aaaaaaggag aaaaaggtca gttccagaaa 3960

ctgtgtgaat aaagcatttt acttgctttt tctattaatc tataacatat gttgattttt 4020

taaaaagaat ataagagcta tgcaaattgg agcttcaaga caacttccca tctccctagg 4080

aggagatggc tgccctaaac ccccctacat agaaatcatc ccactgcttg ggcttaaact 4140

tgatgttggg gaaatgaaaa atccaagcta aggccgaagc ctggggcctg ggcgaccagc 4200

agaatgagga ccactggtca gtttcaggct gaggtgcgtc ttccagggga caatctctag 4260

ctggccctta aacattcaga cttcaagctc tatttacagc ataaaggtgt ttcaaaagac 4320

gtgatacaaa taactgcaaa tgctctgcga tgtgttaagc actgtttgaa attcgtctaa 4380

tttaagattt ttttttctga cgtaacggtt agattcacgt ttctttttt ttaagtacag 4440

ttctactgta ttgtaactga gttagcttgc tttaagccga tttgttaagg aaaggattca 4500

ccttggtcag taacaaaaaa ggtgggaaaa aagcaaggag aaaggaagca gcctgggggga 4560

aagagacctt agccaggggg gcggtttcgg gactacgaag ggtcggggcg gacggactcg 4620

agggccggcc acgtggaagg ccgctcagga cttctgtagg agaggacacc gccccaggct 4680

gactgaaagt aaagggcagc ggacccagcg gcggagccac tggccttgcc ccgaccccgc 4740

atggcccgaa ggaggacacc cacccccaca acgacacaaa gactccaact acaggaggtg 4800

gagaaagcgc gtgcgccacg gaacgcgcgt gcgcgctgcg gtcagcgccg cggcctgagg 4860

cgtagcggga gggggaccgc gaaagggcag cgccgagagg aacgagccgg gagacgccgg 4920

acggccgagc ggcagggcgc tcgcgcgcgc ccactagtgg ccggaggaga aggctcccgc 4980

ggaggccgcg ctgcccgccc cctcccctgg ggaggctcgc gttcccgctg ctcgcgcctg 5040

cgccgcccgc cggcctcagg aacgcgccct cttcgccggc gcgcgccctc gcagtcaccg 5100

ccacccacca gctccggcac caacagcagc gccgctgcca ccgcccacct tctgccgccg 5160

ccaccacagc caccttctcc tcctccgctg tcctctcccg tcctcgcctc tgtcgactat 5220

caggtaagcg ccgcggctcc gaaatctgcc tcgccgtccg cctctgtgca cccctgcgcc 5280

gccgcccctc gccctccctc tccgcagact ggggcttcgt gcgccgggca tcggtcgggg 5340

ccaccgcagg gcccctccct gcctcccctg ctcgggggct ggggccaggg cggcctggaa 5400

agggacctga gcaagggatg cacgcacgcg tgagtgcgcg cgtgtgtgtg tgctggaggg 5460

tcttcaccac cagattcgcg cagaccccag gtggaggctg tgccggcagg gtggggcgcg 5520

gcggcggtga cttgggggag ggggctgccc ttcactctcg actgcagcct tttgccgcaa 5580

tgggcgtgtg tgtgtgtgtg tgtgtgtgtg tgtgtgtgtg tgtgtgtgtg gaggggtccg 5640

ataacgaccc ccgaaaccga atctgaaatc cgctgtccct gccgctgttc gccatcagct 5700

ctaagaaaga cgtggatcgg gttctagaaa agatgactcc ctgcacgccc ctccctgcac 5760

ctcccgagca gtgattccga cagggccttc actgcccctg attttaggcg ggggccggcc 5820

ccctcccctt ttcctccttc agaaacccgt aggggacatt tgggggctgg gagaaatcga 5880

ggagatgggg aggggtccac gcgctgtcac tttagttgcc cttccccctg cgcacgcctg 5940

gcacagagac gcgagcagcg ccgtgcctga gaacagtgcg cggatcccac tgtgcacgct 6000

cgcaaaggca gggttcacct ggcctggcga tgtggacgga ctcggcggcc gctggtcccc 6060

gttcgcgggc acgcacagcc gcagccacgc acggatgggc gcggggctgc aggtgcatct 6120

cggggcggat ttctttctca gcgctcggag cgcagggcgc ccggcgtgtg cgctccctgc 6180

cggaggcgcg gggctggcgc gcagggctcg cccctcactg cggcagtggg tgtggaccct 6240

ggtgggcgag gaagggggag gataggctgt gcctcctccc actcccgccc ccagcccccc 6300

tttttttccc cctcggaacg cgaggtgcca tctttttcg gcgtgtcacg tctttacggt 6360

gccatgccaa accgggtggc cgggcttcat aggacagggc ggggcctggc attaaaggga 6420

gggggacaat cagcgctgaa atcttggcgt tttgctgctg cgggcgtgag cactgggggc 6480

gttcgcccag caccttcttc gggggctctt tgctttgtct gtagaggtta cgtgatctgc 6540

gctcccagcc ctggtttctg gcttttattc tgagggtgtt cagtcaacct ccccccctacg 6600

cccatgcgcc tctctttcct ttttcgctcc tcatttccga gcccattgtt ggatctcgag 6660

gcttgctggg ttcgatgaac tcgagtcaac cccccgaccc ccggcacgca tggaacgggc 6720

gtgaccgcgc gcagcctcgt ctcggagtct gccggcgccg ggaagcttct gaagggatgg 6780

gattcgagtc tccgtgcgcg ctgcgggcgg cggcagaggg atctcgcccc tccctacacc 6840

ccaagtgtcc tgagggccac gccacaccag gttgcccagc gagggacgct ggctacccat 6900

ccggggatgg gtggggagcc ctggcggggc ctctccggct ttacgccctg ttgcttcgcc 6960

tggccggaga atgtgaggaa ggggcataag gttactggtg cttcggccac acccatcttt 7020

ctgagcccac tggactgggc gcagaggggg gattgccatg gaaaccacag gtgtccggag 7080

aggggatctt ggggctggcc tcacccccttc cctgcggaga ttggggaccc tggggtaggg 7140

ggagccgcgc ccagtcggcc tcctggagga cacgggagga agccccgaac ccccgcgcct 7200

gaggctgttt ctgattggcc cctggaggcc gcagacacgc agataggcgg ccctgggtgt 7260

atttttatta atattatgtc cgtactgatt aatattattt atcttaaata aatttcaccc 7320

gtgtccaagt tcaccgcgcc cccaaaaccg agtctggggc ggcaggggga actcctggcc 7380

aacgaatcca tgcctcgccc tcctgtgatg aacctggtac gcacggtttt ctggttaatt 7440

ctatcgctga aaactggtgc ggggggcgca cttctgagac ggaagagcat ctaggagctg 7500

aatcctccac gcgggtcgcc caggttgatc tgaatttctg gggaatggct tggctgcccg 7560

cccgggacca ggccgaccct ccttgacggt ggcgtagagg gctggagcct gggtactgcg 7620

aggctcctcg catggctggg cccgccgcga ggggttgcag agcggctcag ggatcgattc 7680

aagcatcgtc tctcctccct cgcccccaga cagagctggg cgcggggttc cccttccaga 7740

tggagcgagg gtctcggggt ggccccggaa aaggggagcc cgcggccacg gctacgtatt 7800

gccatctcgc gagcagagat gtcacctcct gcctttggag gaaagggagc ccggtgggga 7860

tgagcgcatt tagcccaatg ctgggaacaa agcgcactcc gcgcttctgc gatttcgctc 7920

cattttgaaa tgtgttggcg ctttggtggg gccgctgcgg tgggcaaggc cgggggcgct 7980

gttaatggag gaacctcagg gggacggtcc ttcgtaggaa actctatcct ggctctgcgc 8040

gcgctttaag gaaatggctt ccctccagga cctcgaggga tgcagctttt gcgcggatga 8100

cggtggggtg ctgaaccagc cggtgcgcct ctggaaatgt ctgggcacgg atcctggggc 8160

catcgacgac tcctccccat tcccagcagg cgggagctct tacattccga gcgagtgacc 8220

cctctcaccc tctggcgctc acacacctgt aactccaaac ctccgtctca gaatggtcca 8280

ggctggaagg gatgatgggg gctccgacag cgactgccta gctcacccct ctgcgtgctc 8340

aggctccagg ctcagcagga ccaatttgag ttctatctga tccccctcgg ccccttaact 8400

gacccatcct acaggagaca gggaaatgtc tttcctaccg cggttgattc tggggtgtca 8460

ttttgtgttt tgtgatggct gcttatattt actgtataag cattgtattt actgtataag 8520

cattgtatta taattactgt ataagctgct tatatttact gtataagcat ctccaaatcc 8580

tccctctacg taaacaaatt aatggataaa cagataagtg tatcccctgc ccccacccct 8640

gctacgcagg tccggagtga ctcttgaagc tcatacattc cttggccaag tttgcttctc 8700

taacagatgt ttatatagca ataacctggc ttggctcttg ggttcacctt tggacgattt 8760

ggggaagggg cttgttggct ttgctgggtt ttggatgagt gacagtccat gactgttcct 8820

gctggaaggg cgtgactttt aagtggtttc taatatcagg cattgctcct ccgacaggaa 8880

caaaagaaat ggatactgcc cataaattgt tagaaaactt agaatcgctt tgattgagga 8940

aaggttagat ttattccggt tggaaaaagt ggcctttcta ttaaacgtgc cctttgaccc 9000

tcatgccctt ggaggtcggt gccagcctgg agatgggata agattgtggt tttccttctg 9060

cctttttaac atctgttgtt acagtccatt tgttgaaaat ttaaagaaac tgttttattc 9120

cactttccct cagcatttat gtgtgtggtt tcagtagctc tgtggctata tgtacgaaca 9180

cgtgttattt ttccaattgg acatgtgata attttccaac tggaccttgc cttctattga 9240

tgtatttatt tagcatcttc cttactccct ccttgaaaaa gaatcactca aaaacaaata 9300

aaaacagccg taggggccta atacagtgct agacatacaa gaggtattcg gtccatacca 9360

aatggatttt atccatgaag gataaatggg gaaatacagt gggaagcagg tgggaaactg 9420

cgtttgactc tgctctttcc tccaccacca ctttcctcat caccgtgttc agagaccccc 9480

aaagccccct cacactccca gaaacacccc cctggccact cctaacttgc catgcccagg 9540

agttaggtgc ttccactagt gacatggagc tggcgtttgg ggggcacctc agcaggtgac 9600

gggaagagaa gaccccagcc tcaccagctg ggctgcagca gggagaggag tcctcatgtt 9660

ccagcaggga ctctcagctg ttttcctgta aaaccatggt tctcaactgg gggccactga 9720

gatgtctaga gagatgtttt tgttttcaca actcggggag ggtgctactg acatcttgtg 9780

ggtagaggcc aggaatgctg ttaaacatcc tacaaggaag gcacaggaca gtctcctaca 9840

tcaaaatatg acccagtccc aatgtcacca ctgctggggt tgacactggc actgctatct 9900

taattacatt cattgagtgt cttttaggag gccctattct aagtgcttgc taagattatc 9960

tcatttaatc ctcacaacac ttccgctatg tagcaggtgc tgttattatc tccgtgatgg 10020

ggaaactgaa gcacagagag ggttagtaac ttgctaaagg tcacagagcc agtgggtggt 10080

ggagctggtt gcctgacact agttccctcc cctctcagcc acatgtgggt ttacttggcc 10140

attgtggact agtctgggaa cccagatatg atctataaca ttgacccagt agaatattga 10200

ttccaaaacc actgtctcac aaatgaattt ttacaagagt ctgtaatcgg agcatgaccc 10260

agaataaggt tagggagatg tggagttaaa gctctcaatt tcttatctgg ccccgacaca 10320

gagagcaagg catttcactc tacattggtg ctctgtttat aaaacaaaga gcaaatatct 10380

cttcctaagg tccttaaacc tcttccccca atccagggtt tctggactgc tctgccatat 10440

gacggggcag ctggtttgat tgacccaggg aaggctggaa atcaagactg ggggatcaag 10500

acgtagattc agtgtggcca aggtcaagtc tctgaggttt agggacatca gatccccagc 10560

ttaggttctg tacctcggca aggtgaaagc gttggcgccc actgatgagg cctgctctga 10620

gattgtgggt gtgggttgag ttgggtgggc ataggcaagt cctcttgtaa gaatcttttg 10680

gcaaagatgg gcctgggagg cttttctcac ttcctggggc ccaggctttg caataagtat 10740

tccattatac tgtggtacct tggggctacc tgagaatcct ctgtctcgcc cctgttgcct 10800

tgccaaagag tttgctgtcc aagaattcct ttcctgtctc caggtgccat gctcctgcca 10860

cctctgccag gttccctgcc tgcccagatg gctcccaact gagtgtgagg aggaatttga 10920

gacaggtttt gagctttctg ggttctccag ttaggaaact ttctgtaagc atgcagatag 10980

aatgggcttc agcaaaatac aaactcgaac aacttccatg tatagtccct taattttctt 11040

tgctttttc atatttcatc aggctccatg ctgagcccaa tcagggaccc gatagaaatc 11100

caaacaccat gtcagcgagt ccccaagaaa tgcattttgt gccaaggcta ttcaaggaag 11160

gtttgggagc agctcaaggg cagacactgt taccctcccc caggtcccca gtgcagggca 11220

gtgttctgca tgtggaggca gtttggccta atggttaagg aggtaggctc tgatcgggcc 11280

tcctgggcac aaatcccagc tccctgctca ctgtgagacc taagccatat tgtttagctg 11340

cttggagagt tttttgtcat ccacaacttg gagtatgatg gtacctgtct cacgggttgc 11400

catggggttc acacaagcta acccggtact cactagggcc aagcacatag taactgctca 11460

gtaaatggca tcatcggcgg tgtcctgtgg atgagtgctt gtgattggct gaatgaccag 11520

aggggtctaa agatcctggt gatggaatca gttgtacaga taaattgtta cactgagtag 11580

ggatcaagat aggaaaagtc ggcaactacc cagctcccct gcaccaaact gggcagaagt 11640

ggatcctctg aaaattgcac acacccatgt ttaaatgtac acacagaact cttgccacag 11700

gcaagcggag atttgtcatc tgctgtccct gcctcatctt cttcctgaaa tccactccat 11760

gccaggaata aactgcatgc tctccaccag cccaaactga cctgccttcc cgccagccat 11820

cccgggcagg gtgacctggc ttagtacatc gggttcagag atctttccag tttactcgtt 11880

gaataaaaag tgagggctga tcgagaaagt aatggcagtc agggaaggcg aaggaggtaa 11940

agaagagatt ttacaaatga agtaattcaa cagagtgctg acattggtaa actggcaaac 12000

agatttcagg gtggttggtt gagagtagag tagaaaagga ttaaataaag caaacttgtg 12060

gtgtactgaa tcttaggaat tccatgtatc caataagtat agtcatttat gaattaataa 12120

attcggccta agaagccttc ttatcgctta aatcaagact aagtaacaat atatcagttt 12180

taaaaagtca ttatatcaga aaatcattta aatgatacac atagatttcc aagattttac 12240

tttaaccgaa actatataaa tgtgaatttg ttcacccatc ttttgacaca gggctcaggt 12300

cttctcttgg tgtctggatc agccagttga aatttcttgt ctgttttgcc tatgccacat 12360

taataatgca ctgtctgggt cctccgattt cagtttggat tttgggttta cattgtggag 12420

tcatctgaat gcagaatcct tcagggattt tactttttt tttttttc atggtcttta 12480

ccatcccatt tgatagtaaa tattactcac ctttatgaag tctttccaaa acattcaact 12540

aaattttctt aaaatcattg aatgatttga agagcttatt cctcagcact tttactccat 12600

cagcttgcac cttatttttt aatctttttt tgagacggag tctcgctcta tcgcccaggc 12660

ttaagtgcaa tggcgcgatc ttggctcact gcgacctcca cctcctgggt tcaagcaatt 12720

ccgcctcagc ctccgccgta gccgggacta caggtacaca ccataatgct cggctgattt 12780

ttgtattttt gtagggatgg ggtatcgcca tgttggccag gctggtcccg aacttctgac 12840

ccaagtgatc cacccacctc ggcctcccaa agtgctggga ttacaggtgt gagccaccgc 12900

gcccggccag cttgcacctt atttaggata tgtgattatt atagcaagtc tggtgtacat 12960

acaagatttt gaatgggcac agatgacctt tagtaagtgc ttggctgtga taagaggcag 13020

tcctgactgc agatcaggct gtgtggaccc cagccttgca tgtttacaga ccttcatgtc 13080

ttattcttac agggtatcag aagaacacct actggggaaa cttataaatt agtaaaaggt 13140

gggcattctc cccgcccatc ttctgtctgt ctgccaggac tagcacagca ctttgaagtc 13200

attcacatag aatcccaact taagagggta aaatcctcct caacagactg aaaataagtt 13260

taaattccct ttgctatatt aactcccctg aggaaagagt cttagatcaa tgtccaacac 13320

taaaaacagt tttaaatcag caagtgagaa ttaaatctga agcaattgat aataatgttt 13380

cattcattcc tctcctttgg ccccgtccac cctactgcta aatccaggca tcaaagagaa 13440

gagggacata attatctcta gtcccagctg ctggttttcc ttccagccta tggcccagtt 13500

ttctgtttta ctgagaaggc tggtgatgtt atcttgggat ctaagtctgc agtttcacca 13560

caaaaagtcc agggatgcac tttcatgctt gtgtcctcct ccctgggata gcaaggatat 13620

tagaagaccc ctggctctgt aattgcttgt catgtgctct acagacgcca cagaatgcca 13680

agaacgaagt gctgggaagg acaaattcat ggaaccgtgg gacggtgctc ctcccccagc 13740

gtaaaggaca gctcctcctc ctgaattgga gccagcgttc taaatcatgt gtcaacagag 13800

ttgtcctgga tcggatccag ttctgccatt gatttgcagg tcatttcagt ggtacctgtt 13860

tccagttgtt cttaattgaa cagtggcacc aaactattgt cttgcctcat ccccctccca 13920

tggcctgtcc cccaaaaaga gacttcttgg gtaattaatc agggcaacat caggcagtct 13980

gggcgcggtg gctcacgcct gtaatcccag cactttggga ggccgaggcg ggcagatcat 14040

gaggttagga gattgagacc atcctggctt tgtgaaaccc cgtctctact aaaaatacaa 14100

aaaattagcc gggcgtggtg gcgggcgcct gtagtcccag ctactcgaga ggctgaggca 14160

ggggaatggc gtgaacccgg gaggtggagg ttgcagtgag ccgagatcgc accactgcac 14220

tctagcctgg gcgacagagc tagacttctt ctcaaaaaaa aaaaaaaaaa ggaatctctt 14280

tggttttata tattttttt tatatatata atatatatta aaatataata tatatattta 14340

tataatataa tatataaata tattatatat tatatatttt tatatattat atattatata 14400

tattatatat tatatattta tatatttata tattatatat atttatatat tatatattta 14460

tatatattat atatttatat ataatatata ttatatatta tatattatat attatatatt 14520

atatatttat atatattata tattatatat attatatatt atatatttat atattatata 14580

tttatatata ttatatatta tatattatat atttatatat tatatattta tatattatat 14640

atatttatat atattatata ttatatatta tatatgtata tattatatat gttatatatt 14700

atatatattt atatatataa tatattgtat atattatata tctaatatat tatatatatt 14760

atatatatta tatattataa tatatattat atattatata tatttttata tatataatat 14820

gtataatata taatatatat aaaaacatat ataatatata ttatatatta tatatatatt 14880

atatatatta tatatattaa atatatttta tatatattat atatattata tatattaaat 14940

atattttata tatattatat atatatacac atatatatat ataaatgagg ccaggctcgg 15000

tggctcacac ttgtaatccc agcactgtgg gaggatcact tgaagccagg agtctgagac 15060

tagcctgggc aacaaaacaa gatcctgtct ctacaaaagg aaactgtaaa aattagctgg 15120

gcatgatggc atgtgtctgt agccctagct acttgggagg ccgaagcagg aggatcgctt 15180

gagcccagga gttcaaggct acagtgagct atgattgtcc catagcactc cagcctgggt 15240

aacacagcaa ggccctgtct ctaaactttt tttttttaat tctatttata tttacatgta 15300

tttaaatgtg aatattcact acctatttgt tgcatgcctg catttttat actgggcttg 15360

ccaaaaaccc gaacagcttt ctactttgac aatgtatcag aatttaaatc agcaatatgt 15420

taataagcca agcaaaggtt atatatgcaa ataaaactgt tgtctataac ctcctgttac 15480

actggggcac agcaaaagtc atggtgtagt cgcatgtgaa cctgtccctt tcatagctgc 15540

tcattgccag gaaacatcag gaatagccat ttggaagagt catcagccct cccaccatcc 15600

gttttctgtc ttgtcttttc cctatgagca ggggaaattc cacgctggcc ccaatcccca 15660

gtgcagcggc tcagcctctg cctctgctgc tggtccccat gaggccagct tagaaacgga 15720

ggattttgca gaacatccct aaatccgctt gaataatgaa gtgatcattc ataaactcac 15780

ctgaacctta ttaaaaccta tttaatattt ttcctggata atcctatagg gataacttgc 15840

ctcctgggct tctctccacc gggttcagtt cttcctttag tggtgaagtt cctcccttct 15900

tagcatctca actgtgcctg agaaaaggcc agtggcggct gcactctgtt ccctgtggag 15960

tgttaataaa gactgaataa attgaaataa atccctttca atgtcattaa gtgctataaa 16020

taatcatgaa ccaatgttcg atggctgatg agaaatgcaa gaaaaaattt ttaatcagta 16080

ggattcataa gttgacaatc tgggccaagt taaaaaaaat aaaaataaaa agacttttaa 16140

aaagatctta tcgtttgtta ccagtaagac tgaattccag aagcaagcta ctccctcatt 16200

tgtgggcccc tgttatcact ggctgcttag ggttgccaag ccctgaattc atttgtcaac 16260

taagagattt ttggccaaga ttaagatttc ccatgcctcc atatttccat ctgagaaatg 16320

gagattatac tgtcttcccc ctcagaatgg atgataatgt ggtctctctt ctgttcgcat 16380

agtcatagaa ctgaaataaa acaacttaag agaattcctt tgagcttctc agaagtgctg 16440

cagggctggg ggatgcctcc caggagccgc agtcaggtgc tgatctgaag tctttggtgg 16500

gctgacttta gcctgacctg aaatagtata gctgctgcca cctggctccc ttagcgtcag 16560

tcagacggtg cagctggttc ctaggggtga gggctgagcc agcagggtcc gtgcccagga 16620

gggatgcatg ggtggccaca gcccagcctg cactgatctt gtctgtcccc ttctttggaa 16680

ggaaggagcc ccaaaccagg gtgcaagaca gtgggtgggg gtgccttgag catgacctca 16740

agtgatttcc agcccctgcc agtgctgact tctctgggga agggctggga cttccttctg 16800

ggctcaagtc acgacccttg gatggaattt cctgggagct tttctgtttt ttctggagtt 16860

ttcagttttt tcctaaccag acagggactt ggtacagaat ctcatattct aattatgcct 16920

aggagcagcc tctccccacc actcacagtg tttagcatgt gacaggaatc gattaaggca 16980

tgagtgatta aattaaagcc aggcattgac ttggatggtg taatattctg acatctgttt 17040

ggtgtcaaag gcacggggca ggcgcgttaa ttgaactgct tgcacctggc atttgaattg 17100

agccagagcg gggctaaagt cagtttgcct tcaccctgta aatggagggt ttctccggag 17160

cgtggatggt gggaggtatt tcagggtgta tgcataaccc ccaccctgac aatggcccat 17220

ctcttctcca gcgtggccag gtttgagtgc cagtcctggg tgtccagtgg ccccatagcc 17280

ttgcgtttta gtaaaatgct gcccccatta ccacctggtc tgtgcacttc ggtcactgga 17340

atttgccatc ttccagtccc gaatgtggca agccatggag ccttaagctc ttctccctcc 17400

acatcctgga acagacccgc cagtttcttc caggcattgc ctcagtttgc ccctctgttt 17460

ccagtcacac tctcaccagc gataaaatga ttttagacct tatcatctca ccctcggatc 17520

cttatggaaa caataatgag ttgttccctg tttcaattcc aaaattcata tccaatccgt 17580

tttgcatgcc attgccaaat tcctcccaga gcaaccccgt cacctgccct ggccctctcc 17640

aagtgtggtc ctgccatggg catcgcctgc taagccaagc tggcctcgag ctgcctgccc 17700

gggtccccac accttggctc acctccctgc ccagtcccgc ctcctgccag cctgccctgt 17760

ggctccttca tagatgccgt gctctttctg ccccttgctc acccatggca gccttgcccc 17820

tctctccctg ccccaccccc tatttaaatt gacctgacct tcctcagtgt ccatcttccc 17880

cgaagctttc cccagccttg gcactcaagg tccagaggct acgcgtttcc tctcacctgt 17940

ggcagcgccg tgctccccag tgcctcacag tttccttctt gcccccgctt cctgtgtagg 18000

actcatctgc ccacaggttg cacgtcctgt gagggcaagg actgtgtctt atgtgacttt 18060

ccttctccag tcacagagct gggcacatag atagctcaaa accctcttta ttaacacagt 18120

tggatgttga gaaatcaaac aggccaatgt caaatgagct ctccttattt aaatcaagtc 18180

agttctccac ctcctagcac tcagttccag tactctatat acatggaaat aataaaaaac 18240

acatttcctt tgaaacattc tataatcgtt cctttgccct acttcagacc aacttaacgc 18300

actccccatt ggtccaaatg agttttgcta tacgaagatg ctgataataa tagcagcagt 18360

ggattattct gctaaaacca ttgcctcgtt aatcctcagt cccgaggtgg ggattattat 18420

cctcattttg cagagaagca aactgagact cagagatttc acagctgggg agggagccag 18480

ctcatccctc tgtccaggcc caagctctct cccgcttgcc ttcctgcctc tgcaacctca 18540

gagcatcccc catctggttc tactgcctgt gctagtcgtg caggagccaa aagacacgtc 18600

tttagtgcta aggactggag aagccatgcc ctccagcctc tgtgaatggg tcatatgtaa 18660

catgagcctg gagaaattat ttgaaaccaa aggcaagcct ctaaaccagg ctgctgcttc 18720

atggcgccgg tgacggcaga accaaattta gtgctgtggg caggtccaca cttatcaaat 18780

agagaagctc atttttcttc cggctcacat caagcatgaa aaatgttcac acataccccc 18840

cacacacaca tgctttccgg aggggtccat gtggctagag gctggaagat gtggatgaga 18900

ggagcctggc aggtaagccc agggaagatg acattcagct tcccagacag catctacagg 18960

gagaaattta attaaaagtg gggcggtttc cctgagcaag gcagacaaag tcagccctct 19020

actgttaaga aaaagggtca cagtgagagg ggaggtgagg agactgagtc tgtattttct 19080

agtctgttgg gctacactac ctgatccccc ttcctcaaaa atccacttta ctttccccat 19140

gtctacacca atgtggttca cactctggga ccaggaaaag ggggagtgat ggggaacaga 19200

gaagggagga gctcacacag ctgaggctgg ggttatgcat atcgaattac ttagaatttg 19260

caacctcaca gggtactttc atggcgttga aatacacttc ccacagccac cctccctcta 19320

actaaaagca agagtcattt ctcagttctg gtcttgcctc ccacgttctc ctccacattt 19380

aagaaaatcc accagctaca aagtgaagat accatatgtg atatcccacc ctagtttctg 19440

ttttatcagg gtttggagca ggtggagcag gcagagggat catttcagcc tataaattgt 19500

attaagggtg agtactgagt cattcttcaa gaaaagtttt agaagcatcc aaaactgaag 19560

ggtggagcca cctggagaca gtatcatcag tcctggcccc gagcatggcc tgcataggcc 19620

cccatggatc ccagcgggag ctgcagagtg cgggcacctt ggcacacagc cctgagtgca 19680

aaattaggag ctgggcagag ggcatctctc tgtcgccatt gggcagccca gggcacactg 19740

gtcatagcct tagaccacga acaccctgtg cccgggggac agatgcaacc agtgtgccct 19800

gggctgccca atggcaacag agagatcgac acctggaccc catgtcacgg ggactccact 19860

actaaggctc ctaagactgc caccttccag tgggataagc cctgcctcct actgggccca 19920

caatgtgcag agaacacttg ggactacctg gctttctgga tacacaaata ttgatccaat 19980

ctggactaat tagaaggtca gtcccaataa caaatcgaag tcagctgggc gtgatggctc 20040

actcctataa tcccagcact ttgggaggct gaggtgggca gatcatttga agccagaagt 20100

tcaagaccag cctgggcaac atagcaaaac cctgtctcta ctaaaaatac aaataattag 20160

gctgggtgtg gtggctcatg cctgtaatcc caacagtttg ggaggctgag gcaggtggtc 20220

acctgaggtc aggagtttga gaccagcctg gccaacaggg tgaaaccccg tgtctactaa 20280

aaacataaaa attagccaag catgatggca tgtgcctata atcctggcta ctagggaggc 20340

tgagacagga gagaatcgct tgaatccagg aggtggttgc agtgagctga gatggtgcca 20400

ctgcactcca gcctggttga cagagcaaga ctctgtctca aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 20460

aaaagccatg cctggtggag cactacgtgt aatctcagct atttgggagg ctgaggcacg 20520

agaatcactt gaacctggga ggcagtggtt gcagtgagct gagatcgcgc cactgcactc 20580

cagcctgggc gacagagtga gtgagactcc atttcaaaaa aataataaat ctgagtcact 20640

ttaatattgt tatttggatg tcaacctcta ggtgtttgag acaggagagt gatatggggg 20700

cactggaaac acacaggcac ggggtgtcct cacacttggg tagcccacac gatgtgattt 20760

cagggtgctg ggaggtcccc ccactcccca aattactaac aagtggatag tactttacag 20820

tttatatgat ctcatttgat tcttaacatg agcctgtgag tgaaaaattc cttcccctct 20880

tctacagatt aggacgttga gattcaggga ggttcagagg gattcaggga agtcaagtgg 20940

cacctggagt cccgtggcta atttgaggcc ggtaggggat tcgaacccag gatttgtgct 21000

tcttatgcct gggcttctgc tccctggggc atggtcttcc ccctagcttt cccattcact 21060

gctttagcct aggggtccta ccctttatta aactgccagt gcctcactgc ttttctcccc 21120

caaagacaaa aaaaaagtgt ttttgctttt gttttgtttt tcatgggcag agacctggaa 21180

tttcagcttg agaatttgtg ccatatgata aataaatcaa cagatggctt tttccttaaa 21240

aaaaaaaaaa aaaaaaacta agatgtattt gcagtgaggc ataatttgta ccaaaaagtg 21300

ctcaccacac tgtagtcatg ggggcaggag gcagccgcgg gtgaagggag aaatcttgga 21360

gtccaggcag ccccccttctg ggctgaactg gggagctggg ggtgctgcca gccctgccag 21420

gttctcctag gaggcggcag ctcatatggc tgtgggagga ggcagaggga gcctcatatg 21480

cacccacatt tccagggatc tagaagacag aaggaggaaa accaccatca tgttaaagca 21540

gacagttagg taacacatcc tgtaatacaa gttatttttt ccacatctaa aggctaaaaa 21600

tagttgttag aatttaaaga taattggtaa atgagtttct atccttctag tttcacatca 21660

aatggaatca tgctgccttc acatcactag tgcccgttat ttgtgtttaa tttccacaat 21720

gttgtctaat tccactcttt gggcttcccc agggatccag cctccctcac tcgcccatcg 21780

cagggagatg ctttattcat ctttgtgtct tctgtgccgg gcatagcgca tggcacagaa 21840

taagcactca gtaattgatt cacgagtgaa taaatggatg agtgggtgag ttcaatattg 21900

actacaaaaa ccctaaggcc acactggtga gtggctgcgc ctgtagtccc agctgctggg 21960

gaatctgagg caggaggatc tcttgagccc aggagtttga aactagcctg ggcgatatag 22020

cgagaacctg tctcaaatga caaaaacagg gccaggtgca gtggctcacg cctggaatcc 22080

cagcacttta ggaggccaag atgggaggat cacttgaggc caggagtccg agaccagcct 22140

gggcaacata gggagaccct gtctctacaa aaaatttttt aaaaattagc tgggcatggc 22200

ggtgtgcgct tgtagtccca gctactcagg aggctgaggc aggaggatca cttgagccca 22260

ggaaattgag gctgcagcga gccatgatgg caccactgca ctgcagcctg ggcgtcagaa 22320

cgagacctgc tctcaaaaaa acaaacaaac aacaaaaaaa aaggctttct taaagagact 22380

tgagaacaga aaggggaaca gatacataac ttatatattt atttgttcat ctttccacct 22440

tcctggaggg tggaggggaa caggtctgta tttggagttt tgaatgctaa aagtgggaat 22500

acatgtactg tttgccatga tctgttcaaa agttaagcca aatgccttag attctcctga 22560

aaactggaat gccactgtaa actataagcc ccacttcaaa gataaaagat cttgatgaac 22620

agggctgggt ctgtggactg ggcctctccc caccacacaa ggaagggtgg tgccagttga 22680

aggaaaatca cttaaatcct tgctgtctcc taataaggtg tggtcccagg tagggctgtc 22740

agaattagca aattaaaaca cagggcatct gtgaaaatta gaatttcaga taacaacaaa 22800

taattggcat aggctgcata atgtccctca aagatatcag gtcctaatct ccagaacctg 22860

taaatgtgat cttatttgga aaaggggtct ttgtagatgt ggttaaatta aggattttga 22920

gatgggggga ttatcctgta ttatctaggt aggtcctaaa tgcagtcaca ctcatccttg 22980

taagaggaag gaagagagag atggaaaaca cagaagagaa gacaatgtgg tgatggaggc 23040

agagattgga gtgaggtggc cacaagccaa ggactgctgg cagctaccag cagccagaaa 23100

agtccaggaa ccaattctct cttggagctc cagagggagt gtggccctgc tgacacctta 23160

gcttcaacct agtgatcctg attttggact ttggccttca gaagtgtgag ggaatgaata 23220

tctgttgttt taagccacca agtttatggt catttcctac agcagccaca ggaatcaaaa 23280

acagtaagta tgtcccatgc aatgtttgtg acacacacca aaaatattac ttgttgttca 23340

cctgaaattc aaatttaact gggtctcctg tattttattt ggccaaccta gttcccaggc 23400

ccaaagaaag aggcttttga aatttgcaag aaagctggtt ggagctgtca gaaagtggac 23460

tttgtaaaca cagtaccacc gaaccaattt gaactgtact acctctagac aaaagagagg 23520

gcagtcagac agttgttcgt gatttcttct ttcaacagtc atttgagcac ttactacaaa 23580

acagaagcta tgtgtaaggg tggaggcgtt agctgttaat caggacctcc aggctaagtt 23640

tctgtattag tccgttttca cgctgctgat aaagacatac ccgagactgg ggaatttaca 23700

aaagaaagag gtttaattgg acttacagtt ccaagtggct ggggaagcct cacaatcatg 23760

gcagaaggca aggaggagca agccacatct tacatggatg gcagcagaca gacagggaga 23820

gagagcttgt gcaggggaac tcctcttttt aaaaccatca gatctcgtta gacttattca 23880

ctatcaagag aacagcacag aaaagacctg cccccatgat tcagttactt cccaccagat 23940

ccctcccaca acatgtggga attcaagatg agatttgtta ccatatcagt taccaaccct 24000

tccagataaa tcacgtgaaa tatcgccatt aacagagtga gctcaggtgg ttcttcagtg 24060

catttctgat acctgaacct tccctgggaa tttcacagac catcaggctc tccacccttt 24120

gatagcagga tagcagggcc caggttctgc aggaggagat gttaccacag gcctgaaagg 24180

gagggagggg cagatgctac aggaagatgc tggctctgga ttcgctggag gagctttcaa 24240

gggaagtaga tacacactgt ctccatcatt tcatgtccat cacactctaa aatgctttgg 24300

acaagaagca aatgttaaag acaaatgtgg cccattttcc tgtacaaaga gggctgctcc 24360

catgccaggc tattggcact ggtgggcatg aggcttctct gctgccctgg ccgggggggtt 24420

ctctcactca ccattggctc tctgacacct ggagagacca ccacccttgg gctttcatga 24480

tgctcacaga atccacactg ttggagcttt aaggagcctg gatcaactgg aacaggcagg 24540

gagtactagg acagcccagc attgccccaa aatatccagg cctgataaaa gagaaaaaca 24600

ggtagctcac aggaaaagga taaaaaaagg aggagggatt taacatgaaa aggtgcttga 24660

tctccctcat aataaaaaga ctgctgattc catccaggca agtgacagaa aaaaaaaatt 24720

taatttaaaa agactgctga taaaaccaca gcgagacact gctgctcagg gatctgaggg 24780

tgtgggcagc caggctgcca cgcatcatgg gtcggagagg aagaccacac ccctggagca 24840

gagggcggct gatctgtcag atgccctttg acagcacctc agcttccaag aattaaccct 24900

ttctatgtga gcagaggcat ccatgggggg acacactggt gaatcatctg ttatgtagaa 24960

gtctggaaaa catcaggatg gaactggtga aataagtgtg gcctctgacg gaatggagcg 25020

gtccgtctgc actgctgcgg gtgcccctca gatcctgtgg gtcagtgaga aaagcagtga 25080

ggaacaaggc aggtactgtg tactgtcctc tgcgtgcaag gaaggccagc gcatgcaaca 25140

gagtccacac agacatagcc taactctgga aggaagaatg agaatgcagt ttcagtggtg 25200

gcctctggtg gggagaaact gggtgaaggg agatgtcatt tccatttctc tactattaat 25260

tttgtattac catgcttaaa tgttactttt tacctttttt tttttttttg agacagggtc 25320

tctctctgtt gcccaggcag gagtgcagtg gtacaatcat ggttcactgc agcctgaacc 25380

tcccaggctc aagcaatcct cccacctcag cctcctgagt agctgggact ataggcacgc 25440

ataccaccgt gcccagctat tttttttaat caagatggag tttttctatg ttgcccaggc 25500

tggtctcaag ctcctggact caagcaatcc tcctgcctca gcctcccaaa gggctgagat 25560

taaaacgtga gtcaccctgc ccagccaatt gctttttaaa aaagattaaa tgcatgtata 25620

cgctcaggca tcagcacact tggaaaggat gaaaatatcc ggaagaaggg ttcttttaaa 25680

aggctcctca agtgatgctg gcaggcatga cgaatgtccc tggtcacaaa agctctgatc 25740

tggcctaacc ctgtcatgtt agagactgga gtgcgtgtgt gtgcgcgcaa agtgtggggg 25800

gatgggggtg agtgtgtgtg gtgtgtaagc atgagtgtgt atgtgtgtgg tgtgggggtg 25860

tgtgctgtgt gagcgtgtgt gagtctgtgt gtgtagtgtg tgtgtgaagt atgtggtgtg 25920

tatgtgtgac gtgaggtgtg tgtggtgtgt gagttgtgta tggtgtgtgc atgagcatgt 25980

gtgtgggcat gtgatgtgtg tgtggtgtgt aagcatgtgt gagtgtgtat gtttgagcat 26040

gtgtggtgtg ttgtgatatg tgtgtggtgt gtgagcatgt gtgtgtgatg tgtctgtgtg 26100

tggtgtgtgt gagcatgtgt gttgtgtgtg tggtgcatgt gtgtggcgtg tgagcgtgtg 26160

tgtgcattgt gtctgtgagc atgtgtgagt gtgtgtgtgt tcagcatata taaggcatgt 26220

aactgaacac agcactttag agggctctcc tggagtcaga gggggtgggt aggaggagaa 26280

gggaggtggg ctagtgtgct gaagtatcta ctccttgtca tagtctgtga caacccagac 26340

tagcccatga gccaccctgt tccctgcatt tccaatgaga cctcggtgga catgttccct 26400

gaggtgaggc tgactgatgt catttgacga tcttgatgcc aaatcctttt atatcaaaaa 26460

caaccagaac actctctttt ctcttagtgc tttcacccag atgaccacat ttcatcctcc 26520

cagccactct gggccaggtg gcactgctgg tttgaaaggg aggtctcccc tggagtaact 26580

tccgtgggcg gattcacacc ctgcccacag tcctgtccca gtcagcccac catggtggtc 26640

tccggttcct ccagaattcc cgcttttcag ctcatcccca cattcccgga gggactgaga 26700

gcgcagcccc agggccctgc tctttggggg ccgtctctac acccagagaa gcagcaaggc 26760

attcctaggt ttctctttca gatgcagaac ttcagtgttc agagatgttc ccactggtcc 26820

tgagagggct cagttcagct ttaatgactg cgctgttgcg tgtgctctgc agagggcggg 26880

tggcccagcg tggctgactg cagttttcct gacgtggagc ccgagcctgc cccgctgttt 26940

attaattaag gatcactctg cttgcagaac cctgaactcc ccagaactgt gaggtgggag 27000

aaccccgaga ggccacctgg ccccacttcc cacctgctgc ccaaaccccc tctctgcctt 27060

cctgacagtc accccaactc ccagtgatcc ccatcaacca tctgacaagg ggactgagag 27120

ggaagagaaa ggaggggccc aaagaggaag gtaaaactgt cgggaacagc ccccaaatgt 27180

gtgacagcct tcagtggagt tgcccacttt ccctttctc ctccctgcag gacctccctt 27240

ctccccagtc ctccccaact tctgaggtta cattgagaaa agtctgcaga gaggtgccag 27300

catcacaagg tgttaaggac cacgagtttg gcattttaac agatgccaga gccacttgag 27360

aaatgtggta actaagccca gagaggtaca gttaacctcc ccagagtcac acagcaggtt 27420

catggcaaag ctggactagc acaggtgtcc ttcccctgca gatccccttc tgtgccccac 27480

atcacctccc tccagtgtct gggccacctg gagatgggcc ctcagactca cccggccaga 27540

ggtgccatct catgggagag gtctggccag gaagcatcga tatttgagat cccaagaaat 27600

gaagacttgg cctgtcagat gacagacttc ggtcatggga acacgtgatc tgttttacac 27660

atgcgtcccc tcagcagcag ctttccagaa cattcccact ttcttctgta gtgagaagaa 27720

ctctttccct gcagcctcct gcccaactcc tccttcagtg tctttgcttc agtgtctttg 27780

ataaaccatt ctgctttgca gagtgcgagc tctgccttgc agggttcgca tctgcctgtg 27840

ctgagtaacc aacgctaagg tcgagtggtc ggtcacctct cataagagct agggttgtct 27900

catgctgatg actaggactt gccctcaagg agaaaaataa atcaaaacaa aagcaaaaac 27960

agcaaacatg catctcttaa agaaggctct gagtccaggt aaatttcctt ccactgaagc 28020

agccaggctg aattcgaatt atctttgccc ctgcttaaaa actaatgcaa attttcctag 28080

agaatatcca ctaattcctg gagggggcat gggcattcct gatgcccatg agaggaccat 28140

ttgctcttcc ctcagtatgc taaataacag aagcgacatt tgttgctgga aagtatcagt 28200

gaagttaata aggtttttct tgcccagggt gagggaacag ttcccaatga caaatgctgt 28260

atgggaaggg gctgtagaac tgccagcccc tttggtccat ccgtaaagtg aactctgtgg 28320

atcctggagg attccagcgt ctttttttt ttttcttttt ttttaagaca gagccttgct 28380

gtcacccagg ctggagtgca gtggcacgat ctcagttcac tgcaacctcc gcctcccggg 28440

ttcaagcgat tctcatgtct cggcctcccg agcagcaaga ctacaggtgc gcaccaccat 28500

gcccgactaa tttttgtatt attagtagag acgggggttt cactctgttg gccaggctgg 28560

tctcaaactc ctgacctcag gtgatccacc cgcctcagcc tcccaaagtg ctgggattac 28620

aggcatgagc caccatgccc agccagcatc tttcattttt ctgtctgctt tggccctttc 28680

ctctctcact gtcttccttt tccatttcca aagtcagtcc atctcactat tagcacaaaa 28740

actgctagag cgcttgtcat tggtcatctc tccctgcacc tggctggtct gttcttggcc 28800

actgaagcgt ttcccccagc tgttgcttta atcattttat tgttattatg ccttacttaa 28860

gaaatggata tgagatgcat ttacctgtct cttcctgcca ctctgcagag ccagtaagat 28920

gtggtggaaa gggcccaggc tttggaggag ggctggctgg ggttggatct tggctgcccc 28980

ctactagctg tgtgaccttg ggtaagtagc tggacctctc tgagcctggt tcggaatcat 29040

agcacctctc tttcagggct gctgtaagga atagcagtgg tgtgtataaa gcagagcgca 29100

cagccagcaa ctggccccta gccacactgc tgagcaccta ctgtgataag ctgccattgt 29160

ggtgtgtgaa gcaaagggga aacatgcctg ctgtagtgag cttcctgtag ggcaggttgt 29220

agaaccagag gtgggttcca aggttacaaa gggactctta gtgtattagt ctgttctcac 29280

attactataa agacctacct gagactggat catttataaa gaaaagaggt ttaattggct 29340

cacattggct gggtgcggtg gctcacgcct gtaatcccag cattttggga ggccaaggcc 29400

ggcggatcac ttgaggtcag gaatttgaga ccagcctggc caacatggtg aaaccctgtc 29460

tcttctaaaa taaaatacaa aaattagctg gccatggtgg tgtgcgcctg gaatcccagc 29520

tactcaggag gctgaggtgg aagaattgct tgagcccggg aggtggaggt tgcagtgagc 29580

caagatcgcc ccactgcact ctagcctggg cagcagactg agactctgtc tcaataaaaa 29640

aaaaaaaaaa gaaaagaaaa agaattgcaa gaaataaatt attgtttatg agctatatgg 29700

tctgtggtac cttgttgtgg gactgggagt cttggcgtct ccctgaccct gcctgttgct 29760

gcagcaccgc tcagccctgc ctgctcccta cctgcctccc ctcggcctct cctgcctcca 29820

ccgggcccct ggtgcctcct ctagagacag tcctcctggg accgattgtg ttctcactta 29880

cacgaggcat ccaggactac agataaccag aggaaggggc gcccccccg cctgccctcc 29940

tccctggcat cctcacgctg cagaggtcag agcctcatcc cagcccctta cctgccccta 30000

ctctgtggag aaccgtggtc agttcgccag gccggatcca cgaacggcct tgtggaagat 30060

ggtgagctca cacccagagc tggctccgat gaccctgtct cctttacatg tttctacctt 30120

cccctcccta ccttccccca ctgctgggcg cagagtggag gcagatgagg tttaaagctc 30180

agaagggctt aaacgggttg gggcgcagtg gctcatgcct gtaatcccgg cactttggga 30240

ggccaaggca gaggatcact tgagcccagg agttcgagac caacctgagc aacatagtga 30300

gaccgcgtct ctacaaaaaa taaaataaat aaaattagct ttgcagggtg gcatgcacct 30360

gcagtccctg ctactcagaa ggctgaggtg ggaggatcgc ttgtgcccag gagtttgagg 30420

ctgcagtgag ctatgctggc accacagcac tccagcctga gtaacagaat gagatcctgt 30480

ctcaaaacaa acaaacaaac aaacaaaaga aggcttaaag ggggctccag gtgggcttgg 30540

cagcacaaag ctatgaagtt ctatcttaga cacaagttct gttactgggc ctttgcaggc 30600

tggcctgggt acctggctgc catagacagg gaaccttcca gatgagctgc aggcgtggag 30660

cacaggagcc agggtgctct tcctgggctc tgtccacagg cagaacgtac acagtctttg 30720

tacacgtccg gcggctctgg tgcctatttt tgtttgtgtt tttcttttgt ttgggggat 30780

ggatttggtt tcccccgagc cctctgtcct cctgtcacct ggctggtgct cggcaatgtt 30840

gaccagctgc ctggctggag ttggcagtgg ctaaggctgt gacagctaac atgttcctga 30900

gtcctctcat ttcttcacca taatgccctg ttgagtttgc agatactgtc tctgttttta 30960

tctcccgggg aaactgaggc tcagagtggc taggccacct tcccatggtc cctcagctca 31020

tgagggccac acagggcatt gcggtggcct tctcctcagc cttgaccctc cggccccagc 31080

attgctgcct caaggggtct cctctgctga gccgtgcacc ttctgcctgg cagctccaac 31140

tctgtggctg tgttcagtgg ctcagcactg ccccttgacc ctccctggcc ttctgcggat 31200

gccagactgg agcactctga caaggtctgg ggtggttgta tgggtcctgt gacctctata 31260

cacctcccag tgcctgggaa tcctgcagat acaccctcct tagccgtccc taaccataga 31320

ggacatttct gaggtccccg agagagtggg gcacccctgc aggatccaac tgctgggccc 31380

aggaaggata gcagcagcat gaggggttcc attagccaca aactcacggc atggaacctt 31440

cacccacctc gcccctcatc tgctgtttag cacctggcac gccgtgtata cttactgatt 31500

attacatttt aatggcaaat tatagtggca aacgtatgca tctttgcaca attgttgtac 31560

agcatgatga acaagtcatt aatagtaaag aataaatgtg aaagtgagaa aaatctgact 31620

gccaaagttt ttactccttc cttccctccc cagactttta aatgaaagtt tagggataat 31680

cccttagttg tcctgctagt aggacttgca attaaaagaa ttgggccaag aacacttcta 31740

cgcttctcct tttaggtttg ggtgtaaatt cggggtattt ctcactgatg aaagcctggt 31800

gcagggcaga ccgtgggaag ctttcatttc cggaatggac catcaacatc ccttggagaa 31860

gaattctctt ctccagaccc agacctggtg tcctggcacc cattgggcaa gtgggtccta 31920

gaagacaaac ctggtcagag cctggaggct gcttagcatt ccccacgcac attagcagct 31980

cggagagctc aggaagccgc agcccctcct tgcctcacca gcctggatca ggacagcatc 32040

ccctggaaga cacacagggc ctggcctctg attacccagc ctggagggaa agctcaatcg 32100

agcatcatgt cacccggtgc ccccatgcag ggtggcactg gtgagacccc caagccaatg 32160

ataccacctc acaggagtgc aggcccattg tggccagatc atcttgactt ttcaagataa 32220

atcagaaatc gtatttccat gagatatccc tatttgcaag tgatggtgac taaattagaa 32280

gtttttgaat attgtaacat gttcgtaggc tgtttgtctg gtttaaactc tatctggagg 32340

aattcaagct agacttcagg aataacttct tgaggcaagg attttgagac cttagggaaa 32400

gaaggacgtc ttgggggtat tctgactgtt gtcctcctgg aagggaagaa cagagaacta 32460

gaagactgcc cttagcgaag ttcaaagcac ctaagcccgg gaccctcagc aagtgttctt 32520

gagtcacaga ttctccctga ggcgcctctt tctggctcca tagaatggct gattctgtaa 32580

ctcggtgagt ttgctttttt tttttcctcc atcacccagg ctggagtgca gtgaagctgg 32640

agtgccgtgg agcgatcact gcaacctctg tctcccaggt tcaagcaatt ctccttcctc 32700

agcctcccaa gtagctggga ttacaagcat gcagcaccac acctggctaa tttttgtgtt 32760

tttaatagag acggcccgaa gtgctaggat tacaggcatg agccaccgcg gccagccata 32820

actctgtgac tcttgttaca aaggccttat attttgctct ttgagggtgg ttttggtttg 32880

atgcctgttg gttgccatct tttaactagg gatgttttat caaaatgccc agccaaagtg 32940

tccaaacaaa ttatacctta aagtttgaaa atgtctggca cttctaattc aatgcctgtt 33000

gtgccaggca ctgggctgct gaggaactga gtcccgtccc tgcaggctag ctagagaaca 33060

cacacacaca cacacacaca cacacacaca gagtggtctt acaagtcagt tttatattct 33120

acctatatgc aataaaggta ttattatgtt gaggtgcctt gatataaaaa tttttcttaa 33180

aggagaggat gcctaaaaca ggcattacct gaaacctcct ctctccagca ttggttgtct 33240

tctgtcatga ctcagggttt tcactgagaa tgggatggaa atgtggtcta aagatagggc 33300

caatgttggg actggatccc ctctgggaag tcagaccagg ctagggcagg tccttgaagc 33360

catcaggaaa agcctctgga gccagaaaca aaacaaaaaa aaaatggtgt taactaaact 33420

cagtctcaaa tcctgaatag gactcaagtc aagcaaaata attaaaggag ttagcaaagg 33480

gcaagtcaga gagaccgagc aacaccaatg tcttccggga gccctgtggc gagtgacaga 33540

gcctggactc tggagtagaa ctcatcttgt gtcttcttct gccactcgtt agctgggtga 33600

ccttgagcca agccccttaa cctcttggac cctatgttct tatctctaag taggggctgg 33660

taatatcttc ccctttgagg aatgccctct aaggggtgtt gtgaagattc ggtaaggtgg 33720

caggggtagg actcctggcc agaaacaggc acataataaa tgctaagtct ctccttctct 33780

ccacctgctg gatgctgtag atactaagga tttcgatgtg aatgagacaa aacccctgcc 33840

ttccaggagc ctttgagaat cagagaacta gacccatttc cagaacaagg ggatgcaggg 33900

tctggataaa gttttgggga tcaatagagc agagggctcc cagaggatcc catagggttg 33960

actcctaact caagggcatg agacaacccc caggaagggc accctggaag gggtccggct 34020

gtccctgatt tacttgtggg cactggggga atgcccggag ccatccagcc ctcagggctc 34080

tgtgtgattc tgggttcctc ccataaaaga taatcagatt ctttcacgtt aatgtctttc 34140

tccacctcat tgcacatcat gcagctattc attgactcag caagtatcag ctttgcatgc 34200

gaccttggcc tacccacttt agcttttagt aatagctccc ttcttgaata atacaaccag 34260

tggggaaaca gaacctaact cttacctctg ggaggcttat ttgctttgag aacatatgtc 34320

ctgcagtttt gttcatatgg cagtgaagtt tcgtgcacac actctagagc caggcagcct 34380

gggttcaaag cgcagctctg ccaggtccta actgcatgaa tttgggcaag tcgctcaacc 34440

tctccatgcc tgagtttcct catctgtaag attggagcaa tggtaatacc tgctttttag 34500

ggttgagaag agaattaaat gaattaagat gggtaaagtg cttagagtgg agctttgcaa 34560

gtagtaagtg ctatgtaagt gttcgattta aaatgaaaga cccttaaata cattctttgt 34620

tcatttcaca agcccttcat ttcacaacct tacatttcac aaccaagctc tgtctcccct 34680

ggaatccagc cataactctg ctcacaagtg tgagacaggc cccagcagag ctgcacgaag 34740

aggagagaag gcagcccccc agactcccaa ccccctgtcc aagatggcaa aaccagaaca 34800

cagcctctgt accaccccag caggtattca gaatctgcaa tctccaaagc ccacttcaat 34860

tgtaaatgta gagccacgtg cgctttaagt cacctgtcac tctggaggct cttttgctca 34920

gttcctcacc attagcaggg atgacaggga gtgcaggagt gcggtcgact cccagatatt 34980

ggagagcgct gggctagctg cccattctcc cggcctccac tcctctttgc tgtccagcca 35040

tcacttgctc tttgaaggca aacaaaacag aaaacagtgc caaaagtatg ggaagaaagc 35100

cagcttctcc cctggggtgc ctgtgatgcc atgcccaccc tccctgacca cgcagcccct 35160

gtggaccctc agggccccaa gcccccattt ccatcacatg cgtacaccca tgtgtgtcca 35220

tagccgccca tctcagtcaa taaggctgct cctgcccact tggaatagtg gtgacaacca 35280

ggagtggctt atgggaacta tcccaatggc ctgacagcat gtccgctgca aaccgctgag 35340

gtaggacact gccctcatgt ctagctgatc agcaagaggc gcagttgctt tcttaggtaa 35400

cattgctgct gtgtcctggc cattgctggg gggtggcact taatctacac cagatttttc 35460

cctcctgtat cttccaagct gcttggatct tggtgctgaa ttaggttgga ctttgtcttg 35520

tggggaaggg aggactatag accctcaacg taagcaatgg tcagactatt ctaagaaaac 35580

tcgccgaatt aaagcatgag gtaaatttag ttctgacttc tgtccacccc actgccactg 35640

tccccttta tcccatgatc ccttgctttt cttttcctcc tctctcccta tctcttgtgt 35700

ttgacgcatg ataggaattc agaaatatat gtttgtggat ttgtttattc acgtagcaaa 35760

ccatttcttg agtgcctacc atgggccagg tagaatgggc ggccccgggc tgcagtggtt 35820

tcttcagccc ctctccaggg tttacactgt gcaagacggt ttgtgatggg tcctcccatc 35880

gaggaccaca ctcttctttc tctgtgcccc ttggtcctca gtctctgacc ccacttcaaa 35940

ggcagcattc actcagggaa gctcccatac aatgctagtc agagtaaaag tttggacaaa 36000

ttgccaggaa gcagcttgtc agtatgcata aacagccttt aaaatattac tactctttga 36060

cccagaattt cacttctagg aatctgtcct aaggaagtag tcacatgcaa aagatttatg 36120

taccaagatg ttcatcaaag tgttgtttta taacaggaag tctcagaagc tggataaata 36180

tccaacctct ggaaatggtt agatagaata gtatgtagcc attagaaaat tatgtctatg 36240

gggtttaaaa tgtcatggga aaacacttct gacataaaag agcatgagaa ctgtatattt 36300

agcataatct taactatgtt ttagaatgca caggaaaaaa atgtacaaac atattcatag 36360

tgatgtctct ggtggtagga ttatgatcag taagtacttc tgtctcttca tattttcctg 36420

tatttgataa tacatgcata tgttgttttt aaaataagaa aaattttaag tttaaaattg 36480

gagctgaaaa gtgtttttag gtcaggcgag gtggctcaca cctgtaatag caccactttg 36540

ggaggctgag gcagtcagat cacttgagcc caggagttcg agaccagcct ggccaacatg 36600

gtgaaacccc atctctacta aaaataaaaa aattagccat gtgtggtggc acacatctgt 36660

aatcccagct acttgggagg ctgaggcatg agaattgctt gaacccagga ggtggaggtt 36720

gcagtgagcc aagatcgtgc cactgcactc tagtctgggc aacagagtaa gactctatgt 36780

caaagaaaaa aaaaaaagaa aagccttttt aaacagtagc agacataact atataatcct 36840

tactaagctg tcggtcaaat ttttatttat atatttattt tattcattta ttatttttag 36900

acagggtctc actctgttgc ccaggctgga gtacagtggc gtgatcatgg ctctcttcaa 36960

acttgacctc ccgggctcaa gtgatcctcc catcttagcc tcccaagtag atgggaccac 37020

aggtgcatac caccacacct ggctaatttt ttttattttt tatttttaga gatggtgttt 37080

actatgttgc ccaggctagt ctcaaactcc tgggctcaag ctatcctccc acctcggcct 37140

cccgaagtgc tggggttacc agcatgagcc actgtaccca gccctcaaat ttttaaaaat 37200

ctataagaga cattattgga caattagaga aattcacata tggacttata atagtatcag 37260

agtgtgtggt gtgatggttc tggagggaat ggactttttc tttggagaca ggcttttcta 37320

tgcccaccct tttatcttgc taacttatca tcatccaggt tccagcagaa acattacttc 37380

ccccaggaaa tttcttaagg gtgcagtatc atgatgtctg cagcaaattc tcaaatagct 37440

caggaaaaaa gtacgtgtgt ggtatgagtg tgtgtatgta tgtgtgtata tatatacaca 37500

tatatacaca tatatataca tatatgtgta tatatataca tatatgtgta tatatataca 37560

cacacataca catatatata cacacacaca tacatacatg tatttttata taattatata 37620

tgcagagagt gcaaatgttg ccaagttaaa gattggtgag tctaggtgaa gggaatatgg 37680

tatttattgt attatttgtg caacttttct taagtttgaa aattttcaaa acaaaaaatt 37740

ggaggaagaa ggcatgccag tctaccccaa gccctccatt ggaatgctga aaatctaaac 37800

aatgtgattt ggcaatttca tttcttttct gttgtgggcc agtagtcctt agatgttggg 37860

gaagggggta gtcgctgagg tgtggttgac ttaggatgga agaagcagaa gtcaagactc 37920

ccagggtcaa agtggtttgc tctgctgacc caagtgtggg aggcccagag tcagcgtttc 37980

aggtgtgcta attcagcatg gttctattca cggccaaagt ccaccctggg cacctctctg 38040

gcagcaatct tgggtgactc tactaaggcc aggcctccat gaccctatgt ctggatccca 38100

tatctccacc tctcccactg tctcaggaac ggtgcttagc tttttctttt ccctctcctg 38160

tcttctttgc cagcatgtag aaagtttaaa taattcccct ctttacaaca aaacaaaaca 38220

taccccttc agtcaaccac cctagctctc ttctcctttt cccagccaga ttttttaaa 38280

agcatcctag gccaggcgcg gtgactcacg cctgtaattc cagcactttg ggaggccaag 38340

gtgggtggat cacaaggtca ggagatcgag accatcctgg ctaacatggt gaaaccccat 38400

ctctactaaa aatacaaaaa agtagccggg agtggtggca ggtgcctgta gtcccagcta 38460

ctcgggaggc tgaggcagga gaatggcgtg aacctggtag gcggaggttg cagtgagccg 38520

agatggcgcc actgcactcc agcctgggtg acagagtgag actccgtctc aggaaaaaaa 38580

aaaaaaaaaa aaaaaaaagc atcctcagca ctttggcaac tccatctcct cccaacatgt 38640

ccctgttact ggaatccagc caggactcag ccccgatctt tctactctaa ccagttgtct 38700

cagttaacaa ggacaggttt atgctgcagt gacaaacaag atcccaaatt cttgtggctt 38760

cacacatctg gcaccacctc atcttccagc cttaggagtc atcttttagt tccttgaaaa 38820

ctctttacag ttttctgttg gggccttgtc atatactatt cccctggaat gttctttcct 38880

atcccctccc tttcaccttg ctaacttgtg cccatccttc aggtctcagc agaaacatca 38940

cttccttggg gaagttttct ccaacaccca cactacacag gtgtcccatc tacactccta 39000

tgactttgtg gtacttgtct cacttcattt tccactgcct tccccacaag gcacctgcac 39060

aagggcaagg accgtaccac tgtacctatg tcactcattg ctgtggtcac ctgcactctg 39120

gctgcctacc ttaactacac attagaatca cctgaggagc ttttaaagcc acaatgcaag 39180

actccaccct aggccaattg gatccaaatc cctggggtag ggccagacat cagtggagtt 39240

atatatacat atatatattt tgtttgtttg tttgtttgtt ttttgagaca gagttttgct 39300

ctgtcaccca ggctggagtg cagtggcgcg atcttggctc actgcaagct ccgcctctcg 39360

ggttcacacc attctcctgc ctcagcctcc tgagtggctg gaactacaag tgctcgccac 39420

cacgcccagc taattttttt gtgtttttag tagagatggg gtttcaccgt gttagccagg 39480

atggtctcga tctcctgacc tcatgatctg cctgcctcat cagcctccca gagtgctggg 39540

attacaggca tgagccactg cacccggcca tcagtggata tatttttaaa gcactgcaga 39600

gaattctgtt gcatcagctt gagaaccact gatctgcctt gtgcttcaca tttaaaactt 39660

ttttttaatg aataaataaa ccccaaaaaa ttaatctccc taagcctccc tagaagatag 39720

gatggtaagg atattttcct aggtaaaaat atgttaattt catatttcat gaaatttcat 39780

gtttcatttc aatcaagctc tgtcatacac cttacatggg gcaagcccag tgcctgggca 39840

gggtgtaatt atactcatta cacaggcaag gaaaagtcac attaggtgat ggagcacaaa 39900

taggcagtta atggtttcag ggctagttag gatatgtttg tctttcaatt gcaagtaata 39960

gaagcccaaa gaaattggtt atttatataa tataattgat tggttcccaa atttgaaaaa 40020

ttcaggaata gacccagctt aggtacagct ggatccagtc actcaaacaa tgtcacaaag 40080

aaccctttga caggaatgta tcctgtgttg actctacttt gctctgagta gtctttcccc 40140

aggtgatgat aaaaatggtc atcatcgcca ggcttgtgtc ctgtttagta ggaatataca 40200

agaagagctc agtaaatgct ggccccacca ctaagcaaaa acaaaacttt tgttgttgtt 40260

attgttgttt taaataacag cttagacctt tcttctttcc ttgttattct ctttcatctg 40320

taatccagtt ttctacttct gaagtataga atgttctgat gatttattct tcattaccca 40380

caacttgcac atgtttattt aaaaatgcca ggattgcctg gccgttgtgt gctgttaacc 40440

tttgtttgct gttagtggat ccctgaagtt caggctccca ggggagcaga taatgggtat 40500

ccagttcctg caatatccac cctctggcaa gccaagttcc ttcctgggta aggttttgcc 40560

tacctgcatt cctagggaag tttctgggcc tgaccaccaa gccagctctg agaaggggtg 40620

cataagcccc accatgcttt ggctctgtcc ctatagaata ttttatgttg ttactgaaaa 40680

ctaaaggaag atgggtgcgg tggctcatgc ctgtaatccc agcactttgg gaggccaaga 40740

cagattgatc actcgatgcc aggagttcaa gaccagcctg gccaacatgg tgaaaccttg 40800

tctctacaaa aacaaaacaa aacaaaaatt agccgggtat ggtggcatgc acctgtggta 40860

ccagctactc aagaggctga ggcacaagaa tctcttgaac ctgggaggta gaggttgcag 40920

tgagccgaga tcgcactact gcattccagc ctgggtgaca gagcaagatt ctgtctccaa 40980

aaaaaaaaaa aaaaagaaaa ggaaagctaa aggagagaga ctaaaatgat atcaggttcc 41040

tggagaacaa acagacatga ttttgcttca tggcaggaca gccggaagaa gtgggattat 41100

atcctcacat tacaaataag aaaactgaga ctcagaatgg ttaagtcact tgtcccaggc 41160

cacacagcca gtaaattaca gaaacagaat ttgaacccaa atcttccagc tccaaagctt 41220

gtgttctttt cactacctcc tgcttaattt tttaatttct aagattagac ccttcatcta 41280

tccatgacac ctgcctgtca tcccctgaaa aaaggtgaac gccgttcaga aatttttcta 41340

gcctgagctc actcccagtt cacttatttt tgctttgtca tggctgccca gtccccactt 41400

gtagaccagg aataggtcat ggctgcgggg actacacgct gtcgctgctg caagggccgg 41460

cctctgtttc cggggctgag tgggggccag acctgccagg agcaccatct tctgtgggtc 41520

ctgcctggat gtcacatccc ggccccaaga agtcactgca aaccttcgta ttattgagct 41580

tcacatccta gaatttgctg tcactgtggc tgctgcatga agttgtcctg agagaaacgg 41640

gcattgtcat taacagggaa attgatggtc tgggggaaaa gtcatcctca ttctcttgca 41700

gatctatggg tgattgagac tggctgatgt tgaaggggtt tctcagccat cgtgtgccat 41760

gttatggaac agtggtgtag ccagccattt gacacccagc gctgaccttt gtttaacaac 41820

ctcacctata tatgacaaaa tgattgtcag aaataatcgt gtaatgaaat gactgtaata 41880

atggccagaa aagaaacgca gatagtaaaa tgtttctctt gttgaactct gtacatataa 41940

ttgcaccagg atttttttca aataaaaagt aaatattata ctacaaaaaa gggaaaaagc 42000

acaagcattt attaaatagc tttctatatc tttctgagtt ttgatccttt gattgcagac 42060

tgatgtaata ttttatgtaa atcattgctt ggttactaag tgaactttaa gaaaagtgag 42120

acgtctgcag aagttgccca taatttagca gctactgtat tgtaccattg atgtacggct 42180

ttattttctt gattaattat ttaaacaata taattcacaa ttttaaaata ataaatttcc 42240

acttaaaatg gtatttaaac tcagcaaaat atatcatcta tgagtaaaat ttgtatttac 42300

caagcaaaaa tattacagtt tgtggttcac atgctgtctc actgttttaa attttaaata 42360

caaaaactcc aagtaggctg ggtgtggtgg ctcacacctg taatcccagt actttgggag 42420

gctgaggcag gcatatcgct tgagttcagg agttcaagat ttgcctgggc aacatagtga 42480

gatcctgtct ctactgaaaa caattagctg ggtgtggtgg cacatgcctg cggtcccagc 42540

tactcaggag gctgagatag gaggatcact tgaaccctgg gggacagagg ttgcagtgag 42600

gcaagattgc accactgcac tccagcctgg gtgacagatt gagaccctgt ctcaaaaaaa 42660

gaaaaaaaaa aaagaaacac aaaaactcca ggtggtcgca cagaatgaca ggactgaagt 42720

aacttagctc caatttctgt cttcataatc actgtcctac cattgtctgt gcttagaatc 42780

tacttgctta atgcaggaac atgtgttctc acagagatgg aaaatgcaaa tggcgccaga 42840

agcaagctgg aaattctgaa ccattaagaa tttactctct gccaggcacg gtggctcacg 42900

cctgtaatcc caggactttg ggaggctgag gcaggcagat catctgaggt caggagttca 42960

agaccagcct ggccaacatg gtgaaacttc atctctacaa aaatacaaaa attagccagg 43020

catgatggtg ggtgcctgta atcccagcta ctcgggaggc tgaggcagga gaatcgcttg 43080

cacctgagag gtggaggttg cagtgagccg agatctatct gcaccattgc acttcagcct 43140

gggagacaga gtaagactcc atctcaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaagaac ttactctcaa 43200

aataaatacg tgtggctgac tccacatatg gtagggccaa ctgtataact agaagttctc 43260

caaataactt ctgtggagaa aaaaaagttt attaaaggtt aactttttta aagtgctaac 43320

tagaacctta ctaacactga gatcgcacca attgtttata acttagacag ggccgggtgc 43380

agtggctcat gcctataatc ccaacacttt gggaggccga ggcaggtgga tcacttgatg 43440

tcaggagttc gagaccagcc taaccaacat gatgaaaccc catctctact aaaaatacaa 43500

aaattagcca ggcacggtgg tacacgcctg taatcccagc tactggggag ggtgaggcag 43560

gagaatctct tgaacccagg aggcggagat tgcagtgggc caagatcgca ccattgcact 43620

ctagccccag caacaagagt gaaactctgt ttcaaacaaa caaacaaaaa aaaaaacctc 43680

ttggaccagg aaaatatttt ttaagggagg agtattttat cactggcatt gtttaggatt 43740

gcaggcacat gatgctaatg aaaagcagac taactattag ttggttttat tactgttttt 43800

gaactctctc tctccctttt tttttttttt gagacagagt ctctctctct gtcacccagg 43860

ctggaatgca gtgactgcag tctcagctca ctacatcctc tgcctcctca gttcaagtga 43920

ttctcgtgcc tcagcctccc gagtagctgg gattacaggg caccacacca ggctaagttt 43980

ttgtattttt agtagaggca gggtttcacc atgttgccca ggctggtctc aaactcctgg 44040

cctcaagcga tctgcccatc ttgacctccc aaagtgttgg gattacaggc gtgagccacc 44100

gtgcctagcc ctgtttttga actctctaga gacagtccag ccccttatta cttgtcctga 44160

ggcagctgct cccttcacct ggccccccgc attgtgttcc ggacccttgt cctggtggtg 44220

ctaaagaata tctctgtcga tcctttgggg actggggaaa ctgaggccca gtgccacgcg 44280

atgccatttg ttcagggaag attaggtcat ctgctaggtc cccagtcact tgaccttctt 44340

cccagacagg aagaagctgc tctgggtctc tcagtgctcc acgtgtcttt gcacattgaa 44400

atgttttctg atttttttt tttttttttt gctgttacat ttacttttaa aaaataacaa 44460

gcaataaaat gttacatttg agaaggttga aatgagaatt gatttgagtt aaattctagc 44520

agatttttct tagaagaatg atatcatcat ctccagctac ctgcaattga tctactctga 44580

attaagaaag agacttccat ttgttgttta tattttgcac tcttgatgtg tttctttaaa 44640

ttatggtcat gggccaggtg taggagctca cacctgtaat cccagcacct tgggactctg 44700

aggagggagg atcactggag gccaggagtt caagacctcg tctgtacagt aaattttaaa 44760

aattagccag gcatggtagc attcacctgt agtcttagct acttgggagg ctgagatggg 44820

aggattgctt gagccagaac tttgaggcta cagtgagtta ttttcacgcc actgccctct 44880

agcctggctg acagagcaag acctgcctca aaaaaataag taaaaaataa attaaatttc 44940

aatcattagc agtcattagg atatttaaat acagtatgtt gaatcaaagt tacgcatgtg 45000

tgtatttttt tttccagaga gttgtttatc atgtgggttt taatttaact ttaaaaaaat 45060

gttggctgga cagttgccca aatggtatca tcagccattt ggttgagaac gtatgtcctg 45120

cgggctcctc tgtcactgga gttttgctag ctgacagcca ctggctagtt agagactgca 45180

gtcagcacag atgcaggcgt ggacttgcgc acgtaaccat gtcaatgcaa agccatcact 45240

tcttaaaaat tctgaaccct gctgtctgag atggtggtgc agcggataga actctgctct 45300

aagaggcagt agctaattcc atgtcttctt tgcccttgac tagctgagtg actttgcaca 45360

tggggcttgc ctctctgttg ccttgtctgc aaagtggaat catcttttcc ttgctagaca 45420

gaaggtggac cctggaccta tggccttttt gagtttcccc cccgcttctt agaaggacct 45480

ctgatcctac tgagtttaat acccacgggt taataattgg gaaaagcaaa ggaagcgctt 45540

ctgtttaggt aattatatgc atgtttttgt ctttttctgg ctggaaagat atccaagcca 45600

ctgggaaggt ccgtggctac ccagggtagc cctctctggg gagggctgct atatccaaga 45660

gcccctcatg agaatttgaa aatcgaccat ggtagggcct gctgactttt gacagctaat 45720

ggtgtgctga gaattgtccc tccaaagatg cctttccatt ccctcgggag agtctgggca 45780

gcccctactg ggggctggga tgctggctct tccctcagcc tccaccccaa ctgctctctt 45840

ccctcctccc ctccccagcc ccctaatttc tctcacaagg ctttgttctg cagcaacctt 45900

tcctaatgca gtcctggcct cttcgcagct tcattacata accttccgtg gactcctggt 45960

ccaaggatca ccccagaaag ccagtcagag gtaggcacgc agctggggtc catttactta 46020

ccttccccac cccctcggaa ctcagaggtg gtgcaggaat ttggactcca agaattaaca 46080

gctccaccac catcaccaga gccaaaactc aggatgcatg tgcttcatct gctgcttatt 46140

tccagctgag agccagtggt gccatggttc cttagggagc cggtcccctg atgccggctc 46200

ctggccccaa atctctctga tccgggctct tccagaatgt cttgtctcca ccatcgcctt 46260

tgaccaatgg tgtccctttg cctggtaatg tccccttttgc ctgatgatgg ccctgtcact 46320

cctctcttta gcacagagga ggctgtttca tcccttcaag cctgccctcc cttcaagtct 46380

tagctcaagt tcaccttctc cgcagagcct tctccaatct tcttgactac gtctcctctc 46440

agctccagca acctctgtct ctggcactga ttccttactt agctaagaga atcacagaca 46500

cttggggctc aggacaatct gctttctctc ttcttaccca tggccttgga ctgtgtgtac 46560

ctctttgtct ccactcccaa acccaacccc cagagggcag agagcatgtt gtctgtccct 46620

ttgctcagca tgaagccatg cgtgtggtag atcggcagag ttccataact tgtgttgacc 46680

gaggggtcac tttgctctga aattacccct gtgtccttca gtatttgcac agatagcttc 46740

ctggccagac cgaatatatc caagggcatg gcccacctct gctcctgttt ccaggtccct 46800

ggtgggggtt agttcatgcc ttcctcataa tctgcccact ggcctggtcc tcaaggtctt 46860

cccaactgct cagccagagt tgagaaaatg ggtcgctcca tcctgtttgt gtcgttctct 46920

ccttcctggc ccactctcct gcccacaggt atccaggggc tgcctgtagc attagaggac 46980

atacatgcac atgcgtgggc atgggacact cacgtagcct ccaagcacag catcaataat 47040

gcattctgtg ctttatagca tggaaagctg ctctaaactt tattacacag tggacatgtc 47100

tgaagcagct cccaaatcca cccctgagtg tgttggaatt ggcaagccta tcacttggga 47160

gtctagtttt tttgttcgtt aataatagat gcttcctgtg gccccagctt ggcaattttg 47220

atttaaagtg atcttaactg aagagactaa tggacgggtc tgaatttgtg ccttttaagc 47280

acaaagtatt gctcttaatt aactggattc tatcctttga gcaggcagag gccttccccc 47340

aagggcgtca ttaacgatcc acatctggac atcttccaaa gccttcttct gtttcaggcc 47400

aaccgcaggt gtgttcctga acacccagga ggctatgaga gccacatatg cctcccaaat 47460

acacacagtg tgcatgccca gggacataga gcagtgtgca aagtcccatt ccatctctct 47520

ccacctggga gaggatggct cttctgtctg attcatggct caaagtggta aaggagctcc 47580

ccactccccg tcccacgcct actcagagtc tgcaaatatg tatgcgatat gagagctcgt 47640

cagttagctg tcttcagtgt ggcgcacatt tgaggagtct gactcccctc cagcacaggc 47700

caatgtgcac tgctctccta tctttgtacc cccactgttg cactgtgcag aggttggagc 47760

catagaagta ccagagctgt gaaaggagag gccccctctc acctctgccc tggtctccat 47820

ccccactttc tctaggaagc tagtaggtgc tgacagggga gagaagggag gggaggggtc 47880

cagaaacagt ggctcatgcc tgcaatccta gcactttggg aggctgaggc aggaggatca 47940

tttgaggtca ggagtttgag accagcctgg gcaatgtagc aagaccctat ctctacaaaa 48000

agaaaaaatg taattagctg ggtgtggtgg tgggcacctg tagtcctagc tacttgggag 48060

gatgaggtgg gaggattgct tgagcccaag agtttgaggt tacagtaagc tgtgattgca 48120

ccactgcact ccagcctggg caacagagct gagaccctat ctcaaaaaaa gaaaaaaaaa 48180

aagaaaggag agagagagaa agaaaagaaa agaaaaaaaa aaaagaaggg aagggaaagc 48240

ccagaagagt gtggggagag gaggcggccg tcattctggg gccctcagtg tgcacaacca 48300

gataacacat gctctgtggg cttttgtacc attttgcttg agcataaaga aaggaaggct 48360

gcccctaaat agaaagcact ctggaggcaa acaaatctga ctccaatcct ggccctgcca 48420

ctttcccagc tgaggactta gacaagcacc ctagcctctt ggacattctc agagccatct 48480

gctgcaagtg ggtgctgcca tacccacctt actgggcagg cttgggggac caagggtggt 48540

aaatggctca gtctttcatg atgcggccac acagcaggtg cgccatccag gtccatttct 48600

ttccttcctt tcccccaaat caagttgtca ttaaagtact agtccacatt aatgaaatca 48660

actgtattaa ttttctattt gctgctataa taaatcatca gaaatttagt ggcttaaacc 48720

aacacaaatg tattacctta cagttctgga ggccagaagc cctccatagg tgtcactggg 48780

ctgaaatcaa ggttttggca aggttgcggt cctttctgga gggtccaggg gagaatccat 48840

tttcttcctt tttccagctt ctaaaggttt catgcattcc ttggctcatg atcttctata 48900

gctatagtca gaaaaatttt ccatcaatca tcttcaaagc cagcaatggc aggatgagtc 48960

ctcacatcac cttgctctga caccagttct ctgcctccct cttccacatg tcaggaccct 49020

catgattact ttgggctcac tctgataatc tgggatgatc tctctatttt agagtcagct 49080

gactgggaac cttaattcca tctacaaccc caattcctct ttgccatgta cagtgacata 49140

ttcacaggtt ctggggatta ggacgagcct gtctctgaaa ggctacttta catgaaaatt 49200

catttttta attaagattt ttttttcctc ttgagacaag gtctcactct atggttcagg 49260

ctggagtgca gtggtatgat cacagctcac tgcagcctcg acgtctctgg gctcaggtga 49320

tcctcccacc tcagcttccc tagtagctgg aactacaggg gtgagccccc atgcccagct 49380

aatttttttt tttttttttt tttgagacag agtctcactc agtcacccag gctggtgtgc 49440

agtggtgcaa tctcagctca cagcaacctc cgcctcctgg gttcaagtga ttcttgtgcc 49500

tcagcctccc aaggagctgg gactacaggt gtgcaccacc acgcccgact aatttttgta 49560

tttttagtaa agatggggtt tcaccatgtt ggccaggctg gtctcaaact cctgatctca 49620

agtgatccac caacctcagc ctctcaaagt gctgggatta caggtgtaag ccaacatgcc 49680

cggccccagc taatttttaa atatttttt tgtagagatg gggttttacc attttgtcta 49740

ggctggtctt gaactcctgg gctcaagcaa acctcccacc ttggtctccc aaagtgctgg 49800

gattacagca tgagccactg cactcggcct taagagaaga tttaataatt aatactttac 49860

aacaagatct ggaagaggtg ggatgagtaa ctaaatgagg atacaagtaa cccgggtcat 49920

atttgctaat acccttggtc acattgaact tgatatctta tcagattttc ctaatcagct 49980

cctttagcag cagtgttgca gcatcttatc tcattttgtt ttttgttttt ttgcctagca 50040

catgcctgta aatcactgga ttgaggtgtt tagatgtttg ttgtcctttg gatgcttctt 50100

ataaatccat atttcatggc tccctggaaa gtgctatgca aatgataagc tgcaaggatg 50160

gaaaggaaat tgcagtgctc ctgaattgta aatgggcttt tacgaggagg tttctaatta 50220

ctcgctcttt ctcttgaact gaggagttga agtgtaggtg gcagatccat aacagataat 50280

catgtgtgtg atgtgacttc agcctgagcg tcgaggacca agtcacagag caggaacagc 50340

cactctccag tgtccttggg gctacgtctg aggagaacct gggatttcat atatgacctg 50400

cactggctgg ggggctctct tgacgtaacg tgttccctct gagcatgtta cagattctga 50460

cattcttatg ttccttctgt ggagagacat gtacttagtg acctaactca ctttagcata 50520

tttttgctca tcgtttgtgt agcttaaagg aatcagataa ttacccccctc cccactactt 50580

tcggaagcac aaatgcaatg ccctagaatt gtactgggga ctcaaaaaga aaagagagta 50640

gtaaaatcta ttaaagggga caaagacagc ctatatacta caagctttct atttttatgg 50700

cagagaatgc cattttctaa gtaaacagag aactgcattt gacctgcaat atcaaatgca 50760

tggatttgat gctttggaaa gcaactgttt tctgcgttaa tctgggtgtc ttccgtgaaa 50820

tgtcctcctg cctttggctt aaacactagc tttgtctaca gccattccat cctgaacctg 50880

cccaatcttg tctgaatcct ggtttcacca ctgacaagct gtgtgtcctt gggcaagtta 50940

cttcacctgt ctgtgcttca gagtcctcat ctgtgagttg gggaatctgg acagaatcta 51000

ccccataggg cgtagtgagg atgtgttgaa ttatcccaag tggctacaca gagtaagcac 51060

tcaaatgatg tcatcgttgt catgattgct gttaccagag cctagagttc attctgatac 51120

tcgagtctgt ggcccatcca gcccaggtaa ggaatagttg gaggagttgg gcatgttcag 51180

cttgaagagg agacgacagg ggatatggga tagttgaatc tgtgaagggc cccctgggat 51240

gaagaactgg catgttctgt gtggctccag ggcactgagc aggacccatt tgccaaagtc 51300

tcagggacac agtttctagc tatagacaga aaaattttct gtcactcaga ggatgaaaat 51360

agaatgagcc cccttaagag gtaatgagct ccctgtcatt ggaaggattc cagaagagct 51420

aggtaaccac tttaggtgct atcaaggggc ttttttcttt aaagtccttt ccaaaagctt 51480

ctgagattgc ataaacaata ggaagccatc ttggtgcttt aacacaaact ctccccagtg 51540

atgagggttg agccaaagcc agattggcaa gcagagagga gacttgtgta caaggagttc 51600

ctcgagtcaa ttgctttttc cttgttctag ccagccagag ggctcctgtt ggaaaacagg 51660

agaccggaga ggctgaggcc tgaccaaacc agcttctgca ggccagctgg gaggccacaa 51720

ctcctaccta cgggaaaact gaagggcatc tctattttta gattagcaaa agaaaataaa 51780

tttaagtttg agtctccttt gcaactttta aaagacatct ttattgagat gatcattcac 51840

attctataaa attcccccac tttgagttac aattcagtgg ttttagtctt ccttgatgat 51900

tttgatggtc ttttcttaag gctcttggaa gacccagaag cctctcagac acaggtgggt 51960

gtggagggcg tagcacagag gcagacttct catttcctgg gtctcccctt taatgactct 52020

cagagacccc tccttccccc tgcccctggc ttctacccca ggggtgtaga gttttgccat 52080

tttccaagca gaacttcatt tcctcttctg tgtctacact ctttgtgctt ctttcttgcc 52140

agctttttct cctttgcccg cccttccttc cttccttccc tccctccctc cttccctcct 52200

tccctctttc cctccttccc cccttccacc cttccccccct tccccccttc cctccttcct 52260

tccttccctc cttccttcct tccttcctgc cttccttcct tcctgccttc cttccttcct 52320

gccttccttc cttccttcct tccttccttc cttccttcct ggtatgtgac taatttctgt 52380

ttcaggacat aaatgttgtc caggctgttc tttggtcttt ctgttggata atggacattt 52440

ggcattgaga gaggctgctt tttctgaaat catgttcttg gggcccagaa cctaggtgtg 52500

tgcttctgac tttgttttct tcctgatcca aattctgata tgtccattta aattgatcta 52560

gacccacagg gcactgtggg acagatcctc agtggaacat gactctgtaa cgagagcatt 52620

ttgttttgtc aaaatgagaa catattattg cctttcatct gattgtaaac ataatacatg 52680

tttataaaac agtataatga gacaaaaatg tagacactaa taagggaaaa tctccctaat 52740

tgtatttctc ttcacagaga aagcccctgt tgggcatata tactctagtt tgtttatttg 52800

tttgactaca catatatgta ttcttttctt atgtataaaa attctgaaca tgcacatttc 52860

tgcaactact gttttcactt gatgatgcat ggacctctct agagtgtacg tttcttcttc 52920

cttacaaagc agttggcttc gcccagggta caccaggaca cggttttggc tctgtcccca 52980

gggtgtcacg ggaccagggg atgatctcac agggtctgcc atctgccctg cctggccgga 53040

ggctgcatcg agagggccaa ggggcaccac gtgtcgtggg tactgtcaaa caagagcctt 53100

cagagccttc cacagtcttt cttttgcttc ccagcattgc ttccccgctg gtggactctg 53160

aatctagaac tagctccagg cgcctctcca aattcagacg ggagctgggg cactattata 53220

atgcaaatct aggcaaagcc ctcccaatac caggatccag aatggggtgg ggccctttgc 53280

cctgaaaagc tgtttagttt gaaaatacaa acaggagaca gaaaagtttg gctaaattaa 53340

tggataaagt tttaacgatg gtaaccatag tagggttcat cgacagccag cgatggttct 53400

gaacacttga catgtattaa ctcacctaat ccccacattt tacagacaat gcaaaggagg 53460

ctctgggagg ttgagtgact tgccccaaag tcgcacagct cctaagtgaa ggattcggag 53520

tggactccag gcagcctggt ctgactccct gcactgcgct gtgcttatct ctggccccaa 53580

tgccgccatg cagaagtgtc tgggggcact ttgtctctgt cagacagaat tcggagatgt 53640

gtatgcttgc cctggtatgg cacttctctt tttttgagac agaatctcac tctgtcaccc 53700

tggctggagt gcagtggcat gatctcagct cactgcaacc tccgcctccc aggttcaagc 53760

aattcttgtg cctcagcctc ccaagtagct gggattatag atgtgcacca tcgtgcctag 53820

ctaaattttt gtacttttag taaagatgtt gttttgctgt gttggccaag ctgatctcga 53880

acttttggcc tcaagtgatc tgcctacctc agcctcccaa agtgctggga ttacaggcat 53940

gagccaccat gcctggcagt gtggcacttc ttacgtgtgt tcagcggaca ctgtttatct 54000

tctgtccctc caagacggtg ctgagctcag gtcgttcatt actggcagac aactgctgat 54060

ttccaacaga attgccatcc tcttctcccc tgcgactttc agagtgtgac ctcagactca 54120

aaaattagaa gtgaaaacat cttaaaaact atcacctttt cttcctaatc ctcctctccc 54180

ctccctgtct tccttgttgt ccccatctaa tgaactatca tggcaaaaag agcccatttc 54240

tggtcatttt ctgtggcctt tcaaactccc acctacccca ctgctcctgg gtgcattacc 54300

cgaaagctga gacttcagtg cagaaagtgc caggccctct gtccccccag atcgccttcc 54360

ttgtcttccc tgtgcttgcc tgtcacattg tgtgggttcc agcgctggaa ggaatgagga 54420

acagattctc tggttctcct tttgaagttt accttcgctc caccacttct gagaccttcc 54480

cggaagttgc cccttgtttc tctcctctcc agggctgccc cagagctgcc tctcacctct 54540

tcctgctgtc accccaccac catcagggca gaagttggga caaagcctct cctactggct 54600

cctgcttttc tcccttaggt ccagcctcct cttctccatc ttcaggagtc tccttctcca 54660

ctcacacgtc atgacttcag cacctcgcat cagtccagaa tatgactgct tgttcaagtg 54720

ccacctttct catgcatttt tttctagtga caatcacagc caccctgtgg ggcaggagtg 54780

tcatcatccc catgtttcaa atgaagaatt gcagttcaga gagggcaagt gactggccca 54840

gcctcaacag ctagccagtg gaccccacca gggcttctga ctccagtccg ggttcccttt 54900

ccacccaaat ccatggaggg agctgagccg agaacaggtg tccttcagga agacgtgaag 54960

ccaaagcctc cacctccaaa ctcaggggcc cagggagtcc aggcacccat ccactcacaa 55020

ggctggatat ggtgcattcc aggagagggg ttgggggcga gtggcctctc tgtgtacccg 55080

tggggataga tgcgcaagtg gcatcgccac atcgtgagtc ctggcttcat gggtgagctc 55140

caggtccaac gagaagccaa gcagggggcc cttcaagctc agctttgggc ccgggtcggg 55200

gtacagggta gagcgggcct ccccagcccc tgccatgagg ccaaggcagt gcatcgttcg 55260

cagcgtacat tcagaaacca aagcctagga gctggttatc attccggttt acagctgatg 55320

gaagagcagg tgcttccgag aacccacagt gctctttggc cagtgaccca agggtgcctc 55380

tgagaggcct cgcagcaccc ggaggtgctg ctgaggcaac gccctgactg taagaaggac 55440

cattcatcct cagagagtgg ccgtgatgct gctgcgacag tcccaccatc cctcccgact 55500

ctcactccca acagacttcc cactgtaaag ctgaactctc cagcaaatca cctctcgcca 55560

gactctctcc tcactctctc tgggtccact agaggttcct cagcctctct ttgccttggt 55620

tttcccagct gtaaaatgga gcaaagaggg cctatgtacc cacaaaggtg tggttggagc 55680

gactcctcct acattagggc ctcgagtggg gcttcatgat tggttggtgg aggtctccaa 55740

acccacccag tgccaccgaa ggctgagact gcagatgcaa tgccacaggt gtccttcctc 55800

agcctgggca gctgaacatc atgtgtaaaa cggggataat aagataataa cagccccttg 55860

cacctatgtg gctgtgagga ttaaacaaga taaatgtgta acagtgcctg gctatagaaa 55920

tatttactct tgttattaag ggaagaatat gtgtggctaa aaagggatcg aagatgtaaa 55980

agccaatccc tccccctcta gcatatttaa gggtaatgtt gagttggttt gtggaccatt 56040

tgctgcctgt tagagctgga aggtagggac cccctctcaa cagcgatgct acaaattata 56100

cccattggag gtcaaccaaa agacaaagct tattggctgg acatggtggc tcacacctgt 56160

aatcctagca ctttgggagg ccaaggcagg cggatcactt gagatcagga gttcgagacc 56220

agcctggcca acatggtgaa accccatccc tactaaaaat acaaaaatta gctgggcgtg 56280

gtggtgcaca cctgtaatcc cagctactca ggaggctgag gcaggagaat cactagaacc 56340

caggaggtga aggttgcagt gagccgagat cgcaccactg tactcaaacc gaggcaacag 56400

agggagacgc aatctcaaaa aaaagaaaaa aagacaaagc ttgttaatac cagcatattg 56460

ttaagggaat aaagtaggct gcagaacaac tggtgtaata tggtgccatg tagggaaaat 56520

tacatgtgtg cataggagag gggtctgcaa ggttgtgccc taagatgtta gagtggttcc 56580

tttgcttttc tcttttataa ttttgtattt gacttttaaa taaggaccat aaatcacttt 56640

tataaaatac attctctcca gcccctacta ctcctttaaa gaataagagt ggtttgccca 56700

agaaagacag tttttttgc tctggttttc ttgattctga catcagagga aactccttct 56760

catccacttg gggctctggg ttcaggggat tcatttcagg cagattaaag tggtgaccag 56820

gggcattcgt ggacacaggg agggacagga gcaccatcag tttgtctcac acaaccactg 56880

tcatcctcac tgaaggctgt tgcctgatca aaaacagtat tgggccaggc acggtggctc 56940

acacctgtaa taccaccact ttgggaggct gaggtgagtg gatcacttga ggtcaggagt 57000

tcgagatcaa cctggccaac atggtgaaac cttgtctcta ctaaaagttc aaaaattagc 57060

caggcgtggt gggtgcctgt agtcccagct acttgggagg ctgaggcagg agaattgctt 57120

gaacccgaga ggtagaggtt gcagtgagcc gagatggcac caccacactc cagcctgggc 57180

gaccgagggg gactctgtct taaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaatatat atatatatat 57240

atgtcaaaaa tggggtagtt tttagatcta tagtagttct aaaaacaaag gccatccaag 57300

catgacagat ttacaagcac tattggctat tccagtagtt acaatggagg agagaagctt 57360

ttagttaaaa caaacaaaca acacaacaaa cccagaaacc ttaggtcaaa accaaaattg 57420

tcctctcaga cacaatctgg gaattttctc atgacagtgg gcattagcca actgacatca 57480

gcagcaacca tccgtgtgca cacagtggca ccacctcctc ccaaaaagca gccttcatct 57540

atgccctcat acaatcgttg attattctct ttggattgag gcccggaatt atttaagttt 57600

cttcttgcca gcatgagtct ttcctttctg tatgctcctt atcttctctc tttaatttgg 57660

cagttctgct tgaaatctgg gtctttcatt agtagtagtt caatttggtt ccagaacatt 57720

ctgtggtgtg atgcaatgtg accagagctc acacttcaga gctcttcaag ggccagtctt 57780

actgagcacc tcccagtggc tgcctgtgtg ctgggcgcca cttgtggtgg gcaggagaga 57840

ggaggggaca caaaaggaga cacagctcct tcttagaagc tcaaagttgg ggaccagctg 57900

ccacagaaga gtatgtttag catctgagac accaagatcc agcgtcacaa gggtgtttat 57960

taagcctcct catctctttc tttttctttt tttttttttt tttcctcagg cagtcttact 58020

ctgtcaccca ggctggagtg cagtggcatg atctcggctc actgcatgca accaccacct 58080

cccgggttta agcaattctc ctgcctcagc ctccccagta gctgggatta caggtgccca 58140

ccaccacacc cagctaattt ttgtgttttt agtagagaca gggtttcacc atgttggtca 58200

ggctggtctc gaactcctga cctcagatga ttcacccacc tcggcctccc agtgtgctgg 58260

gattacaggt gtgagccacc gcgcctggcc ttgctgttga ttcatctata gtatgtttga 58320

cttgatgacc tccagttacc ttagacagag gttctcatct aagctccaac tttccatttc 58380

ctttgtcctc gtctttcccc ttaacccctc cacatttctc tcaaaatcac cccacttcta 58440

aaaaatactg tttatttttc ttttaaattt caaattatct atactcattg aaataaatca 58500

aaatagcatg gaataagcga aaaaaatgga tcccaccctt ccccactccc attccctagg 58560

gctaaccata gttaaccatt taatgactag gtttttttgt tgttgttatt ttttatttat 58620

ttattttgag acagagtctt actctgtcac ccaggctgga gtgcagtggt gtgatctcgg 58680

ctcactgcaa cctctgcctc ccaggttcaa gcattctcct gcctctgcct cctgagtagc 58740

tgggattaca ggtgcctgcc accacacctg gctaattttt gtacttttgg tagagacagg 58800

gtttctcaat gttagccagg ctggtctcga actcctggcc tcaagtgatc tgcccacctt 58860

ggccttccaa aatactggga ttaaggtatg agccaccgca cccagccctc ctgggctctt 58920

ttcctttagt tgcactcgct ccccgctcct ggagtagagg gatttccgag agactgtggg 58980

ctccagcctt cacctaggcc caggactagg atgcctgccc taacatttat ctttatacct 59040

taaagcaaaa cagctggacc ataagcattc aagaacaaac tgtgaataag gagaaagttc 59100

tcccaggaaa caagagcttt agttatgttg ggccagccct tatattcctt agctgttacc 59160

agtcactgct tgatttaatc tcggctatca cttggcctga caggtctgct gctggtgcca 59220

ggatgtctgg gttttgaagc ctggctccat tacatacttc ctgtgtgacc ttgggcaact 59280

tactcaacct gtctgttcct cagtttcccc agctgtatta tgtcagcata atagtttgtt 59340

gtgtgaatta aatgaggtaa taactggaaa tgcttcaaac atggttccta tcatgagaaa 59400

tcctgctttc cgcctaaatg tgctggaaaa ttcctggtgg tgcagaacag gagaccagag 59460

caaaggaaag acagggtgca gaagccaaaa attaccttgg agaacaaagc gcatgttaag 59520

gttatttttg gattctaggt ttatctctgc ttggtcttca gttacctaca agagatccat 59580

ttaggggatt tttgtttgtt tttaacgata gctttattga gatataattc atatgccata 59640

aaagtcactc ttttaaaatg tttccggtat attcacaagg ctgtgcagcc ttccctgtcc 59700

ttgattccag tctgagtttt taactgaagg gataaggagg accacgcttt ccccagacca 59760

gaaccgcggg ccagggggcg attccgctga gtcaccgcgg gcgcctggtg cgcggcggcg 59820

gagcccggga ccttccttgg ctgcccccta gcgagggccg cagcgcagcc tgagacaccc 59880

gccggggccg ctccacggcc gtcggattta gactggaagc tcggtccagg tccccagctt 59940

gatgcgcccg cggtgtagga gaccagcccg actcgagctt cccctgagcc cctggactct 60000

tgactccagc agggcctggg taatgaacgt cagctcccct ttcccaaagg ggttgctctg 60060

ttgggaaggc acccgtttga tacagtagca tagagatggg ttttagcatc aaaatatcag 60120

aattcaagcc ttgctctctg cttactagct gtgtgaccct aaaaaggttt ctgaacgtct 60180

ctgagcttca gtttcctcat cattccttct cacggggtgg ttgtgagcat tacagagatc 60240

ctctctgtga agcccctgtg agtggctcat cctgagggct gaaataaaca tgttattaat 60300

aatccaaaac tggcaaggga tgttgactgg tccccctccc ttgcccaagg agctttctag 60360

aacctgagtt atcattacca aactgtactg ccttgagtaa gaaagttaga aggaatggga 60420

aggatggtgg caggtggagg aaggcggatt ggtcatcacc tccttgcagc aagaaacagc 60480

cccagatcgt gggaaaccta cagacctgct agacagacta ggagcaaaag ctggggcttt 60540

aagaatcccc agggaggttc tcctgagaga gtagccagtt ggattttgta agcagagatt 60600

tgtttgggga ggaggtgaca acgtagggag cagaggggca aagctgtcgg gaatcctgcc 60660

ttgagggcag ggatgtgtgt tgggggggagt tgggtcactg gggctcggtg gccttgggca 60720

agtttctacc tctcaggtcc tttacccacc tagggtcgcc atcctgccca cctcacaggt 60780

tacagtgagc ctggatgcac tgtcatgggc aggtgcccag gaaaatggca gacatgttcc 60840

aaacagcacg cagcattccc cagtgatgcc cagggtcacc ttggaggtgg gcgagatgcc 60900

tggggtttct cgtccacccc acaacacctc aggggacagc caaagctgtc ccttcaggta 60960

agctgcacag aagatgtgaa ctctgctgca aagactctat tctttgggag caaaagggac 61020

ccagggtctc acctgcacat ccctgtccct gagggcctag gggttcttgg aggccccagc 61080

cttggcaaaa tgaggaagaa ggtgaaggtt gtctgggccc ctgccaggct ccttcctcgg 61140

ccacgcactc cccttcctgc acacacaccc ttctccctcc accccatctc cattgttgtc 61200

agaaaagtca caataaaaag gtccatattg tctagttccc atacttttaa tttttaaaat 61260

tttatttatt tatttattta tgtatttttt gagacagagt cttaacccag gctggagttc 61320

agtggcatga tctaggctca ctgcaacctc tccctcctgg gttcaagtga ttctcatgcc 61380

tcagcctccc gagtagctga gattacagat atgtgccact atgcccagct aatttttgta 61440

tttttagtag agacggggtt tcaccatgtt ggccaggctg gtctcgaact cctggcctca 61500

agtgatctgc ctgcctgagc ctccggaagt gctgggattt caggtgtgag ccaccgcact 61560

cggctccaca cttttcactt attaaaagac tgtggtgtcc atcaatggat gaatgaataa 61620

accaatgtgg actatccctc ccattaccca aggaatgaag cacggagccg tgccaagatc 61680

tggattcaca gtgaaagaag ccagtcacca aaagccacgt gctgtgtgac ttcccttata 61740

cgaaatatcc agaagagata catccatggt gacagaaagt agatgagcag ctggggactg 61800

gcgaagggga gaagggggag cagctgtcta tgaggtccag cctttcttct gggtttggtg 61860

agaatgtttt ggaactagat agaggtgata gttgtacaac attgtgaatg tactaaatgc 61920

cactgaatca ttcattttaa atcgttcttt acgttgcatg aattttaagt caatcaaaaa 61980

cagttgtttg aaaagagaaa agcctatggg tagcggcagc agtgattgga tttatgattc 62040

gattccatgg ctcatccctc ccctgcctca ccccctcgcc ctccgacgtc ttcttctttt 62100

actctgaact gttatctttg ttctcatctc tctctctctc tctcaaccct gcagacactt 62160

ttccctttct ttgtctgccc ccaccctcca gatttccgtg tctccagtgt ctccctacga 62220

ggcatgaatt gagactggga gggtgtgatt ctgaagaagg caccaacagt gactcagcta 62280

gccccttccc ccaccccgcc ccccgggcct caatttagct aaaaaaccac agggacggac 62340

tcaggaggca ataccttttcc aagggtccct aaaaaatgtc ccattttagt gtccaggttt 62400

cactcaactt tagtgcctcc cctaaaatgt gttccttacc tcccacccca ctgcatctaa 62460

gtcactgcct gagaaaacag gattgaggaa aggagaaagg aagagagaga gagaggagga 62520

gagagagaga gagggaggaa ggctgatgga tttagaaaag aagaaaacaa gtggtctgag 62580

gaaaacagcc ttggtgtgtt tattttcctg tctgtgtatc gcttctcggc cttttggcta 62640

agatcaagtg tattttcctg tctgtgtgtc tcgcttagat tacagggatc tgtgggtgat 62700

gacacgtctg gtccaggctg cgtagtcacc tcaagggcat gcttattgat gtgtttttca 62760

attcactatc tttgcatggg agtcccaggc caagaggcac agctgcgcca tttgtctgtt 62820

ggtttagata tcctttatcc agttcttcca gagaaatcat cctgcccttc tggaggaggt 62880

gggcagcagg ggtcagagat gggagggaaa ggaaggagcc aggtccttgg ctaggatgcc 62940

agggtcccct gcctctcacc tggcctgggc tggaggcctc ctgctgtcct gtcactgatc 63000

actaccccgc cccagcctcc tgagttagaa gacacaggct aaagtagagt atttcttcat 63060

tgaaaaaccc atacaaaata aaggttcata aaaaataaaa atttagactg ggtgctgtgg 63120

ctcacacctg tgatcccagc actttgggag gccaaggcag gtggatcgct tgagccctgg 63180

ggttcatgac cagcctgggc aacatagtga aaccccatct ctacaaaaaa tacaaaaaat 63240

tagccaggca tggtggtgca tacctgtggt cccagcttct cagcctatgg acccacatag 63300

aatacaatgt cagcataaga agggagccct ggggtcacca aatggtttgg gcggcaaaga 63360

acctgaaggt tgagagaagt ggcttggtta cccagctgtt ggatgtgaga cctggccact 63420

gcttcttcca taccctagac ctgcaccctg acatctcaag taaaaagttg ggggatgttt 63480

tatggtccag gatgaaggaa gggcagtgag gggcagcgga gcatcacttt gcatttctgt 63540

ctgcctctta ctggctgtgt gacctggggc aggtaacttc ccagactcct gggaatcata 63600

acacctatga tgatgatgat gatgatgatg atgatgatga tgacacctac ctcaaggatt 63660

gccctgaagg gtcacagaga tgcctgcaag gcacctgcat ggagcaagcg ccccttctct 63720

ggcaggtgct gggtgagcac tacctgctgc caggccctgg ggctatggca ctgcgtgacc 63780

ctgcaagtcc tacctggcga agctgtcgtt cttgtgctca gtcagtgttg gttgtaagac 63840

tgagaagagt cacttcattt tgctctccag ggacatcttt ctgggtccta ttttctgcct 63900

atgtcaagta gcgcctcaag gatgctcctg aaaatgggct tgtctttctt aacatggcag 63960

gtaggtccca aagcattagc atggggcagc tgacctagcc cagccaatgc agtgcagtga 64020

ctcttgcaac cgagtctaat cagaaggtcc atgaacctac gagcatttcc tgtcccagga 64080

tcagggtgga ggctgagcct ccctgcttag agattcttcc catgcattcc actttttcc 64140

ccaaaagaaa atattgaccc ttgagaggca cacagtttat ttattttgca tagtaaatag 64200

tagcctgtat tttaaggatg agttgatttc tgcatcagcc cctgtaggtc atcagccttc 64260

tattggtgca tctgactctc tctagccctg cagggatggt ggagggggag gggaaggagg 64320

gatctttatt ggaaaccagg acagtgagac tcattgccct gtcatctgct ctgtggtgct 64380

gaatgaggca gcccaacaga gaaataccct gagcgagcat ccccagcctc caaaacagtg 64440

gcgcattgcc ctgagtcctg ggaatgacct ttgattctcc tgctcctgac ttggaaccca 64500

tggaaacctc tagaagcagc tgaggaaaac ccaacatgaa aagcagaact ccacactgag 64560

aatataggag gtgatcggaa catacaatga ttcttgctaa gaccgattca cagtttttct 64620

tttttttcga tcgaagaaat actggagaag cctaaagaag gagtctaaaa actctggcac 64680

gtgggccaaa actgtccttg agctaagaat gattttcaca tttttaagtg gttgaaaaat 64740

gaaataaaat aagatgatgt tttgtgacac atgaaagcta tgggaaattc aaattctaat 64800

atctataaat agtgttttat cagaacacag tcatgctcat ttatttatgc tcgatggctg 64860

ctttcccgct acaattacgt tgagcagtta caacagagac cacgtggccc acaaagcctt 64920

acaatattta ctatctggcc ctttccagaa aaaaatgtgc cgactcttga ccttaacctc 64980

agcaatttgg gaggccgagg caggcggatc gcttgagctc tggagttcat gaccagcctg 65040

ggcaacatag taagactcca tctctacaaa aaatacaaaa cattagccag gcatggtggt 65100

gcacacctgt ggtcctagcc actcgggaga ctgaggtggg aggatcgcct gagcccagga 65160

agtcgaggct gcagtgagct gtgatggcac cactgcacct cagcctgggc gacagagcaa 65220

gaccttgtct ccaaataaat aaataatgca aagtaaaata aataaaacca tataaaaagg 65280

aatcaattta aaattataat gaaagctggc cgggcatggt ggctcacgcc tgtaatccca 65340

gcactttggg aggctgaggt gggtggatca cgaggccagg agatcgagac catcttggct 65400

aacacggtga aaccccgtct ctactaaaaa tacaaaaaaa aaattagccg ggcacagtgg 65460

cgggcgcctg tagtcccagc tactcgggag gctgaggcag gagaatgtct tgaacccggg 65520

aggtggagct tgcagtgagc cgagatcgtg ccacttgcag tccagcctgg gcgaaagagc 65580

gagactccgt ctcaaaaaca aaaacaaaaa caaaaacaaa aaaaaattat aatgaaagcc 65640

aaggggcata gtagaacaaa ttttctagag ctcattaagt caaatgagtc accagttagt 65700

aaaacgcagt cacggggaag agagggcagg attctttgaa gcagcggctc tcctaaaaac 65760

aacccaccct tgtccagctg ccttccctcc tgagggtgtt ccctttgact gtgtgacccc 65820

catcccctat ttcccaaccg tccaagccca cctctagcat aatacgagct tttaatccct 65880

ctccctgacc ccaacccgat tttgaagccc agtctagtat tttctcaaat acacttcttg 65940

gctccattcc ttcctttcca tcacctctgc cttttcactg catgcttgga ccactgcagt 66000

cagctcccta tgaacagttg ctctctaccc atccaatcgg ccccgcctgc tgctgccaaa 66060

ttcaccgagg gcacctctgt ggtgctgcct gtggacaaag tccaagccag ccacctcacc 66120

cacctacagg tgagtgggga gcagccagcg tgtccagtgg tttaccccat cgccacagac 66180

ttggtgatgt gtcgatgtgc agagaagggg tgttggcagc cacaacacaa gcaaccccgc 66240

cccatgtgag atctaagatg ggcgtgctgg gagccacctc tgagaatcca acagaaggca 66300

gaggggagaa cggctcacac ggcacaaaca ctccttcctt tttttttttt ctttttcctt 66360

tttgaaagga gtctcactct attgcccagg caggagtgca gtggtgcaat ctcagctcac 66420

tgcaacctcc gcctcctagg ttcaagcgat tctccagcct cagcttccca agtagctggg 66480

attacaggta cactccacca tgcccggcta atttttgtgt ttttagtaga gacggggttt 66540

ccctatgttg gccaggctgg tcttgagctc ctgacctcag gtgatctgcc tgccttggcc 66600

tcccaaagtg ctgggattac aggtgtgagc catggggcct agcctccttc catttaaatg 66660

tatgcctaat ttgcccattg agaacggctg agacgcattt taagtggcca gggtctactt 66720

agagttagtg ctcatgacca ggcccaggtc aagcctggct ggccagatgg tgcctttgac 66780

ctgctctgtc tctgtgcaaa ggaatgagct gaaggatggg ggtgcagtgt gtgggcagtg 66840

ggctggggct ggcaggactc agtgactaag ggaagagaac tttcctcact accagcctgt 66900

cttttcaggg caccgcgggg ggctttggga cttggtgatg aacacagcac agagagctgt 66960

ccagcatgcg ggtccctggc ttctcacact tcccaggctc cttcagaggc tctctccaaa 67020

gggagctgct ctctctagaa cccatgaatt tggaatatag gcaaccactg cattggggac 67080

cactgacctc aaacatagag accagagcaa atggggctca tcacgtgaaa ctcatctgga 67140

actctagcag gttcttttat atatatatat atatatatat atttttatt attatacttt 67200

aagttctagg gtacatgtgc acaacatgca ggtttgttac atatgtatac atgtgccatg 67260

ttggtgtgct gcacccatta attcatcatt tacattaggt atatctccta atgctatccc 67320

tccccactcc ccccacccca caacaggccc cagtgtgtga tgttcccctt cctgtgtcca 67380

agtgttctca ttgttcaatt cccacctacg agtgagaaca tgctgtgttt ggtttttttg 67440

tccttgcgat agtttgctga gaatgatggt ttccagcttc atccatgtcc ctacaaagga 67500

catgaactca tcatttttta tggctgcata gtattccatg gtgtatatgt gccacatttt 67560

cttaatccag tctatcattg ttggacattt gggttggttc caagtctttg ctattgtgaa 67620

tagtgccgca ataaacatac gtgtgcatgt gtctttataa cagcatgatt tatattcctt 67680

tggttatata cccagtaatg agatggctgg gtcaaatggt atttctagtt ctagatccct 67740

gaggaatcgc cacactgtct tccacaatgg ttgaactagt ttacagtcct accaacagtg 67800

taaaagtgtt cctatttctc cacatcctct ccagcagctg ttgtttcctg actttttaat 67860

gatcgccatt ctaactggtg tgagatgtta tctcatggtg gttttgattt gcatttctct 67920

gatggccagt gatgatgagc atttttcac atgtctgttg gcgaactcta gcagcttctt 67980

ttcacaagtt catggagaga ggtttcccac tgagggaatc acatctgtct gatcaaaaga 68040

ggcttgggaa atggctctcc tgttcattcc ctgaaaacct ctgatggaac cactgccact 68100

gtggcagccc cagcactggc accccagcca tgattggtgc cccagccaca tctctgctgt 68160

gagccccaga gccctggtta attaatcatc cacgtgttga tggggagagg cccattcaca 68220

aaagcgacat aaagcccagg gagacgtggc cgtggcaaga agggtgtggg actacattcc 68280

gcccccaact gagagattca gaaaccagaa aaaaatggaa aaacatactg tgctcttggg 68340

tgggaaaact aaatatcatg aagggagcaa tttttatagt tttggcctat aatacaattc 68400

cagccgaaat cccagtggaa ctttgagaat ttgcaggaaa aaaaaaaatg tctaaagtac 68460

atctggaaga caaacttaca agaaggtcaa ataattttga aaaagaaaat gatatctaag 68520

cccacctaga gaataagact tgagatccaa agctaaatca ggaggctcta gcaaaattga 68580

cagataagca ggacagagtg catggtgcat tcacctgggg aagagggcag attggtctac 68640

aaataggcct gggtccactg actttagctg ttatatttgg ggagaaactt ttcaacctca 68700

ctccatctta aacctaaaaa tattccagat gaattaataa atataaaaaa ttagaccact 68760

aaaaatgtag aagaaaatgg atgatctttc tataccatag agcaatggaa taaatcacaa 68820

aggaaaacag atttgactat ataaaactta aaccctgccc atcaaaaacc atcagaaacc 68880

aaaataaaag gcaaccaact ggagaagata gttgccacaa atatgatcaa gggttaatgt 68940

tattcataaa ttaagagccc acacaagtca ttagaataag cactgagacc tgaacagaca 69000

agcaaaaaga atgagagtgg gtcggcgcgg cggctcatgc ctgtaatccc agcactttgg 69060

aaggctgaag caggcggatc acttgatccc aggagttcca acaccagcct gagcaacatg 69120

gtgaaaccct gcctctacaa aagtcataaa tattagccgg gtgtgatggc acacgcctgt 69180

agtcccagct actcaggagg ctgaggtggg tggatcactt gagcccggga ggtagagtct 69240

gcagtgagcc aagatcacac cgctgcactc cagctggagc aacagagtga gaccctgact 69300

taaaagaaaa aaaaaaaaaa agaggagaaa aatgctgatc tcactagtaa ttaaaacatc 69360

aggccaggcg cagtggctca cacctttaat cccagcactc tgggaggctg aggcaggcag 69420

atcacttgag atcaggagtt ctagaccagc ttggccaaca tggtgaaatc ccgtctctac 69480

aaaaaataca aaaattcgcc aagcgtggtg gcacatgcct gtgatcccag ctactcggga 69540

ggctgagaca ggagaattgc ttgaacacgg gaggcagagg ttgcagtaag ctgagatcgt 69600

accattccag tccagcctgg gctacagagc gagactctgt cccagaaaaa attaaaacat 69660

cacatattta aacaactcta ggatatcatt taaaaaaaca ttaatagact gtttttaga 69720

gcacttttag gttcacagtg aaactgagtg gaaggtacag agacttcccg tatgttccct 69780

gccctccacg tacagcctcc cccactgcca acgtcctgca ccagagtggt acacttgtta 69840

caaccaatga atcctcatta acatatcatt atcacccaag ttcatagttt acattagtaa 69900

aacatcatct ttcatctata agcacaaaaa ttttttggca tttatttagg tgtatgatta 69960

actcagtgtt gacaagactc acacttcata cccacttgca ctgcatctga gaagcaattg 70020

gtgtctacag ccgctacacc ctcaacaagc ccgatcttgt ttgaaaagca attggtgatg 70080

cttctcaaaa ttctatggac aaagtcagcc gggcatggtg gctcatgcct gtaatcccta 70140

aactttggga ggccgaggca ggcagatcac ctgaggtctg gtgaaaccct gtctctacta 70200

aaaatgcaaa aattacccag gcatggtggc tggggcctgt aatcccagct actcgggagg 70260

ctgaggcagg agaatcgctt gaagcaagga ggcggaggtt tcagtgagcc aagattgcac 70320

cactgcactc cagcctgggt gacaagagtg aaactccatc taaaaaaaaa aaattatgga 70380

caaagttttt caaaaagata tttaatgcaa ctttatttgt aatattggaa catctgaggc 70440

catttcagtg ctaactatta ggggatggtt aggaaaatat ggtacatatg tggaaaggaa 70500

catttggtag ttagtgcccc tgatgtttac aaaggctttt agtgaccaac aaatgctcat 70560

gctataatct tatgtgaaaa aagcaagtag cataattgca actatatttt taatgcatag 70620

aataaaaggc tagaaggaaa tatcacagat ccttgacata cattcccaaa cctttgtaaa 70680

tccgcggatt catgaaaaca gacacatttg cacaagtgcc tgatcttttc tgttatacat 70740

tcattagaag tcaagccctg gtgccacaaa gtatctgcct tttcaaatgt gatcagaatg 70800

ttctcttttg cttcaaggcc atttttcacg aagcagtggc atttttgcct cttcatcaga 70860

gtcaccgtgt gccctggagg actgagaaca gcagagccgt tttaggatgg gacagggcag 70920

ccaggaggat tgggctcact ccctactgag tgcctcactc ccgtacagcc cccatagagg 70980

aagaggggtt caaatttatt cctcagccag atggcatgtg ccgcctgtcc tggaatttca 71040

catcacttat gatggaccaa aattccaaaa gctgaatcca tgattgtcaa agtctggtat 71100

ggcaggatgt caacagtaat cgtttctggg cagagggatg attttctctt cccatcttgc 71160

tttgtataaa tacattttct ataataaggt tgtattactt ttctcatcaa gaaatagcaa 71220

agtactgttt tactcaaaat atgaatagag ccaggcatgg tggcagctta tgcctgtaat 71280

cccaacactt tgagaggcgg atatgggagg atcactttag cccaggagtt tgagaccagc 71340

ctgggcaaca tagtgagacc cccgtcccca ctcccccaaa gaaaacccac aaagcattta 71400

tcctggatta ttcacagggg ccaaaaaaaa aaaaaaattc aggcctccta tagccatgag 71460

ctacgaatat gaaaatatgc aaatgtgtaa gaaaagccag cacatccgat ttttactttt 71520

actttcacac ctctgtccac catgttccaa gagaagaaac ttggtcattg aaaggaatag 71580

atcaaatcca aagaacaaaa ccactgtgct cattaaactt cttagtgttc acaaagcttt 71640

agctgcaggt tgaatggggc aacccgaatt ggctggctca cctgggctgc agggagcaga 71700

gatcgcgaca ctgcactcca gcctgggcaa caaagcgaga ctctatctca aaaaaaaaaa 71760

agttcataaa ttcaaagtta tgaattattt ttaaaataat aataatttac aataaagatg 71820

aggacaaagt gtgagtaaat ggtggtttct atccagctct gttgagctga agtggcatct 71880

ccctgctggg gcttttgggg aagaagggtg tgtgttgctc ttcagatccc aagcctcatg 71940

cccctactgg gccctgtggg gtgcttctca gcccaccagg agagccaccg ttggaacaca 72000

cacgtggggg acctggtggg tgccggtgtg gtgaatgggg gccacagcct gactccagga 72060

agccagcaaa ctcggagctg gaggagtcag gacacccccg atgagtcaag agttggtttt 72120

gctgccagtt gacatctgat tgaaccatct cttcacttct ccgtgcctca ctttccttac 72180

cagacaggct ctgctgatgc tgtccctctc ctgttcagtc gtgccctcac cgttaaagag 72240

aaagagcaaa ctgctgggca gcagcattga ttttttaat gaagtggaaa gagagctggg 72300

aataacaagt cgggcccacc tcacctgcct cacctggtgg gtttatttgt tttgtttttt 72360

tttttttgtt ttgagacaga gtttcaccct gtcacccagg ctggagtgca gtggtgtaat 72420

ctcagctcac tgcaacctcc acctgccagg ttcaattgat tctcctgcct cagcctcccc 72480

agtagctggg attacaggca cctgccacat gcctggctaa ttattgtatt tttagtagag 72540

atggggtttt accatgttgg ccaggctggt ctcgatctcc tgacctcagg tgatccaccc 72600

acctcggcct cccaaagtgc tgagatcaca ggcgtgagcc accatgcctg gccgtcacct 72660

ggtggtgttg aatatgaact gctgcggtgt tggtaaatta agcaagcaga tagatgtaaa 72720

taacgcttgg gcaggaatat ggagcacggg atgaggatgg gcggccaact gttagagagg 72780

gtagcaggga ggctgagatc tgcctgccat gaactgggag gagaggctcc tctctctctt 72840

cacccccact ctgcccccca acactcctca gaacttatcc tctcctcttc tttccccagg 72900

tgaactttga accaggatgg ctgagccccg ccaggagttc gaagtgatgg aagatcacgc 72960

tgggacgtac gggttggggg acaggaaaga tcagggggc tacaccatgc accaagacca 73020

agagggtgac acggacgctg gcctgaaagg ttagtggaca gccatgcaca gcaggcccag 73080

atcactgcaa gccaaggggt ggcgggaaca gtttgcatcc agaattgcaa agaaatttta 73140

aatacattat tgtcttagac tgtcagtaaa gtaaagcctc attaatttga gtgggccaag 73200

ataactcaag cagtgagata atggccagac acggtggctc acgcctgtaa tcccagcact 73260

ttggaaggcc caggcaggag gatcccttga ggccaggaat ttgagaccgg cctgggcaac 73320

atagcaagac cccgtctcta aaataattta aaaattagcc aggtgttgtg gtgcatgtct 73380

atagtcctag ctactcagga tgctgaggca gaaggatcac ttgagcccag gagttcaagg 73440

ttgcagtaag ctgtgattat aaaactgcac tccagcctga gcaacagagc aagaccctgt 73500

caaaaaaaaa agaaaagaaa aaagaaagaa agaaatttac cttgagttac ccacatgagt 73560

gaatgtaggg acagagattt tagggcctta acaatctctc aaatacaggg tactttttga 73620

ggcattagcc acacctgtta gcttataaat cagtggtatt gattagcatg taaaatatgt 73680

gactttaaac attgcttttt atctcttact tagatcaggc ctgagtggcc tctctttagc 73740

aagagttggt tagccctggg attcttactg tagccacatt aataaacaac atcgacttct 73800

aaacattcta taataccatc ttttggccaa attgacttcg cctcttcctc tctctttcca 73860

aatgaaatgt gtttcatttc actgtcagac cacatggttg gggaccccac agagcacaca 73920

gccctccctc tgccttccca tgctggccct tcacccactg ctggagtgcc aggttggtcc 73980

aagggttgga ccaagttgtc tgaggttgtc tcaaggttgg tcgaggctgt ctccgcgctg 74040

ggttgtgcta caaggagccc ttctttccat gggtgtggct ggcagtgagt gctcacagca 74100

acagcccaca gtgcagcccg agggcaggat ggactcagtc cctgcctcca tacccatttc 74160

taaggaggca aaatggcaaa cactctactt ttctctttta atgctaaaaa taagaaaaca 74220

ccttgcagcc cagggtatgg gtagtgcatg gaagccgtgg agttgtgagg tgggaagtga 74280

cctctgctgg atatgtctat tcaggaagat tgctggagtg ggtggggtct ctgggaggtc 74340

ccctgagtgt gggaagctgg gaccaccagc tttctcgcac agggagtggc catcccagct 74400

tggagaggtt ccaggactgg ttgggaggca cgtttcagat ttctatctgt tgaatcagcg 74460

aagatattgg attatgagga atttgggaat taggaaagtg ggtgcaggtg ggttgggggt 74520

aggtgaagga agacatgggc gtattggggg agcaggggct gctcagaggt gttccagaag 74580

ctctgggtga ggaggtgaga gggaccgggg aatgcagctc ggcccagcct ccctgcctga 74640

ggtcagccat cacgtggtga tggcaagatg gaaatgtgct ttctgactgc tccagccagt 74700

gctgccagat tcagctcccc agggagggca cctgagaggc tccaagccag gagatctgtt 74760

ttctcctttg ttttgttttt ttttgttttg ttttgtttta ttatacttta agttctaggg 74820

tacatgtgca caacgtgcag gtttgttaca tatgtataca tgtgccatgt tggtgtgctg 74880

cacccatcaa cttgtcattt acattaggta tatctcctaa tgctatccct ccccccctccc 74940

cccacccccct gttttctcct ttgaatcctt cttagaggcc gggtgcggtg gctcacgcct 75000

gtaatcccag cactttggga ggctgcggca ggaggattgc ttgagcccag gagttccaga 75060

ccagcctggg caacatagtg agacctcgtc tctacagata ataattttaa aaattatccg 75120

ggcatagtgg catgcaccta tagtcccagc tactcaagag gcagaggcag gaggatcact 75180

tgagcccagg aggcggaggt tgccgtgagc caagatccca ccactgcact ccagcctggg 75240

cgacagagac ccccatgtca aataataata ataataaata aatccttctc agtcccttcc 75300

tcactgtgtc cccctccact gaatttttcc acctcctctc ccacttcccc cactcccgct 75360

ttccctctcc ttctctcccc actccatctt tttctttctc tgctgtttct cgtccctccc 75420

tcctctccat cccacaacac tgcctaccct gtccctgccc caccctggtg ctcaggatgt 75480

gtgaagtgag gggtggtagc ccccaagacc tcaaccccga aggttagcct gttgaaacca 75540

ctttctccca gctgcccccc tggcagttgg tgctgctggg ggaaactggg attgggggcc 75600

agattttgcc tcttttcctg acaaagagag atgaagagtt ctctcaccag gtgcctggga 75660

ctggggtgtg ggtgtcccag cctatcccag cgcatctgtt ctgcatcatg attaatagtg 75720

ctgctttcag ccgggcgcgg tggctcacac ctgtaatccc agcactttgg gaggctaagg 75780

tgggcagatc acaaggtcag gagttcgaga ccagcctggc caacatggtg aaacctcgtc 75840

tctactaaaa atacaaaaat taaccaggtg tggtggtggg tgcctgtagt cccagctact 75900

tgggaggctg aggcaggaga atcacttgaa tctgggaagc agaggttgca gtgagccaag 75960

atcgtgccac tgcactccag cctgggtgac agagcgagac tccgtcctaa aaaaaaagga 76020

gttttgctct gtcgcccagg ctggagtgta gtggcgccat ctcggctcac cgcaacctgc 76080

gcctcccggg tgcaagcgat tctcctgcct cagcctccca agtagctagg attacaggcg 76140

cctaccacca cgcccggcca gttcttgtat ttttagaaga gacggggttt caccctgttg 76200

gccaggctcg tctgggactc ctgacctcag gtaatccgcc cacctcagcc tcccaaagtg 76260

ctgggattgc aggcatgagc caccgtgccc agtcaactcc ttctcaaaaa aaaaaaaata 76320

gtgctgcttt ctctttcaag tgtcctgatt tgggtgatag taaatgccac tctacttata 76380

agggatctac ctcagaatgc taattgggac atttttgtag cactctactg ttggcagcag 76440

gtgatgctca caacagcccg tgagggtgga tgacgtccgc ttcacagatg acaaaggagc 76500

ctcatgctca gaccgtgggc tgccagagca ggtccatggc tgcagcccca catggaccat 76560

atttccccct tgtcactctt tccaccaagc tcccttggaa cttcagttat taagctctct 76620

tgggtggaat ccaagttaga atcacaacat gtgcctcata tggattgtgc cagtgaaaaa 76680

tgacattcta tttagaggca gggcagcctg gcttagagtc agtttaaaat atgtattatg 76740

ctgcaacaaa tgtaccatga tcctgtaaga tgttcacaac aagggaactg gatgtggggt 76800

atactgtctg tactaacttc acaagttttc tgtaaatcta aaactgttcc aaaataacaa 76860

gttcgtttaa aattaactcc aggagaccag gtacggtagc taatgcctat aatcccagca 76920

cttcggaagg ctgaggcagg tggattgctt gagcccagga gtttgagaca agcctgggca 76980

acatggtgaa atcctgtctc taaaaaaaat cacaaaaatt agccaggtgt ggtggcgcat 77040

tcctgtagtc ccagctactt gcggggctga ggtgggagaa tcatctgagc ccaggagttt 77100

gaggctgcag tgagctgtga ttgtaccact gcactccaac ctgggcaaca gagcaagacc 77160

ctgtctcaaa aaacaaaaat gaaataaagt ccaggaaaga agtaggtttt accactctta 77220

ttttctgaag agaaaactaa atttaatgtg taaagtgagg acaagttcac caagttagtg 77280

tttgagttgc ctaaaatatg tttgctaaaa ctattcaaag ctttcacata aaacatgatc 77340

agaagttcta tgccaaaaca tatgtgtgtg tatatatata tgcactatat atactgtata 77400

taaaaatgca aaatctaaat tgccaacctt ttagaaattg ctctgaaagg aaagcatttc 77460

aagataattt gcttacccaa agaatatact ttccaagaaa gcaagtaata cttaaggtgt 77520

tcataatcct catcaaatta attcttgcta ctgaaagctt acaaggagct gttttgatgt 77580

cgggtgtgac aggtttgact tggcagaagg tgtcacttta ctaacaacat tttaaataag 77640

tgacagaaga caagaaacta cacgttaaat gccagaacaa agagtgtcta agtggatgct 77700

aagagttgaa atatggctgg atacctgccc aagagagctg aaaagtagat gaaagttggt 77760

tacctataaa ctagtgcacc ctaatgaatt aaaaggtgtt gatgagttaa cttgttatgc 77820

cttccagata agacatgcaa atggggcttc ttcctccttc actacttcca agggatttaa 77880

caaggagacc aatgcaaatg ataaggactg tagggctcaa gctggggaca gattggggaa 77940

agggggacca tcatgcccat atagatgtcc ctgtgccctg gcagtcaagg ctgctgaaaa 78000

ataacaaaac ccagaagtct gcgtgatgct gcctctccat ttgtccaaag ccttcttgcg 78060

gcagtttgca ggcttttgca aaagctccag gaccaaggag ctatgttcat gctggaagct 78120

tgttcaggat tagctgttct ttgtgggatg ggtgcagcca gggccaggtg tccagggaca 78180

gtgttttaac aaagggcatg aggtgtctga tctcacagtg gaactccact tgccttttt 78240

tcatcttctc attctgcttc atgcacagaa ccagccccat cctgaaactg actctaaatt 78300

actcccgccc caggtggagt gcctttctcg gagttcaaca gagccttcct gtcgcccaag 78360

ggacaactcc actgaatgcc caagccacac ccaaaaccta acaagtaaaa accaaattct 78420

gtgctccccc atcctgggcc attcctggtt tctctactgc tgttggtgat accaccatca 78480

gcttgtccat catgaccctg gccagttcct cccacaaccc tccacagcac ccagggacct 78540

cacctccatt ccatccgaca cagatctcct caccacaaac cttggttttg caacagcagc 78600

catgagacct ttacaccctc cgcccttcat cctgtccccc actgaggccc cagagccatt 78660

ccttaaagca gcgcgccaca aactataacc cacaagccaa ttctggtacc cagcctgttt 78720

tgcacagcca gtgaactgac aatgatcttt tcatacagcc agaaaaacaa aacaaaacaa 78780

aaaacaacaa aaaaaaaccc caccattctg agcatgtgac ttccatgttc aagatgtctc 78840

atgttcagaa aggcccctgg aaaaggagga aggggagctg ggcacaaagg gagaccctct 78900

cagctgagct cctcccatcc agacattttc ctggacttcc tatccaatga cttcccttag 78960

cttcttatca gccacccctg tctgcccagg aggctggaag atgtggcctt ttaactgggc 79020

acagctctgt cctctatcat atcagggctc tgttcccaag gagggtagag agaatggaca 79080

ccaggtggac cctcagcagt ctgtgccaca gagggagtgt ttgcaatttc cagactaaaa 79140

gtccccatgt gcttgacggg gtatgtgact acaacgtgat gcttgacttt tcctcatatg 79200

accagagcca ctttgtccat ctggtacaat gtcagctatc tgctaggggc cctccaggat 79260

tcccagtcaa ttccatatct gcatcaccac cattggcact aaataaaata aaatactcaa 79320

gttcctgctg gtgagcatga gcagtgctac actgggccct tcaaccaagg tgacatgata 79380

atgactgaaa ataatcactg ccacttattg gggacgtctc atctgccagg catggtacaa 79440

agtgctttaa ataagcattc aacaatttca tgctgacaga agccctgtga gccagtggag 79500

ctactactat gcccattata caggggagaa aactgaggca gagagaggtt aggtaattcg 79560

ctcagcctca cacaaccaat aggtggtgga gccaggattt gggccccatc tgcctgactc 79620

tctagaggct ctatcttcca gtcttccaga gttgagtcta agccatgaat aggacaatta 79680

gacagcagag gaaacccatt cagccaccat gtgcatgaag agtaaggaat ttctgtcata 79740

cagaggggag tgaattcact gagctgagag ctgaggaacc attgatctga tggctgagac 79800

accactggga agactggaga ggcttttctg ggcatgcagt gccaggcaca ggaggagctg 79860

agggaagatg actaagaggt actggcaaag aattcagaaa ttctgatgga agctttacat 79920

gttaccatca catccatcca tctatccacc catccatcca cccatatctt cctccctcca 79980

cccaatcatg catacatcca gtcatctata caccacccac ccacccatcc atccatccat 80040

ccatcccttc atccatccca tcatccatcc aattatacat acatccaatc atatatctgt 80100

acataatcca ttcttccctc ggttcatcca tccatccatt catccatcca tccacccatc 80160

ccttccttca tccttcctat catccatcca atcatatatc tgtacataat ccattcttcc 80220

ctcggttcat ccatccatcc attcatccat ccatccaccc atcccttcct tcatccttcc 80280

tatcatccat ccaatcatac atatatccaa tcatacatct gcacatcacc agctcatcca 80340

tctatccatt tatccatcca tccttccttc catccatcat tcatccatca tacatacatc 80400

taaccataca tctctacatc attcattctt ccatcgattc atccaattat ccatcattcc 80460

ttcctccatc catcccatta tccatttgat catacatata tcatctatac atcatccatt 80520

catccatcca tccatccatc cacccatatc ttcatccaat caatcataca tacatcgaat 80580

catctacaca tcacccatcc atccatccat ccattcatct atccacccat ccatccatcc 80640

atccatccat tcatctatcc acccatccat ccatccatcc atccatccat ccatgtaacc 80700

atccagtcat atatccaatt acacatccat ccagttatac attcatacat gcatctaatc 80760

attcaattat acatacacac atccatataa ttctacatcc aattatacct ccatccaatt 80820

acacattcat acacccacct aataaattat taattcatat atccatccat ataattatac 80880

atcaattata catccatcta atcattcagt aattcaccca ccatccagtc atctatccaa 80940

taatacattc atccaatcat ccatccatcc atccacccat tcatccatcc atccgtccgt 81000

ccacccatca tggtatgagc catgatttac cacgatggtc ccctgtggac agcccaggtg 81060

gggcagaact gaagggaagc ccagggctgc ccccataaac atttgcctcc tttacatgga 81120

tgagaactag atccacatgt ataaatcctc atgatttgaa ggtgctttta ccaacattca 81180

ctcatgggat tctcccagga gctctaggag gaggcaggta gagttgaggt catctcacgc 81240

attttacaga tgaggaaacg gaggccctga gaggcaggtc caaggccacc tgaccagaaa 81300

gaagtggaac tgggacttga acccagccat cttgcccctt ggtcccatgc tctctagcct 81360

gtaactcctg cttcctggtg gggcatctcc aggaggaccc tatcggctgg ccatgggcct 81420

gccctggagt cttttgctct gtgtggccat ccttcctccc tcaggagagt gtgtgctccc 81480

agagcacagg ctgtatcttc tgagcatttt gtcccttccc agtacctagc actcagctct 81540

gtatacattg ggctctcaag aattctcaac cttccagagt gtaaggcctt gacctgctca 81600

gccctggata ctgcatgatg cattgataag cccataaaat aaccagggca gattgactcc 81660

cagtggccaa agtgccacag ggaagggaca attcagccct tctaggagga ggaggaggta 81720

gttttctcat ttctattaag gcaacaaaag ctgccttact aaggacattc ttggtggagg 81780

gcgtgactgt caaccactgt gatcatttgg gcctctcttg cccaggcttc ccattctgaa 81840

aggacagttt tattgtaggt acacatggct gccatttcaa atgtaactca cagcttgtcc 81900

atcagtcctt ggaggtcttt ctatgaaagg agcttggtgg cgtccaaaca ccacccaatg 81960

tccacttaga agtaagcacc gtgtctgccc tgagctgact ccttttccaa ggaaggggtt 82020

ggatcgctga gtgtttttcc aggtgtctac ttgttgttaa ttaatagcaa tgacaaagca 82080

gaaggttcat gcgtagctcg gctttctggt atttgctgcc cgttgaccaa tggaagataa 82140

acctttgcct caggtggcac cactagctgg ttaagaggca ctttgtcctt tcacccagga 82200

gcaaacgcac atcacctgtg tcctcatctg atggccctgg tgtggggcac agtcgtgttg 82260

gcagggaggg aggtggggtt ggtccccttt gtgggtttgt tgcgaggccg tgttccagct 82320

gtttccacag ggagcgattt tcagctccac aggacactgc tccccagttc ctcctgagaa 82380

caaaaggggg cgctggggag aggccaccgt tctgagggct cactgtatgt gttccagaat 82440

ctcccctgca gacccccact gaggacggat ctgaggaacc gggctctgaa acctctgatg 82500

ctaagagcac tccaacagcg gaaggtgggc ccccccttcag acgcccccctc catgcctcca 82560

gcctgtgctt agccgtgctt tgagcctccc tcctggctgc atctgctgct ccccctggct 82620

gagagatgtg ctcactcctt cggtgctttg caggacagcg tggtgggagc tgagccttgc 82680

gtcgatgcct tgcttgctgg tgctgagtgt gggcaccttc atcccgtgtg tgctctggag 82740

gcagccaccc ttggacagtc ccgcgcacag ctccacaaag ccccgctcca tacgattgtc 82800

ctcccacacc cccttcaaaa gccccctcct ctctctttct tcaggggcca gtaggtccca 82860

gagcagccat ttggctgagg gaaggggcag gtcagtggac atctgatctt ggtttagtat 82920

ccttcatttt gggggctctg ggtgtggcct gggcctctgg actttggcca cggtgtttgt 82980

tccagccctt ctcctaacct gtcctttcca gacactcggc atctaggtta ttagcacctc 83040

gcatactttc tgacatgctc ctcagtcctg attttgacca tcttctcttg cttcccatct 83100

gtgtcagtca agactgcatt tggctgtaag aaacagaaac cccaactaac tgtggcattt 83160

acatgaagag gtttactttt ctcacataat cagatgtcta gacttggcca gcacctcaag 83220

ggtcattgat gctctcctgt ctttattttc tgtcatcttt agtggttgga ttgttgcctc 83280

atggttacaa agtggctgct gcacttccag gcatcacatc tgcctttgaa gcaggaacaa 83340

gttgcaaagt aaagtggcca aaagggccct gaaactaaat gtgtcccctt aggaaagcag 83400

gagttttctt gcaagtggca atcttctgct tatgtctcat tggccagagc tgggtcttac 83460

ggccacccct tgctgcgagc aaggctggga cattgagcat tttgccgtcc aacctcttta 83520

gcagaataaa ccaaggggga agaacgttaa tagtggcttt tgagtcacta gttggcagta 83580

tctgcccctc tatctttcca tcctccccat ggagtttcaa ggttcctttc tcagtacttc 83640

ttcaggctct gcacgttcat ttggatcttg tgtcttgggg tgaaaaactg gcccaagtgt 83700

ctccccaagc atccaccttt ggattaattt ggaaaatggc tgtcaagtgc ccgcctcttg 83760

cttggtataa tgctacagct ttagaggacg cagcaggcat gggccttgcc gctgaggttc 83820

ttagcctcat gagaatatcc agatcagatt ctcttggctc cttcttagag ccagtgatgc 83880

aagacacttc ctgctcatct tgtcgggacg gttttacaag ttgcctgcca tcctgagaaa 83940

gtctacaaaa cgatgccaga cctcatgcca gcttcccaag ccttgactct cagtgctccc 84000

tcaacaggat tctggaagaa tctcccaaac aagtcgcaat cccctctgga ccctgtgcag 84060

gcatgagact caagagcatt ggctcccacc cctggtggag ggaacactgc tggggctggg 84120

atcttgcctg gttgctccgc ctgcacccaa gacaaccata attaaaatgt ccttcattga 84180

acttggaaag ccttcaaagc tgacaactcc ttatgtgtac ccggaaaggc ctgggagtgt 84240

gccagggcat tgctcgggag ggacgctgat ttggaagcat ttacctgatg agagactgac 84300

agcagctcct ggtagccgag ctttccctcc tgcctctgct gtgaaggtgg acccatccaa 84360

cagtcaaatg cctgactctg gacaggagcg gacctattta ttgccatgca agggactctg 84420

cacttttgaa ttgtgggtca tgggcttgga tttaggggtt agagctggga gaagtcttgg 84480

aagtcaccta gagatgacac tgccattttg cagatgagga aaccgtccaa tcaaaatgga 84540

ccaaggactt gcccaaagcc tcacagcaaa accataggcc cccgcactaa ccccagagtc 84600

cctgtgctgt cttaagaatc aaatagttgt aagcaatcat ctggttttca gtatttcttc 84660

ttttaaaatg cctggggcca tgcccagcag tctgtttcac tgcagcgttt acacagggct 84720

gccgggcttt cctggtggat gagctgggcg gttcatgagc cagaaccact cagcagcatg 84780

tcagtgtgct tcctggggag ctggtagcag gggctccggg ccctacttca gggctgcttt 84840

ctggcatatg gctgatcccc tcctcactcc tcctccctgc attgctcctg cgcaagaagc 84900

aaaggtgagg ggctgggtat ggctcgtcct ggcccctcta aggtggatct cggtggtttc 84960

tagatgtgac agcaccctta gtggatgagg gagctcccgg caagcaggct gccgcgcagc 85020

cccacacgga gatcccagaa ggaaccacag gtgagggtaa gccccagaga cccccaggca 85080

gtcaaggccc tgctgggtgc cccagctgac ctgtgacaga agtgagggag ctttgcgtgt 85140

ttatcctcct gtggggcagg aacatgggtg gattctggct cctgggaatc ttgggttgtg 85200

agtagctcga tgccttggtg ctcagttacc tccctggctg cctgccagcc tctcagagca 85260

tttagggcct tctggacttc tagatgctcc tcatcttgcc tcagtcagcg cgtcagttcc 85320

agagacttct ctgcagggtt ttctggggca ggtggtggca gacccgtgcc ttcttgacac 85380

ctgaggtcag tccaccctcc tgctcagact gcccagcaca gggtcacctc ccaaggggtg 85440

gaccccaaga tcacctgagc gcacagaggg tgcagatgac tggaccacac cttttggtga 85500

tcttaatgag gtggtcccag aggagctcag acatgcaatc tagcatccag ttctgggact 85560

ctgtctcctt ttcaaacgta ttcatgtaga acaggcatga cgagaatgcc ttgtcaacat 85620

gggtgatggg gaatcaatca gacagggcgc cgggctcaag gctgcagtca cccaagagtg 85680

gctcagccca ccaggcccta ggaaacgcct gcacagcctg gagctcctgg agtcatttcc 85740

ttcatgtctt cttcactgca cttacgtaaa gatgccagcc attggtttgg tgatttggag 85800

ggtgcccagt tgcccaacaa gaaatgcaga agaggcctag ccaggatttc accagcagtg 85860

gagagtagag aagatgtggc cagaaaagag tttcctttcc ctcctaaaga tggtactccc 85920

tgcagctact ggggaagcct gcagcattct ctagggctct gtgtgttgag agcagcccca 85980

ccctggcccc ttctgagtgc atttctgctt tgtgacttga tccgtgaagt cccctgagat 86040

gggcagaggg gatgtcctcg aagctggggc agagcctcat ccttgaacgt gaaggacgtt 86100

tgaagactgt ggcatgatca caggatgaga tcacagggaa cttgagtttc tctcctcctc 86160

tcccttcaca gttatttcac tgagggaaat ccctcccctg cccagaatga aaactctagc 86220

caactcttga cttttccatc actccaaagt agttgaaagt acattagtct ccacagtggc 86280

aaaacagtgt gcaaaagcta aataattaga acagccagtc ccatgtgaca gtcaaagctt 86340

ctaactccat tcaaagttgc agccattccc ctcgagggct ggcagggagg ggaggggtaa 86400

gagaaacagg aaggttctta ctgagttggt cctggtgtga gctgcgtcac actccctgca 86460

gaggtttcaa ggagactctc tctctctctg tctccatggg gaccttattt gaattcttct 86520

actcttaccc cagcctgcca tctccagcta tcctcccctg aagagccctt ctgctgcgct 86580

ggattctggt ggccatgtca tctcctcggc cccgtgggag tctgaagatc tggctgcagc 86640

ctcacctctg aggtcctgct agttgccacc tcttaaacat gatctgaggc tcccatgcac 86700

tctgacctgt gcccacatgg ggcccacggg aaacacgctg gcaagcaaac tgtgggtgtg 86760

cagacggttc tcagggctgc agcacctgtc ctttgctctg cccccaaagc aaggccagcc 86820

catcttccat cctctagtgt tccttggtgg ggccctgacc acagtccacc aggtccctaa 86880

ccagagggga cacacaccag gtgtcctcaa tgtattgcct tgaaacagtt gtgctgggac 86940

tgtgatgggg ggtggccatg tagccacccc caccaccccc aagccactct ctccaaggaa 87000

atcctcctaa agatcccttt acatcctcca tgtggtgggg aggttctaga gttgggtgca 87060

tgtgtcttca gctactgaca atgcagacct tagttggcac ctcgctctgg cctatcctgt 87120

ttgctgttct tggcgctcca gtgaaactcc ccatgggcca tccagttggg gtgcagtgtg 87180

gccacccccct tgcaggttcc tgccttgctg gagagcacag ggccctcctg gctcttgtaa 87240

aacactcccc atggtacaga gaggccagca gtgatgtgag gcccaacctc cctccatggt 87300

gttcccaagc agctcccttt ctggggtcaa ggggtggcaa agacagtgca gcgtccaatt 87360

tctgactcaa gccgggcctg gctatcgcag ctctgcactg tgtgtgacag caaggcaact 87420

cacccagtgc cgtggcagtg accgtgtccg aggaagcctc ctcacaccct ctgtctcaag 87480

gactctggca tttagctgga cttgctgtag ctctgagcct ttctgccatt gccatcacct 87540

tgtcagaaac tcaggccgaa tctgcactca gagttgtgcc caggcagttg agccaacact 87600

tgctcagcga tattgtcaca tgacaaggca ctgtcaccac tgggcgtcgt gggtagcgca 87660

gtgtcggctg gatggacccg gagggtgtct gtgtcatgct agtgctagtg atgggagccc 87720

cgtgagccca ttgcccgccc tcccatgccc tcagcagctg cctggggaca gccaatggcc 87780

tgggtgtttc tgaggctacc acatggcttc caggaaactc gagaaccttt ctctcccttg 87840

cctacactct tcacacaggc ctgtgctggc cagcggtggg gatccggcat tcctatctta 87900

ggtgcagaaa gtgactgact cattgcaggc ctgggagata agactgatgg cccagccagc 87960

aagatgtatg gatttctcag aggcagtggc ctctgtcatt gtcctcagga aatgctggtg 88020

attctggtgg cctgaggtca atgcatgtca acgtggccaa cttgccttat aaactttttt 88080

tctggacaat tgcgtgcact gtcctgtaac agtgtcctgt tgtttatgat gcagaaatag 88140

gtgtttttaa agcctattga ttttggtact attaatgtgg tcaggaactt tctcagtctt 88200

tcttgtttgg ggtgagctgt ggcttcctaa acaggaaccc aagacacccc caaaagctgc 88260

tcaccagcac tgccagcctc cctcttacca agtagcaccc gttcaggaca ttctgcgaaa 88320

ggcatttgcc cagaagttgg gaggaaggaa atgtaacatt ttggggcacc taccatatgc 88380

caggcaccag gctaaacgtg ttcacacaaa ttctcttact aaccctcacc atccttctac 88440

aagacaaact agtatcttca tcttggggtt caagatgagg aaatggaggc tcagagaggt 88500

tgaatgaatg ccggtgcctg gatatgaacc ccatctgcct gactccgcaa cccaggcaaa 88560

gtctttcctt gaacttccca gcagccactg cttagacaca gcctccacaa ccatggctca 88620

gcagcaaatt gcttctctga cctcactcag cctgtgtgtc cttgttgagt gaggcattca 88680

ggaccctggt cccaaagtgg agaaagtctt tcctactagg tcatagctac acctgcatgt 88740

gggtgctgtg ccttttgttt agtgaacttt tatcaccagc atcctcagca atgacatttg 88800

cagagaagcc agagctgagg caccttggta ttcttgggat gtgactttcc tgaatgttta 88860

agggaaaatg cccgaaggta cagagagctt ggtttctagt aaacaataac tgtcttgctt 88920

ttacccccct tcatttgctg acacatacac cagctgaaga agcaggcatt ggagacaccc 88980

ccagcctgga agacgaagct gctggtcacg tgacccaagg tcagtgaact ggaattgcct 89040

gccatgactt gggggttggg gggagggaca tggggtgggc tctgccctga aaagatcatt 89100

tggacctgag ctctaattca caagtccagg agattttagg gagttggttc ttatcaaagg 89160

ttggctactc agatatagaa agagccctag tggttttttt ctaataccat ttctgggtaa 89220

ttcctaaggc atttagtgtt ctgaaagatg ctagccttgt ccagcctggg agttgagaat 89280

gaatgtctaa cagaaactct aggccgggcg tggtggctca cgcctctaat cccagcacta 89340

tgggagaccc aggtgggcag atcacctgag gtcaggagtt tgagaccagc ctggccaaca 89400

tgtgaaatcc tgtctcacta caaataaaaa aattagccgg gtgtggtggt aggtgcctat 89460

aatcccagct actcaggagg ctgaggcagg acaatcgctc gaacccagga ggtggacgtt 89520

gcagtgagcc gagatcgcat cattgcactc cagcctgggc aacaaaagca aaactccgtc 89580

tcaaaaaaaa aaaagaaact caaatatgtg tgacaggcga ttctcactgc aggctgccct 89640

gtggctgatc caggagcaag gccttaacca tgtcatcccc aagcgattgc ttgtaaactt 89700

tcttctgtgc agccttcaac ccttattatg attttcttct caggaaccaa actgctgtat 89760

tcaagaaagg cagctttgtg taatcattta tcataaatat cttaagaaaa atcctagaga 89820

ttcctaattt taggaaatgg gagacctatg gtactgatat aatgtgggct gggcttgttt 89880

tctgtcattt gctagataaa tgaacttgag agcctactgt aaaatgtgga agcttctaga 89940

ttgcagaagg gctggaaaga cactgttctt ttctcccgag tgatgggatc tgtccagtat 90000

ttagagctgc ctctgaggcc atctgattct aggagactct gcctcgttga ggatattttg 90060

aggcctaact acacattcct gcccccagag aggtcacagc ctatagcagg ctgatgtttc 90120

tcatgtcaca tggcacagaa aggcacattt tcgttctcag gctaacaaag agcttcaaaa 90180

actattagaa gggacagtgg ctataagaga agaacctcag tcaatgtgtg aaattaacta 90240

ggaacctggc tcctgtttct tttaggtcat gtttttcagc ttaggtaaaa ctagaggctt 90300

tgataaagca tgacctctag aaatcattgc ttttcataaa tggaagtggg tttgagtttt 90360

ttctactgat tgttagtgca ggtgatgtct acatgccccc agaacatatt ccatgcaaca 90420

aaaaaagccc aggtcaccgt ctttgctggg aacttgactt ttgtgctcac tgaattttaa 90480

gctttctgac agcagcctgg aatcatggag ggataaagta cctattagta agatggaaaa 90540

aggtgtttca ggttggagct gcagtctgtt gagagtaagc tatgggaagg cctgtatacg 90600

aggggtggac ttttcttctg taagtgtcca gagaccaggc ctcctgaaga gggcatgggg 90660

gcttaactta cctggactac tgtgtttaca atactcattt atcttgaact cctcctaacc 90720

cctgagaatt gctacattta gtatttgctg agtacttcct agcatcctag ggaatcaata 90780

gaacattctc ccaaccaggc tgggtgcggt ggctcatgtc tgtaatccca gcactttggg 90840

aggccaaggt aggcagatcc cttgaggcca ggagtgcaag actagcctgg ctgacatggt 90900

gaaaccccgt ctttactaaa aatacaaaag ttagccaggc atggtggtac acacctgtaa 90960

tcccagctac atgggaggag taggaggcag gagaattgct tgaacctggg aggtggaggt 91020

tgctgtgagc cgagatcatg ccactgcact ccagcctggg cgacagagtg agtgagactc 91080

tgtttaaaaa aaaaaaaaaa aaagaacatt ctcctaacct ggcttcttcc tccaggggtg 91140

taattaatca tgtcagtttc ctcattgata cacacacaca cacactacaa tcctgtatcc 91200

attacttttc aaggtacatt tactatttac gtttggggtc cttgtctctt ttttaatagt 91260

gtttcttaaa gtcttgtatt atatcagagt acagtaacat cccagtcaag agcactctag 91320

taagctctag gaggaaagcg acttccggaa ggcagtggag acctgtcctg ttggggcagc 91380

ataggggcag cccctgcctc tggtcagttc tggcgctcag gctcagggtt gcctctgggc 91440

tgttcttccc agagactgac aaagggctcc cataaggcac ctgcagagcc tgtgagaagc 91500

tgaagtcaat gttttcctga caccagttga tctgtgcagg atccattgat ttaaccacct 91560

gctgtgtggc atgcactgtg gtcgatgcca ggaacaggaa ttggaggggc ccatgagcat 91620

ggccagtatc acaggctgga ggtgctgctg cgctctgacc gggcctcttg gggatgagcc 91680

catgtcaacc accttgcctc cgatggggtc gggcccacag gttacctttg tgtgtccatg 91740

accacacctt cctccccgac ctcatccaaa tctctttctt ttccaagccc ctgaatcctt 91800

cagggctgca ggttttgttt aaagcagagc tggtgagttg cataggttgt tgcgttggga 91860

ctagatgggg tgttcaaaga gttgggagtt aaaaaacata aagggtattt attaggagaa 91920

ccaaggagtg taattctcct gttcttaata tgcggccagg ttaatgaatg tcacgtgaat 91980

gaaccagaaa aaaatgaagt gtgcccttga tcagctgggt tggtgtgcag caagctgtgt 92040

gaccagggga cagcagtggt cctgagggcc gtcactgtct gccgtgcaga gcccttcctc 92100

ccacgggggc ctacctcacc tgtgccaagg gcttgtctgt ggtcagtgac ctggatagat 92160

ctgaatgggg cttctttttc gaggagtctt atggcaggtc tctcagtaaa gactccattc 92220

ttgatgatca cacattttgg attttccaaa tctgtcagag aatgggcttg aggcggggtt 92280

tgtgggcact agtttcactg gtttcattta ccaaaaaggg gagcagaagt caagtatggt 92340

ggctcatccc tgtaatccca gaggcaagag aattgcttga gcccaggagt tcgagaccag 92400

cctgagcaac ataaggagac cccgtctcca caaaaatgaa aaataacatt ttagtcagac 92460

gtggtggcat gcatctgtgg tcccagctgc ttgggagggt gagatgggag ggttgtttga 92520

gccctggagt taaagttgca atgagctgtg attgcaccac tgcactctag cctgggtgac 92580

agaacgagac cctgtctcaa aaaaaaaaaa aaagaaagaa aaaaaggaaa aaaaaaactc 92640

atgcctgtaa tcccagcact ttggggaccg gggtgggcag atcacgaggt caggagatca 92700

agactatcct agccaacatg gtgaaacccc gtttctacta aaaatacaaa aattagccag 92760

gtgtggtggc acgtgcctgt aatcccagtt actcgggagg ctgaggcagg agaatcgctt 92820

gaaccaggga gtcagaggtt gcagtgagct gagatcgtgc cactgtactc cagcctgggc 92880

gacagagtga gactctgtct caaaccaaaa aaaaggggtg gggggcgggg gcaggagaac 92940

agtgagaggt agggagagga aaggggattc tcgctacacc caaaccagat accatctaga 93000

ggctagaatc tttgggaggc tcaaattccc tagaaagcag gagaagcttc tgtagccctc 93060

ccgctttccc agtagattaa gcccagggcg gctccagatg tgtgacatgc tctgtgccca 93120

accagagccc atcataggca gaggaataac acccacacca gaagggccct cggaggtcac 93180

cacgtccaag aaccctcttt acagatgagg aaactgaggc ccagagaggg gagagccacc 93240

tagcgagctg gtggcggcta gaccaggaga gctgtcattc caagcaagca aaggcaacga 93300

gacgagccca gagctgtgct cccatctctt tgttaggggg cctgggatgc cctctcagtg 93360

tcattttgtc caggatgatg ctccctctct taagcgatta atgcgccctt gctaaccttt 93420

tgctatcgct gcctcttcaa accagaggag ttgagagttc cgggccggca gaggaaggcg 93480

cctgaaaggc ccctggccaa tgagattagc gcccacgtcc agcctggacc ctgcggagag 93540

gcctctgggg tctctgggcc gtgcctcggg gagaaagagc cagaagctcc cgtcccgctg 93600

accgcgagcc ttcctcagca ccgtcccgtt tgcccagcgc ctcctccaac aggaggccct 93660

caggagccct ccctggagtg gggacaaaaa ggcggggact gggccgagaa gggtccggcc 93720

tttccgaagc ccgccaccac tgcgtatctc cacacagagc ctgaaagtgg taaggtggtc 93780

caggaaggct tcctccgaga gccaggcccc ccaggtctga gccaccagct catgtccggc 93840

atgcctgggg ctcccctcct gcctgagggc cccagagagg ccacacgcca accttcgggg 93900

acaggacctg aggacacaga gggcggccgc cacgcccctg agctgctcaa gcaccagctt 93960

ctaggagacc tgcaccagga ggggccgccg ctgaaggggg caggggggcaa agagaggccg 94020

gggagcaagg aggaggtgga tgaagaccgc gacgtcgatg agtcctcccc ccaagactcc 94080

cctccctcca aggcctcccc agcccaagat gggcggcctc cccagacagc cgccagagaa 94140

gccaccagca tcccaggctt cccagcggag ggtgccatcc ccctccctgt ggatttcctc 94200

tccaaagttt ccacagagat cccagcctca gagcccgacg ggcccagtgt agggcgggcc 94260

aaagggcagg atgccccccct ggagttcacg tttcacgtgg aaatcacacc caacgtgcag 94320

aaggagcagg cgcactcgga ggagcatttg ggaagggctg catttccagg ggcccctgga 94380

gaggggccag aggcccgggg cccctctttg ggagaggaca caaaagaggc tgaccttcca 94440

gagccctctg aaaagcagcc tgctgctgct ccgcggggga agcccgtcag ccgggtccct 94500

caactcaaag gtctgtgtct tgagcttctt cgctccttcc ctggggacct cccaggcctc 94560

ccaggctgcg ggcactgcca ctgagcttcc aggcctcccg actcctgctg cttctgacgt 94620

tcctaggacg ccactaaatc gacacctggg tgcagctgct ccactccctc ggcctcctcc 94680

cgtgctcagg ctgtggccgc acgcgcccct cacgcttgcc cgccactctg catgtcacca 94740

gcacccccgc tccgtgctcc ccaccttgtt tgactctctg gccacttgat ttgtccacaa 94800

cggcccatca gcccacagga ggtttggtgg gtgccttcca ccgacaggat gacgggtgcc 94860

ctcatggtgt ctagaactct ccaaccctcc catgtaggca taagcagccc cactttgcag 94920

atgaggaaac ggaggctcag agaagtacag taacttgccg aaggccaatg agtagtaagt 94980

gacagagcca ggtttgggat ccaggtaggt tgtctctgaa agacacgcct gtcctgcatc 95040

ccacaacgcc tcccaggagg tgctggagtg tggacgccta acacagagat gtgcagggca 95100

cacacagcag gtgacacaca cagcatccag aggtggccca gagctcatgc tgtgcctttg 95160

gcccagtgcc ctgcccccac ccactctgcc ttgtggcagg aagacaagga gcagacacaa 95220

gatctccctg gtccacatgc caccacctcc ctctgcagag gacaagggga tcctcatgct 95280

ggcattggag ggggttgagc agggcccacc ttgagccctc aggagcacga ccacagcagc 95340

cctgcaggga gggattggtg ggaggagagt cccaagtatc agggagagga gagttggtgt 95400

cccacaggag acctcagagc cacaaggcga gcttgttcat aaatttggga cccttagcat 95460

ttcacagtta tttgcagagc ccagaaatgg atgttactga agctcacagt tgcaagcatc 95520

tgttaaattt ttattagatt ttacttttag ggaaaacttt gaaatgctat aaagaagcct 95580

gtgtttaaaa gttaagacag aggctggggg cgatggctca cgcctgtaat ctcagcactt 95640

tgggaggcca aggcaggtgg atcatttgag gttaggagtt cgagaccagc ctggccaaca 95700

tggtgagacc ctgtctctac taaaattaca aaaaattagc tgggcgtggt ggcgggcacc 95760

tgtagtccca gctactgggg aggctgaagc aggataagtg cttgaaccca ggaggcggag 95820

gttacagtga gccaagatca caccactgta ccctaagcct gggcgacaga gtgagactct 95880

gtctcaaaaa ataaaataaa ataaagttaa gagagaaaaa aatatatcct atatcctttg 95940

ttaaattcca aaacagtagg ggacaaataa ctgacttgac aggttactac aatatttcct 96000

gaaatgatgt tttcttgaat actggcctac tagaggttca taggtgtgtt tggattaaaa 96060

aagagttcca tggcccagtg actgggggaa aaaaataaaa gactaaagta agttaaacag 96120

gcttttctgc tgcaggactt gtcagagcct ttaatgtact aatggccatt gtgaccctct 96180

gagaaggtca cagagtgggt ttcccaaact tacttgattc tacctgctaa catttcctgg 96240

aggaagtttg ggaaatgccg atttagcaga ttcttttgtt gtgccgtgga tggtgctggt 96300

tgatgtgggc aaaacaaaga acacgtgagt cagatccgcc tggggctctt actaaagtgc 96360

aggttcccag gtgccacttt aggcttacag acccagttgt ggggtaagcc tgggagtctt 96420

ttagcaggtg attctgccac atagtatagt tggaaaacct ctgggcatac tcattgctgg 96480

tccctctaga aatccaggtg acaatagcca atgagaagct ccaagagacc cagttgtcca 96540

tggggtagag ggaatgtgat attgaaacca aagaagaaaa tctatgatca gttttcagca 96600

gtgactgtca agagaaggag aagggtgagt tagcgctgat gctggctgac aggtcagcgg 96660

gttggtttca ccaaggagtg tgatgaaggc tgatgttgtc tgtgggaatg tatgatggta 96720

actggtttgt agctaatttg gggaagcagt gagaattcgt gccctttgaa gaccagtaag 96780

tggcaagaaa cccaccaggc ctggctcagg gctgggctgg gcttggctcg tctcagagca 96840

gctggggctg gtggccaaag ccaccattag tgaggggcag gccctggggg tacaaccagc 96900

aactagggga caaagacaac cctgccagcc tctcctattc tggaggcgtg tgaccagaaa 96960

tggagatggg ttggtcagca taagatggcc aggaaggtgg aaatcaggac tgctggcaat 97020

ctagccacat gggcagggga gccgggtggt tccaggcagt ttccaaggcc aagagggtga 97080

gcaggcacct cacagggaat cagggccaag cctggctgca gtgtggagac aatgcaccca 97140

cccccatcct tggatcttgc aggaggctgg gtcctcactg agctaccaac atccatggcc 97200

ctgaggcttt taaaacaccc atccatggag tggggctggt cccagtgggg tgaggctgac 97260

cctggcagaa acagggcagg agcctgtggg ttagggagac tgcaccttcc ttagatagcc 97320

tccatgccat catgtccccg tgacagtttc tgctgcgtcc cctctgcatg gtcccaccct 97380

cggccagcct gctgccccct cttgccaggt tgcgctaatc agtgacccca gtgtgctgtg 97440

ttgatactaa caatgcgagg cctagcagat tcaagggaaa agagaaccaa ctgggtttcc 97500

accagaccca actaaacaaa catggaccta tcccagagaa atccagcttc accacagctg 97560

gctttctgtg aacagtgaaa atggagtgtg acaagcattc ttattttata ttttatcagc 97620

tcgcatggtc agtaaaagca aagacgggac tggaagcgat gacaaaaaag ccaaggtaag 97680

ctgacgatgc cacggagctc tgcagctggt caagtttaca gagaagctgt gctttatgtc 97740

tgattcattc tcatatataa tgtggggagt atttgtcact aaagtacagc tgtcatttaa 97800

agtgctttgt attttggggc aggcttttaa aaagtccagc atttattagt tttgatactt 97860

accccaggga agagcagttg gcaggttcat gaagtcatgc tcctaattcc agctttctta 97920

gtgtactttc agtgagaccc tgacagtaaa tgaaggtgtg tttgaaaacc aaacccagga 97980

cagtaaatga aggtgtgttt gaaaaccagc cctaggacag taaatgaagc catcttctca 98040

ctgcataaac tgcacccaga tctttgccca tccttctcag tatttcactt cacccattgt 98100

ttactgtctc aatgactggg gaaatgtctg gggaaatgct cccgtaattg cacagtggcg 98160

tttttcctgg aaaatcccac catggctcta gataagacct atttttctta aaggtatcta 98220

aaatttccag cataaattct gtctgaaaca cctgaatttt aatcagtact ggagcccgga 98280

gggcatctcc agttgccaca tagctctgag cattcagtgg tgtgttgagg gctgctcccg 98340

gaagtgcctg cagagtcagg gctccccagc ctcatctagt gaggcagtgg aagggcctgt 98400

ggggatttgg agagctggcc tgggtctctg aagtgatagt gacagctgct tgtcaatcac 98460

ggtgcacatt tagtgccggg ggcagggggc agggaatacc agcctcatgc atgcatgcat 98520

tcatttgttc cttccttcat tcattcattc agtacacatg ggtacaacat ccctgccctg 98580

gagttgccca gagtctaggg aggggaaaga tctattaccc tgggcctcgg ccagctgggg 98640

agtgctgctg gtggagaggg gccgtgtgca gcgagggaag gaggagtcgt caataccccc 98700

accccagctt tgctttcttg tcatcagccc cagggcccca gcctgtgtcc ctcctctccc 98760

attgctactt catctcctgg gtcctcctta ccaagcctga ccacacagag ggccttggcc 98820

gcttccatgg ggaattggaa agcaataaga tagcatcccc tagaagccca gtgaagtctg 98880

ggacaggacc cttctctgag ctctgacttg ctcttggaaa cacttcgagg cttagcctcc 98940

ccactttgtt tcccaagagt gtgacctgtt cccctccaaa cacccccttc tcctccaggg 99000

ccatgcccac ccgtcaaaat cccccacggg caggacgaac tgtgggtgtc agtcaccatc 99060

tatcctgcat cctggttcca gggccccccc cagccccgcc tccataggga caggcgtgca 99120

gacacccgtc cctggctgct tcctcttgtg gaatgggttc aaaagtaagc agtgttgttt 99180

acactgacaa actgaaaaaa aaagaaaaag agataacatt ggaggcttgg cacagtggct 99240

catgcctgta atcccagcac tttgggaggc taaggtggga ggatgtcccc agcccaagag 99300

ttctagacca gcctgggcaa catagcaaga ccccatctca aaaaaaaaat ttaattggcc 99360

aggcagaggt gggaggatca cttgaaccca aagggtggag gctgcagtga gccgtgatgg 99420

caccactgca ctccagccag ggcaacagag ggagaccctg tctctaaaac aaacaaacaa 99480

acaaacaaac aaaagagtta acattggcca gattaggatt caccagatag tgttaatatt 99540

agtttgattt gagactttaa tcagaaagca catgtgtggt gggggtgggt gtaacctaag 99600

tcaggtagaa tctttccaac ttgggggggg cacactcctg attgtagcca tatgagtctg 99660

tcagtgtggt ggaagagacc atgggttaat gggcaggtaa aaaagcacct tgcctggaat 99720

tgagtagaaa gtaaggccct tcagaccccg tgacacactt ggggacattt tcttgagtaa 99780

catcctaaga ttcatgtacc ttgatgatct ccatcaactt actcatgtga agcaccttta 99840

aaccagtcgt ctccaaattc aggggcacag taacatccaa caggctggag aaagaacgta 99900

ctagaacttc cattcctttt tcatgtcctc ttctaaaagc tttgtcaggg ccaggcgcgg 99960

tggctcacgc ctgtaatccc agcactttgg gaggccgaga cgggtggatc acgaggtcag 100020

gagatcgaga ccatcctggc taacacagtg aaaccccatc tctactaaaa atacaaaaaa 100080

acgagccggg cgtggtggtg ggcgcctgta gtcccagcta ctcgggaggc tgaggcagga 100140

gaatggcgtg aacccaggag gcagagcttg cagtgagccg agattgcacc actgcagtcc 100200

agcctgggcg acagagcgag actccgtctc aaaaaagaaa aagaaaaaga aaaagaactg 100260

tgattgggga ggacggtcac tttcctgttc ttactgatca gaagggatat taagggtacc 100320

tgattcaaac agcctggaga tcactgcttt caaccattac ctgccttatt tatttttagt 100380

tactgtcctt ttttcagttt gtttccctcc tccatgtgct gacttttatt ttgattttat 100440

ttatgtttat gtttaagaca tccacacgtt cctctgctaa aaccttgaaa aataggcctt 100500

gccttagccc caaacacccc actcctggta gctcagaccc tctgatccaa ccctccagcc 100560

ctgctgtgtg cccagagcca ccttcctctc ctaaacacgt ctcttctgtc acttcccgaa 100620

ctggcagttc tggagcaaag gagatgaaac tcaaggtaag gaaaccacct ttgaaaagaa 100680

ccaggctgct ctgctgtggt ttgcaaatgt ggggtttgtt tatttgtttt ttagcctcaa 100740

agacctttct tcaaatgagt tctggcatag aagcaccgtg taaaatagtt agaattctgg 100800

gcaaagggga aaagagagct gggggccatc cctctcagca ccccacaggc tctcatagca 100860

gcagctccta agacacctgg tgggaccttg gtttcgaaat cgctactcta aggctgggca 100920

cggtggctca cacctgtaat cccagctctt taggaggccg aggagggtgg atcacctgag 100980

atcaggagtt cgagaccagc ctggctaaca tggcaaaacc ctgtctctac taaaaataca 101040

aaaattagcc gggcgtggtg ttatgcgtgg tggtaatcgc agctactcgg gaggctgagg 101100

cacaaggatt gcttgaaccc cagaggcaga ggttgtagtt agctccagct tgggcgacag 101160

agcaagaccc tgtcgcaaaa attgtttaaa aaacaaaccc aaaattgcta ctctcattgg 101220

gttcctttgc ccattcctga ttttggcaag agaaatgctt ccagattgcc ctgatctggg 101280

taggacagca tcacgccata gcaacactgc cccgtgagct cactgccccc tcaactagct 101340

tgtggtcctt ggttaatgtc agtttctttt ttgagtttgt gttatgtcta agggtcatct 101400

gctgggtaac ggaacccagg gactgcccta gtccctagac tgtgccatgc ccgactctgc 101460

cagctttgtc agtgatgctg gtgctcgcct cctcgggtgc tcgcctggtc tgagcacacc 101520

caaggagttc ttgaggcctt agggttgttt gcgagagaat gaaagaacac gacctagctc 101580

tctttagcat ccttggtcag gttcaacact gcccccaggg gcctctggtg gagccaacca 101640

ccatcagcca aataaatcca taattagagt cagaaaatgg atgtctgcat atgtgtagtg 101700

cactaatgtc ctgccgatga ttgacatgga gtggagagtg acctgatcat tgctgtgagc 101760

tctgctggcc ttggcacaac tcatgctgat aactaatgca cacagttcct ctgggaggaa 101820

atgtcctcag ggaacttgga gtttgggtgg ggatgtgggt ttgtgtgccc agcaagccct 101880

tgtggttgta gcagacacta gtggcatcta ggaggcaaag ggtcacccca gtcttagcca 101940

cgttttgagt caaggtggcg gagtggggct ggtgttgact cttggtggca gtaacttttc 102000

ccaatggtga aaaacccctc tatcatgttt catttacagg gggctgatgg taaaacgaag 102060

atcgccacac cgcggggagc agcccctcca ggccagaagg gccaggccaa cgccaccagg 102120

attccagcaa aaaccccgcc cgctccaaag acaccaccca gctctggtaa gaagaacgtt 102180

ctcttgaatc ttagaggaag ctgaagctct cagaggtaca gccttcattt taggaggcct 102240

taggccactg agaatgaata acccctggca gctggtcagc agcttgcagt ttactaagca 102300

ctggagtctt cattgccttc tcagtccttt tgatttctga ggcaaatgtt gaatccctac 102360

ctttttttt tttttcttt tgagacagag tttcgctttt gttatccagg ccggagtgca 102420

gtggtgtgat ctcagctcac tgcatcctcc acctcccagg ttcaagcgat tctcctacct 102480

cagcctccct agtagctggg attacaggca cctgccacta tgcccggcta atttttgta 102540

tttttagtag agacagggtt tcaccatgtt ggccaggctg gtctcgaacg cctgacctca 102600

ggtgatccac ctgcctcggc ctcccaaagt gctgggatta caggcatgag ccaccactcc 102660

cagcctgaat cctcactttt tatcaatgaa gaaattgagg ctgattctgc agcatgataa 102720

aaaaaaatac agaaaaagga aaaaaaagaa agaaatcgag cctctgagag tttgcttgac 102780

tgagtctaac cagctcattt taaacccgag gaaaatgcag tcacatgact actaagtggc 102840

agctctcgga gcctctctgg ccccaagtcc agggttccat agaggcagcc ccagcatggc 102900

atgttttcag tccccaaatg agactctgga gacaaatgtc tctggagaca gagcagcagc 102960

ctggataagt cacaatgggt gacgtcactc agggctcaac ccctgggcag cttaacttgc 103020

tagggacgtt aggagtctgc tgcaaaacct gagggtctta gctgagcagt cacaggctgg 103080

gcccgttgcc ctgggctcct gtgagtaaaa cccagtcaat tttgagtacc cagtaaggca 103140

tccattgagt tattttgcag ccaggagtgc tattaagaac agtcgcggct gggcgtggtg 103200

gctcatgcct gtaatcccag cactttggga ggccaaggtg ggcggatcac ctgaggtcag 103260

gagttcgaga ccagcttggc caacatggca aaaccccgtc tctaataaaa atacaaaata 103320

attagctggg cgtggtggcg ggcgcctgta atcccagctt ctcaggaggg tgaggaagga 103380

gaatcacttg aacccaggag gcagaggttg cagtgagctg agatcgcacc attgcactcc 103440

agcctggatg acaaaagtga gattccttct caaaaaaaaa aaaaaaaaaa cagtcgtcct 103500

ctttggggat tagggacagc ctgcctgcct gcccgagcac ttctctcttc cattgcccca 103560

gtgaagtatt ccaggcccct gggtttagac tctgcaccat gtaggggtgt ctgacctgca 103620

cttgctcctt ggtggcacgg gcagcctatg gcacttgctg cgggctgtga ccaaagcctg 103680

gcctggatct tggatcttgg tgactctgct tctccctggc ctgagggagc tgcccagagc 103740

ctgcccacca cctgctgcgt gtctttgcgg tggcatttct cgcacacatg ccgtgcggtg 103800

gcacccccaa ggatggccat tcactaaggc ccattgtttt tgtcttttcg cttcgtgttt 103860

tctggcctgg tgtttttctc atatacatgt gatccaggga taattcccag aattttgaca 103920

ggattttaag tagcgtttgg atcctgctgt tttttttca cttaacatcg ggccagttga 103980

ctcacactct gtttttgtt gttgtttttt tgagacggag tctcactgtg tcacccaggc 104040

tgaagtgcag tggcacaatc ttggcatact gcaacctctg cttcccaaat tcaagcagtt 104100

ttcctgcctc agcctcctga gtagctggga ctacaggcac aggccaccac gccctgctaa 104160

tttttgtatt tttagtaaag acagggtttc accattttgg ccagcctagt ctcgaactcc 104220

tgacctcaag tgatccgccc acctcggcct cccaaagtgc tgggattaca ggggactcac 104280

actttgtaac aacctgaaac aacgtgatgc atttcccttt gggtcttacc tgctcttcgg 104340

tggctgcctg caggtggaga gaccctcccc cttgggcccc tcgaccttgt ttcagaatgg 104400

ggcccctgct gggccagctg tgggtgcctg ccacgtgaag gactcattaa ggccctgttt 104460

aagcctgatg ataataaggc tttcgtggat ttttctcttt aagcgactaa gcaagtccag 104520

agaagaccac cccctgcagg gcccagatct gagagaggta ctcgggagcc tacttcgctg 104580

ggagcagcct ccctttgcgt gtgtggccat tcactggctt gtgtttctag agccgggagg 104640

acccttttct gcaatgcagg gttcacacag ggttcgcagc ctgaagatgg agcagtccga 104700

attctcttcc ctgtgcagtt tgcgcagctg tgtttgtctg atgggctttc taatcctgtg 104760

tgctctcctt gacttcaggg acaatggcat tacaggcatg agccaccatg cctggctgtc 104820

tccctatgtt tcagatgaag acataggctt aaggaggtca ggtgacttgc ccacgaccac 104880

tctgtaaata agaggcatga aaagtatttg gagccaccac caccaagccc actggtcacc 104940

ctgggtctct gaagtcaggg aggcaggagg atgggaggtc tgaggaggca gagaggctga 105000

gcctggaggc cctggaggcc gaggccccat ctgttgtttc cttatgtgga aaataagagg 105060

cttcatttgt cctattgcca cagagcgtac tacttcagga acatccaaga catggaaatc 105120

cgcagggcac ggtggctcac gtctataatc ccggcacttt gggaggttga ggtgggagaa 105180

tcgcttgagg ccagaagttc aagaccagcc tgagcaacat agtcagaccc cgtctctata 105240

aaaaacatta tttttaaaaa agacatggaa gtcaaattct aaaaactggt gctggctggg 105300

tgcggtggct catgcctata atcccagcac tttgggaggc cgaggcgggt ggatcacctg 105360

aggtcaggag ttcaagacca gcctggccaa catggtaaaa cctctactaa agaaatcttt 105420

actgaaaata caaaaatcca gtctctacta aaataagtct ctactaaaaa tacaaaaatt 105480

agccaggcgt ggtgctgcac acctgtaata tcagctactc gggaggctga ggcaggagac 105540

tcgcttgatc ccatgcagcg gaggttgcag tgagccgaga tcacgccatt gcactccagc 105600

ctgggcatca gaataagact ccgtctcaaa aaaaaaacca caaaaaaaca aaacaacaac 105660

aaaagaaaac tagtgcttat tcgtcactgg ccaagctgcc cattggctac atgggtgctt 105720

caaagagctg cccttctcca ggtctggcca gcaggtatgt gttacagcaa atgcctgggg 105780

cagcggcagg ggcattgctg cgggaagctt ctggacttgc aggaaagcta agttctcaga 105840

ctgcagggga gctaagcaca cctcggcaca gggtgaggcc tgcggttctc agacttcagt 105900

ctttgtggag cttgagaaaa atgaggcttt gcaggtccca cccctagaga ttctgctcta 105960

tccactcttg aaggggatcg agaaatttgc attttgcaac tcccactttc ctccttgaaa 106020

gctccggaga ttctgacgca gggttccgtg ggccacactt tggaaaatac agacccatga 106080

gatagaatac cagactgttg aagtgtaacg ggggcctggg aagtgcagta acagaagcaa 106140

gtttgagggt aaaggacacc cagaggaggg agggacagca tctgcatgga gaggagaaga 106200

gaccccccag cagcttccag ggtgttggaa gggtgcgcta gtaactgcta tgcatggcag 106260

gtggggaact gtacgtcagg gcacagcagc atgaagcggt atggctcgtg tggacagcta 106320

gggacaggca ggcgtggagc aggcatcctg ttctgaaggc caaatcccac agaggagcca 106380

gggtgctggc aggagccctg aactagccga acagctgaac agctgaacat tcaccctgtg 106440

gggaaagggt cagaagcgtc caggcttgag ggcacagctg ggtctcgtca ctgcatcacc 106500

cttatttagg ataaaggccc tgaagaattg tattagaggt tggcaaagca tatctaccac 106560

ctcctggagc cacgctggcc gcagggatta taattatttc cattttcaaa ttaaggcctc 106620

tgagctcaga gaggggaagt tacttgtctg aggccacaca gcttgttgga gcccatctct 106680

tgacccaaag actgtggagc cgagttggcc acctctctgg gagcgggtat tggatggtgg 106740

ttgatggttt tccattgctt tcctgggaaa ggggtgtctc tgtccctaag caaaaaggca 106800

gggaggaaga gatgcttccc cagggcagcc gtctgctgta gctgcgcttc caacctggct 106860

tccacctgcc taacccagtg gtgagcctgg gaatggaccc acgggacagg cagcccccag 106920

ggccttttct gaccccaccc actcgagtcc tggcttcact cccttccttc cttcccaggt 106980

gaacctccaa aatcagggga tcgcagcggc tacagcagcc ccggctcccc aggcactccc 107040

ggcagccgct cccgcacccc gtcccttcca accccaccca cccgggagcc caagaaggtg 107100

gcagtggtcc gtactccacc caagtcgccg tcttccgcca agagccgcct gcagacagcc 107160

cccgtgccca tgccagacct gaagaatgtc aagtccaaga tcggctccac tgagaacctg 107220

aagcaccagc cgggaggcgg gaaggtgaga gtggctggct gcgcgtggag gtgtgggggg 107280

ctgcgcctgg aggggtaggg ctgtgcctgg aagggtaggg ctgcgcctgg aggtgcgcgg 107340

ttgagcgtgg agtcgtggga ctgtgcatgg aggtgtgggg ctccccgcac ctgagcaccc 107400

ccgcataaca ccccagtccc ctctggaccc tcttcaagga agttcagttc tttattgggc 107460

tctccactac actgtgagtg ccctcctcag gcgagagaac gttctggctc ttctcttgcc 107520

ccttcagccc ctgttaatcg gacagagatg gcagggctgt gtctccacgg ccggaggctc 107580

tcatagtcag ggcacccaca gcggttcccc acctgccttc tgggcagaat acactgccac 107640

ccataggtca gcatctccac tcgtgggcca tctgcttagg ttgggttcct ctggattctg 107700

gggagattgg gggttctgtt ttgatcagct gattcttctg ggagcaagtg ggtgctcgcg 107760

agctctccag cttcctaaag gtggagaagc acagacttcg ggggcctggc ctggatccct 107820

ttccccattc ctgtccctgt gcccctcgtc tgggtgcgtt agggctgaca tacaaagcac 107880

cacagtgaaa gaacagcagt atgcctcctc actagccagg tgtgggcggg tgggtttctt 107940

ccaaggcctc tctgtggccg tgggtagcca cctctgtcct gcaccgctgc agtcttccct 108000

ctgtgtgtgc tcctggtagc tctgcgcatg ctcatcttct tataagaaca ccatggcagc 108060

tgggcgtagt ggctcacgcc tataatccca gcactttggg aggctgaggc aggcagatca 108120

cgaggtcagg agttcgagac caacctgacc aacagggtga aacctcgtct ctactaaaaa 108180

tacaaaaata cctgggcgtg gtggtggtgc gcgcctataa tcccagctac tcaggaggct 108240

gaggcaggag aatcgcttga acccaggagg cagaggttgc agtgagccga gatagtgcca 108300

ctgcactcca gtttgagcaa cagagcgaga ctctgtctca aaacaaaata aaacaaacca 108360

aaaaaaccca ccatggctta gggcccagcc tgatgacctc atttttcact tagtcacctc 108420

tctaaaggcc ctgtctccaa atagagtcac attctaaggt acgggggtgt tggggagggg 108480

ggttagggct tcaacatgtg aatttgcggg gaccacaatt cagcccagga ccccgctccc 108540

gccacccagc actggggagc tggggaaggg tgaagaggag gctgggggtg agaaggacca 108600

cagctcactc tgaggctgca gatgtgctgg gccttctggg cactgggcct cggggagcta 108660

gggggctttc tggaaccctg ggcctgcgtg tcagcttgcc tcccccacgc aggcgctctc 108720

cacaccattg aagttcttat cacttgggtc tgagcctggg gcatttggac ggagggtggc 108780

caccagtgca catgggcacc ttgcctcaaa ccctgccacc tccccccacc caggatcccc 108840

cctgcccccg aacaagcttg tgagtgcagt gtcacatccc atcgggatgg aaatggacgg 108900

tcgggttaaa agggacgcat gtgtagaccc tgcctctgtg catcaggcct cttttgagag 108960

tccctgcgtg ccaggcggtg cacagaggtg gagaagactc ggctgtgccc cagagcacct 109020

cctctcatcg aggaaaggac agacagtggc tcccctgtgg ctgtggggac aagggcagag 109080

ctccctggaa cacaggaggg agggaaggaa gagaacatct cagaatctcc ctcctgatgg 109140

caaacgatcc gggttaaatt aaggtccggc cttttcctgc tcaggcatgt ggagcttgta 109200

gtggaagagg ctctctggac cctcatccac cacagtggcc tggttagaga ccttggggaa 109260

ataactcaca ggtgacccag ggcctctgtc ctgtaccgca gctgagggaa actgtcctgc 109320

gcttccactg gggacaatgc gctccctcgt ctccagactt tccagtcctc attcggttct 109380

cgaaagtcgc ctccagaagc cccatcttgg gaccaccgtg actttcattc tccagggtgc 109440

ctggccttgg tgctgcccaa gaccccagag gggccctcac tggcctttcc tgccttttct 109500

cccattgccc acccatgcac ccccatcctg ctccagcacc cagactgcca tccaggatct 109560

cctcaagtca cataacaagc agcacccaca aggtgctccc ttccccctag cctgaatctg 109620

ctgctccccg tctggggttc cccgcccatg cacctctggg ggcccctggg ttctgccata 109680

ccctgccctg tgtcccatgg tggggaatgt ccttctctcc ttatctcttc ccttccctta 109740

aatccaagtt cagttgccat ctcctccagg aagtcttcct ggattcccct ctctcttctt 109800

aaagcccctg taaactctga ccacactgag catgtgtctg ctgctcccta gtctgggcca 109860

tgagtgaggg tggaggccaa gtctcatgca tttttgcagc ccccacaaga ctgtgcaggt 109920

ggccggccct cattgaatgc ggggttaatt taactcagcc tctgtgtgag tggatgattc 109980

aggttgccag agacagaacc ctcagcttag catgggaagt agcttccctg ttgaccctga 110040

gttcatctga ggttggcttg gaaggtgtgg gcaccatttg gcccagttct tacagctctg 110100

aagagagcag caggaatggg gctgagcagg gaagacaact ttccattgaa ggcccctttc 110160

agggccagaa ctgtccctcc caccctgcag ctgccctgcc tctgcccatg aggggtgaga 110220

gtcaggcgac ctcatgccaa gtgtagaaag gggcagacgg gagccccagg ttatgacgtc 110280

accatgctgg gtggaggcag cacgtccaaa tctactaaag ggttaaagga gaaagggtga 110340

cttgactttt cttgagatat tttgggggac gaagtgtgga aaagtggcag aggacacagt 110400

cacagcctcc cttaaatgcc aggaaagcct agaaaaattg tctgaaacta aacctcagcc 110460

ataacaaaga ccaacacatg aatctccagg aaaaaagaaa aagaaaaatg tcatacaggg 110520

tccatgcaca agagccttta aaatgacccg ctgaagggtg tcaggcctcc tcctcctgga 110580

ctggcctgaa ggctccacga gcttttgctg agacctttgg gtccctgtgg cctcatgtag 110640

tacccagtat gcagtaagtg ctcaataaat gtttggctac aaaagaggca aagctggcgg 110700

agtctgaaga atccctcaac cgtgccggaa cagatgctaa caccaaaggg aaaagagcag 110760

gagccaagtc acgtttggga acctgcagag gctgaaaact gccgcagatt gctgcaaatc 110820

attgggggaa aaacggaaaa cgtctgtttt ccccttttgtg cttttctctg ttttcttctt 110880

tgtgcttttc tctgttttca ggatttgcta cagtgaacat agattgcttt ggggccccaa 110940

atggaattat tttgaaagga aaatgcagat aatcaggtgg ccgcactgga gcaccagctg 111000

ggtaggggta gagattgcag gcaaggagga ggagctgggt ggggtgccag gcaggaagag 111060

cccgtaggcc ccgccgatct tgtgggagtc gtgggtggca gtgttccctc cagactgtaa 111120

aagggagcac ctggcgggaa gagggaattc ttttaaacat cattccagtg cccgagcctc 111180

ctggacctgt tgtcatcttg aggtgggcct cccctgggtg actctagtgt gcagcctggc 111240

tgagactcag tggccctggg ttcttactgc tgacacctac cctcaacctc aaccactgcg 111300

gcctcctgtg caccctgatc cagtggctca ttttccactt tcagtcccag ctctatccct 111360

atttgcagtt tccaagtgcc tggtcctcag tcagctcaga cccagccagg ccagcccctg 111420

gttcccacat ccccttttgcc aagctcatcc ccgccctgtt tggcctgcgg gagtgggagt 111480

gtgtccagac acagagacaa aggaccagct tttaaaacat tttgttgggg ccaggtgtgg 111540

tggctcacac ctaatcccaa cacctgggga ggccaaggca gaaggatcac ttgagtccag 111600

gagttcaaga ccagcctggg caacataggg agaccctgtc tctacaattt tttttttaat 111660

tagctgggcc tgttggcact ctcctgtagt tccagctact ctagaggctg aggtgggagg 111720

actgcttgag cctgggaggt cagggctgca atgagccatg ttcacaccac tgaacgccag 111780

cctgggcgag accctgtatc aaaaaagtaa agtaaaatga atcctgtacg ttatattaag 111840

gtgccccaaa ttgtacttag aaggatttca tagttttaaa tacttttgtt atttaaaaaa 111900

ttaaatgact gcagcatata aattaggttc ttaatggagg ggaaaaagag tacaagaaaa 111960

gaaataagaa tctagaaaca aagataagag cagaaataaa ccagaaaaca caaccttgca 112020

ctcctaactt aaaaaaaaaa atgaagaaaa cacaaccagt aaaacaacat ataacagcat 112080

taagagctgg ctcctggctg ggcgcggtgg cgcatgcctg taatcccaac actttgggag 112140

gccgatgctg gaggatcact tgagaccagg agttcaaggt tgcagtgagc tatgatcata 112200

ccactacacc ctagcctggg caacacagtg agactgagac tctattaaaa aaaaaatgct 112260

ggttccttcc ttatttcatt cctttattca ttcattcaga caacatttat ggggcacttc 112320

tgagcaccag gctctgtgct aagagctttt gcccccaggg tccaggccag gggacagggg 112380

caggtgagca gagaaacagg gccagtcaca gcagcaggag gaatgtagga tggagagctt 112440

ggccaggcaa ggacatgcag ggggagcagc ctgcacaagt cagcaagcca gagaagacag 112500

gcagaccctt gtttgggacc tgttcagtgg cctttgaaag gacagccccc acccggagtg 112560

ctgggtgcag gagctgaagg aggatagtgg aacactgcaa cgtggagctc ttcagagcaa 112620

aagcaaaata aacaactgga ggcagctggg gcagcagagg gtgtgtgttc agcactaagg 112680

ggtgtgaagc ttgagcgcta ggagagttca cactggcaga agagaggttg gggcagctgc 112740

aagcctctgg acatcgcccg acaggacaga gggtggtgga cggtggccct gaagagaggc 112800

tcagttcagc tggcagtggc cgtgggagtg ctgaagcagg caggctgtcg gcatctgctg 112860

gggacggtta agcaggggtg agggcccagc ctcagcagcc cttcttgggg ggtcgctggg 112920

aaacatagag gagaactgaa gaagcaggga gtcccagggt ccatgcaggg cgagagagaa 112980

gttgctcatg tggggcccag gctgcaggat caggagaact ggggaccctg tgactgccag 113040

cggggagaag ggggtgtgca ggatcatgcc cagggaaggg cccaggggcc caagcatggg 113100

ggggcctggt tggctctgag aagatggagc taaagtcact ttctcggagg atgtccaggc 113160

caatagttgg gatgtgaaga cgtgaagcag cacagagcct ggaagcccag gatggacaga 113220

aacctacctg agcagtgggg ctttgaaagc cttggggcgg ggggtgcaat attcaagatg 113280

gccacaagat ggcaatagaa tgctgtaact ttcttggttc tgggccgcag cctgggtggc 113340

tgcttccttc cctgtgtgta ttgatttgtt tctctttttt gagacagagt cttgctgggt 113400

tgcccaggct ggagtgcagt ggtgcgatca tagctcactg cagccttgaa gtcctgagct 113460

caagagatcc ttccacctca gcctcctgag tagttgggac cacaggcttg caccacagtg 113520

cccaactaat ttcttatatt ttttgtagag atggggtttc actgtgtcgc ccaggatggt 113580

cttgaactcc tgggctcaag tgatcctcct gcctcagcct cgcaaattgc tgggattaca 113640

ggtgtgagcc accatgcccg accttctctt tttaagggcg tgtgtgtgtg tgtgtgtgtg 113700

tgggcgcact ctcgtcttca ccttccccca gccttgctct gtctctaccc agtcacctct 113760

gcccatctct ccgatctgtt tctctctcct tttacccctc tttcctccct cctcatacac 113820

cactgaccat tatagagaac tgagtattct aaaaatacat tttatttatt tattttgaga 113880

cagagtctca ctctgtcacc caggctggag tgcagtggtg caatctcggc tcactgcaac 113940

ctccgcctcc caggttgaag caactctcct gcctcagcct ccctagtagc tgggattaca 114000

agcacacacc accatgccta gcaaattttt atatttttag tagaggagga gtgtcaccat 114060

gtttgccaag ctggtctcaa actcctggcc tcaggtgatc tgcctacctt ggtctcccaa 114120

agtgctggga ttacaggtgt gagccaccac gcctgccctt aaaaatacat tatatttaat 114180

agcaaagccc cagttgtcac tttaaaaagc atctatgtag aacatttatg tggaataaat 114240

acagtgaatt tgtacgtgga atcgtttgcc tctcctcaat cagggccagg gatgcaggtg 114300

agcttgggct gagatgtcag accccacagt aagtgggggg cagagccagg ctgggaccct 114360

cctctaggac agctctgtaa ctctgagacc ctccaggcat cttttcctgt acctcagtgc 114420

ttctgaaaaa tctgtgtgaa tcaaatcatt ttaaaggagc ttgggttcat cactgtttaa 114480

aggacagtgt aaataattct gaaggtgact ctaccctgtt atttgatctc ttctttggcc 114540

agctgactta acaggacata gacaggtttt cctgtgtcag ttcctaagct gatcaccttg 114600

gacttgaaga ggaggcttgt gtgggcatcc agtgcccacc ccgggttaaa ctcccagcag 114660

agtattgcac tgggcttgct gagcctggtg aggcaaagca cagcacagcg agcaccaggc 114720

agtgctggag acaggccaag tctgggccag cctgggagcc aactgtgagg cacggacggg 114780

gctgtggggc tgtggggctg caggcttggg gccagggagg gagggctggg ctctttggaa 114840

cagccttgag agaactgaac ccaaacaaaa ccagatcaag gtctagtgag agcttagggc 114900

tgctttgggt gctccaggaa attgattaaa ccaagtggac acacaccccc agccccacct 114960

caccacagcc tctccttcag ggtcaaactc tgaccacaga catttctccc ctgactagga 115020

gttccctgga tcaaaattgg gagcttgcaa cacatcgttc tctcccttga tggtttttgt 115080

cagtgtctat ccagagctga agtgtaatat atatgttact gtagctgaga aattaaattt 115140

caggattctg atttcataat gacaaccatt cctcttttct ctcccttctg taaatctaag 115200

attctataaa cggtgttgac ttaatgtgac aattggcagt agttcaggtc tgctttgtaa 115260

ataccccttgt gtctattgta aaatctcaca aaggcttgtt gccttttttg tggggttaga 115320

acaagaaaaa gccacatgga aaaaaaattt ctttttttgtt tttttgtttg cttgtttttt 115380

tgagacagag tttcactctg tcgcccaggc tggagtgcag tggtgcgatc tccgcccact 115440

gcaagctcca cctcccgggt tcatgctatt ctcctgtctc agcctcccaa gtagctggga 115500

ctgcaggtgc ccgccaccac acctggctaa tttttttgta tttttagtag agacggggtt 115560

tcaccgtgtt agccaggatg gtctcaatct cctgacctcg tcatctgcct gcctcggcct 115620

cccaaagtgc tgagattaca ggcgtgagcc accgtgcccg gccagaaaaa aacatttcta 115680

agtatgtggc agatactgaa ttattgctta atgtcctttg attcatttgt ttaatttctt 115740

taatggatta gtacagaaaa caaagttctc ttccttgaaa aactggtaag ttttctttgt 115800

cagataagga gagttaaata acccatgaca tttccctttt tgcctcggct tccaggaagc 115860

tcaaagttaa atgtaatgat cactcttgta attatcagtg ttgatgccct tcccttcttc 115920

taatgttact ctttacattt tcctgcttta ttattgtgtg tgttttctaa ttctaagctg 115980

ttcccactcc tttctgaaag caggcaaatc ttctaagcct tatccactga aaagttatga 116040

ataaaaaatg atcgtcaagc ctacaggtgc tgaggctact ccagaggctg aggccagagg 116100

accacttgag cccaggaatt tgagacctgg gctgggcagc atagcaagac tctatctcca 116160

ttaaaactat tttttttat ttaaaaaata atccgcaaag aaggagttta tgtgggattc 116220

cttaaaatcg gagggtggca tgaattgatt caaagacttg tgcagagggc gacagtgact 116280

ccttgagaag cagtgtgaga aagcctgtcc cacctccttc cgcagctcca gcctgggctg 116340

aggcactgtc acagtgtctc cttgctggca ggagagaatt tcaacattca ccaaaaagta 116400

gtattgtttt tattaggttt atgaggctgt agccttgagg acagcccagg acaactttgt 116460

tgtcacatag atagcctgtg gctacaaact ctgagatcta gattcttctg cggctgcttc 116520

tgacctgaga aagttgcgga acctcagcga gcctcacatg gcctccttgt ccttaacgtg 116580

gggacggtgg gcaagaaagg tgatgtggca ctagagattt atccatctct aaaggaggag 116640

tggattgtac attgaaacac cagagaagga attacaaagg aagaatttga gtatctaaaa 116700

atgtaggtca ggcgctcctg tgttgattgc agggctattc acaatagcca agatttggaa 116760

gcaacccaag tgtccatcaa cagacaaatg gataaagaaa atgtggtgca tatacacaat 116820

ggaatactat tcagccatga aaaagaatga gaatctgtca tttgaaacaa catggatgga 116880

actggaggac attatgttaa gtgaaataag ccagacagaa ggacagactt cacatgttct 116940

cacacatttg tgggagctaa aaattaaact catggagata gagagtagaa ggatggttac 117000

cagaggctga ggagggtgga ggggagcagg gagaaagtag ggatggttaa tgggtacaaa 117060

aacgtagtta gcatgcatag atctagtatt ggatagcaca gcagggtgac gacagccaac 117120

agtaatttat agtacattta aaaacaacta aaagagtgta actggactgg ctaacatggt 117180

gaaaccccgt ctctactaaa aatacaaaaa ttagctgggc acggtggctc acgcctgtaa 117240

tcccagcact ttgggaggcc gaggcgggcc gatcacgagg tcaggagatc gagaccatcc 117300

tagctaacat ggtgaaaccc cgtctctact acaaatacaa aaaaaagaaa aaattagccg 117360

ggcatggtgg tgggcgcctg tagtcccagc tactcgggag gctgaggcag gagaatggcg 117420

tgaacccggg aggcggagct tgcagtgagc cgagatcgcg ccactgcact ccagcctggg 117480

cgacaaggca agattctatc tcaaaaaaat aaaaataaaa taaaataaaa taataaaata 117540

aaataaaata aaataaaata aaataaataa aataaaatgt ataattggaa tgtttataac 117600

acaagaaatg ataaatgctt gaggtgatag ataccccatt caccgtgatg tgattattgc 117660

acaatgtatg tctgtatcta aatatctcat gtaccccaca agtatataca cctactatgt 117720

acccatataa atttaaaatt aaaaaattat aaaacaaaaa taaataagta aattaaaatg 117780

taggctggac accgtggttc acgcctgtaa tcccagtgct ttgtgaggct gaggtgagag 117840

aatcacttga gcccaggagt ttgagaccgg cctgggtgac atagcgagac cccatcatca 117900

caaagaattt ttaaaaatta gctgggcgtg gtagcacata ccggtagttc cagctacttg 117960

ggagaccgag gcaggaggat tgcttgagcc caggagttta aggctgcagt gagctacgat 118020

ggcgccactg cattccagcc tgggtgacag agtgagagct tgtctctatt ttaaaaataa 118080

taaaaagaat aaataaaaat aaattaaaat gtaaatatgt gcatgttaga aaaaatacac 118140

ccatcagcaa aaagggggta aaggagcgat ttcagtcata attggagaga tgcagaataa 118200

gccagcaatg cagtttcttt tattttggtc aaaaaaaata agcaaaacaa tgttgtaaac 118260

acccagtgct ggcagcaatg tggtgaggct ggctctctca ccagggctca cagggaaaac 118320

tcatgcaacc cttttagaaa gccatgtgga gagttgtacc gagaggtttt agaatattta 118380

taactttgac ccagaaattc tattctagga ctctgtgtta tgaaaataac ccatcatatg 118440

gaaaaagctc ctttcagaaa gaggttcatg ggaggctgtt tgtatttttt ttttctttgc 118500

atcaaatcca gctcctgcag gactgtttgt attattgaag tacaaagtgg aatcaataca 118560

aatgttggat agcaggggaa caatattcac aaaatggaat gggacatagt attaaacata 118620

gtgcttctga tgaccgtaga ccatagacaa tgcttaggat atgatatcac ttcttttgtt 118680

gtttttgta ttttgagacg aagtctcatt ctgtcaccca ggctggagtt cagtggcgcc 118740

atctcagctc actgcaacct ccatctcccg ggttcaagct attctccttc ctcaacctcc 118800

cgagtagctg ggttgcgcac caccatgcct ggctaacttt tgtattttta gtacagacgg 118860

ggtttcacca cgttggccag gctgctcttg aactcctgac gtcaggtgat ccaccagcct 118920

tgacctccca aagtgctagg attacaggag ccactgtacc cagcctagga tatgatatca 118980

cttcttagag caagatacaa aattgcatgt gcacaataat tctaccaagt ataggtatac 119040

aggggtagtt atatataaat gagacttcaa ggaaatacaa caaaatgcaa tcgtgattgt 119100

gttagggtgg taagaaaacg gtttttgctt tgatgagctc tgtttttaa aatcgttata 119160

ttttctaata aaaatacata gtcttttgaa ggaacataaa agattatgaa gaaatgagtt 119220

agatattgat tcctattgaa gattcagaca agtaaaatta aggggaaaaa aaacgggatg 119280

aaccagaagt caggctggag ttccaacccc agatccgaca gcccaggctg atggggcctc 119340

cagggcagtg gtttccaccc agcattctca aaagagccac tgaggtctca gtgccatttt 119400

caagatttcg gaagcggcct gggcacggct ggtccttcac tgggatcacc acttggcaat 119460

tatttacacc tgagacgaat gaaaaccaga gtgctgagat tacaggcatg gtggcttacg 119520

cttgtaatcg gctttgggaa gccgaggtgg gctgattgct tgagcccagg agtttcaaac 119580

tatcctggac aacatagcat gacctcgtct ctacaaaaaa tacaaaaaat ttgccaggtg 119640

tggtggcatg tgcctgtggt cccagctact tgggaggctg aagtaggaga atcccctgag 119700

ccctgggaag tcgaggctgc actgagccgt gatggtgtca ctgcactcca gcctgggtga 119760

caaagtgaga ccctatctca caaagaaaaa aaacaaaaca aaaaacccaa agcacactgt 119820

ttccactgtt tccagagttc ctgagaggaa aggtcaccgg gtgaggaaga cgttctcact 119880

gatctggcag agaaaatgtc cagtttttcc aactccctaa accatggttt tctatttcat 119940

agttcttagg caaattggta aaaatcattt ctcatcaaaa cgctgatatt ttcacacctc 120000

cctggtgtct gcagaaagaa ccttccagaa atgcagtcgt gggagaccca tccaggccac 120060

ccctgcttat ggaagagctg agaaaaagcc ccacgggagc atttgctcag cttccgttac 120120

gcacctagtg gcattgtggg tgggagaggg ctggtgggtg gatggaagga gaaggcacag 120180

cccccccttg cagggacaga gccctcgtac agaagggaca ccccacattt gtcttcccca 120240

caaagcggcc tgtgtcctgc ctacggggtc agggcttctc aaacctggct gtgtgtcaga 120300

atcaccaggg gaacttttca aaactagaga gactgaagcc agactcctag attctaattc 120360

taggtcaggg ctaggggctg agattgtaaa aatccacagg tgattctgat gcccggcagg 120420

cttgagaaca gccgcaggga gttctctggg aatgtgccgg tgggtctagc caggtgtgag 120480

tggagatgcc ggggaacttc ctattactca ctcgtcagtg tggccgaaca catttttcac 120540

ttgacctcag gctggtgaac gctcccctct ggggttcagg cctcacgatg ccatcctttt 120600

gtgaagtgag gacctgcaat cccagcttcg taaagcccgc tggaaatcac tcacacttct 120660

gggatgcctt cagagcagcc ctctatccct tcagctcccc tgggatgtga ctcgacctcc 120720

cgtcactccc cagactgcct ctgccaagtc cgaaagtgga ggcatccttg cgagcaagta 120780

ggcgggtcca gggtggcgca tgtcactcat cgaaagtgga ggcgtccttg cgagcaagca 120840

ggcgggtcca gggtggcgtg tcactcatcc ttttttctgg ctaccaaagg tgcagataat 120900

taataagaag ctggatctta gcaacgtcca gtccaagtgt ggctcaaagg ataatatcaa 120960

acacgtcccg ggaggcggca gtgtgagtac cttcacacgt cccatgcgcc gtgctgtggc 121020

ttgaattatt aggaagtggt gtgagtgcgt acacttgcga gacactgcat agaataaatc 121080

cttcttgggc tctcaggatc tggctgcgac ctctgggtga atgtagcccg gctccccaca 121140

ttcccccaca cggtccactg ttcccagaag ccccttcctc atattctagg agggggtgtc 121200

ccagcatttc tgggtccccc agcctgcgca ggctgtgtgg acagaatagg gcagatgacg 121260

gaccctctct ccggaccctg cctgggaagc tgagaatacc catcaaagtc tccttccact 121320

catgcccagc cctgtcccca ggagccccat agcccattgg aagttgggct gaaggtggtg 121380

gcacctgaga ctgggctgcc gcctcctccc ccgacacctg ggcaggttga cgttgagtgg 121440

ctccactgtg gacaggtgac ccgtttgttc tgatgagcgg acaccaaggt cttactgtcc 121500

tgctcagctg ctgctcctac acgttcaagg caggagccga ttcctaagcc tccagcttat 121560

gcttagcctg cgccaccctc tggcagagac tccagatgca aagagccaaa ccaaagtgcg 121620

acaggtccct ctgcccagcg ttgaggtgtg gcagagaaat gctgcttttg gccctttag 121680

atttggctgc ctcttgccag gagtggtggc tcgtgcctgt aattccagca ctttgggaga 121740

ctaaggcggg aggttcgctt gagcccagga gttcaagacc agcctgggca acaatgagac 121800

ccctgtgtct acaaaaagaa ttaaaattag ccaggtgtgg tggcacgcac ctgtagtccc 121860

agctacttgg gaggctgagg tgggaggatt gcctgagtcc gggaggcgga agttgcaagg 121920

agccatgatc gcgccactgc acttcaacct aggcaacaga gtgagacttt gtctcaaaaa 121980

acaatcatat aataatttta aaataaatag atttggcttc ctctaaatgt ccccggggac 122040

tccgtgcatc ttctgtggag tgtctccgtg agattcggga ctcagatcct caagtgcaac 122100

tgacccaccc gataagctga ggcttcatca tcccctggcc ggtctatgtc gactgggcac 122160

ccgaggctcc tctcccacca gctctcttgg tcagctgaaa gcaaactgtt aacaccctgg 122220

ggagctggac gtatgagacc cttggggtgg gaggcgttga tttttgagag caatcacctg 122280

gccctggctg gcagtaccgg gacactgctg tggctccggg gtgggctgtc tccagaaaat 122340

gcctggcctg aggcagccac ccgcatccag cccagagggt ttattcttgc aatgtgctgc 122400

tgcttcctgc cctgagcacc tggatcccgg cttctgccct gaggcccctt gagtcccaca 122460

ggtagcaagc gcttgccctg cggctgctgc atggggctaa ctaacgcttc ctcaccagtg 122520

tctgctaagt gtctcctctg tctcccacgc cctgctctcc tgtccccccca gtttgtctgc 122580

tgtgagggga cagaagaggt gtgtgccgcc cccacccctg cccgggccct tgttcctggg 122640

attgctgttt tcagctgttt gagctttgat cctggttctc tggcttcctc aaagtgagct 122700

cggccagagg aggaaggcca tgtgctttct ggttgaagtc aagtctggtg ccctggtgga 122760

ggctgtgctg ctgaggcgga gctggggaga gagtgcacac gggctgcgtg gccaacccct 122820

ctgggtagct gatgcccaaa gacgctgcag tgcccaggac atctgggacc tccctggggc 122880

ccgcccgtgt gtcccgcgct gtgttcatct gcgggctagc ctgtgacccg cgctgtgctc 122940

gtctgcgggc tagcctgtgt cccgcgctct gcttgtctgc ggtctagcct gtgacctggc 123000

agagagccac cagatgtccc gggctgagca ctgccctctg agcaccttca caggaagccc 123060

ttctcctggt gagaagagat gccagcccct ggcatctggg ggcactggat ccctggcctg 123120

agccctagcc tctccccagc ctgggggccc cttcccagca ggctggccct gctccttctc 123180

tacctgggac ccttctgcct cctggctgga ccctggaagc tctgcagggc ctgctgtccc 123240

cctccctgcc ctccaggtat cctgaccacc ggccctggct cccactgcca tccactcctc 123300

tcctttctgg ccgttccctg gtccctgtcc cagccccccct ccccctctca cgagttacct 123360

cacccaggcc agagggaaga gggaaggagg ccctggtcat accagcacgt cctcccacct 123420

ccctcggccc tggtccaccc cctcagtgct ggcctcagag cacagctctc tccaagccag 123480

gccgcgcgcc atccatcctc cctgtccccc aacgtccttg ccacagatca tgtccgccct 123540

gacacacatg ggtctcagcc atctctgccc cagttaactc cccatccata aagagcacat 123600

gccagccgac accaaaataa ttcgggatgg ttccagttta gacctaagtg gaaggagaaa 123660

ccaccacctg ccctgcacct tgtttttgg tgaccttgat aaaccatctt cagccatgaa 123720

gccagctgtc tcccaggaag ctccagggcg gtgcttcctc gggagctgac tgataggtgg 123780

gaggtggctg ccccttgca ccctcaggtg accccacaca aggccactgc tggaggccct 123840

ggggactcca ggaatgtcaa tcagtgacct gcccccccagg ccccacacag ccatggctgc 123900

atagaggcct gcctccaagg gacctgtctg tctgccactg tggagtccct acagcgtgcc 123960

ccccacaggg gagctggttc tttgactgag atcagctggc agctcagggt catcattccc 124020

agagggagcg gtgccctgga ggccacaggc ctcctcatgt gtgtctgcgt ccgctcgagc 124080

ttactgagac actaaatctg ttggtttctg ctgtgccacc tacccaccct gttggtgttg 124140

ctttgttcct attgctaaag acaggaatgt ccaggacact gagtgtgcag gtgcctgctg 124200

gttctcacgt ccgagctgct gaactccgct gggtcctgct tactgatggt ctttgctcta 124260

gtgctttcca gggtccgtgg aagcttttcc tggaataaag cccacgcatc gaccctcaca 124320

gcgcctcccc tctttgaggc ccagcagata ccccactcct gcctttccag caagattttt 124380

cagatgctgt gcatactcat catattgatc actttttct tcatgcctga ttgtgatctg 124440

tcaatttcat gtcaggaaag ggagtgacat ttttacactt aagcgtttgc tgagcaaatg 124500

tctgggtctt gcacaatgac aatgggtccc tgtttttccc agaggctctt ttgttctgca 124560

gggattgaag acactccagt cccacagtcc ccagctcccc tggggcaggg ttggcagaat 124620

ttcgacaaca catttttcca ccctgactag gatgtgctcc tcatggcagc tgggaaccac 124680

tgtccaataa gggcctgggc ttacacagct gcttctcatt gagttacacc cttaataaaa 124740

taatcccatt ttatcctttt tgtctctctg tcttcctctc tctctgcctt tcctcttctc 124800

tctcctcctc tctcatctcc aggtgcaaat agtctacaaa ccagttgacc tgagcaaggt 124860

gacctccaag tgtggctcat taggcaacat ccatcataaa ccaggtagcc ctgtggaagg 124920

tgagggttgg gacgggaggg tgcagggggt ggaggagtcc tggtgaggct ggaactgctc 124980

cagacttcag aaggggctgg aaaggatatt ttaggtagac ctacatcaag gaaagtgttg 125040

agtgtgaaac ttgcgggagc ccaggaggcg tggtggctcc agctcgctcc tgcccaggcc 125100

atgctgccca agacaaggtg aggcgggagt gaagtgaaat aaggcaggca cagaaagaaa 125160

gcacatattc tcggccgggc gctgtggctc acgcctgtaa ttccagcact ttgggaggcc 125220

aaggtgggtg gatcatgagg tcaggagatt gagaccatcc tggctaacac agtgaaaccc 125280

cgtctctact aaaaatacaa aaaattagcc gggcgtggtg gtgggcgcct gtagtcccag 125340

ctactccgga ggctgaggca ggaaaatggc gtgaacccgg aaggcggagc ttgcagtgag 125400

cggagtgagc agagatcgcg ccactgcact ccagcctggg cgacagagcg agactccgtc 125460

tcaaaaaaaa aaagcacatg ttctcgcttc tttgtgggat ccaggagata gagaatagaa 125520

ggatggttac cagaggctgg gaagggtagt gaggggatgg tgggggggatg gtcaatgggt 125580

acaaaaaaaa tagaataaga cctagtattt gatagtgcaa cagggtgact atagtcaata 125640

ataatttaat tgtacattta aaaataacta aaagatagcc gggtgcagtg gcttacgtct 125700

gtaatcccag tactttggga ggctgaggtg ggcgtttgag accagcctgg ccaacatggt 125760

gaaaccccat ctctactaaa aatacaaaaa ttagccaggc atggtggcgg gcgcctgtaa 125820

tcccagctac tcgggaggct gaggcaggag aatcacttga acctgggagg cagaggttgc 125880

agtgagccga gatcttgcca ctgcactcca gcctgggtga cagtgaaact ccgtctcaaa 125940

aataaaaata aaaatacagc tgggcacggt ggctcacgcc tgtaatccca gcactttggg 126000

aggccgaggc gagcggatca caaggtcagg agatatagac catcctggct aacacggtga 126060

aacccggtct ctactaaaaa tacaaaaaat tagccaggcg tggtggcagg tgcctatagt 126120

cccagctact cacaaggctg aggcaggaga atggcatgaa cctgggaggc ggagcttgca 126180

gtgagccgag attgtgccac tgcactccag cctgggcgag agagtgagac tccgtctcaa 126240

aacaaaaaca aaaacaaaaa caaaaacaaa cacacaacaa aaacctaaaa gaatataaat 126300

ggattgtttg taacacaaag gacaaatgtt tgaggggatg gataccccat tttccatgat 126360

gtgattatta tacattgtgt gtctgtatca aaacatctca tgagccccat aaatatatac 126420

acctaactat gtacccacaa aaattaaaaa aatatatttt ttaaggtgaa gagggaggcg 126480

agatgctggc cttaacccct aacccgttgt tctccctgca agctgtccac agggcctctc 126540

agactcgagg ttcagctata tggatgcatg agcttggtcc ccagccaaca tgggagacac 126600

ttcaccatcg gcagcagcta cagcacagga accctgggtc actgccatgt cccctctgtg 126660

actttgttta aacagaaaat gatgctctgg gccggctgtg gtggcccaca cctataatcc 126720

cagcaccttg ggaggcgggg gtgggcagat tgcctgaggt caggagttgg agatcagcct 126780

ggccgacatg gcgaaacccc atgtctacta aaaatacaaa aactagccag gcatggtggc 126840

acatgcctgt aatcccagct acttgggagg ctgaagcagg agaatcactt gaacccagga 126900

ggcagaggct gagtgagcca agatcgtgcc aatgcactcc agcttgggtg agggagtgag 126960

actccgtctc aaaaaaaaaa aaaaagaaag aaaaagaaaa gaaagtgatc ctactggaac 127020

catgcttact cccctcccca cctcacactg tgtagaaatt agtgctgtcg gccaggcgcg 127080

gtggctcatg cctgtaatcg cagcactttg ggaggccaag gcaggcggat cacgaggtca 127140

ggagatcaag accatcctgg ctaacacagt gaaaccctgt ctctactaaa aatacaaaaa 127200

attagccggg catggtggca ggcacctgta gtcccaacta cttgggaggc tgaggcagga 127260

gaatggcatg aacctgggag gcggagcttg cagtgagcca agatcgcgcc actgcatacc 127320

agcctaggtg acagagtgag actcagcaaa aaaagaaaga aagaaagaaa gaaatcagtg 127380

ctgtctatac ttctttctgc agtgatggaa atattctgta tctgtgctgt ccagtatagt 127440

agccactagc tacatgtggc acttgaaaca tggctggtac agttgaggaa gagtggctgc 127500

catatcggac gacacagcta tagattctgt caccccaccc cgagagtcca gagcggggac 127560

ttctgcctta ggccctattc agggctgatt tttacttgaa cccttactgt gggaagagaa 127620

ggccatgaga agttcagtct agaatgtgac tccttatttt ctggctccct tggacacttt 127680

gtgggattta gtctccctgt ggaaagtatt ccacaagtgg tgccactacc ccagctgtga 127740

gagcagctgg gagctgcttt tgtcatcttt ccctggaaag tcctgtgggc tgtctcttcc 127800

tcatgccttg tcccatgctt gggcatggtg tcaagcgtca ggagggagaa agggtcctta 127860

tttatttatt tagagaggga cccttcttct gttcccaggc tggagtgcag tggtgcgatc 127920

tcggctcact gcaacctccg cctcctgggt tcaagtgatt ctcctgcctc agcctcctga 127980

gtagctgaga ttacaggcac atgccaacat gcccggctaa tttttttttt tttttttttt 128040

tttttttttt tttttttttt gagatggagt tgtactctca ttgcccaggc tggaatgtaa 128100

tggcacaatc tcggctcact gcaacctcca cctcctggat tcaagcaatt ctcctgtctc 128160

agcttcccaa gtagctggga ttacaggtgc ccgccaccat gctcaactaa tttttgtatt 128220

tttttttag tagagacgag gtttcaccat gttggtcaga ctggtctcaa actcctgacc 128280

tcaggtgatc cacctgcctc ggcctcccaa agtgctagga ttacaggcat gagccaccac 128340

gcccggcctg aaagggttct tatttagtgt gcattttgac attcaattta attccaaggt 128400

cttgtggggt catggtttac aggatgttga tatagaaaag acttcactta atgggccggg 128460

cgcagtggct catgcctgta atcccagcac tttgggaggc cgaggcaggc agatcaggag 128520

gtcaggagat tgagaccatc ctggctaaca cagtgaaacc ccatctctac tgaaaataca 128580

aaaaattagc tgggcgtggt ggcaggcacc tgtagtccca gccactcggt tggctgaggc 128640

aggagaatgg catgaacccg ggaggcggag cttgcagtga gcagagacca tgccactgca 128700

ctccagcctg ggcgacagag caagactctg tctcaagaaa aaaaaaaaaa aacagacttt 128760

acttactgga agccaaccaa tgtatattta gagtaatttt tcctgggctg agctgtcatt 128820

tacttttgca gtatctcaag aagaagagtt tacagtgtaa atatttgatg cacactttga 128880

ttatatagat gaagcaaact attttcaaga gctttgcaag gacttacttg tatccaaaca 128940

ccattctaaa aggagtctta cctacttcta aaggctggtc tctacttgga accacttgct 129000

tggccctggt tcaagtcctg ctgcaaacct ggaagtcctg tcattgtctt cttccctcca 129060

gagcagtggc acccaatcta atttttgctg tgccccagca gcccctggca ctttgccctg 129120

tagactgcag acctcatgta atgtatgtta agtccacaga accacagaag atgatggcaa 129180

gatgctcttg tgtgtgttgt gttctaggag gtggccaggt ggaagtaaaa tctgagaagc 129240

ttgacttcaa ggacagagtc cagtcgaaga ttgggtccct ggacaatatc acccacgtcc 129300

ctggcggagg aaataaaaag gtaaaggggg tagggtgggt tggatgctgc ccttgggtat 129360

atgggcatta atcaagttga gtggacaaag gctggtccag ttcccagagg aggaaaacag 129420

aggcttctgt gttgactggc tggatgtggg ccctcagcag catccagtgg gtctccactg 129480

cctgtctcaa tcacctggag ctttagcacg tttcacacct gggccccaac ctggagaggc 129540

tgaccaatgg gtctcagggg cagctcggtt gctggagttt ttgtttttat ttatttttat 129600

gtatttaagg cagggtctct gtattagtcc attctcacac tgctaataaa gacataccca 129660

agactgggta atttataaag gaaagaggtt taatggactc acagttccac atggctgggg 129720

aggcctcaaa atcatggcgg aaggcaaagg agaagcaaag gcatttctta catggcgaca 129780

ggcaagagag cgtgtgcagg ggaactccca tttataaaac catcagacct catgagattt 129840

attcactatc atgagaacag catgggaaag acccgccccc atgattcagt tacctcccac 129900

tgggtccctc ccatgacaca tggaattatg ggagctacaa ttcaagatga gatttgggtg 129960

gggacacagc caaaccatat cagtctccct ctgtcatcca ggctggagtg cactggcatg 130020

atctcggctc actgcagcct ctacctccct gggtcaggtg atcttcccac ctcagcctcc 130080

caggtagctg gaactacagg tacctgccac tatgcctggc taaatatttt gtatttcctg 130140

tggagacgag gttttgccac gttgcccagg ctggtcttga actcctgagg tcaagcaata 130200

tgcccacctc ggcctcccaa ggtgctggga ttacaggtgt gagccacagt gctcggccta 130260

agtcactgca gtttttaaag ctcccaggtg attcttcagt gcagtcaaaa gtgagaactg 130320

gctgggtgcg gtggctcatg cctgtaatcc cagcaccttg ggaggcgaag gtgggcagat 130380

ggcttgaggt caggagttca agaccagcct ggccaacatg gtaaaacccc atctctacta 130440

aaaatacaaa agttagctgg gtgtggtggt gcgtgcctgt aatcccagct acttgggagg 130500

ctgaggcatg agaattgctt gaacccaggg gacagaggtt gtagtgagcc gagatcgtgc 130560

cactgcactc cagcctgggc aacagagtga gattccatct cacaaaaaaa aaaaaaagcg 130620

agaaccactg tcctaggccc tgatgtttgc aggcaactaa aaaaggaagt ggacatcccc 130680

agtcagctgt ggcgcaccaa gaacaagtca tgggaacata acctaatttt ctaaatgggt 130740

tactaggcac ttagagcaaa acaatgatgc cgaaatcctg atttcagcaa agcctctgcc 130800

tgcctgtctt ggaagtatcc acatgaggct gctggggcct tggtgtcccc agcagtttct 130860

agtctctagg tcttgctgtg ggtgtctgtg cagtgagggt gtgtgtggcg ctgggtgagc 130920

tctgtctagg cctggcacag gatgcggtct ggtagctgct gcttctcttc tgcagaagcg 130980

cagccaagca ccctctgggg tttcaggccc acacccagcc tgaagttctg ggagtggctc 131040

actttccaac cttcagggtc tcccagcagc tgactgggga gtggtggagg gaaaagggat 131100

tgtattagtc cgttttcacg ccgctgatga agacataccc gatactgggc agtctaaaag 131160

atagaggtct gatggactca cagttccacg tgactgggga ggcctgacaa tcatggtgga 131220

aggtgaaagg cttgtctcac acggtggcag acaagagaaa agagcttgtg caggggaact 131280

ccccttttata aaaccatcag atctcgggag acttattcac tatcatgaga acagcacggg 131340

aaagaccctc ctctatgatt caattacctc ccaccaggtc cctcccacaa catgtaggaa 131400

ttgtgggaac tacaattcaa gatgacattt gggtggggac acagccaaac catatcaggg 131460

cgtcccagaa agggtatagg gtctgagacc caagtcagca tgagaaagta tgcttctcat 131520

ggtggcccag ttgggtggaa gtggcagccg ggccgtcttt ccaccaggcc actcaagtag 131580

cagctgagag acccctgccc tggccagtcc ccgccctccc ctcttgccac tgcctctggt 131640

tctgaacaga tgggcaccct catcttgtat ttgtgattaa tgtctaacaa tgtagttttg 131700

tgagaagggt ttgctgatac agccttgctg cagatgctgc gaactgtggc ctggggcaga 131760

ccttacctcc agacacgccc tgaggcaggg gagggcactg gcccgtagct ggccgagagc 131820

tctcgggttg cgcgacaggg atacttttca gcggctgggt cgctatccaa agtgagaaaa 131880

cgaggaggga ccaggaggct gtccgcctca agagatgtgg gggccaggtc cagttatctg 131940

gggaagcagt aagcttctct gctgtttcta accccaggcc tcccctggtc taaggcaggg 132000

cctcccagcc tcggggcact ttaaagatat ctgggcctgg ccccatcccc acagtctgac 132060

tgagtgggtc tggatagggc ctgagcattg gtgatttcct gggtgaaagg aggcccctca 132120

cagtctctgg aagcttctct gtgttaggaa aagctctggg cttgactctg ctttgaaagt 132180

caagatccgc aaatcctctc agcctcagtt tctccttcag caagatgaaa tggaaatgct 132240

gtacctacgt cccggggtgg ttgtgagacc caaaaaagac aatgttctgg aaggttcctg 132300

gtgcgttgca gtcctctaag aacctgagtt agagccacgc tgagtctcag cttcttggct 132360

ccttctgttt caaactcgtc catgtgatag ctcaggaagg gtaggcaggg ccctgccccc 132420

tactcagaaa acaccatcct ggtcctgggg atccccgcag cattagtccc ctgttttccc 132480

agtgtattga gaaaaattgc taacaagcag tggggcacac caccagcctc ctgggttcct 132540

ttcagtttgg ggatttttgg acattcccag gaatgtctta aaaaacactt caaaaaacat 132600

taacataaat atttttatca aagcctgtat taaatggtct ttcaagaaaa tacagtaaca 132660

ggtcaggcat ggtggctcat gcctgtaacc ccagcacttt gggaggccaa ggcaggcaga 132720

tcacctgaaa tcaggagttc aagaccaacc tggccaacac agccaaatcc catctctaca 132780

aaaaatacaa aaattagctg ggtgtggtgg cacacacctg tagtcccagc tacttgggag 132840

gccgaggcag gagaattgct tgatcccgga ggcggaggtt gcagtgagcc gagatcgtgc 132900

cactgcactc cagcgtgggt gacaaggtga atctttgtct caaaaaaaaa aaaaaaaaaa 132960

agataaaata cagtatacag taatagagaa caatcctttt ttcaaagtag tgaccccaaa 133020

tgaacaaaat atgcatctag cttaaatgcg aacctggttt tctctacgcc cattcaagcc 133080

cctgcaatag gggcccttca ccccgcatcc atggactcct aaaattatat ggaaaatggc 133140

tgtgtgtgag tgtggatgga catgtgcaca catatttttg gctttaccag atgctcaaag 133200

agcctaggac ccaaaaaggg ctgagaatga ccgtgtcggc cacttcaggg tcatcaggaa 133260

ttgctgtgca ctgctcactt ctccagtgaa cactttctgc ttctgtgttt cctggtatcc 133320

tttgggactc ctggctaggt catgtgtttc tctactttca aaagggcttc agccaggcac 133380

gatggcatga gcctgtagtc ccagttgctc tggaggttaa ggtgggaaga ttgcttgagc 133440

ccaggaattt gaggccagcc tgggcaagta gataggtaga tgattgatag atagatagat 133500

agataaatag atggatagat aagtcgctag acagtcatcc atccacccat ccacacataa 133560

aaaggccttt gtcatgtcat gttttgtggc ccacctgcca gtgttgccca cagttgctgc 133620

ccctccaaac tcatcagtca ctggcaaaca ggaggaatgt gtggctcatg tctgggcatc 133680

agtggctgtg ggagacatcc ttgatcttct ccagcttctc cttccacatt ttcctttgca 133740

atctggcaat atctattaaa ataaaatgtg catgcctttt gacctaagag cttcacttct 133800

aggacccact tacacgtgtg tgacatgatg ttcatacggg tttatttatc tgaggttgtt 133860

catacacacc attgcctgta atcactaaag gcgggagcag cctacacatc catccacaga 133920

ggagtagatg ccttttggta catccgtggc gacggaatac taagcagcct gtgtatctat 133980

acactcacac gtgtttgttt atgtgtggaa tatctctgga gggtacacaa gaaacttaaa 134040

atgatcactg tctctgggga gggtacctgg gtgcctggga ggcaggtcag ggaaggagtg 134100

ggcacaggta ttaccaattg gaagacaata aaaacaacag ctcctggcca ggcgcagtgg 134160

ctcacgcctg taatggcagc actctgagag gctgaggcgg gcagattgct tgcgtccagg 134220

agttcaagac cagcctgggc aacatagcaa aaccccgttt ctattaaaaa tacaaaaaat 134280

tagccaggtg tggtggcatg cacctgtaat cccagctact cgggaggctg aggtgggaga 134340

atcacctgag cctgggaggt caaggctgca gtgaggtgag attgtgccac cgcactctag 134400

cctgggcgat agagcaagac cctgtctcaa aaacaaacaa aaaacagtcc ctggcactct 134460

gggccaggcc tggcagggca gttggcaggg ctggtctttc tctggcactt catctcaccc 134520

tccctccctt cctcttcttg cagattgaaa cccacaagct gaccttccgc gagaacgcca 134580

aagccaagac agaccacggg gcggagatcg tgtacaagtc gccagtggtg tctggggaca 134640

cgtctccacg gcatctcagc aatgtctcct ccaccggcag catcgacatg gtagactcgc 134700

cccagctcgc cacgctagct gacgaggtgt ctgcctccct ggccaagcag ggtttgtgat 134760

caggcccctg gggcggtcaa taattgtgga gaggagagaa tgagagagtg tggaaaaaaa 134820

aagaataatg acccggcccc cgccctctgc ccccagctgc tcctcgcagt tcggttaatt 134880

ggttaatcac ttaacctgct tttgtcactc ggctttggct cgggacttca aaatcagtga 134940

tgggagtaag agcaaatttc atctttccaa attgatgggt gggctagtaa taaaatattt 135000

aaaaaaaaac attcaaaaac atggccacat ccaacatttc ctcaggcaat tccttttgat 135060

tctttttct tccccctcca tgtagaagag ggagaaggag aggctctgaa agctgcttct 135120

gggggatttc aagggactgg gggtgccaac cacctctggc cctgttgtgg gggtgtcaca 135180

gaggcagtgg cagcaacaaa ggatttgaaa cttggtgtgt tcgtggagcc acaggcagac 135240

gatgtcaacc ttgtgtgagt gtgacggggg ttggggtggg gcgggaggcc acgggggagg 135300

ccgaggcagg ggctgggcag aggggagagg aagcacaaga agtgggagtg ggagaggaag 135360

ccacgtgctg gagagtagac atccccctcc ttgccgctgg gagagccaag gcctatgcca 135420

cctgcagcgt ctgagcggcc gcctgtcctt ggtggccggg ggtgggggcc tgctgtgggt 135480

cagtgtgcca ccctctgcag ggcagcctgt gggagaaggg acagcgggta aaaagagaag 135540

gcaagctggc aggagggtgg cacttcgtgg atgacctcct tagaaaagac tgaccttgat 135600

gtcttgagag cgctggcctc ttcctccctc cctgcagggt agggggcctg agttgagggg 135660

cttccctctg ctccacagaa accctgtttt attgagttct gaaggttgga actgctgcca 135720

tgattttggc cactttgcag acctgggact ttagggctaa ccagttctct ttgtaaggac 135780

ttgtgcctct tgggagacgt ccacccgttt ccaagcctgg gccactggca tctctggagt 135840

gtgtgggggt ctgggaggca ggtcccgagc cccctgtcct tcccacggcc actgcagtca 135900

cccctgtctg cgccgctgtg ctgttgtctg ccgtgagagc ccaatcactg cctatacccc 135960

tcatcacacg tcacaatgtc ccgaattccc agcctcacca ccccttctca gtaatgaccc 136020

tggttggttg caggaggtac ctactccata ctgagggtga aattaaggga aggcaaagtc 136080

caggcacaag agtgggaccc cagcctctca ctctcagttc cactcatcca actgggaccc 136140

tcaccacgaa tctcatgatc tgattcggtt ccctgtctcc tcctcccgtc acagatgtga 136200

gccagggcac tgctcagctg tgaccctagg tgtttctgcc ttgttgacat ggagagagcc 136260

ctttcccctg agaaggcctg gccccttcct gtgctgagcc cacagcagca ggctgggtgt 136320

cttggttgtc agtggtggca ccaggatgga agggcaaggc acccagggca ggcccacagt 136380

cccgctgtcc cccacttgca ccctagcttg tagctgccaa cctcccagac agcccagccc 136440

gctgctcagc tccacatgca tagtatcagc cctccacacc cgacaaaggg gaacacaccc 136500

ccttggaaat ggttcttttc ccccagtccc agctggaagc catgctgtct gttctgctgg 136560

agcagctgaa catatacata gatgttgccc tgccctcccc atctgcaccc tgttgagttg 136620

tagttggatt tgtctgttta tgcttggatt caccagagtg actatgatag tgaaaagaaa 136680

aaaaaaaaaa aaaaaggacg catgtatctt gaaatgcttg taaagaggtt tctaacccac 136740

cctcacgagg tgtctctcac ccccacactg ggactcgtgt ggcctgtgtg gtgccaccct 136800

gctggggcct cccaagtttt gaaaggcttt cctcagcacc tgggacccaa cagagaccag 136860

cttctagcag ctaaggaggc cgttcagctg tgacgaaggc ctgaagcaca ggattaggac 136920

tgaagcgatg atgtcccctt ccctacttcc ccttggggct ccctgtgtca gggcacagac 136980

taggtcttgt ggctggtctg gcttgcggcg cgaggatggt tctctctggt catagcccga 137040

agtctcatgg cagtcccaaa ggaggcttac aactcctgca tcacaagaaa aaggaagcca 137100

ctgccagctg gggggatctg cagctcccag aagctccgtg agcctcagcc acccctcaga 137160

ctgggttcct ctccaagctc gccctctgga ggggcagcgc agcctcccac caagggccct 137220

gcgaccacag cagggattgg gatgaattgc ctgtcctgga tctgctctag aggcccaagc 137280

tgcctgcctg aggaaggatg acttgacaag tcaggagaca ctgttcccaa agccttgacc 137340

agagcacctc agcccgctga ccttgcacaa actccatctg ctgccatgag aaaagggaag 137400

ccgcctttgc aaaacattgc tgcctaaaga aactcagcag cctcaggccc aattctgcca 137460

cttctggttt gggtacagtt aaaggcaacc ctgagggact tggcagtaga aatccagggc 137520

ctcccctggg gctggcagct tcgtgtgcag ctagagcttt acctgaaagg aagtctctgg 137580

gcccagaact ctccaccaag agcctccctg ccgttcgctg agtcccagca attctcctaa 137640

gttgaaggga tctgagaagg agaaggaaat gtggggtaga tttggtggtg gttagagata 137700

tgcccccctc attactgcca acagtttcgg ctgcatttct tcacgcacct cggttcctct 137760

tcctgaagtt cttgtgccct gctcttcagc accatgggcc ttcttatacg gaaggctctg 137820

ggatctcccc cttgtggggg caggctcttg gggccagcct aagatcatgg tttagggtga 137880

tcagtgctgg cagataaatt gaaaaggcac gctggcttgt gatcttaaat gaggacaatc 137940

cccccagggc tgggcactcc tcccctcccc tcacttctcc cacctgcaga gccagtgtcc 138000

ttgggtgggc tagataggat atactgtatg ccggctcctt caagctgctg actcacttta 138060

tcaatagttc catttaaatt gacttcagtg gtgagactgt atcctgtttg ctattgcttg 138120

ttgtgctatg gggggagggg ggaggaatgt gtaagatagt taacatgggc aaagggagat 138180

cttggggtgc agcacttaaa ctgcctcgta accctttca tgatttcaac cacatttgct 138240

agagggaggg agcagccacg gagttagagg cccttggggt ttctcttttc cactgacagg 138300

ctttcccagg cagctggcta gttcattccc tccccagcca ggtgcaggcg taggaatatg 138360

gacatctggt tgctttggcc tgctgccctc tttcaggggt cctaagccca caatcatgcc 138420

tccctaagac cttggcatcc ttccctctaa gccgttggca cctctgtgcc acctctcaca 138480

ctggctccag acacacagcc tgtgcttttg gagctgagat cactcgcttc accctcctca 138540

tctttgttct ccaagtaaag ccacgaggtc ggggcgaggg cagaggtgat cacctgcgtg 138600

tcccatctac agacctgcgg cttcataaaa cttctgattt ctcttcagct ttgaaaaggg 138660

ttaccctggg cactggccta gagcctcacc tcctaataga cttagcccca tgagtttgcc 138720

atgttgagca ggactatttc tggcacttgc aagtcccatg atttcttcgg taattctgag 138780

ggtgggggga gggacatgaa atcatcttag cttagctttc tgtctgtgaa tgtctatata 138840

gtgtattgtg tgttttaaca aatgatttac actgactgtt gctgtaaaag tgaatttgga 138900

aataaagtta ttactctgat taaataaggt ctccattcat ggattccaag gacaagaaag 138960

tcatatagaa tgtctatttt ttaagttctt tcccacgcac ccttagataa tttagctcag 139020

aacaggaaat gatagtatta ataaaagctg gacatcagga ttaacagctc tctctggggc 139080

cctgaaggtg agagttctca gacttgctca tttgcagttg cttctttgtg atgctggcaa 139140

accatcctag tcccattcaa agggcaatac aaagccttgt ggctgacctc acgatgcagc 139200

actcagtttg caagaccggc accagtgtat gcaaacctga gaaggttggg gatgaggata 139260

tgggatcttt catccctgga aatttagtcc agaggcctgg ggctggagca gaacaccaag 139320

ccaatcagct taatgaatgg cttagattcc tgctaggttt gcagagctgc cttctttcct 139380

ttggtacctt attatagatt gaggagtatt tctgctaaac caagataggg ataaccagat 139440

agcatcttca tagcaatgcc acaaaggaaa acaaaaacaa aacagtaatc catcatatta 139500

ttccttagta actatgccaa ggtcatgata ctgaatcctt agattgtttc aaaatactac 139560

ttttctttgc tcttcctgat gtgtttgcca ccgcaggcag atgtttaagt aaaacagatt 139620

ttaactgcag ctacaaaagc agcaacaggc cagcaaaaga gaagtgctat ctcagagagc 139680

atggctttca gagccacaag agacagcctc actggctgtt tcagcttgac tgccatgcaa 139740

agaagagagc agagggagaa ccagccccac ccacttattc atcttgtaca aaaaaaaagc 139800

acctaccagc ctaggctaca tagtgagaca ctatctccac aaaaaaccca cgaaaactag 139860

ctgggtatgg tggcacatgc ctacagtccc agctactggt aaggctgtgg tgggaggatc 139920

tcttgaggcc aggaaggaga tccaggctgc agtgagccaa gattgcacca ctgcactcca 139980

gtctggacaa tcgagcaaga tcccatctca aacaataaaa aaaaaaagcg tgtaacctcc 140040

tcagaagaaa gatgttataa tctcaggcag caggcaagaa ccaatccagg ctctaagcaa 140100

attatgtatc tcactgaccc caccaaacct cagaaaaatt taacagtgag aagcaaaatc 140160

tcctttaaag agcaacttag aacagataga aaatatcata cagctgactt cactagagag 140220

aaagtgcatc aactgctttc actcaacaaa aagaaaaaag agatgatcaa tgcagatccc 140280

ctctcctcct ggcagccctt accctcagtg aaaagccacc accattctct ctctggtggc 140340

catcagatca acctgcggcg ttcccacaag acagaatgga gattttccaa ggtatagagc 140400

aagtcagagt accccaaaga acggcggcag agagccagct ccgaaactgc caacactacc 140460

atgcatacac agttcagtaa gtcaagaaag gcctggtaca cagcattctg taactttttt 140520

ttttattttt ttcaattttt ccttcttttt ttttttaag cactagtctg tgctttgcga 140580

acagaatcaa gacattaaca aagatcagct tctctgaaga aaagcatttc tatagaacaa 140640

agacagctac atgtttcgct gccattacac agctccaaag caggaaaaga aaatatttac 140700

aaaatacaag gtttttttt tccatttttt gtttttgttt ttttttcaa tgctaaaagg 140760

gttattcaga attttcaacc ttataaatag aagaagcact ttatgcatag ggatatggtg 140820

cattattgta tttttttta aagaaacaat gacaaaccct ttaacttgca aacagaaaaa 140880

aaaatcacta atgttgaaaa ttgtgaaaaa accccaacca ttaa 140924

<210> 2

<211> 6762

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia de ADNc de MAPT

<400> 2

acggccgagc ggcagggcgc tcgcgcgcgc ccactagtgg ccggaggaga aggctcccgc 60

ggaggccgcg ctgcccgccc cctcccctgg ggaggctcgc gttcccgctg ctcgcgcctg 120

cgccgcccgc cggcctcagg aacgcgccct cttcgccggc gcgcgccctc gcagtcaccg 180

ccacccacca gctccggcac caacagcagc gccgctgcca ccgcccacct tctgccgccg 240

ccaccacagc caccttctcc tcctccgctg tcctctcccg tcctcgcctc tgtcgactat 300

caggtgaact ttgaaccagg atggctgagc cccgccagga gttcgaagtg atggaagatc 360

acgctgggac gtacgggttg ggggacagga aagatcaggg gggctacacc atgcaccaag 420

accaagaggg tgacacggac gctggcctga aagaatctcc cctgcagacc cccactgagg 480

acggatctga ggaaccgggc tctgaaacct ctgatgctaa gagcactcca acagcggaag 540

atgtgacagc acccttagtg gatgagggag ctcccggcaa gcaggctgcc gcgcagcccc 600

acacggagat cccagaagga accacagctg aagaagcagg cattggagac acccccagcc 660

tggaagacga agctgctggt cacgtgaccc aagagcctga aagtggtaag gtggtccagg 720

aaggcttcct ccgagagcca ggccccccag gtctgagcca ccagctcatg tccggcatgc 780

ctggggctcc cctcctgcct gagggcccca gagaggccac acgccaacct tcggggacag 840

gacctgagga cacagagggc ggccgccacg cccctgagct gctcaagcac cagcttctag 900

gagacctgca ccaggagggg ccgccgctga agggggcagg gggcaaagag aggccgggga 960

gcaaggagga ggtggatgaa gaccgcgacg tcgatgagtc ctccccccaa gactcccctc 1020

cctccaaggc ctccccagcc caagatgggc ggcctcccca gacagccgcc agagaagcca 1080

ccagcatccc aggcttccca gcggagggtg ccatccccct ccctgtggat ttcctctcca 1140

aagtttccac agagatccca gcctcagagc ccgacgggcc cagtgtaggg cgggccaaag 1200

ggcaggatgc ccccctggag ttcacgtttc acgtggaaat cacacccaac gtgcagaagg 1260

agcaggcgca ctcggaggag catttgggaa gggctgcatt tccaggggcc cctggagagg 1320

ggccagaggc ccggggcccc tctttgggag aggacacaaa agaggctgac cttccagagc 1380

cctctgaaaa gcagcctgct gctgctccgc gggggaagcc cgtcagccgg gtccctcaac 1440

tcaaagctcg catggtcagt aaaagcaaag acgggactgg aagcgatgac aaaaaagcca 1500

agacatccac acgttcctct gctaaaacct tgaaaaatag gccttgcctt agccccaaac 1560

accccactcc tggtagctca gaccctctga tccaaccctc cagccctgct gtgtgcccag 1620

agccaccttc ctctcctaaa cacgtctctt ctgtcacttc ccgaactggc agttctggag 1680

caaaggagat gaaactcaag ggggctgatg gtaaaacgaa gatcgccaca ccgcggggag 1740

cagcccctcc aggccagaag ggccaggcca acgccaccag gattccagca aaaaccccgc 1800

ccgctccaaa gacaccaccc agctctggtg aacctccaaa atcaggggat cgcagcggct 1860

acagcagccc cggctcccca ggcactcccg gcagccgctc ccgcaccccg tcccttccaa 1920

ccccacccac ccgggagccc aagaaggtgg cagtggtccg tactccaccc aagtcgccgt 1980

cttccgccaa gagccgcctg cagacagccc ccgtgcccat gccagacctg aagaatgtca 2040

agtccaagat cggctccact gagaacctga agcaccagcc gggaggcggg aaggtgcaga 2100

taattaataa gaagctggat cttagcaacg tccagtccaa gtgtggctca aaggataata 2160

tcaaacacgt cccgggaggc ggcagtgtgc aaatagtcta caaaccagtt gacctgagca 2220

aggtgacctc caagtgtggc tcattaggca acatccatca taaaccagga ggtggccagg 2280

tggaagtaaa atctgagaag cttgacttca aggacagagt ccagtcgaag attgggtccc 2340

tggacaatat cacccacgtc cctggcggag gaaataaaaa gattgaaacc cacaagctga 2400

ccttccgcga gaacgccaaa gccaagacag accacggggc ggagatcgtg tacaagtcgc 2460

cagtggtgtc tggggacacg tctccacggc atctcagcaa tgtctcctcc accggcagca 2520

tcgacatggt agactcgccc cagctcgcca cgctagctga cgaggtgtct gcctccctgg 2580

ccaagcaggg tttgtgatca ggcccctggg gcggtcaata attgtggaga ggagagaatg 2640

agagagtgtg gaaaaaaaaa gaataatgac ccggcccccg ccctctgccc ccagctgctc 2700

ctcgcagttc ggttaattgg ttaatcactt aacctgcttt tgtcactcgg ctttggctcg 2760

ggacttcaaa atcagtgatg ggagtaagag caaatttcat ctttccaaat tgatgggtgg 2820

gctagtaata aaatatttaa aaaaaaacat tcaaaaacat ggccacatcc aacatttcct 2880

caggcaattc cttttgattc ttttttcttc cccctccatg tagaagaggg agaaggagag 2940

gctctgaaag ctgcttctgg gggatttcaa gggactgggg gtgccaacca cctctggccc 3000

tgttgtgggg gtgtcacaga ggcagtggca gcaacaaagg atttgaaact tggtgtgttc 3060

gtggagccac aggcagacga tgtcaacctt gtgtgagtgt gacgggggtt ggggtggggc 3120

gggaggccac gggggaggcc gaggcagggg ctgggcagag gggagaggaa gcacaagaag 3180

tgggagtggg agaggaagcc acgtgctgga gagtagacat ccccctcctt gccgctggga 3240

gagccaaggc ctatgccacc tgcagcgtct gagcggccgc ctgtccttgg tggccggggg 3300

tgggggcctg ctgtgggtca gtgtgccacc ctctgcaggg cagcctgtgg gagaagggac 3360

agcgggtaaa aagagaaggc aagctggcag gagggtggca cttcgtggat gacctcctta 3420

gaaaagactg accttgatgt cttgagagcg ctggcctctt cctccctccc tgcagggtag 3480

ggggcctgag ttgaggggct tccctctgct ccacagaaac cctgttttat tgagttctga 3540

aggttggaac tgctgccatg attttggcca ctttgcagac ctgggacttt agggctaacc 3600

agttctcttt gtaaggactt gtgcctcttg ggagacgtcc acccgtttcc aagcctgggc 3660

cactggcatc tctggagtgt gtgggggtct gggaggcagg tcccgagccc cctgtccttc 3720

ccacggccac tgcagtcacc cctgtctgcg ccgctgtgct gttgtctgcc gtgagagccc 3780

aatcactgcc tatacccctc atcacacgtc acaatgtccc gaattcccag cctcaccacc 3840

ccttctcagt aatgaccctg gttggttgca ggaggtacct actccatact gagggtgaaa 3900

ttaagggaag gcaaagtcca ggcacaagag tgggacccca gcctctcact ctcagttcca 3960

ctcatccaac tgggaccctc accacgaatc tcatgatctg attcggttcc ctgtctcctc 4020

ctcccgtcac agatgtgagc cagggcactg ctcagctgtg accctaggtg tttctgcctt 4080

gttgacatgg agagagccct ttcccctgag aaggcctggc cccttcctgt gctgagccca 4140

cagcagcagg ctgggtgtct tggttgtcag tggtggcacc aggatggaag ggcaaggcac 4200

ccagggcagg cccacagtcc cgctgtcccc cacttgcacc ctagcttgta gctgccaacc 4260

tcccagacag cccagcccgc tgctcagctc cacatgcata gtatcagccc tccacacccg 4320

acaaagggga acacaccccc ttggaaatgg ttcttttccc ccagtcccag ctggaagcca 4380

tgctgtctgt tctgctggag cagctgaaca tatacataga tgttgccctg ccctccccat 4440

ctgcaccctg ttgagttgta gttggatttg tctgtttatg cttggattca ccagagtgac 4500

tatgatagtg aaaagaaaaa aaaaaaaaaa aaaggacgca tgtatcttga aatgcttgta 4560

aagaggtttc taacccaccc tcacgaggtg tctctcaccc ccacactggg actcgtgtgg 4620

cctgtgtggt gccaccctgc tggggcctcc caagttttga aaggctttcc tcagcacctg 4680

ggacccaaca gagaccagct tctagcagct aaggaggccg ttcagctgtg acgaaggcct 4740

gaagcacagg attaggactg aagcgatgat gtccccttcc ctacttcccc ttggggctcc 4800

ctgtgtcagg gcacagacta ggtcttgtgg ctggtctggc ttgcggcgcg aggatggttc 4860

tctctggtca tagcccgaag tctcatggca gtcccaaagg aggcttacaa ctcctgcatc 4920

acaagaaaaa ggaagccact gccagctggg gggatctgca gctcccagaa gctccgtgag 4980

cctcagccac ccctcagact gggttcctct ccaagctcgc cctctggagg ggcagcgcag 5040

cctcccacca agggccctgc gaccacagca gggattggga tgaattgcct gtcctggatc 5100

tgctctagag gcccaagctg cctgcctgag gaaggatgac ttgacaagtc aggagacact 5160

gttcccaaag ccttgaccag agcacctcag cccgctgacc ttgcacaaac tccatctgct 5220

gccatgagaa aagggaagcc gcctttgcaa aacattgctg cctaaagaaa ctcagcagcc 5280

tcaggcccaa ttctgccact tctggtttgg gtacagttaa aggcaaccct gagggacttg 5340

gcagtagaaa tccagggcct cccctggggc tggcagcttc gtgtgcagct agagctttac 5400

ctgaaaggaa gtctctgggc ccagaactct ccaccaagag cctccctgcc gttcgctgag 5460

tcccagcaat tctcctaagt tgaagggatc tgagaaggag aaggaaatgt ggggtagatt 5520

tggtggtggt tagagatatg ccccccctcat tactgccaac agtttcggct gcatttcttc 5580

acgcacctcg gttcctcttc ctgaagttct tgtgccctgc tcttcagcac catgggcctt 5640

cttatacgga aggctctggg atctccccct tgtgggggca ggctcttggg gccagcctaa 5700

gatcatggtt tagggtgatc agtgctggca gataaattga aaaggcacgc tggcttgtga 5760

tcttaaatga ggacaatccc cccagggctg ggcactcctc ccctcccctc acttctccca 5820

cctgcagagc cagtgtcctt gggtgggcta gataggatat actgtatgcc ggctccttca 5880

agctgctgac tcactttatc aatagttcca tttaaattga cttcagtggt gagactgtat 5940

cctgtttgct attgcttgtt gtgctatggg gggagggggg aggaatgtgt aagatagtta 6000

acatgggcaa agggagatct tggggtgcag cacttaaact gcctcgtaac ccttttcatg 6060

atttcaacca catttgctag agggagggag cagccacgga gttagaggcc cttggggttt 6120

ctcttttcca ctgacaggct ttcccaggca gctggctagt tcattccctc cccagccagg 6180

tgcaggcgta ggaatatgga catctggttg ctttggcctg ctgccctctt tcaggggtcc 6240

taagcccaca atcatgcctc cctaagacct tggcatcctt ccctctaagc cgttggcacc 6300

tctgtgccac ctctcacact ggctccagac acacagcctg tgcttttgga gctgagatca 6360

ctcgcttcac cctcctcatc tttgttctcc aagtaaagcc acgaggtcgg ggcgagggca 6420

gaggtgatca cctgcgtgtc ccatctacag acctgcggct tcataaaact tctgatttct 6480

cttcagcttt gaaaagggtt accctgggca ctggcctaga gcctcacctc ctaatagact 6540

tagccccatg agtttgccat gttgagcagg actatttctg gcacttgcaa gtcccatgat 6600

ttcttcggta attctgaggg tgggggggagg gacatgaaat catcttagct tagctttctg 6660

tctgtgaatg tctatatagt gtattgtgtg ttttaacaaa tgatttacac tgactgttgc 6720

tgtaaaagtg aatttggaaa taaagttatt actctgatta aa 6762

<210> 3

<211> 758

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia de proteína tau (Tau) de proteína asociada con microtúbulos

<400> 3

Met Ala Glu Pro Arg Gln Glu Phe Glu Val Met Glu Asp His Ala Gly
1 5 10 15

Thr Tyr Gly Leu Gly Asp Arg Lys Asp Gln Gly Gly Tyr Thr Met His
20 25 30

Gln Asp Gln Glu Gly Asp Thr Asp Ala Gly Leu Lys Glu Ser Pro Leu
35 40 45

Gln Thr Pro Thr Glu Asp Gly Ser Glu Glu Pro Gly Ser Glu Thr Ser
50 55 60

Asp Ala Lys Ser Thr Pro Thr Ala Glu Asp Val Thr Ala Pro Leu Val
65 70 75 80

Asp Glu Gly Ala Pro Gly Lys Gln Ala Ala Ala Gln Pro His Thr Glu
85 90 95

Ile Pro Glu Gly Thr Thr Ala Glu Glu Ala Gly Ile Gly Asp Thr Pro
100 105 110

Ser Leu Glu Asp Glu Ala Ala Gly His Val Thr Gln Glu Pro Glu Ser
115 120 125

Gly Lys Val Val Gln Glu Gly Phe Leu Arg Glu Pro Gly Pro Pro Gly
130 135 140

Leu Ser His Gln Leu Met Ser Gly Met Pro Gly Ala Pro Leu Leu Pro
145 150 155 160

Glu Gly Pro Arg Glu Ala Thr Arg Gln Pro Ser Gly Thr Gly Pro Glu
165 170 175

Asp Thr Glu Gly Gly Arg His Ala Pro Glu Leu Leu Lys His Gln Leu
180 185 190

Leu Gly Asp Leu His Gln Glu Gly Pro Pro Leu Lys Gly Ala Gly Gly
195 200 205

Lys Glu Arg Pro Gly Ser Lys Glu Glu Val Asp Glu Asp Arg Asp Val
210 215 220

Asp Glu Ser Ser Pro Gln Asp Ser Pro Pro Ser Lys Ala Ser Pro Ala
225 230 235 240

Gln Asp Gly Arg Pro Pro Gln Thr Ala Ala Arg Glu Ala Thr Ser Ile
245 250 255

Pro Gly Phe Pro Ala Glu Gly Ala Ile Pro Leu Pro Val Asp Phe Leu
260 265 270

Ser Lys Val Ser Thr Glu Ile Pro Ala Ser Glu Pro Asp Gly Pro Ser
275 280 285

Val Gly Arg Ala Lys Gly Gln Asp Ala Pro Leu Glu Phe Thr Phe His
290 295 300

Val Glu Ile Thr Pro Asn Val Gln Lys Glu Gln Ala His Ser Glu Glu
305 310 315 320

His Leu Gly Arg Ala Ala Phe Pro Gly Ala Pro Gly Glu Gly Pro Glu

325 330 335

Ala Arg Gly Pro Ser Leu Gly Glu Asp Thr Lys Glu Ala Asp Leu Pro
340 345 350

Glu Pro Ser Glu Lys Gln Pro Ala Ala Ala Pro Arg Gly Lys Pro Val
355 360 365

Ser Arg Val Pro Gln Leu Lys Ala Arg Met Val Ser Lys Ser Lys Asp
370 375 380

Gly Thr Gly Ser Asp Asp Lys Lys Ala Lys Thr Ser Thr Arg Ser Ser
385 390 395 400

Ala Lys Thr Leu Lys Asn Arg Pro Cys Leu Ser Pro Lys His Pro Thr
405 410 415

Pro Gly Ser Ser Asp Pro Leu Ile Gln Pro Ser Ser Pro Ala Val Cys
420 425 430

Pro Glu Pro Pro Ser Ser Pro Lys His Val Ser Ser Val Thr Ser Arg
435 440 445

Thr Gly Ser Ser Gly Ala Lys Glu Met Lys Leu Lys Gly Ala Asp Gly
450 455 460

Lys Thr Lys Ile Ala Thr Pro Arg Gly Ala Ala Pro Pro Gly Gln Lys
465 470 475 480

Gly Gln Ala Asn Ala Thr Arg Ile Pro Ala Lys Thr Pro Pro Ala Pro
485 490 495

Lys Thr Pro Pro Ser Ser Gly Glu Pro Pro Lys Ser Gly Asp Arg Ser
500 505 510

Gly Tyr Ser Ser Pro Gly Ser Pro Gly Thr Pro Gly Ser Arg Ser Arg
515 520 525

Thr Pro Ser Leu Pro Thr Pro Pro Thr Arg Glu Pro Lys Lys Val Ala
530 535 540

Val Val Arg Thr Pro Pro Lys Ser Pro Ser Ser Ala Lys Ser Arg Leu
545 550 555 560

Gln Thr Ala Pro Val Pro Met Pro Asp Leu Lys Asn Val Lys Ser Lys
565 570 575

Ile Gly Ser Thr Glu Asn Leu Lys His Gln Pro Gly Gly Gly Lys Val
580 585 590

Gln Ile Ile Asn Lys Lys Leu Asp Leu Ser Asn Val Gln Ser Lys Cys
595 600 605

Gly Ser Lys Asp Asn Ile Lys His Val Pro Gly Gly Gly Ser Val Gln
610 615 620

Ile Val Tyr Lys Pro Val Asp Leu Ser Lys Val Thr Ser Lys Cys Gly
625 630 635 640

Ser Leu Gly Asn Ile His His Lys Pro Gly Gly Gly Gln Val Glu Val
645 650 655

Lys Ser Glu Lys Leu Asp Phe Lys Asp Arg Val Gln Ser Lys Ile Gly
660 665 670

Ser Leu Asp Asn Ile Thr His Val Pro Gly Gly Gly Asn Lys Lys Ile
675 680 685

Glu Thr His Lys Leu Thr Phe Arg Glu Asn Ala Lys Ala Lys Thr Asp
690 695 700

His Gly Ala Glu Ile Val Tyr Lys Ser Pro Val Val Ser Gly Asp Thr
705 710 715 720

Ser Pro Arg His Leu Ser Asn Val Ser Ser Thr Gly Ser Ile Asp Met
725 730 735

Val Asp Ser Pro Gln Leu Ala Thr Leu Ala Asp Glu Val Ser Ala Ser
740 745 750

Leu Ala Lys Gln Gly Leu

755

<210> 4

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-001167

<400> 4

aaagatgaaa tttgctctta 20

<210> 5

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-001168

<400> 5

gaaagatgaa atttgctctt 20

<210> 6

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-001169

<400> 6

ggaaagatga aatttgctct 20

<210> 7

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000829

<400> 7

aagatgaaat ttgctc 16

<210> 8

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-001170

<400> 8

tggaaagatg aaatttgctc 20

<210> 9

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-001171

<400> 9

ttggaaagat gaaatttgct 20

<210> 10

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-001172

<400> 10

tttggaaaga tgaaatttgc 20

<210> 11

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-001173

<400> 11

atttggaaag atgaaatttg 20

<210> 12

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-001174

<400> 12

aatttggaaa gatgaaattt 20

<210> 13

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-001175

<400> 13

caatttggaa agatgaaatt 20

<210> 14

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-001176

<400> 14

tcaatttgga aagatgaaat 20

<210> 15

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-001177

<400> 15

atcaatttgg aaagatgaaa 20

<210> 16

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-001178

<400> 16

catcaatttg gaaagatgaa 20

<210> 17

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-001179

<400> 17

acccatcaat ttggaaagat 20

<210> 18

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-001180

<400> 18

ccatcaattt ggaaagatga 20

<210> 19

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-001181

<400> 19

cccatcaatt tggaaagatg 20

<210> 20

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-001182

<400> 20

cacccatcaa tttggaaaga 20

<210> 21

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-001183

<400> 21

ccacccatca atttggaaag 20

<210> 22

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-001184

<400> 22

cccacccatc aatttggaaa 20

<210> 23

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-001062

<400> 23

gcccacccat caatttggaa 20

<210> 24

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-001063

<400> 24

tagcccaccc atcaatttgg 20

<210> 25

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-001064

<400> 25

ctagcccacc catcaatttg 20

<210> 26

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-001065

<400> 26

actagcccac ccatcaattt 20

<210> 27

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-001066

<400> 27

tactagccca cccatcaatt 20

<210> 28

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000830

<400> 28

tactagccca cccatc 16

<210> 29

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000260

<400> 29

ccctcttcta catgga 16

<210> 30

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000305

<400> 30

tgcctctgtg acaccc 16

<210> 31

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000304

<400> 31

ttcaaatcct ttgttg 16

<210> 32

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000324

<400> 32

cacacaaggt tgacat 16

<210> 33

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000268

<400> 33

cgtcacactc acacaa 16

<210> 34

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000223

<400> 34

gccaccaagg acaggc 16

<210> 35

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000224

<400> 35

cagcttgcct tctctt 16

<210> 36

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000319

<400> 36

atcaaggtca gtcttt 16

<210> 37

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000208

<400> 37

ccttcagaac tcaata 16

<210> 38

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000689

<400> 38

aaagtcccag gtctgc 16

<210> 39

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000434

<400> 39

ctaaagtccc aggtct 16

<210> 40

<211> 15

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000409

<400> 40

taaagtccca ggtct 15

<210> 41

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000432

<400> 41

cctaaagtcc caggtc 16

<210> 42

<211> 14

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000391

<400> 42

taaagtccca ggtc 14

<210> 43

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-001779

<400> 43

tagccctaaa gtcccaggtc 20

<210> 44

<211> 15

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000899

<400> 44

ctaaagtccc aggtc 15

<210> 45

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000398

<400> 45

ccctaaagtc ccaggt 16

<210> 46

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-001778

<400> 46

ttagccctaa agtcccaggt 20

<210> 47

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000414

<400> 47

gccctaaagt cccagg 16

<210> 48

<211> 15

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000403

<400> 48

ccctaaagtc ccagg 15

<210> 49

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-001780

<400> 49

gttagcccta aagtcccagg 20

<210> 50

<211> 15

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000433

<400> 50

gccctaaagt cccag 15

<210> 51

<211> 14

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000411

<400> 51

ccctaaagtc ccag 14

<210> 52

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-001781

<400> 52

ggttagccct aaagtcccag 20

<210> 53

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000389

<400> 53

tagccctaaa gtccca 16

<210> 54

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-001939

<400> 54

tagccctaaa gtccca 16

<210> 55

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-001932

<400> 55

tagccctaaa gtccca 16

<210> 56

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-001925

<400> 56

tagccctaaa gtccca 16

<210> 57

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-001924

<400> 57

tagccctaaa gtccca 16

<210> 58

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-001952

<400> 58

tagccctaaa gtccca 16

<210> 59

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-001931

<400> 59

tagccctaaa gtccca 16

<210> 60

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-001953

<400> 60

tagccctaaa gtccca 16

<210> 61

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-001945

<400> 61

tagccctaaa gtccca 16

<210> 62

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-001946

<400> 62

tagccctaaa gtccca 16

<210> 63

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-001971

<400> 63

tagccctaaa gtccca 16

<210> 64

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-001938

<400> 64

tagccctaaa gtccca 16

<210> 65

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-001959

<400> 65

tagccctaaa gtccca 16

<210> 66

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-001965

<400> 66

tagccctaaa gtccca 16

<210> 67

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-001782

<400> 67

tggttagccc taaagtccca 20

<210> 68

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000900

<400> 68

tagccctaaa gtccca 16

<210> 69

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000435

<400> 69

ttagccctaa agtccc 16

<210> 70

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000423

<400> 70

gttagcccta aagtcc 16

<210> 71

<211> 14

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000442

<400> 71

tagccctaaa gtcc 14

<210> 72

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000416

<400> 72

ggttagccct aaagtc 16

<210> 73

<211> 14

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000438

<400> 73

gttagcccta aagt 14

<210> 74

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000581

<400> 74

actggttagc cctaaa 16

<210> 75

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000639

<400> 75

aactggttag ccctaa 16

<210> 76

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000558

<400> 76

gaactggtta gcccta 16

<210> 77

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000597

<400> 77

gagaactggt tagccc 16

<210> 78

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000245

<400> 78

tacaaagaga actggt 16

<210> 79

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000897

<400> 79

cacaagtcct tacaaa 16

<210> 80

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000185

<400> 80

ggcacaagtc cttaca 16

<210> 81

<211> 15

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000426

<400> 81

aggcacaagt cctta 15

<210> 82

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000417

<400> 82

gaggcacaag tcctta 16

<210> 83

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000393

<400> 83

agaggcacaa gtcctt 16

<210> 84

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000449

<400> 84

aagaggcaca agtcct 16

<210> 85

<211> 15

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000406

<400> 85

agaggcacaa gtcct 15

<210> 86

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000392

<400> 86

ccaagaggca caagtc 16

<210> 87

<211> 15

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000444

<400> 87

caagaggcac aagtc 15

<210> 88

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000443

<400> 88

cccaagaggc acaagt 16

<210> 89

<211> 14

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000450

<400> 89

caagaggcac aagt 14

<210> 90

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000258

<400> 90

ctcccaagag gcacaa 16

<210> 91

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000205

<400> 91

tggccgtggg aaggac 16

<210> 92

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000213

<400> 92

ggtgaggctg ggaatt 16

<210> 93

<211> 15

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000293

<400> 93

gtgaggctgg gaatt 15

<210> 94

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000321

<400> 94

tggtgaggct gggaat 16

<210> 95

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000226

<400> 95

ctcagtatgg agtagg 16

<210> 96

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000682

<400> 96

aatttcaccc tcagta 16

<210> 97

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000673

<400> 97

ttaatttcac cctcag 16

<210> 98

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000578

<400> 98

cttaatttca ccctca 16

<210> 99

<211> 17

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000540-21

<400> 99

ccttaatttc accctca 17

<210> 100

<211> 17

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000540-22

<400> 100

ccttaatttc accctca 17

<210> 101

<211> 17

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000540-23

<400> 101

ccttaatttc accctca 17

<210> 102

<211> 17

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000540-24

<400> 102

tcccttaatt tcaccct 17

<210> 103

<211> 17

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000540-25

<400> 103

tcccttaatt tcaccct 17

<210> 104

<211> 17

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000540-26

<400> 104

tcccttaatt tcaccct 17

<210> 105

<211> 17

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000540-27

<400> 105

tcccttaatt tcaccct 17

<210> 106

<211> 17

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000540-28

<400> 106

tcccttaatt tcaccct 17

<210> 107

<211> 17

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000540-29

<400> 107

tcccttaatt tcaccct 17

<210> 108

<211> 17

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000540-3

<400> 108

cccttaattt caccctc 17

<210> 109

<211> 18

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000540-42

<400> 109

cccttaattt caccctca 18

<210> 110

<211> 18

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000540-43

<400> 110

cccttaattt caccctca 18

<210> 111

<211> 18

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000540-44

<400> 111

cccttaattt caccctca 18

<210> 112

<211> 18

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000540-45

<400> 112

cccttaattt caccctca 18

<210> 113

<211> 18

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000540-46

<400> 113

cccttaattt caccctca 18

<210> 114

<211> 18

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000540-47

<400> 114

cccttaattt caccctca 18

<210> 115

<211> 18

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000540-48

<400> 115

cccttaattt caccctca 18

<210> 116

<211> 18

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000540-49

<400> 116

cccttaattt caccctca 18

<210> 117

<211> 17

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000540-5

<400> 117

cccttaattt caccctc 17

<210> 118

<211> 18

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000540-50

<400> 118

cccttaattt caccctca 18

<210> 119

<211> 18

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000540-51

<400> 119

cccttaattt caccctca 18

<210> 120

<211> 18

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000540-52

<400> 120

tcccttaatt tcaccctc 18

<210> 121

<211> 18

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000540-53

<400> 121

tcccttaatt tcaccctc 18

<210> 122

<211> 18

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000540-54

<400> 122

tcccttaatt tcaccctc 18

<210> 123

<211> 18

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000540-55

<400> 123

tcccttaatt tcaccctc 18

<210> 124

<211> 19

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000540-69

<400> 124

tcccttaatt tcaccctca 19

<210> 125

<211> 19

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000540-70

<400> 125

tcccttaatt tcaccctca 19

<210> 126

<211> 19

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000540-71

<400> 126

tcccttaatt tcaccctca 19

<210> 127

<211> 19

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000540-72

<400> 127

tcccttaatt tcaccctca 19

<210> 128

<211> 19

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000540-73

<400> 128

tcccttaatt tcaccctca 19

<210> 129

<211> 19

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000540-74

<400> 129

tcccttaatt tcaccctca 19

<210> 130

<211> 19

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000540-75

<400> 130

tcccttaatt tcaccctca 19

<210> 131

<211> 19

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000540-76

<400> 131

tcccttaatt tcaccctca 19

<210> 132

<211> 19

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000540-77

<400> 132

tcccttaatt tcaccctca 19

<210> 133

<211> 17

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000540-8

<400> 133

cccttaattt caccctc 17

<210> 134

<211> 17

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000540-9

<400> 134

cccttaattt caccctc 17

<210> 135

<211> 17

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> TBD - mm10

<400> 135

ccttgatttc gccctca 17

<210> 136

<211> 17

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> TBD - mm11

<400> 136

ccttgatttc accctct 17

<210> 137

<211> 17

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> TBD - mm12

<400> 137

ccttagtttc accctcg 17

<210> 138

<211> 18

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> TBD - mm19

<400> 138

cccttgattt caccctca 18

<210> 139

<211> 18

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> TBD - mm20

<400> 139

cccttaattt caccctcg 18

<210> 140

<211> 18

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> TBD - mm21

<400> 140

cccttagttt caccctca 18

<210> 141

<211> 18

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> TBD - mm22

<400> 141

cccttgattt cgccctca 18

<210> 142

<211> 18

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> TBD - mm23

<400> 142

cccttgattt caccctcg 18

<210> 143

<211> 18

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> TBD - mm24

<400> 143

cccttgattt caccctct 18

<210> 144

<211> 19

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> TBD - mm31

<400> 144

tcccttgatt tcaccctca 19

<210> 145

<211> 19

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> TBD - mm32

<400> 145

tcccttaatt tcaccctcg 19

<210> 146

<211> 19

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> TBD - mm33

<400> 146

acccttaatt tcaccctca 19

<210> 147

<211> 19

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> TBD - mm34

<400> 147

tcccttgatt tcgccctca 19

<210> 148

<211> 19

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> TBD - mm35

<400> 148

tcccttagtt tcaccctcg 19

<210> 149

<211> 19

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> TBD - mm36

<400> 149

accttgatt tcaccctca 19

<210> 150

<211> 17

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> TBD - mm7

<400> 150

ccttgatttc accctca 17

<210> 151

<211> 17

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> TBD - mm8

<400> 151

ccttagtttc accctca 17

<210> 152

<211> 17

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> TBD - mm9

<400> 152

ccttaatttc accctcg 17

<210> 153

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000540

<400> 153

ccttaatttc accctc 16

<210> 154

<211> 15

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000555

<400> 154

cttaatttca ccctc 15

<210> 155

<211> 14

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000579

<400> 155

ttaatttcac cctc 14

<210> 156

<211> 17

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000540-1

<400> 156

cccttaattt caccctc 17

<210> 157

<211> 17

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000540-10

<400> 157

cccttaattt caccctc 17

<210> 158

<211> 17

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000540-11

<400> 158

cccttaattt caccctc 17

<210> 159

<211> 17

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000540-12

<400> 159

cccttaattt caccctc 17

<210> 160

<211> 17

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000540-13

<400> 160

cccttaattt caccctc 17

<210> 161

<211> 17

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000540-14

<400> 161

ccttaatttc accctca 17

<210> 162

<211> 17

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000540-15

<400> 162

ccttaatttc accctca 17

<210> 163

<211> 17

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000540-16

<400> 163

ccttaatttc accctca 17

<210> 164

<211> 17

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000540-17

<400> 164

ccttaatttc accctca 17

<210> 165

<211> 17

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000540-18

<400> 165

ccttaatttc accctca 17

<210> 166

<211> 17

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000540-19

<400> 166

ccttaatttc accctca 17

<210> 167

<211> 17

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000540-2

<400> 167

cccttaattt caccctc 17

<210> 168

<211> 17

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000540-20

<400> 168

ccttaatttc accctca 17

<210> 169

<211> 18

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000540-56

<400> 169

tcccttaatt tcaccctc 18

<210> 170

<211> 18

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000540-57

<400> 170

tcccttaatt tcaccctc 18

<210> 171

<211> 18

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000540-58

<400> 171

tcccttaatt tcaccctc 18

<210> 172

<211> 18

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000540-59

<400> 172

tcccttaatt tcaccctc 18

<210> 173

<211> 17

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000540-6

<400> 173

cccttaattt caccctc 17

<210> 174

<211> 18

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000540-60

<400> 174

tcccttaatt tcaccctc 18

<210> 175

<211> 18

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000540-61

<400> 175

tcccttaatt tcaccctc 18

<210> 176

<211> 18

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000540-62

<400> 176

tcccttaatt tcaccctc 18

<210> 177

<211> 18

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000540-63

<400> 177

tcccttaatt tcaccctc 18

<210> 178

<211> 18

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000540-64

<400> 178

tcccttaatt tcaccctc 18

<210> 179

<211> 18

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000540-65

<400> 179

tcccttaatt tcaccctc 18

<210> 180

<211> 19

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000540-66

<400> 180

tcccttaatt tcaccctca 19

<210> 181

<211> 19

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000540-67

<400> 181

tcccttaatt tcaccctca 19

<210> 182

<211> 19

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000540-68

<400> 182

tcccttaatt tcaccctca 19

<210> 183

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000540-mm1

<400> 183

ccttgatttc accctc 16

<210> 184

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000540-mm2

<400> 184

ccttaatttc gccctc 16

<210> 185

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000540-mm3

<400> 185

ccttagtttc accctc 16

<210> 186

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000540-mm4

<400> 186

ccttgatttc gccctc 16

<210> 187

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000540-mm5

<400> 187

ccttggtttc accctc 16

<210> 188

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000540-mm6

<400> 188

ccttagtttc gccctc 16

<210> 189

<211> 17

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> TBD - mm1

<400> 189

cccttgattt caccctc 17

<210> 190

<211> 17

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> TBD - mm2

<400> 190

cccttagttt caccctc 17

<210> 191

<211> 18

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> TBD - mm25

<400> 191

tcccttgatt tcaccctc 18

<210> 192

<211> 18

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> TBD - mm26

<400> 192

tcccttaatt tcgccctc 18

<210> 193

<211> 18

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> TBD - mm27

<400> 193

tcccttagtt tcaccctc 18

<210> 194

<211> 18

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> TBD - mm28

<400> 194

tcccttgatt tcgccctc 18

<210> 195

<211> 18

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> TBD - mm29

<400> 195

tcccttagtt tcgccctc 18

<210> 196

<211> 17

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> TBD - mm3

<400> 196

cccttaattt cgccctc 17

<210> 197

<211> 18

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> TBD - mm30

<400> 197

acccttgatt tcaccctc 18

<210> 198

<211> 17

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> TBD - mm4

<400> 198

cccttgattt cgccctc 17

<210> 199

<211> 17

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> TBD - mm5

<400> 199

cccttggttt caccctc 17

<210> 200

<211> 17

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> TBD - mm6

<400> 200

cccttagttt cgccctc 17

<210> 201

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000662

<400> 201

cccttaattt caccct 16

<210> 202

<211> 15

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000566

<400> 202

ccttaatttc accct 15

<210> 203

<211> 17

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000540-30

<400> 203

tcccttaatt tcaccct 17

<210> 204

<211> 17

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000540-31

<400> 204

tcccttaatt tcaccct 17

<210> 205

<211> 17

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000540-32

<400> 205

tcccttaatt tcaccct 17

<210> 206

<211> 17

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000540-33

<400> 206

tcccttaatt tcaccct 17

<210> 207

<211> 17

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000540-34

<400> 207

tcccttaatt tcaccct 17

<210> 208

<211> 17

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000540-35

<400> 208

tcccttaatt tcaccct 17

<210> 209

<211> 17

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000540-36

<400> 209

tcccttaatt tcaccct 17

<210> 210

<211> 18

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000540-37

<400> 210

cccttaattt caccctca 18

<210> 211

<211> 18

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000540-38

<400> 211

cccttaattt caccctca 18

<210> 212

<211> 18

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000540-39

<400> 212

cccttaattt caccctca 18

<210> 213

<211> 17

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000540-4

<400> 213

cccttaattt caccctc 17

<210> 214

<211> 18

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000540-40

<400> 214

cccttaattt caccctca 18

<210> 215

<211> 18

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000540-41

<400> 215

cccttaattt caccctca 18

<210> 216

<211> 17

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> TBD - mm13

<400> 216

tcccttgatt tcaccct 17

<210> 217

<211> 17

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> TBD - mm14

<400> 217

tcccttaatt tcaccca 17

<210> 218

<211> 17

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> TBD - mm15

<400> 218

tcccttaatt tcgccct 17

<210> 219

<211> 17

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> TBD - mm16

<400> 219

tcccttgatt tcaccca 17

<210> 220

<211> 17

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> TBD - mm17

<400> 220

tcccttgatt tcacccg 17

<210> 221

<211> 17

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> TBD - mm18

<400> 221

tcccttagtt tcgccct 17

<210> 222

<211> 14

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000628

<400> 222

ccttaatttc accc 14

<210> 223

<211> 15

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000642

<400> 223

cccttaattt caccc 15

<210> 224

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000274

<400> 224

tcccttaatt tcaccc 16

<210> 225

<211> 14

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000339

<400> 225

ccttaatttc accc 14

<210> 226

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000536

<400> 226

ttcccttaat ttcacc 16

<210> 227

<211> 15

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000603

<400> 227

tcccttaatt tcacc 15

<210> 228

<211> 14

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000666

<400> 228

tcccttaatt tcac 14

<210> 229

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000272

<400> 229

agagtgagag gctggg 16

<210> 230

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000255

<400> 230

tggatgagtg gaactg 16

<210> 231

<211> 14

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000336

<400> 231

ggatgagtgg aact 14

<210> 232

<211> 15

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000206

<400> 232

gttggatgag tggaa 15

<210> 233

<211> 15

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000271

<400> 233

agttggatga gtgga 15

<210> 234

<211> 14

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000340

<400> 234

gttggatgag tgga 14

<210> 235

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000229

<400> 235

cagggaaccg aatcag 16

<210> 236

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000273

<400> 236

gccctggctc acatct 16

<210> 237

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000264

<400> 237

acaaggcaga aacacc 16

<210> 238

<211> 14

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000341

<400> 238

tgtcaacaag gcag 14

<210> 239

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000198

<400> 239

tgccctgggt gccttg 16

<210> 240

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000210

<400> 240

agcgggactg tgggcc 16

<210> 241

<211> 14

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000342

<400> 241

gggacagcgg gact 14

<210> 242

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000333

<400> 242

gcgggctggg ctgtct 16

<210> 243

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000199

<400> 243

cagaacagac agcatg 16

<210> 244

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000280

<400> 244

tctatgtata tgttca 16

<210> 245

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000211

<400> 245

atctatgtat atgttc 16

<210> 246

<211> 15

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000347

<400> 246

catctatgta tatgt 15

<210> 247

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000352

<400> 247

acatctatgt atatgt 16

<210> 248

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000232

<400> 248

caacagggtg cagatg 16

<210> 249

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000257

<400> 249

agcataaaca gacaaa 16

<210> 250

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000388

<400> 250

atagtcactc tggtga 16

<210> 251

<211> 15

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000390

<400> 251

tagtcactct ggtga 15

<210> 252

<211> 14

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000413

<400> 252

agtcactctg gtga 14

<210> 253

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000405

<400> 253

catagtcact ctggtg 16

<210> 254

<211> 14

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000430

<400> 254

tagtcactct ggtg 14

<210> 255

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000447

<400> 255

tcatagtcac tctggt 16

<210> 256

<211> 14

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000396

<400> 256

tacatgcgtc cttt 14

<210> 257

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000395

<400> 257

gatacatgcg tccttt 16

<210> 258

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000394

<400> 258

aagatacatg cgtcct 16

<210> 259

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000421

<400> 259

ttcaagatac atgcgt 16

<210> 260

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000400

<400> 260

atttcaagat acatgc 16

<210> 261

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000248

<400> 261

gcatttcaag atacat 16

<210> 262

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000451

<400> 262

aagcatttca agatac 16

<210> 263

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000707

<400> 263

acaagcattt caagat 16

<210> 264

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000619

<400> 264

ttacaagcat ttcaag 16

<210> 265

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000671

<400> 265

aacctcttta caagca 16

<210> 266

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000221

<400> 266

gttagaaacc tcttta 16

<210> 267

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000298

<400> 267

ccacacaggc cacacg 16

<210> 268

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000311

<400> 268

gtctctgttg ggtccc 16

<210> 269

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000290

<400> 269

tgaacggcct ccttag 16

<210> 270

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000437

<400> 270

ctgtgcttca ggcctt 16

<210> 271

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000446

<400> 271

tcctgtgctt caggcc 16

<210> 272

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000685

<400> 272

aatcctgtgc ttcagg 16

<210> 273

<211> 14

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000410

<400> 273

tcctgtgctt cagg 14

<210> 274

<211> 15

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000604

<400> 274

aatcctgtgc ttcag 15

<210> 275

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000490

<400> 275

taatcctgtg cttcag 16

<210> 276

<211> 14

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000529

<400> 276

aatcctgtgc ttca 14

<210> 277

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000532

<400> 277

ctaatcctgt gcttca 16

<210> 278

<211> 15

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000508

<400> 278

taatcctgtg cttca 15

<210> 279

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000219

<400> 279

cctaatcctg tgcttc 16

<210> 280

<211> 14

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000656

<400> 280

taatcctgtg cttc 14

<210> 281

<211> 15

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000522

<400> 281

ctaatcctgt gcttc 15

<210> 282

<211> 15

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000513

<400> 282

cctaatcctg tgctt 15

<210> 283

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000640

<400> 283

tcctaatcct gtgctt 16

<210> 284

<211> 14

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000661

<400> 284

ctaatcctgt gctt 14

<210> 285

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000478

<400> 285

gtcctaatcc tgtgct 16

<210> 286

<211> 15

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000500

<400> 286

tcctaatcct gtgct 15

<210> 287

<211> 14

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000601

<400> 287

cctaatcctg tgct 14

<210> 288

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000643

<400> 288

agtcctaatc ctgtgc 16

<210> 289

<211> 15

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000600

<400> 289

gtcctaatcc tgtgc 15

<210> 290

<211> 14

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000525

<400> 290

tcctaatcct gtgc 14

<210> 291

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000453

<400> 291

tcagtcctaa tcctgt 16

<210> 292

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000553

<400> 292

cttcagtcct aatcct 16

<210> 293

<211> 15

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000622

<400> 293

gcttcagtcc taatc 15

<210> 294

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000325

<400> 294

ctgacacagg gagccc 16

<210> 295

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000215

<400> 295

gccagaccag ccacaa 16

<210> 296

<211> 14

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000482

<400> 296

caggagttgt aagc 14

<210> 297

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000337

<400> 297

tgcaggagtt gtaagc 16

<210> 298

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000480

<400> 298

atgcaggagt tgtaag 16

<210> 299

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000644

<400> 299

gatgcaggag ttgtaa 16

<210> 300

<211> 14

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000695

<400> 300

tgcaggagtt gtaa 14

<210> 301

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000455

<400> 301

tgatgcagga gttgta 16

<210> 302

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000531

<400> 302

gtgatgcagg agttgt 16

<210> 303

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000651

<400> 303

tgtgatgcag gagttg 16

<210> 304

<211> 15

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-00007

<400> 304

tgtgatgcag gagtt 15

<210> 305

<211> 14

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000419

<400> 305

gtgatgcagg agtt 14

<210> 306

<211> 15

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000730

<400> 306

tgtgatgcag gagtt 15

<210> 307

<211> 15

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000728

<400> 307

tgtgatgcag gagtt 15

<210> 308

<211> 15

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000729

<400> 308

tgtgatgcag gagtt 15

<210> 309

<211> 15

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000727

<400> 309

tgtgatgcag gagtt 15

<210> 310

<211> 15

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000715

<400> 310

tgtgatgcag gagtt 15

<210> 311

<211> 12

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000716

<400> 311

gatgcaggag tt 12

<210> 312

<211> 15

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000721

<400> 312

tgtgatgcag gagtt 15

<210> 313

<211> 15

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000722

<400> 313

tgtgatgcag gagtt 15

<210> 314

<211> 15

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000723

<400> 314

tgtgatgcag gagtt 15

<210> 315

<211> 15

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000724

<400> 315

tgtgatgcag gagtt 15

<210> 316

<211> 15

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000725

<400> 316

tgtgatgcag gagtt 15

<210> 317

<211> 15

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000726

<400> 317

tgtgatgcag gagtt 15

<210> 318

<211> 15

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000731

<400> 318

tgtgatgcag gagtt 15

<210> 319

<211> 12

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000718

<400> 319

tgatgcagga gt 12

<210> 320

<211> 14

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000445

<400> 320

ttgtgatgca ggag 14

<210> 321

<211> 15

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000436

<400> 321

cttgtgatgc aggag 15

<210> 322

<211> 12

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000717

<400> 322

gtgatgcagg ag 12

<210> 323

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000570

<400> 323

ttcttgtgat gcagga 16

<210> 324

<211> 15

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000408

<400> 324

tcttgtgatg cagga 15

<210> 325

<211> 14

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000401

<400> 325

cttgtgatgc agga 14

<210> 326

<211> 12

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000719

<400> 326

tgtgatgcag ga 12

<210> 327

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000313

<400> 327

cagagggcga gcttgg 16

<210> 328

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000331

<400> 328

aatccctgct gtggtc 16

<210> 329

<211> 14

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000251

<400> 329

aggcaattca tccc 14

<210> 330

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000574

<400> 330

tggtcaaggc tttggg 16

<210> 331

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000218

<400> 331

tctggtcaag gctttg 16

<210> 332

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000634

<400> 332

ctctggtcaa ggcttt 16

<210> 333

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000497

<400> 333

ggtgctctgg tcaagg 16

<210> 334

<211> 14

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000569

<400> 334

ggtgctctgg tcaa 14

<210> 335

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000565

<400> 335

gctgaggtgc tctggt 16

<210> 336

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000296

<400> 336

agtttgtgca aggtca 16

<210> 337

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000663

<400> 337

gagtttgtgc aaggtc 16

<210> 338

<211> 15

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000670

<400> 338

agtttgtgca aggtc 15

<210> 339

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000261

<400> 339

ggagtttgtg caaggt 16

<210> 340

<211> 15

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000262

<400> 340

ggagtttgtg caagg 15

<210> 341

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000275

<400> 341

tggagtttgt gcaagg 16

<210> 342

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000247

<400> 342

atggagtttg tgcaag 16

<210> 343

<211> 15

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000303

<400> 343

tggagtttgt gcaag 15

<210> 344

<211> 15

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000299

<400> 344

atggagtttg tgcaa 15

<210> 345

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000270

<400> 345

agatggagtt tgtgca 16

<210> 346

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000297

<400> 346

agcagatgga gtttgt 16

<210> 347

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000259

<400> 347

ttctttaggc agcaat 16

<210> 348

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000220

<400> 348

tgtacccaaa ccagaa 16

<210> 349

<211> 15

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000278

<400> 349

gttgccttta actgt 15

<210> 350

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000334

<400> 350

gccctggatt tctact 16

<210> 351

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000241

<400> 351

tggtggagag ttctgg 16

<210> 352

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000289

<400> 352

ttctcagatc ccttca 16

<210> 353

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000233

<400> 353

ctctaaccac caccaa 16

<210> 354

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000201

<400> 354

agggcacaag aacttc 16

<210> 355

<211> 15

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000645

<400> 355

atcttaggct ggccc 15

<210> 356

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000546

<400> 356

gatcttaggc tggccc 16

<210> 357

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000692

<400> 357

tgatcttagg ctggcc 16

<210> 358

<211> 15

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000511

<400> 358

gatcttaggc tggcc 15

<210> 359

<211> 15

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000538

<400> 359

tgatcttagg ctggc 15

<210> 360

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000214

<400> 360

atgatcttag gctggc 16

<210> 361

<211> 14

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000653

<400> 361

gatcttaggc tggc 14

<210> 362

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000615

<400> 362

catgatctta ggctgg 16

<210> 363

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000524

<400> 363

ccatgatctt aggctg 16

<210> 364

<211> 15

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000492

<400> 364

catgatctta ggctg 15

<210> 365

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000468

<400> 365

accatgatct taggct 16

<210> 366

<211> 15

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000698

<400> 366

ccatgatctt aggct 15

<210> 367

<211> 14

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000593

<400> 367

catgatctta ggct 14

<210> 368

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000519

<400> 368

aaaccatgat cttagg 16

<210> 369

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000582

<400> 369

ctaaaccatg atctta 16

<210> 370

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000635

<400> 370

ccctaaacca tgatct 16

<210> 371

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000471

<400> 371

caccctaaac catgat 16

<210> 372

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000701

<400> 372

atcaccctaa accatg 16

<210> 373

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000533

<400> 373

tgatcaccct aaacca 16

<210> 374

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000323

<400> 374

gaggagtgcc cagccc 16

<210> 375

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000329

<400> 375

tgcaggtggg agaagt 16

<210> 376

<211> 14

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000194

<400> 376

tatctagccc accc 14

<210> 377

<211> 15

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000192

<400> 377

ctatctagcc caccc 15

<210> 378

<211> 14

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000343

<400> 378

tatcctatct agcc 14

<210> 379

<211> 15

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000212

<400> 379

ttgataaagt gagtc 15

<210> 380

<211> 15

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000230

<400> 380

attgataaag tgagt 15

<210> 381

<211> 15

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000188

<400> 381

aactattgat aaagt 15

<210> 382

<211> 14

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000415

<400> 382

gaactattga taaa 14

<210> 383

<211> 14

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000448

<400> 383

ggaactattg ataa 14

<210> 384

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000190

<400> 384

aaatggaact attgat 16

<210> 385

<211> 14

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000191

<400> 385

aatggaacta ttga 14

<210> 386

<211> 15

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000348

<400> 386

tcaatttaaa tggaa 15

<210> 387

<211> 15

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000349

<400> 387

gtcaatttaa atgga 15

<210> 388

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000200

<400> 388

ggatacagtc tcacca 16

<210> 389

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000630

<400> 389

gcaaacagga tacagt 16

<210> 390

<211> 15

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000614

<400> 390

caaacaggat acagt 15

<210> 391

<211> 14

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000563

<400> 391

aaacaggata cagt 14

<210> 392

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000527

<400> 392

tagcaaacag gataca 16

<210> 393

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000617

<400> 393

atagcaaaca ggatac 16

<210> 394

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000539

<400> 394

aatagcaaac aggata 16

<210> 395

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000691

<400> 395

caatagcaaa caggat 16

<210> 396

<211> 15

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000589

<400> 396

aatagcaaac aggat 15

<210> 397

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000509

<400> 397

gcaatagcaa acagga 16

<210> 398

<211> 15

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000674

<400> 398

caatagcaaa cagga 15

<210> 399

<211> 15

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000488

<400> 399

gcaatagcaa acagg 15

<210> 400

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000507

<400> 400

agcaatagca aacagg 16

<210> 401

<211> 15

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000521

<400> 401

agcaatagca aacag 15

<210> 402

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000288

<400> 402

aagcaatagc aaacag 16

<210> 403

<211> 15

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000552

<400> 403

aagcaatagc aaaca 15

<210> 404

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000250

<400> 404

caaatgtggt tgaaat 16

<210> 405

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000294

<400> 405

gcaaatgtgg ttgaaa 16

<210> 406

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000318

<400> 406

tagcaaatgt ggttga 16

<210> 407

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000308

<400> 407

cccaagggcc tctaac 16

<210> 408

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000254

<400> 408

aaagcaacca gatgtc 16

<210> 409

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000545

<400> 409

aagagggcag caggcc 16

<210> 410

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000476

<400> 410

gaaagagggc agcagg 16

<210> 411

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000620

<400> 411

ctgaaagagg gcagca 16

<210> 412

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000477

<400> 412

ccctgaaaga gggcag 16

<210> 413

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000562

<400> 413

tgattgtggg cttagg 16

<210> 414

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000547

<400> 414

atgattgtgg gcttag 16

<210> 415

<211> 15

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000696

<400> 415

tgattgtggg cttag 15

<210> 416

<211> 14

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000279

<400> 416

gattgtgggc ttag 14

<210> 417

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000543

<400> 417

catgattgtg ggctta 16

<210> 418

<211> 14

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000626

<400> 418

tgattgtggg ctta 14

<210> 419

<211> 15

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000650

<400> 419

atgattgtgg gctta 15

<210> 420

<211> 15

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000599

<400> 420

catgattgtg ggctt 15

<210> 421

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000542

<400> 421

gcatgattgt gggctt 16

<210> 422

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000463

<400> 422

ggcatgattg tgggct 16

<210> 423

<211> 15

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000605

<400> 423

gcatgattgt gggct 15

<210> 424

<211> 14

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000479

<400> 424

catgattgtg ggct 14

<210> 425

<211> 14

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000474

<400> 425

gcatgattgt gggc 14

<210> 426

<211> 15

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000675

<400> 426

ggcatgattg tgggc 15

<210> 427

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000537

<400> 427

aggcatgatt gtgggc 16

<210> 428

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000287

<400> 428

agggaggcat gattgt 16

<210> 429

<211> 15

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000292

<400> 429

gggaggcatg attgt 15

<210> 430

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000216

<400> 430

ttagggaggc atgatt 16

<210> 431

<211> 15

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000266

<400> 431

ttagggaggc atgat 15

<210> 432

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000256

<400> 432

tcttagggag gcatga 16

<210> 433

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000269

<400> 433

gaggtggcac agaggt 16

<210> 434

<211> 15

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000350

<400> 434

cagtgtgaga ggtgg 15

<210> 435

<211> 14

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000353

<400> 435

cagtgtgaga ggtg 14

<210> 436

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000310

<400> 436

acaaagatga ggaggg 16

<210> 437

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000309

<400> 437

aacaaagatg aggagg 16

<210> 438

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000263

<400> 438

gaagagaaat cagaag 16

<210> 439

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000197

<400> 439

tctaggccag tgccca 16

<210> 440

<211> 14

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000239

<400> 440

agtctattag gagg 14

<210> 441

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000267

<400> 441

gctcaacatg gcaaac 16

<210> 442

<211> 15

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000306

<400> 442

tgcaagtgcc agaaa 15

<210> 443

<211> 14

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000345

<400> 443

gcaagtgcca gaaa 14

<210> 444

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000193

<400> 444

aatcatggga cttgca 16

<210> 445

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000284

<400> 445

gatttcatgt ccctcc 16

<210> 446

<211> 15

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000209

<400> 446

gctaagctaa gatga 15

<210> 447

<211> 14

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000207

<400> 447

ctaagctaag atga 14

<210> 448

<211> 15

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000301

<400> 448

tagacattca cagac 15

<210> 449

<211> 15

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000234

<400> 449

tatagacatt cacag 15

<210> 450

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000332

<400> 450

aaacacacaa tacact 16

<210> 451

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> SPC-15693-01

<400> 451

cagcaacagt cagtgt 16

<210> 452

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> SPC-15692-01

<400> 452

acagcaacag tcagtg 16

<210> 453

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> SPC-15691-01

<400> 453

tacagcaaca gtcagt 16

<210> 454

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> SPC-15690-01

<400> 454

ttacagcaac agtcag 16

<210> 455

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> SPC-15689-01

<400> 455

tttacagcaa cagtca 16

<210> 456

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> SPC-15688-01

<400> 456

ttttacagca acagtc 16

<210> 457

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> SPC-15687-01

<400> 457

cttttacagc aacagt 16

<210> 458

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> SPC-15686-01

<400> 458

actttacag caacag 16

<210> 459

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> SPC-15685-01

<400> 459

cactttaca gcaaca 16

<210> 460

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> SPC-15684-01

<400> 460

tcactttac agcaac 16

<210> 461

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> SPC-15683-01

<400> 461

ttcactttta cagcaa 16

<210> 462

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> SPC-15682-01

<400> 462

attcactttt acagca 16

<210> 463

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> SPC-15681-01

<400> 463

aattcacttt tacagc 16

<210> 464

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> SPC-15680-01

<400> 464

aaattcactt ttacag 16

<210> 465

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> SPC-15679-01

<400> 465

caaattcact tttaca 16

<210> 466

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-002090

<400> 466

atttccaaat tcacttttac 20

<210> 467

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-002043

<400> 467

atttccaaat tcacttttac 20

<210> 468

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-002076

<400> 468

atttccaaat tcacttttac 20

<210> 469

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-002062

<400> 469

atttccaaat tcacttttac 20

<210> 470

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-002082

<400> 470

atttccaaat tcacttttac 20

<210> 471

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000753

<400> 471

atttccaaat tcacttttac 20

<210> 472

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-001940

<400> 472

atttccaaat tcacttttac 20

<210> 473

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-001933

<400> 473

atttccaaat tcacttttac 20

<210> 474

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-001919

<400> 474

atttccaaat tcacttttac 20

<210> 475

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-002094

<400> 475

atttccaaat tcacttttac 20

<210> 476

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-002034

<400> 476

atttccaaat tcacttttac 20

<210> 477

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-002036

<400> 477

atttccaaat tcacttttac 20

<210> 478

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-002084

<400> 478

atttccaaat tcacttttac 20

<210> 479

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-002037

<400> 479

atttccaaat tcacttttac 20

<210> 480

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-002058

<400> 480

atttccaaat tcacttttac 20

<210> 481

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-002057

<400> 481

atttccaaat tcacttttac 20

<210> 482

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-001926

<400> 482

atttccaaat tcacttttac 20

<210> 483

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-002092

<400> 483

atttccaaat tcacttttac 20

<210> 484

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-002023

<400> 484

atttccaaat tcacttttac 20

<210> 485

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000758

<400> 485

atttccaaat tcacttttac 20

<210> 486

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-002065

<400> 486

atttccaaat tcacttttac 20

<210> 487

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-002038

<400> 487

atttccaaat tcacttttac 20

<210> 488

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-002039

<400> 488

atttccaaat tcacttttac 20

<210> 489

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000763

<400> 489

atttccaaat tcacttttac 20

<210> 490

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000768

<400> 490

atttccaaat tcacttttac 20

<210> 491

<211> 17

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> 17-18-19mer-1

<400> 491

tccaaattca cttttac 17

<210> 492

<211> 17

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> 17-18-19mer-10

<400> 492

tccaaattca cttttac 17

<210> 493

<211> 17

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> 17-18-19mer-13

<400> 493

tccaaattca cttttac 17

<210> 494

<211> 18

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> 17-18-19mer-16

<400> 494

ttccaaattc acttttac 18

<210> 495

<211> 18

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> 17-18-19mer-22

<400> 495

ttccaaattc acttttac 18

<210> 496

<211> 18

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> 17-18-19mer-28

<400> 496

ttccaaattc acttttac 18

<210> 497

<211> 18

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> 17-18-19mer-34

<400> 497

ttccaaattc acttttac 18

<210> 498

<211> 17

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> 17-18-19mer-4

<400> 498

tccaaattca cttttac 17

<210> 499

<211> 18

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> 17-18-19mer-40

<400> 499

ttccaaattc acttttac 18

<210> 500

<211> 19

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> 17-18-19mer-46

<400> 500

tttccaaatt cacttttac 19

<210> 501

<211> 19

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> 17-18-19mer-52

<400> 501

tttccaaatt cacttttac 19

<210> 502

<211> 19

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> 17-18-19mer-58

<400> 502

tttccaaatt cacttttac 19

<210> 503

<211> 19

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> 17-18-19mer-64

<400> 503

tttccaaatt cacttttac 19

<210> 504

<211> 17

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> 17-18-19mer-7

<400> 504

tccaaattca cttttac 17

<210> 505

<211> 19

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> 17-18-19mer-70

<400> 505

tttccaaatt cacttttac 19

<210> 506

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-001933-mm1

<400> 506

gtttccaaat tcacttttac 20

<210> 507

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-001933-mm2

<400> 507

atttccagat tcacttttac 20

<210> 508

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-001933-mm3

<400> 508

ttttccaaat tcacttttac 20

<210> 509

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-001933-mm4

<400> 509

gtttccagat tcacttttac 20

<210> 510

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-001933-mm5

<400> 510

atttccaagt tcacttttgc 20

<210> 511

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-001933-mm6

<400> 511

atttccagat tcgcttttac 20

<210> 512

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> SPC-15678-01

<400> 512

ccaaattcac ttttac 16

<210> 513

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> SPC-15857-01

<400> 513

atttccaaat tcacttttac 20

<210> 514

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> SPC-15858-01

<400> 514

atttccaaat tcacttttac 20

<210> 515

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> SPC-15860-01

<400> 515

atttccaaat tcacttttac 20

<210> 516

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> SPC-15864-01

<400> 516

atttccaaat tcacttttac 20

<210> 517

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> SPC-15868-01

<400> 517

atttccaaat tcacttttac 20

<210> 518

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> SPC-15872-01

<400> 518

atttccaaat tcacttttac 20

<210> 519

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> SPC-15873-01

<400> 519

atttccaaat tcacttttac 20

<210> 520

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> SPC-15874-01

<400> 520

atttccaaat tcacttttac 20

<210> 521

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> SPC-15878-01

<400> 521

atttccaaat tcacttttac 20

<210> 522

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> SPC-15879-01

<400> 522

atttccaaat tcacttttac 20

<210> 523

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> SPC-15880-01

<400> 523

atttccaaat tcacttttac 20

<210> 524

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> SPC-15883-01

<400> 524

atttccaaat tcacttttac 20

<210> 525

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> SPC-15888-01

<400> 525

atttccaaat tcacttttac 20

<210> 526

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000754

<400> 526

tatttccaaa ttcactttta 20

<210> 527

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-002055

<400> 527

tatttccaaa ttcactttta 20

<210> 528

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-002035

<400> 528

tatttccaaa ttcactttta 20

<210> 529

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-002048

<400> 529

tatttccaaa ttcactttta 20

<210> 530

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-002053

<400> 530

tatttccaaa ttcactttta 20

<210> 531

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-002067

<400> 531

tatttccaaa ttcactttta 20

<210> 532

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-001954

<400> 532

tatttccaaa ttcactttta 20

<210> 533

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-001947

<400> 533

tatttccaaa ttcactttta 20

<210> 534

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-002081

<400> 534

tatttccaaa ttcactttta 20

<210> 535

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-001966

<400> 535

tatttccaaa ttcactttta 20

<210> 536

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-002025

<400> 536

tatttccaaa ttcactttta 20

<210> 537

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-002033

<400> 537

tatttccaaa ttcactttta 20

<210> 538

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-001960

<400> 538

tatttccaaa ttcactttta 20

<210> 539

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-002056

<400> 539

tatttccaaa ttcactttta 20

<210> 540

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-002063

<400> 540

tatttccaaa ttcactttta 20

<210> 541

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-002089

<400> 541

tatttccaaa ttcactttta 20

<210> 542

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-002073

<400> 542

tatttccaaa ttcactttta 20

<210> 543

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-002027

<400> 543

tatttccaaa ttcactttta 20

<210> 544

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-002075

<400> 544

tatttccaaa ttcactttta 20

<210> 545

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-002028

<400> 545

tatttccaaa ttcactttta 20

<210> 546

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-002085

<400> 546

tatttccaaa ttcactttta 20

<210> 547

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-002083

<400> 547

tatttccaaa ttcactttta 20

<210> 548

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000759

<400> 548

tatttccaaa ttcactttta 20

<210> 549

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000769

<400> 549

tatttccaaa ttcactttta 20

<210> 550

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000764

<400> 550

tatttccaaa ttcactttta 20

<210> 551

<211> 17

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> 17-18-19mer-11

<400> 551

ttccaaattc actttta 17

<210> 552

<211> 17

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> 17-18-19mer-14

<400> 552

ttccaaattc actttta 17

<210> 553

<211> 18

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> 17-18-19mer-17

<400> 553

tttccaaatt cactttta 18

<210> 554

<211> 17

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> 17-18-19mer-2

<400> 554

ttccaaattc actttta 17

<210> 555

<211> 18

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> 17-18-19mer-23

<400> 555

tttccaaatt cactttta 18

<210> 556

<211> 18

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> 17-18-19mer-29

<400> 556

tttccaaatt cactttta 18

<210> 557

<211> 18

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> 17-18-19mer-35

<400> 557

tttccaaatt cactttta 18

<210> 558

<211> 18

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> 17-18-19mer-41

<400> 558

tttccaaatt cactttta 18

<210> 559

<211> 19

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> 17-18-19mer-47

<400> 559

atttccaaat tcactttta 19

<210> 560

<211> 17

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> 17-18-19mer-5

<400> 560

ttccaaattc actttta 17

<210> 561

<211> 19

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> 17-18-19mer-53

<400> 561

atttccaaat tcactttta 19

<210> 562

<211> 19

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> 17-18-19mer-59

<400> 562

atttccaaat tcactttta 19

<210> 563

<211> 19

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> 17-18-19mer-65

<400> 563

atttccaaat tcactttta 19

<210> 564

<211> 19

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> 17-18-19mer-71

<400> 564

atttccaaat tcactttta 19

<210> 565

<211> 17

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> 17-18-19mer-8

<400> 565

ttccaaattc actttta 17

<210> 566

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-001954-mm1

<400> 566

tatttccaga ttcactttta 20

<210> 567

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-001954-mm2

<400> 567

tatttccgaa ttcactttta 20

<210> 568

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-001954-mm3

<400> 568

gatttccaaa ttcactttta 20

<210> 569

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-001954-mm4

<400> 569

ggtttccaaa ttcactttta 20

<210> 570

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-001954-mm5

<400> 570

aatttccaga ttcactttta 20

<210> 571

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-001954-mm6

<400> 571

tatttccaag ttcgctttta 20

<210> 572

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> SPC-15677-01

<400> 572

tccaaattca ctttta 16

<210> 573

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> SPC-15859-01

<400> 573

tatttccaaa ttcactttta 20

<210> 574

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> SPC-15861-01

<400> 574

tatttccaaa ttcactttta 20

<210> 575

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> SPC-15862-01

<400> 575

tatttccaaa ttcactttta 20

<210> 576

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> SPC-15863-01

<400> 576

tatttccaaa ttcactttta 20

<210> 577

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> SPC-15865-01

<400> 577

tatttccaaa ttcactttta 20

<210> 578

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> SPC-15867-01

<400> 578

tatttccaaa ttcactttta 20

<210> 579

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> SPC-15869-01

<400> 579

tatttccaaa ttcactttta 20

<210> 580

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> SPC-15871-01

<400> 580

tatttccaaa ttcactttta 20

<210> 581

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> SPC-15882-01

<400> 581

tatttccaaa ttcactttta 20

<210> 582

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> SPC-15886-01

<400> 582

tatttccaaa ttcactttta 20

<210> 583

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> SPC-15887-01

<400> 583

tatttccaaa ttcactttta 20

<210> 584

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> SPC-15890-01

<400> 584

tatttccaaa ttcactttta 20

<210> 585

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> SPC-15893-01

<400> 585

tatttccaaa ttcactttta 20

<210> 586

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-002072

<400> 586

ttatttccaa attcactttt 20

<210> 587

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000755

<400> 587

ttatttccaa attcactttt 20

<210> 588

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-002071

<400> 588

ttatttccaa attcactttt 20

<210> 589

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000760

<400> 589

ttatttccaa attcactttt 20

<210> 590

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-001920

<400> 590

ttatttccaa attcactttt 20

<210> 591

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-002080

<400> 591

ttatttccaa attcactttt 20

<210> 592

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-001927

<400> 592

ttatttccaa attcactttt 20

<210> 593

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-001941

<400> 593

ttatttccaa attcactttt 20

<210> 594

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-002045

<400> 594

ttatttccaa attcactttt 20

<210> 595

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-001934

<400> 595

ttatttccaa attcactttt 20

<210> 596

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-002074

<400> 596

ttatttccaa attcactttt 20

<210> 597

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-002093

<400> 597

ttatttccaa attcactttt 20

<210> 598

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-002054

<400> 598

ttatttccaa attcactttt 20

<210> 599

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-002091

<400> 599

ttatttccaa attcactttt 20

<210> 600

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-002064

<400> 600

ttatttccaa attcactttt 20

<210> 601

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-002066

<400> 601

ttatttccaa attcactttt 20

<210> 602

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-002044

<400> 602

ttatttccaa attcactttt 20

<210> 603

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-002047

<400> 603

ttatttccaa attcactttt 20

<210> 604

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-002046

<400> 604

ttatttccaa attcactttt 20

<210> 605

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000765

<400> 605

ttatttccaa attcactttt 20

<210> 606

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000770

<400> 606

ttatttccaa attcactttt 20

<210> 607

<211> 17

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> 17-18-19mer-12

<400> 607

tttccaaatt cactttt 17

<210> 608

<211> 17

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> 17-18-19mer-15

<400> 608

tttccaaatt cactttt 17

<210> 609

<211> 18

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> 17-18-19mer-18

<400> 609

atttccaaat tcactttt 18

<210> 610

<211> 18

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> 17-18-19mer-24

<400> 610

atttccaaat tcactttt 18

<210> 611

<211> 17

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> 17-18-19mer-3

<400> 611

tttccaaatt cactttt 17

<210> 612

<211> 18

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> 17-18-19mer-30

<400> 612

atttccaaat tcactttt 18

<210> 613

<211> 18

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> 17-18-19mer-36

<400> 613

atttccaaat tcactttt 18

<210> 614

<211> 18

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> 17-18-19mer-42

<400> 614

atttccaaat tcactttt 18

<210> 615

<211> 19

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> 17-18-19mer-48

<400> 615

tatttccaaa ttcactttt 19

<210> 616

<211> 19

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> 17-18-19mer-54

<400> 616

tatttccaaa ttcactttt 19

<210> 617

<211> 17

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> 17-18-19mer-6

<400> 617

tttccaaatt cactttt 17

<210> 618

<211> 19

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> 17-18-19mer-60

<400> 618

tatttccaaa ttcactttt 19

<210> 619

<211> 19

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> 17-18-19mer-66

<400> 619

tatttccaaa ttcactttt 19

<210> 620

<211> 19

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> 17-18-19mer-72

<400> 620

tatttccaaa ttcactttt 19

<210> 621

<211> 17

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> 17-18-19mer-9

<400> 621

tttccaaatt cactttt 17

<210> 622

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-001941-mm1

<400> 622

atatttccaa attcactttt 20

<210> 623

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-001941-mm2

<400> 623

ttatttccaa attcacttta 20

<210> 624

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-001941-mm3

<400> 624

ttatttccaa attcactttg 20

<210> 625

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-001941-mm4

<400> 625

atatttccag attcactttt 20

<210> 626

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-001941-mm5

<400> 626

ttatttccaa gttcactttc 20

<210> 627

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-001941-mm6

<400> 627

ttatttccag attcgctttt 20

<210> 628

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> SPC-15676-01

<400> 628

ttccaaattc actttt 16

<210> 629

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> SPC-15866-01

<400> 629

ttatttccaa attcactttt 20

<210> 630

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> SPC-15870-01

<400> 630

ttatttccaa attcactttt 20

<210> 631

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> SPC-15875-01

<400> 631

ttatttccaa attcactttt 20

<210> 632

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> SPC-15876-01

<400> 632

ttatttccaa attcactttt 20

<210> 633

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> SPC-15877-01

<400> 633

ttatttccaa attcactttt 20

<210> 634

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> SPC-15881-01

<400> 634

ttatttccaa attcactttt 20

<210> 635

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> SPC-15884-01

<400> 635

ttatttccaa attcactttt 20

<210> 636

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> SPC-15885-01

<400> 636

ttatttccaa attcactttt 20

<210> 637

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> SPC-15889-01

<400> 637

ttatttccaa attcactttt 20

<210> 638

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> SPC-15891-01

<400> 638

ttatttccaa attcactttt 20

<210> 639

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> SPC-15892-01

<400> 639

ttatttccaa attcactttt 20

<210> 640

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> SPC-15894-01

<400> 640

ttatttccaa attcactttt 20

<210> 641

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> SPC-15895-01

<400> 641

ttatttccaa attcactttt 20

<210> 642

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> SPC-15896-01

<400> 642

ttatttccaa attcactttt 20

<210> 643

<211> 25

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-002020

<400> 643

actttatttc caaattcact tttac 25

<210> 644

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000756

<400> 644

tttatttcca aattcacttt 20

<210> 645

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-001967

<400> 645

tttatttcca aattcacttt 20

<210> 646

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-001955

<400> 646

tttatttcca aattcacttt 20

<210> 647

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-001948

<400> 647

tttatttcca aattcacttt 20

<210> 648

<211> 25

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-002086

<400> 648

actttatttc caaattcact tttac 25

<210> 649

<211> 25

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-002029

<400> 649

actttatttc caaattcact tttac 25

<210> 650

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-001961

<400> 650

tttatttcca aattcacttt 20

<210> 651

<211> 25

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-002095

<400> 651

actttatttc caaattcact tttac 25

<210> 652

<211> 25

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-002059

<400> 652

actttatttc caaattcact tttac 25

<210> 653

<211> 25

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-002077

<400> 653

actttatttc caaattcact tttac 25

<210> 654

<211> 25

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-002021

<400> 654

actttatttc caaattcact tttac 25

<210> 655

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000761

<400> 655

tttatttcca aattcacttt 20

<210> 656

<211> 25

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-002068

<400> 656

actttatttc caaattcact tttac 25

<210> 657

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000766

<400> 657

tttatttcca aattcacttt 20

<210> 658

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000771

<400> 658

tttatttcca aattcacttt 20

<210> 659

<211> 18

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> 17-18-19mer-19

<400> 659

tatttccaaa ttcacttt 18

<210> 660

<211> 18

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> 17-18-19mer-25

<400> 660

tatttccaaa ttcacttt 18

<210> 661

<211> 18

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> 17-18-19mer-31

<400> 661

tatttccaaa ttcacttt 18

<210> 662

<211> 18

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> 17-18-19mer-37

<400> 662

tatttccaaa ttcacttt 18

<210> 663

<211> 18

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> 17-18-19mer-43

<400> 663

tatttccaaa ttcacttt 18

<210> 664

<211> 19

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> 17-18-19mer-49

<400> 664

ttatttccaa attcacttt 19

<210> 665

<211> 19

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> 17-18-19mer-55

<400> 665

ttatttccaa attcacttt 19

<210> 666

<211> 19

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> 17-18-19mer-61

<400> 666

ttatttccaa attcacttt 19

<210> 667

<211> 19

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> 17-18-19mer-67

<400> 667

ttatttccaa attcacttt 19

<210> 668

<211> 19

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> 17-18-19mer-73

<400> 668

ttatttccaa attcacttt 19

<210> 669

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-001967-mm1

<400> 669

attatttcca aattcacttt 20

<210> 670

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-001967-mm2

<400> 670

tttatttcca agttcacttt 20

<210> 671

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-001967-mm3

<400> 671

gttatttcca aattcacttt 20

<210> 672

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-001967-mm4

<400> 672

attatttcca gattcacttt 20

<210> 673

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-001967-mm5

<400> 673

tttatttcca ggttcacttt 20

<210> 674

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-001967-mm6

<400> 674

cttatttcca agttcacttt 20

<210> 675

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> SPC-15675-01

<400> 675

tttccaaatt cacttt 16

<210> 676

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-002006

<400> 676

ctttatttcc aaattcactt 20

<210> 677

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000757

<400> 677

ctttatttcc aaattcactt 20

<210> 678

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-002017

<400> 678

ctttatttcc aaattcactt 20

<210> 679

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-001928

<400> 679

ctttatttcc aaattcactt 20

<210> 680

<211> 21

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-001968

<400> 680

actttatttc caaattcact t 21

<210> 681

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-001921

<400> 681

ctttatttcc aaattcactt 20

<210> 682

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-001989

<400> 682

ctttatttcc aaattcactt 20

<210> 683

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-001942

<400> 683

ctttatttcc aaattcactt 20

<210> 684

<211> 15

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000128

<400> 684

tttccaaatt cactt 15

<210> 685

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-001935

<400> 685

ctttatttcc aaattcactt 20

<210> 686

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000013

<400> 686

atttccaaat tcactt 16

<210> 687

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-002002

<400> 687

ctttatttcc aaattcactt 20

<210> 688

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000762

<400> 688

ctttatttcc aaattcactt 20

<210> 689

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-002010

<400> 689

ctttatttcc aaattcactt 20

<210> 690

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-002005

<400> 690

ctttatttcc aaattcactt 20

<210> 691

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-001998

<400> 691

ctttatttcc aaattcactt 20

<210> 692

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-002001

<400> 692

ctttatttcc aaattcactt 20

<210> 693

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-001994

<400> 693

ctttatttcc aaattcactt 20

<210> 694

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-002013

<400> 694

ctttatttcc aaattcactt 20

<210> 695

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-002009

<400> 695

ctttatttcc aaattcactt 20

<210> 696

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000767

<400> 696

ctttatttcc aaattcactt 20

<210> 697

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000772

<400> 697

ctttatttcc aaattcactt 20

<210> 698

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> BMT-214296

<400> 698

ctttacttcc aaattcactt 20

<210> 699

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000013-mm1

<400> 699

gtttccaaat tcactt 16

<210> 700

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000013-mm2

<400> 700

atttccaagt tcactt 16

<210> 701

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000013-mm3

<400> 701

atttccgaat tcactt 16

<210> 702

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000013-mm4

<400> 702

gtttccagat tcactt 16

<210> 703

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000013-mm5

<400> 703

gtttccaaat tcacta 16

<210> 704

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000013-mm6

<400> 704

atttccagat tcactc 16

<210> 705

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000898

<400> 705

atttccaaat tcactt 16

<210> 706

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-001942-mm1

<400> 706

ctttatttcc agattcactt 20

<210> 707

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-001942-mm2

<400> 707

ctttatttcc aaattcactg 20

<210> 708

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-001942-mm3

<400> 708

ctttatttcc aaattcgctt 20

<210> 709

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-001942-mm4

<400> 709

ctttatttcc agattcacta 20

<210> 710

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-001942-mm5

<400> 710

ctttatttcc aggttcactt 20

<210> 711

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-001942-mm6

<400> 711

ctttatttcc gagttcactt 20

<210> 712

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> SPC-15674-01

<400> 712

atttccaaat tcactt 16

<210> 713

<211> 19

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-002004

<400> 713

ctttatttcc aaattcact 19

<210> 714

<211> 19

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-002012

<400> 714

ctttatttcc aaattcact 19

<210> 715

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-001962

<400> 715

actttatttc caaattcact 20

<210> 716

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-001956

<400> 716

actttatttc caaattcact 20

<210> 717

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-001949

<400> 717

actttatttc caaattcact 20

<210> 718

<211> 19

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-001987

<400> 718

ctttatttcc aaattcact 19

<210> 719

<211> 19

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-001991

<400> 719

ctttatttcc aaattcact 19

<210> 720

<211> 19

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-001995

<400> 720

ctttatttcc aaattcact 19

<210> 721

<211> 19

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-001992

<400> 721

ctttatttcc aaattcact 19

<210> 722

<211> 19

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-002000

<400> 722

ctttatttcc aaattcact 19

<210> 723

<211> 19

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-001996

<400> 723

ctttatttcc aaattcact 19

<210> 724

<211> 19

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-002008

<400> 724

ctttatttcc aaattcact 19

<210> 725

<211> 19

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-002015

<400> 725

ctttatttcc aaattcact 19

<210> 726

<211> 19

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-002016

<400> 726

ctttatttcc aaattcact 19

<210> 727

<211> 19

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-001986

<400> 727

ctttatttcc aaattcact 19

<210> 728

<211> 19

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> 17-18-19mer-50

<400> 728

ctttatttcc aaattcact 19

<210> 729

<211> 19

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> 17-18-19mer-62

<400> 729

ctttatttcc aaattcact 19

<210> 730

<211> 19

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> 17-18-19mer-68

<400> 730

ctttatttcc aaattcact 19

<210> 731

<211> 19

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> 17-18-19mer-74

<400> 731

ctttatttcc aaattcact 19

<210> 732

<211> 19

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-001995-mm1

<400> 732

ctttatttcc agattcact 19

<210> 733

<211> 19

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-001995-mm2

<400> 733

ctttgtttcc aaattcact 19

<210> 734

<211> 19

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-001995-mm3

<400> 734

ctttatttcc aaattcacg 19

<210> 735

<211> 19

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-001995-mm4

<400> 735

ctttgtttcc agattcact 19

<210> 736

<211> 19

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-001995-mm5

<400> 736

ctttgtttcc aagttcact 19

<210> 737

<211> 19

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-001995-mm6

<400> 737

ctttatttcc gagttcact 19

<210> 738

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> SPC-15673-01

<400> 738

tatttccaaa ttcact 16

<210> 739

<211> 18

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-002003

<400> 739

ctttatttcc aaattcac 18

<210> 740

<211> 18

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-002007

<400> 740

ctttatttcc aaattcac 18

<210> 741

<211> 18

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-002011

<400> 741

ctttatttcc aaattcac 18

<210> 742

<211> 18

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-001988

<400> 742

ctttatttcc aaattcac 18

<210> 743

<211> 18

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-001999

<400> 743

ctttatttcc aaattcac 18

<210> 744

<211> 18

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-001993

<400> 744

ctttatttcc aaattcac 18

<210> 745

<211> 18

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-001997

<400> 745

ctttatttcc aaattcac 18

<210> 746

<211> 18

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> 17-18-19mer-26

<400> 746

ctttatttcc aaattcac 18

<210> 747

<211> 18

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> 17-18-19mer-32

<400> 747

ctttatttcc aaattcac 18

<210> 748

<211> 18

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> 17-18-19mer-44

<400> 748

ctttatttcc aaattcac 18

<210> 749

<211> 19

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> 17-18-19mer-51

<400> 749

actttatttc caaattcac 19

<210> 750

<211> 19

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> 17-18-19mer-57

<400> 750

actttatttc caaattcac 19

<210> 751

<211> 19

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> 17-18-19mer-63

<400> 751

actttatttc caaattcac 19

<210> 752

<211> 19

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> 17-18-19mer-69

<400> 752

actttatttc caaattcac 19

<210> 753

<211> 19

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> 17-18-19mer-75

<400> 753

actttatttc caaattcac 19

<210> 754

<211> 18

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-001997-mm1

<400> 754

ctttatttcc agattcac 18

<210> 755

<211> 18

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-001997-mm2

<400> 755

ctttatttcc gaattcac 18

<210> 756

<211> 18

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-001997-mm3

<400> 756

ctttgtttcc aaattcac 18

<210> 757

<211> 18

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-001997-mm4

<400> 757

ctttgtttcc agattcac 18

<210> 758

<211> 18

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-001997-mm5

<400> 758

ctttatttcc aggttcac 18

<210> 759

<211> 18

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-001997-mm6

<400> 759

ctttgtttcc aagttcac 18

<210> 760

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> SPC-15672-01

<400> 760

ttatttccaa attcac 16

<210> 761

<211> 18

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> 17-18-19mer-21

<400> 761

actttatttc caaattca 18

<210> 762

<211> 18

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> 17-18-19mer-27

<400> 762

actttatttc caaattca 18

<210> 763

<211> 18

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> 17-18-19mer-33

<400> 763

actttatttc caaattca 18

<210> 764

<211> 18

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> 17-18-19mer-39

<400> 764

actttatttc caaattca 18

<210> 765

<211> 18

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> 17-18-19mer-45

<400> 765

actttatttc caaattca 18

<210> 766

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> SPC-15671-01

<400> 766

tttatttcca aattca 16

<210> 767

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> SPC-15670-01

<400> 767

ctttatttcc aaattc 16

<210> 768

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> SPC-15669-01

<400> 768

actttatttc caaatt 16

<210> 769

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000139

<400> 769

aactttattt ccaaat 16

<210> 770

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> SPC-15668-01

<400> 770

aactttattt ccaaat 16

<210> 771

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> SPC-15667-01

<400> 771

taactttatt tccaaa 16

<210> 772

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> SPC-15666-01

<400> 772

ataactttat ttccaa 16

<210> 773

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000118

<400> 773

aataacttta tttcca 16

<210> 774

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> SPC-15665-01

<400> 774

aataacttta tttcca 16

<210> 775

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000101

<400> 775

taataacttt atttcc 16

<210> 776

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> SPC-15664-01

<400> 776

taataacttt atttcc 16

<210> 777

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000148

<400> 777

gtaataactt tatttc 16

<210> 778

<211> 15

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000184

<400> 778

taataacttt atttc 15

<210> 779

<211> 15

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000112

<400> 779

gtaataactt tattt 15

<210> 780

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000170

<400> 780

agtaataact ttattt 16

<210> 781

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000154

<400> 781

gagtaataac tttatt 16

<210> 782

<211> 15

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000125

<400> 782

agtaataact ttatt 15

<210> 783

<211> 15

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000167

<400> 783

gagtaataac tttat 15

<210> 784

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000134

<400> 784

agagtaataa ctttat 16

<210> 785

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000175

<400> 785

cagagtaata acttta 16

<210> 786

<211> 15

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000178

<400> 786

agagtaataa cttta 15

<210> 787

<211> 15

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000138

<400> 787

cagagtaata acttt 15

<210> 788

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000171

<400> 788

tcagagtaat aacttt 16

<210> 789

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000236

<400> 789

atcagagtaa taactt 16

<210> 790

<211> 15

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000127

<400> 790

tcagagtaat aactt 15

<210> 791

<211> 14

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000177

<400> 791

cagagtaata actt 14

<210> 792

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000238

<400> 792

aatcagagta ataact 16

<210> 793

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000222

<400> 793

taatcagagt aataac 16

<210> 794

<211> 15

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000307

<400> 794

aatcagagta ataac 15

<210> 795

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000204

<400> 795

ttaatcagag taataa 16

<210> 796

<211> 15

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000330

<400> 796

taatcagagt aataa 15

<210> 797

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000326

<400> 797

tttaatcaga gtaata 16

<210> 798

<211> 15

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000249

<400> 798

tttaatcaga gtaat 15

<210> 799

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-002022

<400> 799

ttatttccaa attcactttt 20

<210> 800

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-002026

<400> 800

ttatttccaa attcactttt 20

<210> 801

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-002024

<400> 801

ttatttccaa attcactttt 20

<210> 802

<211> 25

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-002049

<400> 802

actttatttc caaattcact tttac 25

<210> 803

<211> 25

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-002019

<400> 803

actttatttc caaattcact tttac 25

<210> 804

<211> 14

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000050

<400> 804

gcgtgatctt ccat 14

<210> 805

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000054

<400> 805

agcgtgatct tccatc 16

<210> 806

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000237

<400> 806

agccatcctg gttcaa 16

<210> 807

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000461

<400> 807

ccagcgtgat cttcca 16

<210> 808

<211> 14

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000462

<400> 808

ccagcgtgat cttc 14

<210> 809

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000472

<400> 809

gcgtgatctt ccatca 16

<210> 810

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000495

<400> 810

tcccagcgtg atcttc 16

<210> 811

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000520

<400> 811

cgtgatcttc catcac 16

<210> 812

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000573

<400> 812

cagcgtgatc ttccat 16

<210> 813

<211> 14

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000587

<400> 813

tcccagcgtg atct 14

<210> 814

<211> 14

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000596

<400> 814

cgtgatcttc catc 14

<210> 815

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000633

<400> 815

cccagcgtga tcttcc 16

<210> 816

<211> 14

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000659

<400> 816

cccagcgtga tctt 14

<210> 817

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000773

<400> 817

atcacttcga actcct 16

<210> 818

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000774

<400> 818

catcacttcg aactcc 16

<210> 819

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000775

<400> 819

ccatcacttc gaactc 16

<210> 820

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000945

<400> 820

tccatcactt cgaactcctg 20

<210> 821

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000946

<400> 821

ttccatcact tcgaactcct 20

<210> 822

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000947

<400> 822

cttccatcac ttcgaactcc 20

<210> 823

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000948

<400> 823

tcttccatca cttcgaactc 20

<210> 824

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-001783

<400> 824

ccagcgtgat cttccatcac 20

<210> 825

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-001784

<400> 825

cccagcgtga tcttccatca 20

<210> 826

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-001922

<400> 826

ccagcgtgat cttccatcac 20

<210> 827

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-001923

<400> 827

tcccagcgtg atcttccatc 20

<210> 828

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-001929

<400> 828

ccagcgtgat cttccatcac 20

<210> 829

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-001930

<400> 829

tcccagcgtg atcttccatc 20

<210> 830

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-001936

<400> 830

ccagcgtgat cttccatcac 20

<210> 831

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-001937

<400> 831

tcccagcgtg atcttccatc 20

<210> 832

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-001943

<400> 832

ccagcgtgat cttccatcac 20

<210> 833

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-001944

<400> 833

tcccagcgtg atcttccatc 20

<210> 834

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-001950

<400> 834

cccagcgtga tcttccatca 20

<210> 835

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-001951

<400> 835

cgtcccagcg tgatcttcca 20

<210> 836

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-001957

<400> 836

cccagcgtga tcttccatca 20

<210> 837

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-001958

<400> 837

cgtcccagcg tgatcttcca 20

<210> 838

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-001963

<400> 838

cccagcgtga tcttccatca 20

<210> 839

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-001964

<400> 839

cgtcccagcg tgatcttcca 20

<210> 840

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-001969

<400> 840

cccagcgtga tcttccatca 20

<210> 841

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-001970

<400> 841

cgtcccagcg tgatcttcca 20

<210> 842

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-001978

<400> 842

tcccagcgtg atcttccatc 20

<210> 843

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-002100

<400> 843

catcacttcg aactcc 16

<210> 844

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-002101

<400> 844

ccatcacttc gaactc 16

<210> 845

<211> 17

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-002102

<400> 845

catcacttcg aactcct 17

<210> 846

<211> 17

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-002103

<400> 846

tccatcactt cgaactc 17

<210> 847

<211> 18

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-002104

<400> 847

cttccatcac ttcgaact 18

<210> 848

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-002105

<400> 848

cttccatcac ttcgaactcc 20

<210> 849

<211> 22

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-002106

<400> 849

tcttccatca cttcgaactc ct 22

<210> 850

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-002112

<400> 850

catcacttcg aactcc 16

<210> 851

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-002113

<400> 851

ccatcacttc gaactc 16

<210> 852

<211> 17

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-002114

<400> 852

ccatcacttc gaactcc 17

<210> 853

<211> 17

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-002115

<400> 853

tccatcactt cgaactc 17

<210> 854

<211> 18

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-002116

<400> 854

tccatcactt cgaactcc 18

<210> 855

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-002117

<400> 855

cttccatcac ttcgaactcc 20

<210> 856

<211> 22

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-002118

<400> 856

tcttccatca cttcgaactc ct 22

<210> 857

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-002124

<400> 857

catcacttcg aactcc 16

<210> 858

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-002125

<400> 858

ccatcacttc gaactc 16

<210> 859

<211> 17

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-002126

<400> 859

ccatcacttc gaactcc 17

<210> 860

<211> 17

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-002127

<400> 860

tccatcactt cgaactc 17

<210> 861

<211> 18

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-002128

<400> 861

tccatcactt cgaactcc 18

<210> 862

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-002129

<400> 862

tcttccatca cttcgaactc 20

<210> 863

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-002136

<400> 863

catcacttcg aactcc 16

<210> 864

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-002137

<400> 864

ccatcacttc gaactc 16

<210> 865

<211> 17

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-002138

<400> 865

ccatcacttc gaactcc 17

<210> 866

<211> 18

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-002139

<400> 866

ccatcacttc gaactcct 18

<210> 867

<211> 18

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-002140

<400> 867

tccatcactt cgaactcc 18

<210> 868

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-002141

<400> 868

tcttccatca cttcgaactc 20

<210> 869

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-002148

<400> 869

catcacttcg aactcc 16

<210> 870

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-002149

<400> 870

ccatcacttc gaactc 16

<210> 871

<211> 17

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-002150

<400> 871

ccatcacttc gaactcc 17

<210> 872

<211> 18

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-002151

<400> 872

ccatcacttc gaactcct 18

<210> 873

<211> 18

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-002152

<400> 873

tccatcactt cgaactcc 18

<210> 874

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-002153

<400> 874

ttccatcact tcgaactcct 20

<210> 875

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-002160

<400> 875

catcacttcg aactcc 16

<210> 876

<211> 17

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-002161

<400> 876

catcacttcg aactcct 17

<210> 877

<211> 17

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-002162

<400> 877

ccatcacttc gaactcc 17

<210> 878

<211> 18

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-002163

<400> 878

ccatcacttc gaactcct 18

<210> 879

<211> 18

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-002164

<400> 879

ttccatcact tcgaactc 18

<210> 880

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-002165

<400> 880

ttccatcact tcgaactcct 20

<210> 881

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-002172

<400> 881

catcacttcg aactcc 16

<210> 882

<211> 17

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-002173

<400> 882

catcacttcg aactcct 17

<210> 883

<211> 17

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-002174

<400> 883

tccatcactt cgaactc 17

<210> 884

<211> 18

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-002175

<400> 884

ccatcacttc gaactcct 18

<210> 885

<211> 18

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-002176

<400> 885

ttccatcact tcgaactc 18

<210> 886

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-002177

<400> 886

ttccatcact tcgaactcct 20

<210> 887

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-002184

<400> 887

ccatcacttc gaactc 16

<210> 888

<211> 17

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-002185

<400> 888

catcacttcg aactcct 17

<210> 889

<211> 17

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-002186

<400> 889

tccatcactt cgaactc 17

<210> 890

<211> 18

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-002187

<400> 890

cttccatcac ttcgaact 18

<210> 891

<211> 18

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-002188

<400> 891

ttccatcact tcgaactc 18

<210> 892

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-002189

<400> 892

ttccatcact tcgaactcct 20

<210> 893

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-002623

<400> 893

catcacttcg aactcc 16

<210> 894

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-002667

<400> 894

catcacttcg aactcc 16

<210> 895

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-002674

<400> 895

catcacttcg aactcc 16

<210> 896

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-002631

<400> 896

catcacttcg aactcc 16

<210> 897

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-002639

<400> 897

catcacttcg aactcc 16

<210> 898

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-002624

<400> 898

catcacttcg aactcc 16

<210> 899

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-002637

<400> 899

catcacttcg aactcc 16

<210> 900

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-002651

<400> 900

catcacttcg aactcc 16

<210> 901

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-002625

<400> 901

tagccctaaa gtccca 16

<210> 902

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-002675

<400> 902

tagccctaaa gtccca 16

<210> 903

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-002633

<400> 903

tagccctaaa gtccca 16

<210> 904

<211> 17

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-002640

<400> 904

ccttaatttc accctca 17

<210> 905

<211> 17

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-002632

<400> 905

ccttaatttc accctca 17

<210> 906

<211> 17

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-002647

<400> 906

ccttaatttc accctca 17

<210> 907

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-002655

<400> 907

ccttaatttc accctc 16

<210> 908

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-002641

<400> 908

ccttaatttc accctc 16

<210> 909

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-002648

<400> 909

ccttaatttc accctc 16

<210> 910

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-002666

<400> 910

atttccaaat tcacttttac 20

<210> 911

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-002659

<400> 911

atttccaaat tcacttttac 20

<210> 912

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-002652

<400> 912

atttccaaat tcacttttac 20

<210> 913

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-002645

<400> 913

atttccaaat tcacttttac 20

<210> 914

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-002638

<400> 914

atttccaaat tcacttttac 20

<210> 915

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-003270

<400> 915

atttccaaat tcacttttac 20

<210> 916

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-003269

<400> 916

atttccaaat tcacttttac 20

<210> 917

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-003268

<400> 917

atttccaaat tcacttttac 20

<210> 918

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-002673

<400> 918

atttccaaat tcacttttac 20

<210> 919

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-002661

<400> 919

tttatttcca aattcacttt 20

<210> 920

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-002654

<400> 920

tttatttcca aattcacttt 20

<210> 921

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-002668

<400> 921

tttatttcca aattcacttt 20

<210> 922

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-002676

<400> 922

atttccaaat tcactt 16

<210> 923

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-002669

<400> 923

atttccaaat tcactt 16

<210> 924

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-002662

<400> 924

atttccaaat tcactt 16

<210> 925

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-002672

<400> 925

tagccctaaa gtccca 16

<210> 926

<211> 17

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-002658

<400> 926

ccttaatttc accctca 17

<210> 927

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-002622

<400> 927

ccttaatttc accctc 16

<210> 928

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-002629

<400> 928

atttccaaat tcacttttac 20

<210> 929

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-002621

<400> 929

atttccaaat tcacttttac 20

<210> 930

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-002665

<400> 930

tttatttcca aattcacttt 20

<210> 931

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-002630

<400> 931

atttccaaat tcactt 16

<210> 932

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-002399

<400> 932

atttccaaat tcacttttac 20

<210> 933

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-002482

<400> 933

atttccaaat tcacttttac 20

<210> 934

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-002437

<400> 934

atttccaaat tcacttttac 20

<210> 935

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-002425

<400> 935

atttccaaat tcacttttac 20

<210> 936

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000069

<400> 936

atttccaaat tcactt 16

<210> 937

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000070

<400> 937

atttccaaat tcactt 16

<210> 938

<211> 17

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-002107

<400> 938

cccttaattt caccctc 17

<210> 939

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-257283

<400> 939

atttccaaat tcacttttac 20

<210> 940

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-257284

<400> 940

atttccaaat tcacttttac 20

<210> 941

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-002627

<400> 941

ccaaattcac ttttac 16

<210> 942

<211> 17

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-002677

<400> 942

tccaaattca cttttac 17

<210> 943

<211> 18

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-002670

<400> 943

ttccaaattc acttttac 18

<210> 944

<211> 19

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-002663

<400> 944

tttccaaatt cacttttac 19

<210> 945

<211> 15

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-002635

<400> 945

caaattcact tttac 15

<210> 946

<211> 18

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-002643

<400> 946

tttccaaatt cactttta 18

<210> 947

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-002671

<400> 947

tccaaattca ctttta 16

<210> 948

<211> 17

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-002664

<400> 948

ttccaaattc actttta 17

<210> 949

<211> 19

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-002626

<400> 949

atttccaaat tcactttta 19

<210> 950

<211> 18

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-002634

<400> 950

atttccaaat tcactttt 18

<210> 951

<211> 17

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-002642

<400> 951

atttccaaat tcacttt 17

<210> 952

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-002649

<400> 952

atttccaaat tcactt 16

<210> 953

<211> 15

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-002656

<400> 953

atttccaaat tcact 15

<210> 954

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Cebador directo

<400> 954

caagctcgca tggtcagtaa 20

<210> 955

<211> 43

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Cebador inverso

<400> 955

aattaaccct cactaaaggg agattctcag tggagccgat ctt 43

<210> 956

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> SAN-002678

<400> 956

ttccaaattc actttt 16

<210> 957

<211> 17

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> SAN-002650

<400> 957

tttccaaatt cactttt 17

<210> 958

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> SAN-002657

<400> 958

tttccaaatt cacttt 16

<210> 959

<211> 25

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> RhoA

<400> 959

actttatttc caaatacact tcttt 25

<210> 960

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ASO-000071

<400> 960

atttccaaat tcactt 16

OLIGÓMEROS ANTISENTIDO DE TAU Y USOS DE ESTOS

REFERENCIA A LAS SOLICITUDES ANTERIORES

Esta solicitud es una solicitud no provisional que reivindica el beneficio de la solicitud provisional de los EE. UU. núm. 62/112,058, que se presentó el 4 de febrero de 2015, solicitud provisional de los EE. UU. núm. 62/156,684, que se presentó el 4 de mayo de 2015, solicitud provisional de los EE. UU. núm. 62/237,922, que se presentó el 6 de octubre de 2015, solicitud provisional de los EE. UU. núm. 62/238,941, que se presentó el 8 de octubre de 2015, solicitud provisional de los EE. UU. núm. 62/279,612, que se presentó el 15 de enero de 2016, solicitud provisional de los EE. UU. núm. 62/279,614, que se presentó el 15 de enero de 2016, y la solicitud provisional de los EE. UU. núm. 62/279,610, que se presentó el 15 de enero de 2016, todas las cuales se incorporan en su totalidad en la presente descripción como referencia.

REFERENCIA AL LISTADO DE SECUENCIAS QUE SE PRESENTÓ ELECTRÓNICAMENTE POR MEDIO DE LA EFS-WEB

El contenido del listado de secuencias que se presentó electrónicamente (Nombre: 3338_019PC07_SL.txt, Tamaño: 377,094 bytes; y Fecha de creación: 4 de febrero de 2016) que se presenta en esta solicitud se incorpora en su totalidad en la presente descripción como referencia.

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a compuestos oligoméricos (oligómeros) que se dirigen al transcrito de la proteína tau que se asocia a los microtúbulos (*MAPT, por sus siglas en inglés*) en una célula, lo que conduce a una expresión reducida del mRNA de *MAPT* y/o de la proteína Tau. La reducción de la expresión del mRNA de *MAPT* y/o de la expresión de la proteína Tau es beneficiosa para una gama de trastornos médicos, tales como tauopatías, síndrome de Down, depresión, trastornos convulsivos, y trastornos del movimiento.

ANTECEDENTES

La proteína Tau es una proteína que se asocia a los microtúbulos (MAP) que interactúa con la tubulina para estabilizar, y promover el ensamblaje en, los microtúbulos. Los microtúbulos son componentes estructurales críticos del citoesqueleto celular y participan en diversos procesos celulares, que incluyen la mitosis, citocinesis, y transporte vesicular. La proteína Tau está presente en múltiples tipos de células y tejidos, pero es particularmente abundante en las neuronas en comparación con las células no neuronales.

Debido a la función de Tau en la estabilización de los microtúbulos, la alteración de los niveles de expresión de Tau y/o de su función pueden interrumpir procesos celulares críticos, lo que se cree que contribuye a diversos trastornos neurodegenerativos como las tauopatías. Por ejemplo, se encontró que las inclusiones neurofibrilares en la enfermedad de Alzheimer (AD) contienen agregados de la proteína Tau hiperfosforilada.

Además, la expresión y/o función anormal de Tau se asocia con otras enfermedades del cerebro (que se incluyen, además, en la familia de las tauopatías patológicamente y genéticamente definidas), que incluyen la demencia frontotemporal (FTD), parálisis supranuclear progresiva (PSP), degeneración corticobasal (CBD), degeneración ganglionar corticobasal, demencia pugilística, demencia frontotemporal con parkinsonismo unido al cromosoma 17 (FTDP-17), enfermedad de Lytico-Bodig, demencia con enredos predominantes, ganglioglioma, gangliocitoma, meningioangiomatosis, panencefalitis esclerosante subaguda, encefalopatía por plomo, esclerosis tuberosa, enfermedad de Hallervorden-Spatz, enfermedad de Pick, enfermedad de granos argirófilos, degeneración corticobasal o degeneración lobar frontotemporal, entre otros. La expresión y/o función anormal de Tau puede desempeñar, además, una función en enfermedades adicionales tales como el Síndrome de Down, trastornos convulsivos (*p. ej*., epilepsia), disfunción de la red (*p. ej*., depresión), y trastornos del movimiento (*p. ej*., enfermedad de Parkinson).

Los trastornos asociados a Tau tales como la AD son la causa más común de la demencia en los ancianos, y se necesitan mucho agentes robustos y eficaces para el tratamiento de las enfermedades neurodegenerativas, que incluyen tauopatías, trastornos convulsivos, y trastornos del movimiento.

Las moléculas antisentido que pueden disminuir la expresión de la proteína se estudiaron en el desarrollo de la terapéutica humana. Las moléculas antisentido que se dirigen al pre mRNA o mRNA pueden reducir el nivel de RNA, lo que reduce así el nivel de proteína. Las moléculas antisentido pueden actuar sobre una secuencia objetivo a través de diversos mecanismos de acción: degradación del mRNA a través de la RNasaH, impedimento estérico de la unión de la subunidad ribosómica, alteración de la maduración del mRNA, activación del corte y empalme, inhibición de la formación de la caperuza 5', detención de la traducción y/o activación de la RNasa. En algunos casos, sin embargo, se conoce que las moléculas antisentido dirigidas a regiones próximas a los sitios de poliadenilación aumentan la estabilidad del mRNA. *Ver* Vickers et al., NAR (2001) 29(6) 1293-1299.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

La presente invención proporciona un oligómero de 10 a 50 nucleótidos de longitud que comprende una secuencia de nucleótidos contigua que se hibrida con una secuencia de ácido nucleico dentro de un transcrito de la proteína tau que se asocia a los microtúbulos (MAPT), en donde la secuencia de ácido nucleico corresponde a los nucleótidos 134,947-138,940 de la sec. con núm. de ident.: 1.

La presente invención proporciona, además, un oligómero de 10 a 50 nucleótidos de longitud que comprende una secuencia de nucleótidos contigua que se hibrida con una secuencia de ácido nucleico dentro de un transcrito de la proteína tau que se asocia a los microtúbulos (MAPT), en donde la secuencia de ácido nucleico corresponde a los nucleótidos 135,050-138,940 de la sec. con núm. de ident.: 1.

La presente invención proporciona, además, un oligómero de 10 a 50 nucleótidos de longitud que comprende una secuencia de nucleótidos contigua que se hibrida con una secuencia de ácido nucleico dentro de un transcrito de la proteína tau que se asocia a los microtúbulos (MAPT), en donde la secuencia de ácido nucleico corresponde a los nucleótidos 72,802-73,072 de la sec. con núm. de ident.: 1.

La presente invención proporciona, además, un oligómero de 10 a 50 nucleótidos de longitud que comprende una secuencia de nucleótidos contigua que se hibrida con una secuencia de ácido nucleico dentro de un transcrito de la proteína tau que se asocia a los microtúbulos

(MAPT), en donde el oligómero tiene al menos una propiedad que se selecciona de entre: (1) reduce la expresión del mRNA de Tau en una célula, en comparación con una célula de control que no se expone al oligómero; y (2) reduce la expresión de la proteína Tau en una célula, en comparación con una célula de control que no se expone al oligómero.

La presente invención proporciona, además, un oligómero de 10 a 50 nucleótidos de longitud que comprende una secuencia de nucleótidos contigua que se hibrida con una secuencia de ácido nucleico dentro de un transcrito de la proteína tau que se asocia a los microtúbulos (MAPT), en donde el oligómero tiene una tolerancia *in vivo* menor o igual a una puntuación total de 4, en donde la puntuación total es la suma de una puntuación unitaria de cinco categorías, que son 1) hiperactividad; 2) disminución de la actividad y de la excitación; 3) disfunción motora y/o ataxia; 4) respiración y postura anormales; y 5) temblor y/o convulsiones, y en donde la puntuación unitaria para cada categoría se mide en una escala de 0-4.

La presente invención proporciona, además, un conjugado que comprende un oligómero de 10 a 50 nucleótidos de longitud que comprende una secuencia de nucleótidos contigua que se hibrida con una secuencia de ácido nucleico dentro de un transcrito de la proteína tau que se asocia a los microtúbulos (MAPT), en donde el oligómero se une covalentemente a al menos un resto no nucleotídico o no polinucleotídico.

La presente invención proporciona, además, una composición farmacéutica que comprende un oligómero de 10 a 50 nucleótidos de longitud que comprende una secuencia de nucleótidos contigua que se hibrida con una secuencia de ácido nucleico dentro de un transcrito de la proteína tau que se asocia a los microtúbulos (MAPT) y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La presente invención proporciona, además, un estuche que comprende un oligómero de 10 a 50 nucleótidos de longitud que comprende una secuencia de nucleótidos contigua que se hibrida con una secuencia de ácido nucleico dentro de un transcrito de la proteína tau que se asocia a los microtúbulos (MAPT) e instrucciones de uso.

La presente invención proporciona, además, un método para inhibir o reducir la expresión de la proteína Tau en una célula, el método comprende administrar un oligómero de 10 a 50 nucleótidos de longitud que comprende una secuencia de nucleótidos contigua que se hibrida con una secuencia de ácido nucleico dentro de un transcrito de la proteína Tau que se asocia a los

microtúbulos (MAPT) a una célula que expresa la proteína Tau, en donde la expresión de la proteína Tau en la célula se inhibe o se reduce después de la administración.

La presente invención proporciona, además, un método para tratar un trastorno convulsivo en un sujeto que lo necesite, el método comprende administrar un oligómero de 10 a 50 nucleótidos de longitud que comprende una secuencia de nucleótidos contigua que hibrida con una secuencia de ácido nucleico dentro de un transcrito de la proteína Tau que se asocia a los microtúbulos (MAPT) a una célula que expresa la proteína Tau del sujeto.

La presente invención proporciona, además, un método para tratar un trastorno convulsivo en un sujeto que lo necesite, el método comprende administrar un oligómero de 10 a 50 nucleótidos de longitud que comprende una secuencia de nucleótidos contigua que hibrida con una secuencia de ácido nucleico dentro de un transcrito de la proteína Tau que se asocia a los microtúbulos (MAPT) a una célula que expresa la proteína Tau del sujeto.

La presente invención proporciona, además, el uso de un oligómero de 10 a 50 nucleótidos de longitud que comprende una secuencia de nucleótidos contigua que se hibrida con una secuencia de ácido nucleico dentro de un transcrito de la proteína tau que se asocia a los microtúbulos (MAPT) para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno neurológico, *p. ej.*, una tauopatía, una enfermedad neurodegenerativa con tauopatía (una enfermedad neurodegenerativa que implica la acumulación de proteína tau en el cerebro), un trastorno epiléptico con tauopatía (un trastorno epiléptico que implica la acumulación de proteína tau en el cerebro), un trastorno epiléptico sin tauopatía (un trastorno epiléptico que no implica acumulación de proteína tau en el cerebro), un trastorno epiléptico adulto idiopático sin tauopatía (un trastorno epiléptico adulto idiopático que no implica la acumulación de proteína tau en el cerebro), un trastorno convulsivo, o cualquier combinación de estas.

<u>Modalidades</u>

E1. Un oligómero de 10 a 50 nucleótidos de longitud que comprende una secuencia de nucleótidos contigua que se hibrida con una secuencia de ácido nucleico dentro de un transcrito de la proteína tau que se asocia a los microtúbulos (*MAPT*), en donde la secuencia de ácido nucleico corresponde a los nucleótidos 134,947-138,940 de la sec. con núm. de ident.: 1.

E2. Un oligómero de 10 a 50 nucleótidos de longitud que comprende una secuencia de nucleótidos contigua que se hibrida con una secuencia de ácido nucleico dentro

de un transcrito de la proteína tau que se asocia a los microtúbulos (*MAPT*), en donde la secuencia de ácido nucleico corresponde a los nucleótidos 135,050-138,940 de la sec. con núm. de ident.: 1.

E3. Un oligómero de 10 a 50 nucleótidos de longitud que comprende una secuencia de nucleótidos contigua que se hibrida con una secuencia de ácido nucleico dentro de un transcrito de la proteína tau que se asocia a los microtúbulos (*MAPT*), en donde la secuencia de ácido nucleico corresponde a los nucleótidos 72,802-73,072 de la sec. con núm. de ident.: 1.

E4. El oligómero de cualquiera de las modalidades 1 o 3, en donde la secuencia de nucleótidos comprende al menos un análogo de nucleótidos.

E5. El oligómero de cualquiera de las modalidades 1 a 4, que es un gapmer, un blockmer, un míxmer, un headmer, un tailmer, o un totalmer.

E6. El oligómero de cualquiera de las modalidades 1 a 5, que es un gapmer.

E7. El oligómero de la modalidad 6, que tiene la fórmula de 5’-A-B-C-3’ (II), en donde:

(i) B es una secuencia contigua de 7 a 23 unidades de ADN;

(ii) A es una primera secuencia flanco de 1 a 10 nucleótidos, en donde la primera secuencia flanco comprende uno o más análogos de nucleótidos y, opcionalmente, una o más unidades de ADN y en donde al menos uno de los análogos de nucleótidos se sitúa en el extremo 5’ de A; y

(iii) C es una segunda secuencia flanco de 1 a 10 nucleótidos, en donde la segunda secuencia flanco comprende uno o más análogos de nucleótidos y, opcionalmente, una o más unidades de ADN y en donde al menos uno de los análogos de nucleótidos se sitúa en el extremo 3’ de C.

E8. El oligómero de la modalidad 7, en donde A tiene la fórmula de LmDnLoDpLq (III) y C tiene la fórmula de Lm’Dn’Lo’Dp’Lq’ (IV) y en donde:

L es un análogo de nucleótido;

D es una unidad de ADN;

m y q’ son de 1 a 6 unidades;

n, p, n’, y p’ son de 0 a 2 unidades; y

o, q, m’, y o’ son de 0 a 5 unidades.

E9. El oligómero de la modalidad 7 u 8, en donde la primera secuencia flanco comprende una combinación de análogos de nucleótidos y unidades de ADN que se seleccionan de entre (i) 1-9 análogos de nucleótidos y 1 unidad de ADN; (ii) 1-8 análogos de nucleótidos y 1-2 unidades de ADN; (iii) 1-7 análogos de nucleótidos y 1-3 unidades de ADN; (iv) 1-6 análogos de nucleótidos y 1-4 unidades de ADN; (v) 1-5 análogos de nucleótidos y 1-5 unidades de ADN; (vi) 1-4 análogos de nucleótidos y 1-6 unidades de ADN; (vii) 1-3 análogos de nucleótidos y 1-7 unidades de ADN; (viii) 1-2 análogos de nucleótidos y 1-8 unidades de ADN; y (ix) 1 análogo de nucleótido y 1-9 unidades de DNA.

E10. El oligómero de cualquiera de las modalidades 7 a 9, en donde la segunda secuencia flanco comprende una combinación de análogos de nucleótidos y unidades de ADN que se seleccionan de entre (i) 1-9 análogos de nucleótidos y 1 unidad de ADN; (ii) 1-8 análogos de nucleótidos y 1-2 unidades de ADN; (iii) 1-7 análogos de nucleótidos y 1-3 unidades de ADN; (iv) 1-6 análogos de nucleótidos y 1-4 unidades de ADN; (v) 1-5 análogos de nucleótidos y 1-5 unidades de ADN; (vi) 1-4 análogos de nucleótidos y 1-6 unidades de ADN; (vii) 1-3 análogos de nucleótidos y 1-7 unidades de ADN; (viii) 1-2 análogos de nucleótidos y 1-8 unidades de ADN; y (ix) 1 análogo de nucleótido y 1-9 unidades de DNA.

E11. El oligómero de cualquiera de las modalidades 8 a 10, en donde A se selecciona de L, LL, LDL, LLL, LLLL, LLDL, LDLL, LDDL, LLDD, LLLLL, LLLDL, LLDLL, LDLLL, LLDDL, LDDLL, LLDLD, LDLLD, LDLDL, LDDDL, LLLLLL, LLLLDL, LLLDLL, LLDLLL, LDLLLL, LLLDDL, LLDLDL, LLDDLL, LDDLLL, LDLLDL, LDLDLL, LDDDLL, LLDDDL, y LDLDLD, y C se selecciona de L, LL, LDL, LLL, LLLL, LLDL, LDLL, LDDL, LLDD, LLLLL, LLLDL, LLDLL, LDLLL, LLDDL, LDDLL, LLDLD, LDLLD, LDLDL, LDDDL, LLLLLL, LLLLDL, LLLDLL, LLDLLL, LDLLLL, LLLDDL, LLDLDL, LLDDLL, LDDLLL, LDLLDL, LDLDLL, LDDDLL, LLDDDL, y LDLDLD.

E12. El oligómero de cualquiera de las modalidades 1 a 11, que comprende al menos dos, al menos tres, al menos cuatro, al menos cinco, al menos seis, al menos siete, al menos ocho, al menos nueve, o al menos diez análogos de nucleótidos.

E13. El oligómero de cualquiera de las modalidades 1 a 12, en donde el análogo o los análogos de nucleótidos se seleccionan de entre ácido nucleico bloqueado (LNA); 2'-O-alquil-ARN; 2'-amino-ADN; 2'-fluoro-ADN; ácido arabino nucleico (ANA); 2'-fluoro-ANA, ácido nucleico de hexitol (HNA), ácido nucleico intercalante (INA), nucleósido de etilo

restringido (cEt), 2'-O-metil ácido nucleico (2'-OMe), 2'-O-metoxietil ácido nucleico (2'-MOE), y cualquier combinación de estos.

E14. El oligómero de cualquiera de las modalidades 1 a 13, en donde el análogo o los análogos de nucleótidos comprenden un azúcar bicíclico.

E15. El oligómero de la modalidad 14, en donde el azúcar bicíclico comprende cEt, 2',4'-restringido 2'-O-metoxietil (cMOE), LNA, α-LNA, β-LNA, ácidos nucleicos puenteados con 2'-O,4'-C-etileno (ENA), amino-LNA, oxi-LNA, o tio-LNA.

E16. El oligómero de cualquiera de las modalidades 1 a 15, en el que el análogo o los análogos de nucleótidos comprenden un LNA.

E17. El oligómero de la modalidad 16, que comprende de tres a cinco LNA en la porción 5' del oligómero y de tres a cinco LNA en la porción 3' del oligómero.

E18, El oligómero de cualquiera de las modalidades 1 y 4-17, en donde la secuencia de ácido nucleico corresponde a los nucleótidos 134,947-138,924 de la sec. con núm. de ident.: 1.

E19. El oligómero de cualquiera de las modalidades 1 a 18, en donde el transcrito de *MAPT* comprende la sec. con núm. de ident.: 1.

E20. El oligómero de la modalidad 19, en donde la secuencia de nucleótidos se hibrida con una secuencia de ácido nucleico dentro de los nucleótidos 135,700-138,940; 136,000-138,940; 136,620-138,940; 136,860-138,940; 137,060-138,940; 137,300-138,940; 137,830-138,940; 138,030-138,940; 138,350-138,940; 134,821-135,020; 135,700-135,820; 136,000-136,110; 136,620-136,760; 136,860-136,960; 137,060-137,110; 137,300-137,400; 137,830-137,900; 138,030-138,140; 138,350-138,450; o 138,860-138,940 de la sec. con núm. de ident.: 1.

E21. El oligómero de la modalidad 19, en donde la secuencia de nucleótidos tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, al menos aproximadamente 99 %, o 100 % de identidad de secuencia con una región dentro del complemento de una secuencia de ácido nucleico que se selecciona entre los nucleótidos 134,947-138,940 de la sec. con núm. de ident.: 1.

E22. El oligómero de la modalidad 21, en donde la secuencia de nucleótidos tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos

aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, al menos aproximadamente 99 %, o 100 % de identidad de secuencia con una región dentro del complemento de los nucleótidos 135,700-138,940; 136,000-138,940; 136,620-138,940; 136,860-138,940; 137,060-138,940; 137,300-138,940; 137,830-138,940; 138,030-138,940; 138,350-138,940; 134,821-135,020; 135,700-135,820; 136,000-136,110; 136,620-136,760; 136,860-136,960; 137,060-137,110; 137,300-137,400; 137,830-137,900; 138,030-138,140; 138,350-138,450; o 138,860-138,940 de la sec. con núm. de ident.: 1.

E23. El oligómero de cualquiera de las modalidades 3 a 17, en donde la secuencia de ácido nucleico corresponde a los nucleótidos 72,802-73,072; 72,812-73,062; 72,822-73,052; 72,832-73,042; 72,842-73,032; 72,852-73,022; 72,862-73,012; 72,872-73,002; 72,882-72,992; 72,892-72,982; o 72,902-72,972 de la sec. con núm. de ident.: 1.

E24. El oligómero de la modalidad 22, en donde la secuencia de nucleótidos se hibrida con una secuencia de ácido nucleico dentro de los nucleótidos 72,802-73,072; 72,812-73,062; 72,822-73,052; 72,832-73,042; 72,842-73,032; 72,852-73,022; 72,862-73,012; 72,872-73,002; 72,882-72,992; 72,892-72,982; o 72,902-72,972 de la sec. con núm. de ident.: 1.

E25. El oligómero de la modalidad 23, en donde la secuencia de nucleótidos tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, al menos aproximadamente 99 %, o 100 % de identidad de secuencia con una región dentro del complemento de los nucleótidos 72,862-73,012; 72,872-73,012; 72,882-73,012; 72,892-73,012; 72,902-73,012; 72,862-73,002; 72,872-73,002; 72,882-73,002; 72,892-73,002; 72,902-73,002; 72,862-72,992; 72,872-72,992; 72,882-72,992; 72,892-72,992; 72,902-72,992; 72,862-72,982; 72,872-72,982; 72,882-72,982; 72,892-72,982; 72,902-72,982; 72,862-72,972; 72,872-72,972; 72,882-72,972; 72,892-72,972; o 72,902-72,972 de la sec. con núm. de ident.: 1.

E26. El oligómero de la modalidad 24, en donde la secuencia de nucleótidos tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, al menos aproximadamente 99 %, o 100 % de identidad de secuencia con una región dentro del complemento de los nucleótidos 72,862-73,012; 72,872-

73,012; 72,882-73,012; 72,892-73,012; 72,902-73,012; 72,862-73,002; 72,872-73,002; 72,882-73,002; 72,892-73,002; 72,902-73,002; 72,862-72,992; 72,872-72,992; 72,882-72,992; 72,892-72,992; 72,902-72,992; 72,862-72,982; 72,872-72,982; 72,882-72,982; 72,892-72,982; 72,902-72,982; 72,862-72,972; 72,872-72,972; 72,882-72,972; 72,892-72,972; o 72,902-72,972 de la sec. con núm. de ident.: 1.

E27. El oligómero de la modalidad 24, en donde la secuencia de nucleótidos tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, al menos aproximadamente 99 %, o 100 % de identidad de secuencia con una región dentro del complemento de los nucleótidos 72,947-72,960; 72,946-72,961; 72,907-72,922; 72,948-72,963; 72,950-72,963; 72,945-72,960; 72,950-72,965; 72,944-72,959; 72,947-72,962; 72,952-72,965; 72,946-72,959; 72,949-72,964; 72,951-72,964; 72,933-72,948; 72,934-72,949; 72,935-72,950; 72,932-72,951; 72,933-72,952; 72,934-72,953; 72,945-72,964; 72,944-72,963; 72,948-72,967; 72,946-72,965; 72,935-72,951; 72,936-72,953; 72,933-72,934; 72,933-72,954; 72,933-72,950; 72,935-72,954; 72,934-72,951; 72,934-72,950; 72,933-72,949; o 72,935-72,952 de la sec. con núm. de ident.: 1.

E28. El oligómero de cualquiera de las modalidades 1 a 27, en donde la secuencia de nucleótidos no comprende desajustes o más de una o dos faltas de coincidencia con la región.

E29. El oligómero de cualquiera de las modalidades 1, 2, 4-22 y 28, en donde la secuencia de nucleótidos tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, al menos aproximadamente 99 %, o 100 % de identidad de secuencia con una región dentro del complemento de los nucleótidos 136,000-136,110 o 138,860-138,940 de la sec. con núm. de ident.: 1.

E30. El oligómero de la modalidad 29, en donde la secuencia de nucleótidos tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, al menos aproximadamente 99 %, o 100 % de identidad de secuencia con una región dentro del complemento de los nucleótidos 136,053-136,068 o 138,884-138,908 de la sec. con núm. de ident.: 1.

E31. El oligómero de cualquiera de las modalidades 1, 2, 4-22 y 28, en donde la secuencia de nucleótidos comprende una secuencia de nucleótidos de al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, al menos aproximadamente 99 %, o 100 % de identidad de secuencia con una secuencia de ácido nucleico seleccionada de: la sec. con núm. de ident.: 4 hasta la sec. con núm. de ident.: 803.

E32. El oligómero de cualquiera de las modalidades 1, 2, 4-22 y 28, en donde la secuencia de nucleótidos tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, al menos aproximadamente 99 %, o 100 % de identidad de secuencia con una secuencia de ácido nucleico seleccionada de entre las secuencias de las Figuras 2, 3, 6 y 7, en donde la letra en mayúscula es LNA y la letra minúscula es DNA.

E33. El oligómero de cualquiera de las modalidades 1 a 17, en donde la secuencia de nucleótidos tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, al menos aproximadamente 99 %, o 100 % de identidad de secuencia con una secuencia de ácido nucleico seleccionada de: ctttatttccaaattcactt (sec. con núm. de ident.: 676); actttatttccaaattcact (sec. con núm. de ident.: 715); tttatttccaaattcacttt (sec. con núm. de ident.: 644); ttatttccaaattcactttt (sec. con núm. de ident.: 799); atttccaaattcacttttac (sec. con núm. de ident.: 466); atttccaaattcactttta (sec. con núm. de ident.: 559); actttatttccaaattcactt (sec. con núm. de ident.: 680); o atttccaaattcactt (sec. con núm. de ident.: 686).

E34. El oligómero de la modalidad 32, en donde la secuencia de nucleótidos tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, al menos aproximadamente 99 %, o 100 % de identidad de secuencia con una secuencia de ácido nucleico seleccionada de: tatttccaaattcactttta (sec. con núm. de ident.: 526); aataactttatttcca (sec. con núm. de ident.: 773); agtaataactttatt (sec. con núm. de ident.: 782); tttccaaattcactt (sec. con núm. de ident.: 684); agagtaataactttat (sec. con núm. de ident.: 784);

agtaataactttattt (sec. con núm. de ident.: 780); agagtaataacttta (sec. con núm. de ident.: 786); ttaatcagagtaataa (sec. con núm. de ident.: 795); tttaatcagagtaat (sec. con núm. de ident.: 798); aatcagagtaataac (sec. con núm. de ident.: 794); tttaatcagagtaata (sec. con núm. de ident.: 797); taatcagagtaataa (sec. con núm. de ident.: 796); ctttatttccaaattcact (sec. con núm. de ident.: 713); y ctttatttccaaattcac (sec. con núm. de ident.: 739).

E35. El oligómero de la modalidad 32, en donde la secuencia de nucleótidos tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, al menos aproximadamente 99 %, o 100 % de identidad de secuencia con una secuencia de ácido nucleico seleccionada de: atttccaaattcacttttac (sec. con núm. de ident.: 466 a 490, de 513 a 525, de 910 a 918, 928, 929, o de 932 a 935); tatttccaaattcactttta (sec. con núm. de ident.: de 526 a 550, o de 573 a 585); ttatttccaaattcactttt (sec. con núm. de ident.: 586-606, de 629 a 642, de 799 a 801); tttatttccaaattcacttt (sec. con núm. de ident.: de 644 a 647, de 657 a 658, de 919 a 921, o 930); ctttatttccaaattcactt (sec. con núm. de ident.:, de 676 a 679, de 681 a 683, 685, o de 687 a 697); actttatttccaaattcactt (sec. con núm. de ident.: 680); tttccaaattcactt (sec. con núm. de ident.: 684); atttccaaattcactt (sec. con núm. de ident.: 686, 705, 712, 936, o 937, 922, 924, o 931); actttatttccaaattcact (sec. con núm. de ident.: de 715 a 717); ctttatttccaaattcact (sec. con núm. de ident.: 713, 714 ó de 718 a 731,); ctttatttccaaattcac (sec. con núm. de ident.: de 739 a 748); aataactttatttcca (sec. con núm. de ident.: 773 o 774); agtaataactttattt (sec. con núm. de ident.: 780); agtaataactttatt (sec. con núm. de ident.: 782); agagtaataactttat (sec. con núm. de ident.: 784); agagtaataacttta (sec. con núm. de ident.: 786); aatcagagtaataac (sec. con núm. de ident.: 794); ttaatcagagtaataa (sec. con núm. de ident.: 795);taatcagagtaataa (sec. con núm. de ident.: 796); tttaatcagagtaata (sec. con núm. de ident.: 797); y tttaatcagagtaat (sec. con núm. de ident.: 798)

E36. El oligómero de cualquiera de las modalidades 3 a 17, en donde la secuencia de nucleótidos tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, al menos aproximadamente 99 %, o 100 % de identidad de secuencia con una secuencia de ácido nucleico seleccionada de entre las secuencias de las Figuras 16A y 16B, en donde la letra mayúscula es LNA y la letra minúscula es DNA.

E37. El oligómero de cualquiera de las modalidades de la 3 a la 17, en donde la secuencia de nucleótidos tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, al menos aproximadamente 99 %, o 100 % de identidad de secuencia con una secuencia de ácido nucleico seleccionada de: la sec. con núm. de ident.: 804 hasta la sec. con núm. de ident.: 892.

E38. El oligómero de cualquiera de las modalidades 1 a 37, que es monocatenario.

E39. El oligómero de cualquiera de las modalidades 1 a 38, que tiene al menos una propiedad seleccionada de: (1) reduce la expresión del mRNA de Tau en una célula, en comparación con una célula de control que no se expone al oligómero; y (2) reduce la expresión de la proteína Tau en una célula, en comparación con una célula de control que no se expone al oligómero.

E40. El oligómero de cualquiera de las modalidades 1 a 39, en donde el oligómero tiene una tolerancia *in vivo* menor o igual a una puntuación total de 4, en donde la puntuación total es la suma de una puntuación unitaria de cinco categorías, que son 1) hiperactividad; 2) disminución de la actividad y de la excitación; 3) disfunción motora y/o ataxia; 4) respiración y postura anormales; y 5) temblor y/o convulsiones, y en donde la puntuación unitaria para cada categoría se mide en una escala de 0-4.

E41. El oligómero de la modalidad 40, en donde la tolerabilidad *in vivo* es menor o igual que la puntuación total de 3, la puntuación total de 2, la puntuación total de 1, o la puntuación total de 0.

E42. El oligómero de cualquiera de las modalidades 1 a 41, en donde las oscilaciones de calcio de las células neuronales que están en contacto con el oligómero son mayores o iguales al 95 %, mayores o iguales al 90 %, mayores o iguales al 85 %, mayores o iguales al 80 %, mayores o iguales al 75 %, o mayores o iguales al 70 % de las oscilaciones en las células neuronales que no están en contacto con el oligómero.

E43. El oligómero de cualquiera de las modalidades 1 a 42, que reduce la expresión del mRNA de Tau en una célula en al menos aproximadamente 20 %, al menos aproximadamente 30 %, al menos aproximadamente 40 %, al menos aproximadamente 50 %, al menos aproximadamente 60 %, al menos aproximadamente 70 %, al menos

aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 90 %, o aproximadamente 100 % en comparación con una célula no expuesta al oligómero.

E44. El oligómero de cualquiera de las modalidades 1 a 43, que reduce la expresión de la proteína Tau en una célula en al menos aproximadamente 60 %, al menos aproximadamente 70 %, al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 90 %, o al menos aproximadamente 95 % en comparación con una célula no expuesta al oligómero.

E45. El oligómero de cualquiera de las modalidades 1 a 44, que comprende los nucleótidos A, T, C, y G y por lo menos un análogo de los nucleótidos A, T, C, y G, y tiene una puntuación de secuencia mayor que o igual a 0.2, en donde la puntuación de secuencia se calcula mediante la fórmula I:

$$\frac{\text{Enúm. de nucleótidos C y análogos de estos - núm. de nucleótidos G y análogos de estos}}{\text{Longitud total del nucleótido.}} \quad \text{(I)}$$

E46. El oligómero de cualquiera de las modalidades 1 a 45, que tiene de 10 a 24 nucleótidos de longitud o de 14 a 21 nucleótidos de longitud.

E47. El oligómero de cualquiera de las modalidades 1 a 46, que tiene 14, 15, 16, 17, 20 o 21 nucleótidos de longitud.

E48. El oligómero de la modalidad 1, 2, 4-22, y 28, que comprende, consiste esencialmente en, o consiste en una secuencia de nucleótidos seleccionada de las Figuras 2, 3, 6, y 7, en donde la letra mayúscula es LNA y la letra minúscula es DNA.

E49. El oligómero de la modalidad 48, que comprende, consiste esencialmente en, o consiste en: ATTtCcaaattcacTtTtAC (la sec. con núm. de ident.: 487); CTTTAtttccaaattCACTT (la sec. con núm. de ident.: 677); ACTTTatttccaaattCACT (la sec. con núm. de ident.: 715); TTTATttccaaattcACTTT (la sec. con núm. de ident.: 644); TTtATttccaaattcACtTT (la sec. con núm. de ident.: 645); TTaTTtccaaattcaCTtTT (la sec. con núm. de ident.: 593); ATTTccaaattcactTTTAC (la sec. con núm. de ident.: 474); ACTTTatttccaaattCACTT (la sec. con núm. de ident.: 680); ATTtccaaattcaCTT (la sec. con núm. de ident.: 686); TATTTccaaattcactTTTA (la sec. con núm. de ident.: 532); AATaactttatttCCA (la sec. con núm. de ident.: 773); AGTaataactttATT (la sec. con núm. de ident.: 782); TTTccaaattcaCTT (la sec. con núm. de ident.: 684); AGAgtaataacttTAT (la sec. con núm. de ident.: 784); AGTaataactttaTTT (la sec. con núm. de ident.: 780); AGAgtaataactTTA (la sec.

con núm. de ident.: 786); TTAatcagagtaaTAA (la sec. con núm. de ident.: 795); TTTaatcagagtAAT (la sec. con núm. de ident.: 798); AATcagagtaatAAC (la sec. con núm. de ident.: 794); TTTaatcagagtaATA (la sec. con núm. de ident.: 797); TAAtcagagtaaTAA (la sec. con núm. de ident.: 796); CTTtatttccaaatTCACT (la sec. con núm. de ident.: 720); ATtTCcaaattcactTTtAC (la sec. con núm. de ident.: 472); AtTTCcaaattcactTTtAC (la sec. con núm. de ident.: 473); ATTtCcaaattcacTtTtAC (la sec. con núm. de ident.: 487); o CTTtatttccaaatTcAC (la sec. con núm. de ident.: 745), en donde la letra mayúscula es LNA y la letra minúscula es DNA.

E50. El oligómero de la modalidad 48, que comprende, consiste esencialmente en, o consiste en: ATtTCcaaattcactTTtAC (la sec. con núm. de ident.: 472); AtTTCcaaattcactTTtAC (la sec. con núm. de ident.: 473); ATTTccaaattcactTTTAC (la sec. con núm. de ident.: 474); ATTTCcaaattcacttTTAC (la sec. con núm. de ident.: 482); ATTtCcaaattcacTtTtAC (la sec. con núm. de ident.: 487); ATtTCcaaattcactTTtAC (la sec. con núm. de ident.: 524), AtTTCcaaattcactTTtAC (la sec. con núm. de ident.: 493), TATTTccaaattcactTTTA (la sec. con núm. de ident.: 532); TTaTTtccaaattcaCTtTT (la sec. con núm. de ident.: 593); TTTATttccaaattcACTTT (la sec. con núm. de ident.: 644); TTtATttccaaattcACtTT (la sec. con núm. de ident.: 645); TTTATttccaaattcaCTTT (la sec. con núm. de ident.: 646), TTTAtttccaaattcACTTT (la sec. con núm. de ident.: 647); CTTTAtttccaaattCACTT (la sec. con núm. de ident.: 677); CTTTAtttccaaattcACTT (la sec. con núm. de ident.: 679); ACTTTatttccaaattCACTT (la sec. con núm. de ident.: 680); CTTTatttccaaattCACTT (la sec. con núm. de ident.: 681); CTtTAtttccaaattCAcTT (la sec. con núm. de ident.: 683); TTTccaaattcaCTT (la sec. con núm. de ident.: 684); CtTTAtttccaaattCAcTT (la sec. con núm. de ident.: 685); ATTtccaaattcaCTT (la sec. con núm. de ident.: 686); CTTtatttccaaatTcACT (la sec. con núm. de ident.: 714); ACTTTatttccaaattCACT (la sec. con núm. de ident.: 715); ACTTtatttccaaatTCACT (la sec. con núm. de ident.: 716); CTTtatttccaaatTCACT (la sec. con núm. de ident.: 720); CTTtatttccaaatTCAC (la sec. con núm. de ident.: 740); CTTtatttccaaatTcAC (la sec. con núm. de ident.: 745); AATaactttatttCCA (la sec. con núm. de ident.: 773); AGTaataactttaTTT (la sec. con núm. de ident.: 780); AGTaataactttATT (la sec. con núm. de ident.: 782); AGAgtaataacttTAT (la sec. con núm. de ident.: 784); AGAgtaataactTTA (la sec. con núm. de ident.: 786); AATcagagtaatAAC (la sec. con núm. de ident.: 794); TTAatcagagtaaTAA (la sec. con núm. de ident.: 795); TAAtcagagtaaTAA (la sec. con núm. de ident.: 796); TTTaatcagagtaATA (la sec. con núm. de ident.: 797); o

TTTaatcagagtAAT (la sec. con núm. de ident.: 798), en donde la letra mayúscula es LNA y la letra minúscula es DNA.

E51. El oligómero de la modalidad 48, que comprende, consiste esencialmente en, o consiste en CTTTAtttccaaattcACTT (la sec. con núm. de ident.: 679, ASO-001928), ATTTCcaaattcacttTTAC (la sec. con núm. de ident.: 482, ASO-001962); CTTTatttccaaattCACTT (la sec. con núm. de ident.: 681, ASO-001921), TTtATttccaaattcACtTT (la sec. con núm. de ident.: 645, ASO-001967); TTTAtttccaaattcACTTT (la sec. con núm. de ident.: 647, ASO-001948), TTaTTtccaaattcaCTtTT (la sec. con núm. de ident.: 593, ASO-001941), ACTTtatttccaaatTCACT (la sec. con núm. de ident.: 716, ASO-001956), CTtTAtttccaaattCAcTT (la sec. con núm. de ident.: 683, ASO-001942), TTTATttccaaattcaCTTT (la sec. con núm. de ident.: 646, ASO-001955), ACTTTatttccaaattCACTT (la sec. con núm. de ident.: 680, ASO-001968); CtTTAtttccaaattCAcTT (la sec. con núm. de ident.: 685, ASO -001935), AtTTCcaaattcactTTtAC (la sec. con núm. de ident.: 473, ASO-001933), TTtATttccaaattcACtTT (la sec. con núm. de ident.: 645, ASO-001967), ATtTCcaaattcactTTtAC (la sec. con núm. de ident.: 492), ATTtCcaaattcacTtTtAC (la sec. con núm. de ident.: 487, ASO-002038), o AtTTCcaaattcactTTtAC (la sec. con núm. de ident.: 493), en donde la letra mayúscula es LNA y la letra minúscula es DNA.

E52. El oligómero de la modalidad 50, que comprende, consiste esencialmente en, o consiste en ATtTCcaaattcactTTtAC (la sec. con núm. de ident.: 472, ASO-001940); AtTTCcaaattcactTTtAC (la sec. con núm. de ident.: 473, ASO-001933), ATTTccaaattcactTTTAC (la sec. con núm. de ident.: 474; ASO-001919); ATTTCcaaattcacttTTAC (la sec. con núm. de ident.: 482, ASO-001962); ATTtCcaaattcacTtTtAC (la sec. con núm. de ident.: 487, ASO-002038), ATtTCcaaattcactTTtAC (la sec. con núm. de ident.: 524, ASO-002263), AtTTCcaaattcactTTtAC (la sec. con núm. de ident.: 493, ASO-002439), TATTTccaaattcactTTTA (la sec. con núm. de ident.: 532, ASO-001954); TTaTTtccaaattcaCTtTT (la sec. con núm. de ident.: 593, ASO-001941), TTTATttccaaattcACTTT (la sec. con núm. de ident.: 644, ASO-000756); TTtATttccaaattcACtTT (la sec. con núm. de ident.: 645, ASO-001967); TTTATttccaaattcaCTTT (la sec. con núm. de ident.: 646, ASO-001955), TTTAtttccaaattcACTTT (la sec. con núm. de ident.: 647, ASO-001948), CTTTAtttccaaattCACTT (la sec. con núm. de ident.: 677, ASO-000757); CTTTAtttccaaattcACTT (la sec. con núm. de ident.: 679, ASO-001928), ACTTTatttccaaattCACTT (la sec. con núm. de ident.: 680, ASO-001968);

CTTTatttccaaattCACTT (la sec. con núm. de ident.: 681, ASO-001921), CTtTAtttccaaattCAcTT (la sec. con núm. de ident.: 683, ASO-001942), TTTccaaattcaCTT (la sec. con núm. de ident.: 684, ASO-000128); CtTTAtttccaaattCAcTT (la sec. con núm. de ident.: 685, ASO-001935), ATTtccaaattcaCTT (la sec. con núm. de ident.: 686, ASO-000013); CTTtatttccaaatTcACT (la sec. con núm. de ident.: 714, ASO-002012); ACTTTatttccaaattCACT (la sec. con núm. de ident.: 715, ASO-001962); ACTTtatttccaaatTCACT (la sec. con núm. de ident.: 716, ASO-001956), CTTtatttccaaatTCACT (la sec. con núm. de ident.: 720, ASO-001995); CTTtatttccaaatTCAC (la sec. con núm. de ident.: 740, ASO-002007); CTTtatttccaaatTcAC (la sec. con núm. de ident.: 745, ASO-001997); AATaactttatttCCA (la sec. con núm. de ident.: 773, ASO-000118); AGTaataactttaTTT (la sec. con núm. de ident.: 780, ASO-000170); AGTaataactttATT (la sec. con núm. de ident.: 782, ASO-000125); AGAgtaataacttTAT (la sec. con núm. de ident.: 784, ASO-000134); AGAgtaataactTTA (la sec. con núm. de ident.: 786, ASO-000178); AATcagagtaatAAC (la sec. con núm. de ident.: 794, ASO-000307); TTAatcagagtaaTAA (la sec. con núm. de ident.: 795, ASO-000204); TAAtcagagtaaTAA (la sec. con núm. de ident.: 796, ASO-000330); TTTaatcagagtaATA (la sec. con núm. de ident.: 797, ASO-000326); y TTTaatcagagtAAT (la sec. con núm. de ident.: 798, ASO-000249).

E53. El oligómero de la modalidad 1 a 48, que comprende, consiste esencialmente en, o consiste en una secuencia de nucleótidos seleccionada de las Figuras 16A y 16B.

E54. El oligómero de la modalidad 53, que comprende, consiste esencialmente en, o consiste en una secuencia de nucleótidos seleccionada de las Figuras 16A y 16B, en donde la letra mayúscula es LNA y la letra minúscula es DNA.

E55. El oligómero de cualquiera de las modalidades 1 a 54, que comprende un enlace seleccionado de internucleósidos: un enlace fosfodiéster, un enlace fosfotriéster, un enlace metilfosfonato, un enlace fosforamidato, un enlace fosforotioato, y combinaciones de estos.

E56. El oligómero de cualquiera de las modalidades 1 a 55, en donde el oligómero contiene un análogo de nucleótido.

E57. El oligómero de la modalidad 56, en donde el análogo de nucleótido comprende 5'metil citosina.

E58. Un conjugado que comprende el oligómero de cualquiera de las modalidades 1 a 57, en donde el oligómero está unido en forma covalente a por lo menos una fracción no nucleotídica o no polinucleótida.

E59. El conjugado de la modalidad 58, en donde la fracción no nucleotídica o no polinucleótida contiene una proteína, una cadena de ácido graso, un residuo de azúcar, una glicoproteína, un polímero, o cualquier combinaciones de estos.

E60. Una composición farmacéutica que comprende el oligómero de cualquiera de las modalidades 1 a 57 o el conjugado de la modalidad 58 o 59 y un portador farmacéuticamente aceptable.

E61. La composición de la modalidad 60, que comprende, además, un agente terapéutico.

E62. La composición de la modalidad 61, en donde el agente terapéutico es un antagonista de Tau.

E63. La composición de la modalidad 62, en donde el antagonista de Tau es un anticuerpo anti-Tau o un fragmento de este.

E64. Un conjunto que comprende el oligómero de cualquiera de las modalidades 1 a 57, el conjugado de la modalidad 58 o 59, o la composición de cualquiera de las modalidades 60 a 63 y las instrucciones de uso.

E65. Un conjunto de diagnóstico que comprende el oligómero de cualquiera de las modalidades 1 a 57, el conjugado de la modalidad 58 o 59, o la composición de cualquiera de las modalidades 60 a 63 y las instrucciones de uso.

E66. Un método para inhibir o reducir la expresión de proteína Tau en una célula, el método que comprende administrar el oligómero de cualquiera de las modalidades 1 a 57, el conjugado de la modalidad 58 o 59, o la composición de conformidad con cualquiera de las modalidades 60 a 63 a la célula que expresa la proteína Tau, en donde la expresión de la proteína Tau en la célula se inhibe o se reduce después de la administración.

E67. El método de la modalidad 66, en donde el oligómero inhibe o reduce la expresión de ARNm Tau en la célula después de la administración.

E68. El método de la modalidad 66 o 67, en donde la expresión de ARNm de Tau se reduce en por lo menos aproximadamente 20 %, al menos aproximadamente 30 %, al menos aproximadamente 40 %, al menos aproximadamente 50 %, al menos

aproximadamente 60 %, al menos aproximadamente 70 %, al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 90 %, o aproximadamente 100 % después de la administración en comparación con una célula no expuesta al oligómero.

E69. El método de cualquiera de las modalidades 66 a 68, en donde el oligómero reduce la expresión de proteína Tau en la célula después de la administración en por lo menos aproximadamente 60 %, al menos aproximadamente 70 %, al menos aproximadamente 80 %, o por lo menos aproximadamente 90 % en comparación con una célula no expuesta al oligómero.

E70. El método de cualquiera de las modalidades 66 a 69, en donde la célula es una neurona.

E71. Un método para tratar una tauopatía en un sujeto en necesidad de este, el método comprende administrar una cantidad efectiva del oligómero de cualquiera de las modalidades 1 a 57, el conjugado de la modalidad 58 o 59, o la composición de conformidad con cualquiera de las modalidades 60 a 63 al sujeto.

E72. El método de la modalidad 71, en donde la tauopatía es una enfermedad seleccionada de enfermedad de Alzheimer, parálisis supranuclear progresiva, demencia pugilística (encefalopatía traumática crónica), demencia frontal temporal, parkinsonismo vinculado al cromosoma 17, enfermedad de Lytico-Bodig (complejo de Parkinson-demencia de Guam), demencia ovillo-predominante, ganglioglioma, gangliocitoma, meningioangiomatosis, panencefalitis esclerosante subaguda, encefalopatía por plomo, esclerosis tuberosa, enfermedad de Hallervorden-Spatz, enfermedad de Pick, degeneración corticobasal ganglionar, enfermedad de grano argirofílico, degeneración corticobasal, lipofuscinosis, demencia de tipo frontotemporal, parálisis supranuclear, degeneración lóbulo frontotemporal, y cualquier combinación de estos.

E73. El método de la modalidad 71, en donde la tauopatía es la parálisis supranuclear progresiva.

E74. El método de la modalidad 71, en donde la tauopatía es la enfermedad es Alzheimer.

E75. El método de la modalidad 71, en donde la tauopatía es demencia frontal temporal.

E76. Un método para regular la hiperexcitabilidad del sistema neuronal en un sujeto en necesidad de este, el método comprende administrar una cantidad eficaz del

oligómero de cualquiera de las modalidades 1 a 57, el conjugado de la modalidad 58 o 59, o la composición de cualquiera de las modalidades 60 a 63 al sujeto.

E77. Un método para tratar un trastorno convulsivo, en un sujeto en necesidad de este, el método comprende administrar una cantidad efectiva del oligómero de cualquiera de las modalidades 1 a 57, el conjugado de la modalidad 58 o 59, o la composición de cualquiera de las modalidades 60 a 61 al sujeto.

E78. El método de la modalidad 77, en donde el trastorno convulsivo es una enfermedad seleccionada de epilepsia, epilepsia mioclónica juvenil, epilepsia por reflejo, epilepsia infantil familiar benigna (BFIE), convulsiones del lactante, espasmos infantiles, síndrome de coreoatetosis (ICCA), lesiones asociadas a convulsiones, lesión cerebral, conmociones cerebrales, meningitis, y convulsiones febriles.

E79. Un método para tratar o prevenir un desorden neurológico comprende administrar una cantidad eficaz del oligómero de cualquiera de las modalidades 1 a 57, el conjugado de la modalidad 58 o 59, o la composición de cualquiera de las modalidades 60 a 63.

E80. El método de la modalidad 79, en donde el trastorno neurológico se selecciona de parálisis supranuclear progresiva, demencia de tipo frontotemporal-tau (FTD-tau), demencia de tipo frontotemporal y parkinsonismo vinculado al cromosoma 17 (FTDP-17), degeneración corticobasal (CBD), lesión cerebral traumática, encefalopatía traumática crónica, trastornos neurocognitivos asociados a VIH, enfermedad de grano argirofílico, síndrome de Down-enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Alzheimer amnésica con deterioro cognitivo leve, demencia de enfermedad de Parkinson, enfermedad de Hallervorden-Spatz (neurodegeneración asociada a pantotenato quinasa), enfermedad de Niemann Pick tipo C, distrofia miotónica, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, hemimegalencefalía, complejo de esclerosis tuberosa, displasia cortical focal tipo 2B, o tumores de células ganglionares. En ciertas modalidades, la enfermedad o el trastorno es un trastorno epiléptico sin tauopatía, *por ejemplo*, síndrome Dravet (epilepsia mioclónica severa de la infancia), epilepsia del lóbulo temporal, síndrome de Ohtahara (encefalopatía epiléptica temprana del lactante con supresión de brotes), enfermedad Lafora de cuerpo, epilepsia generalizada con convulsiones febriles, espasmos infantiles (síndrome de West), síndrome de Lennox Gastaut, síndrome de Angelman, síndrome de Rett, síndrome de Landau Kleffner, convulsiones focales, convulsiones simples focales (sin pérdida de la conciencia), convulsiones

focal discognitivas (deterioro de la conciencia), convulsión focal que evoluciona a convulsiones generalizadas tónico-clónicas (GTC), convulsiones generalizadas (convulsivo o no convulsivo con descargas bilaterales que involucran estructuras subcorticales), convulsiones de ausencia, convulsiones mioclónicas, convulsiones clónicas, convulsiones tónicas, convulsiones tónico-clónicas, convulsiones atónicas, un trastorno autista, un trastorno de espectro autista (p. ej., tal como se define en el Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders V (DSM-V)), un trastorno de Asperger, un trastorno generalizado del desarrollo, y cualquier combinación de estos.

E81. El método de cualquiera de las modalidades 71 a 80, en donde el sujeto es un ser humano.

E82. Uso del oligómero de cualquiera de las modalidades 1 a 57 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno neurológico.

E83. El oligómero de cualquiera de las modalidades 1 a 57, para uso en terapia de una enfermedad o condición.

E84. El oligómero para el uso de la modalidad 83, en donde la enfermedad o condición es un desorden neurológico.

E85. El oligómero de la modalidad 50, en donde el oligómero es ATtTCcaaattcactTTtAC (la sec. con núm. de ident.: 472) con la estructura química de OxyAs OxyTs DNAts OxyTs OxyMCs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAts OxyTs OxyTs DNAts OxyAs OxyMC (ASO-001940); AtTTCcaaattcactTTtAC (la sec. con núm. de ident.: 473) con la estructura química de OxyAs DNAts OxyTs OxyTs OxyMCs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAts OxyTs OxyTs DNAts OxyAs OxyMC (ASO-001933); ATTTccaaattcactTTTAC (la sec. con núm. de ident.: 474) con la estructura química de OxyAs OxyTs OxyTs OxyTs DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAts OxyTs OxyTs OxyTs OxyAs OxyMC (ASO-001919); ATTTCcaaattcacttTTAC (la sec. con núm. de ident.: 482), con la estructura química de OxyAs OxyTs DNAts OxyTs DNAcs OxyMCs DNAas OxyAs DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAts OxyTs DNAts OxyTs OxyAs OxyMC (ASO-001962); ATTtCcaaattcacTtTtAC (la sec. con núm. de ident.: 487) con la estructura química de OxyAs OxyTs OxyTs DNAts OxyMCs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs OxyTs DNAts OxyTs DNAts OxyAs OxyMC (ASO-002038); AtTTCcaaattcactTTtAC (la sec. con núm. de ident.: 493) con la

estructura química de OxyTs OxyMCs OxyMCs OxyAs OxyAs DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAts DNAts DNAts OxyTs OxyAs OxyMCs (ASO-002439); ATtTCcaaattcactTTtAC (la sec. con núm. de ident.: 524) con la estructura química de OxyAs OxyTs DNAts OxyTs DNAcs OxyMCs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAts OxyTs OxyTs DNAts OxyAs OxyMCs (ASO-002263); TATTTccaaattcactTTTA (la sec. con núm. de ident.: 532) con la estructura química de OxyTs OxyAs OxyTs OxyTs OxyTs DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAts OxyTs OxyTs OxyTs OxyA (ASO-001954); TTaTTtccaaattcaCTtTT (la sec. con núm. de ident.: 593) con la estructura química de OxyTs OxyTs DNAas OxyTs OxyTs DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas OxyMCs OxyTs DNAts OxyTs OxyT (ASO-001941); TTTATttccaaattcACTTT (la sec. con núm. de ident.: 644) con la estructura química de OxyTs OxyTs OxyTs OxyAs OxyTs DNAts DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs OxyAs OxyMCs OxyTs OxyTs OxyT (ASO-000756); TTtATttccaaattcACtTT (la sec. con núm. de ident.: 645) con la estructura química de OxyTs OxyTs DNAts OxyAs OxyTs DNAts DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs OxyAs OxyMCs DNAts OxyTs OxyT (ASO-001967); TTTATttccaaattcaCTTT (la sec. con núm. de ident.: 646) con la estructura química de OxyTs OxyTs OxyTs OxyAs OxyTs DNAts DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas OxyMCs OxyTs OxyTs OxyT (ASO-001955); TTTAtttccaaattcACTTT (la sec. con núm. de ident.: 647) con la estructura química de OxyTs OxyTs OxyTs OxyAs DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs OxyAs OxyMCs OxyTs OxyTs OxyT (ASO-001948); CTTTAtttccaaattCACTT (la sec. con núm. de ident.: 677) con la estructura química de OxyMCs OxyTs OxyTs OxyTs OxyAs DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts OxyMCs OxyAs OxyMCs OxyTs OxyT (ASO-000757); CTTTAtttccaaattcACTT (la sec. con núm. de ident.: 679) con la estructura química de OxyMCs OxyTs OxyTs OxyTs OxyAs DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs OxyAs OxyMCs OxyTs OxyT (ASO-001928); ACTTTatttccaaattCACTT (la sec. con núm. de ident.: 680) con la estructura química de OxyAs OxyMCs OxyTs OxyTs OxyTs DNAas DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts OxyMCs OxyAs OxyMCs OxyTs OxyT (ASO-001968); CTTTatttccaaattCACTT (la sec. con núm. de ident.: 681) con la estructura química de OxyMCs OxyTs OxyTs OxyTs DNAas DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts

DNAts OxyMCs OxyAs OxyMCs OxyTs OxyT (ASO-001921); CTtTAtttccaaattCAcTT (la sec. con núm. de ident.: 683) con la estructura química de OxyMCs OxyTs DNAts OxyTs OxyAs DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts OxyMCs OxyAs DNAcs OxyTs OxyT (ASO-001942); TTTccaaattcaCTT (la sec. con núm. de ident.: 684) con la estructura química de OxyTs OxyTs OxyTs DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas OxyMCs OxyTs OxyT (ASO-000128); CtTTAtttccaaattCAcTT (la sec. con núm. de ident.: 685) con la estructura química de OxyMCs DNAts OxyTs OxyTs OxyAs DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts OxyMCs OxyAs DNAcs OxyTs OxyT (ASO -001935); ATTtccaaattcaCTT (la sec. con núm. de ident.: 686) con la estructura química de OxyAs OxyTs OxyTs DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas OxyMCs OxyTs OxyT (ASO-000013); CTTtatttccaaatTcACT (la sec. con núm. de ident.: 714) con la estructura química de OxyMCs OxyTs OxyTs DNAts DNAas DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts OxyTs DNAcs OxyAs OxyMCs OxyT (ASO-002012); ACTTTatttccaaattCACT (la sec. con núm. de ident.: 715) con la estructura química de OxyAs OxyMCs OxyTs OxyTs OxyTs DNAas DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts OxyMCs OxyAs OxyMCs OxyT (ASO-001962); ACTTtatttccaaatTCACT (la sec. con núm. de ident.: 716) con la estructura química de OxyAs OxyMCs OxyTs OxyTs DNAts DNAas DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts OxyTs OxyMCs OxyAs OxyMCs OxyT (ASO-001956), CTTtatttccaaatTCACT (la sec. con núm. de ident.: 720) con la estructura química de OxyMCs OxyTs OxyTs DNAts DNAas DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts OxyTs OxyMCs OxyAs OxyMCs OxyT (ASO-1995); CTTtatttccaaatTCAC (la sec. con núm. de ident.: 740) con la estructura química de OxyMCs OxyTs OxyTs DNAts DNAas DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts OxyTs OxyMCs OxyAs OxyMC (ASO-002007); CTTtatttccaaatTcAC (la sec. con núm. de ident.: 745) con la estructura química de OxyMCs OxyTs OxyTs DNAts DNAas DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts OxyTs DNAcs OxyAs OxyMC (ASO-001997); AATaactttatttCCA (la sec. con núm. de ident.: 773) con la estructura química de OxyAs OxyAs OxyTs DNAas DNAas DNAcs DNAts DNAts DNAts DNAas DNAts DNAts DNAts OxyMCs OxyMCs OxyA (ASO-000118); AGTaataactttaTTT (la sec. con núm. de ident.: 780) con la estructura química de OxyAs OxyGs OxyTs DNAas DNAas DNAts DNAas DNAas DNAcs DNAts DNAts DNAts DNAas OxyTs OxyTs OxyT (ASO-

000170); AGTaataactttATT (la sec. con núm. de ident.: 782) con la estructura química de OxyAs OxyGs OxyTs DNAas DNAas DNAts DNAas DNAas DNAcs DNAts DNAts DNAts OxyAs OxyTs OxyT (ASO-000125); AGAgtaataacttTAT (la sec. con núm. de ident.: 784) con la estructura química de OxyAs OxyGs OxyAs DNAgs DNAts DNAas DNAas DNAts DNAas DNAas DNAcs DNAts DNAts OxyTs OxyAs OxyT (ASO-000134); AGAgtaataactTTA (la sec. con núm. de ident.: 786) con la estructura química de OxyAs OxyGs OxyAs DNAgs DNAts DNAas DNAas DNAts DNAas DNAas DNAcs DNAts OxyTs OxyTs OxyA (ASO-000178); AATcagagtaatAAC (la sec. con núm. de ident.: 794) con la estructura química de OxyAs OxyAs OxyTs DNAcs DNAas DNAgs DNAas DNAgs DNAts DNAas DNAas DNAts OxyAs OxyAs OxyMC (ASO-000307); TTAatcagagtaaTAA (la sec. con núm. de ident.: 795) con la estructura química de OxyTs OxyTs OxyAs DNAas DNAts DNAcs DNAas DNAgs DNAas DNAgs DNAts DNAas DNAas OxyTs OxyAs OxyA (ASO-000204); TAAtcagagtaaTAA (la sec. con núm. de ident.: 796) con la estructura química de OxyTs OxyAs OxyAs DNAts DNAcs DNAas DNAgs DNAas DNAgs DNAts DNAas DNAas OxyTs OxyAs OxyA (ASO-000330); TTTaatcagagtaATA (la sec. con núm. de ident.: 797) con la estructura química de OxyTs OxyTs OxyTs DNAas DNAas DNAts DNAcs DNAas DNAgs DNAas DNAgs DNAts DNAas OxyAs OxyTs OxyA (ASO-000326); o TTTaatcagagtAAT (la sec. con núm. de ident.: 798) con la estructura química de OxyTs OxyTs OxyTs DNAas DNAas DNAts DNAcs DNAas DNAgs DNAas DNAgs DNAts OxyAs OxyAs OxyT (ASO-000249).

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

Las Figuras 1A a 1C muestran las secuencias genómicas, de ARNm, y de proteínas de Tau. sec. con núm. de ident.: 1 en la Figura 1A representa la secuencia genómica de *MAPT*. sec. con núm. de ident.: 1 es idéntica a la secuencia *MAPT* preARNm excepto que los nucleótidos “t” en la sec. con núm. de ident.: 1 se muestra como “u” en preARNm. sec. con núm. de ident.: 2 en la Figura 1B representa una secuencia de ARNm *MAPT* excepto que los nucleótidos “t” en la sec. con núm. de ident.: 2 se muestra como “u” en ARNm. La secuencia de proteínas de Tau codificada por el ARNm *MAPT* se muestra como sec. con núm. de ident.: 3 en la Figura 1C. La Figura 2 muestra oligómeros ejemplares, diseños (Secuencia ASO), y la estructura química de los oligómeros.

La Figura 2 enumera el nombre del oligómero, oligómero antisentido (ASO) número de identificación, secuencia ASO, el núm. de ident. de sec., posiciones diana de inicio y de parada en la secuencia y la estructura química del preARNm *MAPT*. Los ejemplos de oligómeros con bases desapareadas se proporcionan en la Figura 2 como “mm”. Los pares de bases específicos desapareados están en negrita, subrayada, cursiva, y resaltadas.

La Figura 3 muestra oligómeros ejemplares dirigidos a los nucleótidos 134.947 a 138.940 de sec. con núm. de ident.: 1. La Figura 3 muestra el núm. de ident. de sec., nombre del oligómero, número de identificación ASO, secuencia ASO, posiciones diana de inicio y de parada en la secuencia del preARNm *MAPT*, inicio diana en la secuencia de ARNm maduro y valores normalizados de inmunocitoquímica Tau/Tuj-1 y Tuj-1 (como se describe en el Ejemplo 2 más adelante). Los ejemplos de oligómeros con bases desapareadas se proporcionan en la Figura 3 como “mm”. Los pares de bases específicos desapareados están en negrita, subrayada, cursiva, y resaltadas.

La Figura 4 es un gráfico que demuestra oscilaciones primarias espontáneas de calcio neuronales. Las oscilaciones primarias espontáneas de calcio neuronales se midieron como se describió anteriormente (Murphy et. al., 1992, *J. Neurosci*. 12:4834-4845). Adición del ácido α-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropiónico (AMPA) antagonista del receptor, 6-ciano-7-nitroquinoxalin-2, 3-diona (CNQX; 3 µm), reducida por oscilaciones de calcio 20 % que representa el total de la respuesta AMPA en el ensayo (AMPA se muestra en la barra etiquetada). Las oscilaciones de calcio se redujeron además, de aproximadamente 80 %, cuando se bloqueó la función del receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) por 1 mM de $MgCl_2$ (NMDA se muestra en la barra etiquetada).

La Figura 5 es un gráfico que muestra la inhibición de las oscilaciones del calcio mediadas por AMPA por oligómeros antisentido como una indicación de la interrupción de la actividad de la red neuronal. La inhibición del oligómero antisentido de las oscilaciones espontáneas del calcio mediadas por NMDA o AMPA se evaluó en presencia o ausencia de 1 mM de $MgCl_2$ (representando el 100 % de control en cada caso). Adición de 25 µm de oligómeros antisentido (TGTgatgcaggaGTT) (sec. con núm. de ident.: 304) (ASO-00007) inhibió el receptor de AMPA pero no las oscilaciones mediadas por receptor NMDA. El ASO y otros oligómeros que se comportaron de manera similar mostraron tener un impacto negativo en la

actividad de red *in vivo* y la actividad neuronal espontánea electrofisiológica *in vitro* del sistema nervioso central (CNS) (datos no mostrados).

La Figura 6 muestra el impacto del oligonucleótidos antisentido Tau sobre las oscilaciones primarias espontáneas de calcio neuronales. La Figura 6 muestra el número de identificación ASO, secuencia ASO, el núm. de ident. de sec., posiciones diana de inicio y de parada en la secuencia de preARNm *MAPT*, datos de oscilación de calcio como un porcentaje de control (como se describe en el Ejemplo 3 más adelante) y valores IC_{50} valores de neuronas Tau (como se describe en el Ejemplo 2 más adelante). Los ejemplos de oligómeros con bases desapareadas se proporcionan en la Figura 6 como “mm”. Los pares de bases específicos desapareados están en negrita, subrayada, cursiva, y resaltadas. La Figura 7 muestra la tolerancia *in vivo* de oligómeros ejemplares.

La Figura 7 muestra el número de identificación ASO, secuencia ASO, el núm. de ident. de sec., posiciones diana de inicio y de parada en la secuencia de preARNm *MAPT*, puntuación de tolerancia aguda *in vivo* (como se describe en el Ejemplo 5 más adelante) y el porcentaje *MAPT* ARNm restante de cerebro después de la administración (como además se describe en el Ejemplo 5 más adelante).

La Figura 8A muestra el análisis de correlación de la puntuación de la secuencia frente a la puntuación de tolerabilidad *in vivo*. La puntuación de secuencia para cada oligómero se calcula incluyendo números apropiados en la fórmula: ((número de nucleótidos C o sus análogos - número de nucleótidos G)/longitud de nucleótidos (*es decir*, número)). Las puntuaciones de tolerabilidad *in vivo* se calcularon sobre la base de observaciones después de una única administración intracerebroventricular (ICV) de 100 µg de oligómeros en ratones o administración intratecal (*i.t.*) de 900 µg o hasta 1500 µg de oligómeros en ratas. Los roedores se observaron en cinco categorías: 1) hiperactividad; 2) disminución de la actividad y agitación 3) disfunción motor y/o ataxia; 4) postura anormal y respiración; y 5) temblor y/o convulsiones. La puntuación total de tolerabilidad *in vivo* es la suma de cinco unidades de puntuación; cada uno de las unidades de puntuación de se mide en una escala de 0-4. Por lo tanto, la puntuación total de tolerancia del *in vivo* puede variar de 0 a 20. La secuencia de puntuación se calcula por medio de la fórmula en el eje X, y la puntuación de tolerabilidad *in vivo* en el eje Y.

La Figura 8B muestra la correlación de potencia *in vitro* (eje Y) y de reducción de ARNm de Tau *in vivo* (eje X). La potencia *in vitro* (IC_{50}) se correlacionó con la reducción *in vivo* del ARNm de Tau después de la administración de 100 µg de ASO, 2 semanas después de la dosis en ratones (r^2=0.54; p<0.001). Los cuadros representan oligómeros priorizados sobre la base de la reducción de la proteína Tau *in vitro* y salud neuronal primaria según lo evaluado por tubulina y oscilaciones espontáneas de calcio (Figuras 3, 4, 6, y 7).

Las Figuras 9A-9B son gráficos que muestran la reducción del ARNm de Tau (9A) y la proteína Tau (9B) en cerebro en el tiempo después de la administración de un solo bolo ICV de 100 µg de ASO-000013 (*es decir*, ATTtccaaattcaCTT, *es decir*, la sec. con núm. de ident.: 686 en la que las letras *mayúsculas* representan nucleótidos LNA, mientras que las letras minúsculas representan nucleótidos de ADN) en ratones C57 de tipo silvestre (N=12). La expresión del ARNm de Tau (normalizada con respecto a GAPDH) se midió a las 2, 4, 8 y 12 semanas después de la inyección. El nivel de proteína Tau (% de solución salina) se midió a las 2, 4, 8 y 12 semanas después de la inyección. (* p<0.01, ***p,0.001) Tanto la proteína Tau como su ARNm retornaron a los valores iniciales a las 20 semanas después de la dosis (no se muestran los datos).

La Figura 10 es un gráfico que muestra que las concentraciones de ASO-000013 en cerebro se detectaron hasta 12 semanas después de la administración de un solo bolo ICV de 100 µg en ratones C57 de tipo silvestre (N=12).

La Figura 11 es un gráfico que muestra la reducción del ARNm de Tau en cerebro 3 días o 4 semanas después de la administración de un solo bolo intratecal (IT) de 300 µg de oligómeros (ASO-000013 y ASO-000757 (*es decir*, CTTTAtttccaaattCACTT (sec. con núm. de ident.: 677)) en rata (N=6).

La Figura 12 muestra la comparación de la secuencia de oligómeros seleccionados y la secuencia de Rho A que se alinea con una porción de la secuencia genómica de *MAPT* (sec. con núm. de ident.: 1). La secuencia de RhoA se enumera como actttatttccaaatacacttcttt (sec. con núm. de ident.: 959). Las faltas de coincidencia entre los oligómeros seleccionados y la secuencia de Rho A se resaltan. La secuencia de ASO-000757 tiene una falta de coincidencia en comparación con la secuencia de RhoA correspondiente; las secuencias de ASO-0001967, ASO-000755, y ASO-001941 tienen dos faltas de coincidencia en comparación con la secuencia de RhoA correspondiente; y las secuencias de ASO-000753, ASO-002038, ASO-001933, y ASO-

001940 tienen cuatro faltas de coincidencia en comparación con la secuencia de RhoA correspondiente. La Figura 12 muestra que los gapmers tradicionales (*es decir*, ASO-000757, ASO-000755, y ASO-000753) no se toleran más allá de 4 semanas después de una sola dosis de bolo ICV de 100 µg mientras que los gapmers de flancos alternos (*es decir*, ASO-001941, ASO-002038, ASO-001933, y ASO-001940) exhiben tolerancia más allá de 4 semanas. La inhibición de la tubulina estuvo muy correlacionada, en este conjunto de datos, con la tolerancia a largo plazo. La reducción de Rho A mayor que 25 % (*es decir*, ASO-000757, ASO-000755, y ASO-000753) además se correlacionó con falta de tolerancia a largo plazo (mayor que 4 semanas después de una sola inyección de bolo ICV de 100 µg de cada ASO mostrado).

La Figura 13 muestra que ASO-001933 produce reducción sensible a la dosis de la proteína hTau en cerebro después de una sola inyección ICV en cerebro de ratón hTau. Se inyectó por vía ICV solución salina o 50, 100, 150 o 200 µg de ASO de Tau en ratones hTau (n=10 por grupo). El eje X muestra la dosis de ASO-001933, y el eje Y muestra la expresión de la proteína hTau después de la inyección de ASO en comparación con la expresión de la proteína hTau después de la inyección de la solución salina (% de solución salina).

Las Figuras 14A y 14B muestran que la reducción de Tau insoluble y soluble mediada por el ASO-000774 de Tau rescató la hiperactividad en un modelo de tauopatía en ratón (Tg4510). La reducción de Tau invierte la hiperactividad en ratones Tg4510 en un ensayo de rueda giratoria. La Figura 14A muestra que un solo bolo ICV de 100 µg reduce la proteína Tau total mediante el uso de ELISA BT-2 y HT-7. El panel izquierdo muestra la expresión de la proteína Tau total (% de control) cuando se administra un vehículo (*es decir*, 100 %), y el panel derecho muestra la expresión de la proteína Tau total cuando se administra ASO-000774. La Figura 14B se muestra el total de recuentos de rueda evaluado en un ensayo de rueda giratoria en Tg4510 (modelo de tauopatía en ratón) y en controles dobles negativos de la misma camada (Dbl Neg) como se describe en el Ejemplo 7.

Las Figuras 15A y 15B muestran que los oligómeros de tau (*p. ej.*, ASO-000762) pueden rescatar la letalidad prematura y la reducción de la convulsión tónico clónica, en un modelo de Síndrome de Dravet en ratón, respectivamente. La Figura 15A muestra gráficos de supervivencia de ratones Dravet y controles de la misma camada tratados con una sola administración ICV de 20 o 37 µg de ASO-000762 de Tau dirigido a la región 3'-UTR del ARNm de Tau. Se ha demostrado que el oligómero reduce 20-50 % de la proteína Tau (no se

muestran los datos), a los 10 días después del nacimiento. La línea superior en la Figura 15A muestra el porcentaje de supervivencia de los ratones Dravet tratados con una sola administración ICV de 37 µg de ASO-000762 de Tau. La línea intermedia en la Figura 15A muestra el porcentaje de supervivencia de los ratones Dravet tratados con una sola administración ICV de 20 µg de ASO-000762 de Tau. La línea inferior en la Figura 15A muestra el porcentaje de supervivencia de los ratones Dravet tratados con una sola administración de solución salina. La Figura 15B muestra el porcentaje de ratones sin convulsiones tónico clónicas generalizadas (GTCS) inducidas por hipertermia en ratones Dravet. La GTCS se midió a las 8-9 semanas después de la inyección de ASO-000762 a 20 µg. El porcentaje de ratones sin GTCS después de la administración de vehículo se muestra en un círculo, y el porcentaje de ratones sin GTCS después de la administración de ASO-000762 se muestra como un cuadrado.

Las Figuras 16A y 16B muestran oligómeros ilustrativos, sus diseños, y sus estructuras químicas. Las Figura 16A enumera el número de identificación del oligómero antisentido (ASO), el número de identificación de la secuencia, la secuencia de ASO, las posiciones de inicio y final objetivos en la secuencia de preARNm de Tau, los valores de IC_{50} de neuronas Tau (como se analiza en el Ejemplo 8 más adelante) y el porcentaje de inhibición de Tau (como se analiza además en el Ejemplo 8 más adelante). La Figura 16B muestra la estructura química específica de los oligómeros que se muestran en la Figura 16A y enumera el número de identificación del oligómero antisentido (ASO), la secuencia de ASO, las posiciones de inicio y final objetivos en la secuencia de preARNm de Tau y la estructura química.

La Figura 17A es una imagen de las regiones cerebrales que muestra la acumulación patológica de Tau en PSP.

La Figura 17B muestra los cambios regionales del ARNm de Tau en un mono de control (izquierda) o en un mono que recibió dos dosis individuales de bolo intratecal de 16 mg de ASO-001933, con una semana de diferencia (derecha). Los cambios del ARNm de Tau se evaluaron dos semanas después de la dosificación por hibridación in situ con sondas fluorescentes (FISH) mediante el uso de sondas específicas para ARNm de Tau en sustancia negra, núcleo pontino y núcleo dentado cerebeloso central. La acumulación de ARNm de Tau se muestra en tonos más claros.

La Figura 18A muestra la reducción de proteína Tau en el cerebro después de la dosificación intratecal de ASO-001933 en primates no humanos (NHP). Los cambios regionales del ARNm de Tau en un mono de control o en un mono que recibió dos dosis individuales de bolo intratecal de 8 mg de ASO-001933, con dos semanas de diferencia, se evaluaron a las 4, 8, o 12 semanas después de la dosificación mediante ELISA de Tau (BT2/HT7 o Tau12/BT2). Los cambios regionales del ARNm de Tau se midieron en puente troncoencefálico, cerebelo (CBL), corteza parietal (ParC), corteza frontal (FrC), corteza occipital (OccC), corteza temporal (TemC), e hipocampo (Hipp).

La Figura 18B muestra la reducción de proteína Tau en el líquido cefalorraquídeo (CSF) después de la dosificación intratecal de ASO-001933 en primates no humanos (NHP). El eje Y muestra el porcentaje de reducción de los valores iniciales de la proteína Tau en CSF, y el eje X muestra las semanas después de la última dosis.

La Figura 19A muestra que ASO-002038 (ASO de Tau) produce reducción duradera, sensible a la dosis del ARNm de hTau en cerebro después de una sola inyección intracerebroventricular (ICV) en cerebro de ratón hTau. Se inyectó por vía ICV solución salina o 25, 50, 100, y 150 µg de ASO de Tau en ratones hTau (n=10 por grupo). La región cortical frontal se diseccionó 1 semana después de la dosis para determinar los niveles totales del ARNm de Tau por qRT-PCR. Se usó el análisis ANOVA de 1 vía con ***$p<0.001$. Las barras de error representan la media +/- SEM.

La Figura 19B muestra que ASO-002038 (ASO de Tau) produce reducción duradera, sensible a la dosis del ARNm de hTau en cerebro después de una sola inyección intratecal (IT) en ratas con catéter lumbar implantado quirúrgicamente. Se inyectó por vía IT solución salina o 400, 900, y 1500 µg de ASO de Tau en ratas (n=10 por grupo). La región cortical frontal se diseccionó 1 semana después de la dosis para determinar los niveles totales del ARNm de Tau por qRT-PCR. Se usó el análisis ANOVA de 1 vía con ***$p<0.001$. Las barras de error representan la media +/- SEM.

Las Figuras 20A y 20B muestran oligómeros ilustrativos, sus diseños, y estructuras químicas examinadas por análisis Quantigene®. La Figura 20A enumera el número de identificación del oligómero antisentido (ASO), el número de identificación de la secuencia, la secuencia de ASO, las posiciones de inicio y final objetivos en la secuencia de preARNm de Tau, la posición de inicio en la secuencia de ARNm madura, y la expresión de

ARNm por Quantigene® (como se analiza en el Ejemplo 10 más adelante). La Figura 20B muestra la estructura química específica de los oligómeros que se muestran en la Figura 20A y enumera el número de identificación del oligómero antisentido (ASO), la secuencia de ASO, las posiciones de inicio y final objetivos en la secuencia de preARNm de Tau y la estructura química.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

I. Definiciones

Cabe señalar que el término “una” entidad se refiere a una o más de esa entidad; por ejemplo, se entiende que “una secuencia de nucleótidos,” representa una o más secuencias de nucleótidos. Como tal, los términos “un” (o “una”), “uno o más,” y “al menos uno” pueden usarse indistintamente en la presente descripción.

Además, “y/o” cuando se usa en la presente descripción debe tomarse como la descripción específica de cada una de las dos características o componentes especificados con o sin el otro. Por lo tanto, el término “y/o” cuando se usa en una frase tal como “A y/o B” en la presente descripción pretende incluir “A y B,” “A o B,” “A” (solo), y “B” (solo). Similarmente, el término “y/o” cuando se usa en una frase tal como “A, B, y/o C” pretende abarcar cada uno de los siguientes aspectos: A, B, y C; A, B, o C; A o C; A o B; B o C; A y C; A y B; B y C; A (solo); B (solo); y C (solo).

Se entiende que dondequiera que los aspectos se describan en la presente descripción con el lenguaje “que comprende,” además se proporcionan aspectos de cualquier otra manera análogos descritos en términos de “que consisten en” y/o “que consisten esencialmente en”.

A menos que se definan de cualquier otra manera, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente descripción tienen el mismo significado que el conocido comúnmente por el experto en la materia a la que se refiere esta descripción. Por ejemplo, el Concise Dictionary of Biomedicine and Molecular Biology, Juo, Pei-Show, 2da ed., 2002, CRC Press; El Dictionary of Cell and Molecular Biology, 3ra ed., 1999, Academic Press; y el Oxford Dictionary of Biochemistry and Molecular Biology, revisado, 2000, Oxford University Press,

proporcionan al experto en la materia un diccionario general de muchos de los términos usados en esta descripción.

Las unidades, los prefijos, y los símbolos se denotan en su forma aceptada del sistema internacional de unidades (SI). Los intervalos numéricos incluyen los números que definen el intervalo. A menos que se indique de cualquier otra manera, las secuencias de nucleótidos se escriben de izquierda a derecha en orientación de 5' a 3'. Las secuencias de aminoácidos se escriben de izquierda a derecha en la orientación de amino a carboxi. Los encabezados proporcionados en la presente descripción no son limitaciones de los diversos aspectos de la descripción, que pueden tomarse como referencia a la especificación en general. En consecuencia, los términos definidos inmediatamente debajo se definen más completamente en referencia a la especificación en su totalidad.

El término “aproximadamente” se usa en la presente descripción con el significado de aproximadamente, más o menos, alrededor de, o en las regiones de. Cuando el término “aproximadamente” se usa conjuntamente con un intervalo numérico, modifica ese intervalo mediante la extensión de los límites superiores e inferiores de los valores numéricos expuestos. En general, el término “aproximadamente” puede modificar un valor numérico por encima y por debajo del valor indicado en una variación de, *p. ej.*, 10 por ciento, hacia arriba o hacia abajo (superior o inferior). Por ejemplo, si se indica que el oligómero “reduce la expresión de la proteína Tau en una célula después de la administración del oligómero en al menos aproximadamente 60 %,” queda implícito que los niveles de Tau se reducen en un intervalo de 50 % a 70 %.

El término “ácidos nucleicos” o “nucleótidos” pretende abarcar varios ácidos nucleicos. En algunas modalidades, el término “ácidos nucleicos” o “nucleótidos” se refiere a una secuencia objetivo, *p. ej.*, preARNm, ARNm, o ADN *in vivo* o *in vitro*. Cuando el término se refiere a los ácidos nucleicos o nucleótidos en una secuencia objetivo, los ácidos nucleicos o nucleótidos pueden ser secuencias de origen natural dentro de una célula. En otras modalidades, “ácidos nucleicos” o “nucleótidos” se refiere a una secuencia en los oligómeros de la invención. Cuando el término se refiere a una secuencia en los oligómeros, los ácidos nucleicos o nucleótidos no son de origen natural. En una modalidad, los ácidos nucleicos o nucleótidos en los oligómeros se producen de manera sintética o recombinante, pero no son una secuencia de origen natural o un fragmento de esta. En otra modalidad, los ácidos nucleicos o nucleótidos en los oligómeros

contienen al menos un análogo de nucleótido que no aparece naturalmente en la naturaleza. El término “ácido nucleico” o “nucleósido” se refiere a un segmento individual de ácido nucleico, *p. ej.*, un ADN, un ARN, o un análogo de este, presente en un polinucleótido. “Ácido nucleico” o “nucleósido” incluye ácidos nucleicos de origen natural o ácidos nucleicos de origen no natural. En algunas modalidades, los términos “nucleótido”, “unidad” y “monómero” se usan indistintamente. Se reconocerá que cuando se hace referencia a una secuencia de nucleótidos o monómeros, lo que se refiere es la secuencia de bases, tales como A, T, G, C o U, y análogos de estas.

El término “nucleótido” como se usa en la presente descripción, se refiere a un glicósido que comprende una entidad de azúcar, una entidad de base y un grupo unido covalentemente (grupo de enlace), tal como un grupo fosfato o fosforotioato de enlace entre nucleótidos, y abarca tanto los nucleótidos de origen natural, tales como ADN o ARN, como los nucleótidos de origen no natural que comprenden entidades de azúcar y/o base modificadas, que además se refieren como “análogos de nucleótidos” en la presente descripción. En la presente descripción, un nucleótido individual (unidad) puede referirse, además, como un monómero o unidad de ácido nucleico. En ciertas modalidades, el término “análogos de nucleótidos” se refiere a nucleótidos que tienen entidades de azúcar modificadas. Los ejemplos no limitantes de los nucleótidos que tienen entidades de azúcar modificadas (*p. ej.*, LNA) se describen en otra parte de la presente descripción. En otras modalidades, el término “análogos de nucleótidos” se refiere a nucleótidos que tienen entidades de base modificadas. Los nucleótidos que tienen entidades de base modificadas incluyen, pero no se limitan a, 5-metilcitosina, isocitosina, pseudoisocitosina, 5-bromouracilo, 5-propiniluracilo, 6-aminopurina, 2-aminopurina, inosina, diaminopurina, y 2-cloro-6-aminopurina.

El término “nucleósido” como se usa en la presente descripción se usa para referirse a un glicósido que comprende una entidad de azúcar y una entidad de base, y puede usarse, por lo tanto, cuando se hace referencia a las unidades de nucleótidos, que se unen covalentemente mediante los enlaces entre nucleótidos entre los nucleótidos del oligómero. En el campo de la biotecnología, el término “nucleótido” se usa frecuentemente para referirse a un monómero o unidad de ácido nucleico, y como tal en el contexto de un oligonucleótido puede referirse a la base –tal como la “secuencia de nucleótidos”, se refiere típicamente a la secuencia de nucleobases (*es decir*, la presencia de la cadena principal de azúcar y los

enlaces entre nucleósidos están implícitos). Similarmente, en el caso particular de oligonucleótidos en donde uno o más de los grupos de enlace entre nucleósidos se encuentran modificados, el término “nucleótido” puede referirse a un “nucleósido”, por ejemplo, el término “nucleótido” puede usarse, aun cuando se especifica la presencia o la naturaleza de los enlaces entre los nucleósidos.

El término “longitud de nucleótidos” como se usa en la presente descripción significa el número total de los nucleótidos (monómeros) en una secuencia dada. Por ejemplo, la secuencia de AAAgatgaaatttgctcTTA (sec. con núm. de ident.: 4) tiene 20 nucleótidos; por lo tanto, la longitud de nucleótidos de la secuencia es 20. Por lo tanto, el término “longitud de nucleótidos” se usa indistintamente en la presente descripción con “número de nucleótidos.”

Como reconocerá el experto en la materia, el nucleótido 5' terminal de un oligonucleótido no comprende un grupo 5' de enlace entre nucleótidos, aunque puede comprender un grupo 5' terminal.

Como se usa en la presente descripción, una “región codificante” o “secuencia codificante” es una porción de polinucleótido que consiste en codones que pueden traducirse a aminoácidos. Aunque un “codón de terminación” (TAG, TGA, o TAA) típicamente no se traduce a un aminoácido, puede considerarse parte de una región codificante, pero cualquiera de las secuencias flanqueantes, por ejemplo, promotores, sitios de unión al ribosoma, terminadores transcripcionales, intrones, regiones no traducidas (“UTR”), y lo similar, no son parte de una región codificante. Los límites de una región codificante se determinan típicamente por un codón de inicio en el extremo 5' terminal, que codifica el extremo amino terminal del polipéptido resultante, y un codón de terminación de la traducción en el extremo 3' terminal, que codifica el extremo carboxilo terminal del polipéptido resultante.

El término “región no codificante” como se usa en la presente descripción significa una secuencia de nucleótidos que no es una región codificante. Los ejemplos de regiones no codificantes incluyen, pero no se limitan a, promotores, sitios de unión al ribosoma, terminadores transcripcionales, intrones, regiones no traducidas (“UTR”), exones no codificantes y lo similar. Algunos de los exones pueden ser totalmente o parte de la región 5' no traducida (5'UTR) o de la región 3' no traducida (3'UTR) de cada transcrito. Las regiones no traducidas son importantes para la traducción eficaz del transcrito y para controlar la velocidad de la traducción y el tiempo de vida media del transcrito.

El término “región” cuando se usa en el contexto de una secuencia de nucleótidos se refiere a una sección de esa secuencia. Por ejemplo, la frase “región dentro de una secuencia de nucleótidos” o “región dentro del complemento de una secuencia de nucleótidos” se refiere a una secuencia más corta que la secuencia de nucleótidos, pero más larga que al menos 10 nucleótidos ubicada dentro de la secuencia de nucleótidos particular o el complemento de la secuencia de nucleótidos, respectivamente. El término “sub-secuencia” o “subsecuencia” puede referirse, además, a una región de una secuencia de nucleótidos.

El término “corriente abajo,” cuando se hace referencia a una secuencia de nucleótidos, significa que una secuencia de ácido nucleico o de nucleótidos se ubica 3' con respecto a una secuencia de nucleótidos de referencia. En ciertas modalidades, las secuencias de nucleótidos corriente abajo se refieren a secuencias a continuación del punto de inicio de la transcripción. Por ejemplo, el codón de inicio de la traducción de un gen se ubica corriente abajo del sitio de inicio de la transcripción.

El término “corriente arriba” se refiere a una secuencia de nucleótidos que se ubica 5' con respecto a una secuencia de nucleótidos de referencia.

Como se usa en la presente descripción, el término “región reguladora” se refiere a secuencias de nucleótidos ubicadas corriente arriba (secuencias no codificantes en 5'), dentro, o corriente abajo (secuencias no codificantes en 3') de una región codificante, y que influyen en la transcripción, el procesamiento del ARN, la estabilidad, o la traducción de la región codificante asociada. Las regiones reguladoras pueden incluir promotores, secuencias líderes de la traducción, intrones, secuencias de reconocimiento de poliadenilación, sitios de procesamiento de ARN, sitios de unión a efectores, UTR, y estructuras de tallo y lazo. Si una región codificante se destina a la expresión en una célula eucariota, una señal de poliadenilación y la secuencia de terminación de la transcripción se ubicarán usualmente 3' con respecto a la secuencia codificante.

El término “transcrito”, como se usa en la presente descripción, puede referirse a un transcrito primario que se sintetiza mediante la transcripción del ADN y se convierte en un ARN mensajero (ARNm) después del procesamiento, *es decir*, un ARN mensajero precursor (preARNm), y el ARNm procesado en sí. El término “transcrito” puede usarse indistintamente con “preARNm” y “ARNm.” Después que las hebras de ADN se transcriben a transcritos primarios, los transcritos primarios recién sintetizados se modifican de varias

maneras para convertirse en sus formas maduras, funcionales para producir diferentes proteínas y ARN tales como ARNm, ARNt, ARNr, ARNlnc, miARN y otros. Por lo tanto, el término “transcrito” puede incluir exones, intrones, 5'UTR, y 3'UTR.

El término “expresión” como se usa en la presente descripción se refiere a un proceso mediante el cual un polinucleótido produce un producto génico, por ejemplo, un ARN o un polipéptido. Esto incluye, sin limitación, la transcripción del polinucleótido a ARN mensajero (ARNm) y la traducción de un ARNm a un polipéptido. La expresión produce un “producto génico.” Como se usa en la presente descripción, un producto génico puede ser un ácido nucleico, *p. ej.*, un ARN mensajero producidos mediante la transcripción de un gen, o un polipéptido que se traduce a partir de un transcrito. Los productos génicos descritos en la presente descripción incluyen, además, ácidos nucleicos con modificaciones postranscripcionales, *p. ej.*, poliadenilación o corte y empalme, o polipéptidos con modificaciones postraduccionales, *p. ej.*, metilación, glicosilación, la adición de lípidos, la asociación con otras subunidades proteicas, o escisión proteolítica.

Los términos “idénticas” o “porcentaje de identidad” en el contexto de dos o más ácidos nucleicos se refieren a dos o más secuencias que son iguales o tienen un porcentaje específico de nucleótidos o residuos aminoacídicos que son iguales, cuando se comparan y alinean (con introducción de interrupciones, si es necesario) para la correspondencia máxima, sin considerar ninguna de las sustituciones de aminoácidos conservadoras como parte de la identidad de secuencia. El porcentaje de identidad puede medirse mediante el uso de programas informáticos o algoritmos de comparación de secuencias o por inspección visual. En la materia se conocen diversos algoritmos y programas informáticos que pueden usarse para obtener alineamientos de secuencias de nucleótidos o de aminoácidos.

Un ejemplo no limitante tal de un algoritmo de alineamiento de secuencias es el algoritmo descrito en Karlin *et al.*, 1990, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 87:2264-2268, como se modifica en Karlin *et al.*, 1993, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 90:5873-5877, e incorporado en los programas NBLAST y XBLAST (Altschul *et al.*, 1991, *Nucleic Acids Res.*, 25:3389-3402). En ciertas modalidades, puede usarse Gapped BLAST como se describe en Altschul *et al.*, 1997, *Nucleic Acids Res*. 25:3389-3402. BLAST-2, WU-BLAST-2 (Altschul *et al.*, 1996, *Methods in Enzymology*, 266:460-480), ALIGN, ALIGN-2 (Genentech, South San Francisco, California) o Megalign (DNASTAR) son programas informáticos adicionales disponibles al público que pueden usarse para alinear secuencias. En ciertas modalidades, el porcentaje de identidad entre dos secuencias

de nucleótidos se determina mediante el uso del programa GAP en el paquete informático GCG (*p. ej.*, que usa una matriz NWSgapdna.CMP y un peso de interrupción de 40, 50, 60, 70, o 90 y un peso de longitud de 1, 2, 3, 4, 5, o 6). En ciertas modalidades alternativas, el programa GAP en el paquete informático GCG, que incorpora el algoritmo de Needleman y Wunsch (*J. Mol*. *Biol.* (48):444-453 (1970)) puede usarse para determinar el porcentaje de identidad entre dos secuencias de aminoácidos (*p. ej.*, mediante el uso de una matriz BLOSUM 62 o una matriz PAM250, y un peso de interrupción de 16, 14, 12, 10, 8, 6, o 4, y un peso de longitud de 1, 2, 3, 4, 5). Alternativamente, en ciertas modalidades, el porcentaje de identidad entre secuencias de nucleótidos o de aminoácidos se determina mediante el uso del algoritmo de Myers y Miller (CABIOS, 4:11-17 (1989)). Por ejemplo, el porcentaje de identidad puede determinarse mediante el uso del programa ALIGN (versión 2.0) y mediante el uso de una matriz PAM120 con tabla de residuos, una penalización de longitud de interrupción de 12 y una penalización de interrupción de 4. El experto en la materia puede determinar los parámetros apropiados para el alineamiento máximo mediante un programa informático de alineamiento particular. En ciertas modalidades, se usan los parámetros predeterminados del programa informático de alineamiento.

En ciertas modalidades, el porcentaje de identidad “X” de una primera secuencia de nucleótidos respecto a una segunda secuencia de nucleótidos se calcula como 100 x (Y/Z), en donde Y es el número de residuos de aminoácidos calificados como coincidencias idénticas en el alineamiento de la primera y segunda secuencias (según se alinean por inspección visual o un programa de alineamiento de secuencias particular) y Z es el número total de residuos en la segunda secuencia. Si la longitud de una primera secuencia es mayor que la de la segunda secuencia, el porcentaje de identidad de la primera secuencia respecto a la segunda secuencia será mayor que el porcentaje de identidad de la segunda secuencia respecto a la primera secuencia.

Las regiones diferentes dentro de una secuencia de polinucleótido objetivo individual que se alinean con una secuencia de polinucleótido de referencia pueden tener cada una su propio porcentaje de identidad de secuencia. Se señala que el valor del porcentaje de identidad de secuencia se redondea a la décima más próxima. Por ejemplo, 80.11, 80.12, 80.13, y 80.14 se redondean a 80.1, mientras que 80.15, 80.16, 80.17, 80.18, y 80.19 se redondean a 80.2. Se señala, además, que el valor de la longitud siempre será un número entero.

Como se usa en la presente descripción, los términos “homóloga” y “homología” se usan indistintamente con los términos “identidad” e “idéntica”.

El término “variante de origen natural de este” se refiere a variantes de la secuencia polipeptídica de Tau o de la secuencia de ácido nucleico de *MAPT* (*p. ej.*, transcrito) que existen naturalmente dentro del grupo taxonómico definido, tal como mamíferos, tales como ratones, monos, y seres humanos. Típicamente, cuando se hace referencia a las “variantes de origen natural” de un polinucleótido el término puede abarcar, además, cualquier variante alélica del ADN genómico que codifica *MAPT* que se encuentra en la posición cromosómica 17q21 por translocación o duplicación cromosómica, y el ARN, tal como el ARNm derivado de este. Las “variantes de origen natural” pueden incluir, además, las variantes derivadas del corte y empalme alternativo del ARNm de *MAPT*. Cuando se hace referencia a una secuencia polipeptídica específica, *p. ej.*, el término incluye, además, las formas de origen natural de la proteína, que puede procesarse por lo tanto, *p. ej.*, mediante modificaciones cotraduccionales o postraduccionales, tales como la escisión del péptido señal, escisión proteolítica, glicosilación, etc.

Para determinar el grado de “complementariedad” entre oligómeros de la invención (o regiones de estos) y la región objetivo del ácido nucleico que codifica la Tau de mamífero (*p. ej*., el gen *MAPT*), tales como los descritos en la presente descripción, el grado de “complementariedad” (además, “homología” o “identidad”) se expresa como el porcentaje de identidad (o porcentaje de homología) entre la secuencia del oligómero (o región de este) y la secuencia de la región objetivo (o el complemento inverso de la región objetivo) que mejor se alinea con esta. El porcentaje se calcula mediante el recuento del número de bases alineadas que son idénticas entre las dos secuencias, dividido entre el número total de monómeros contiguos en el oligómero, y multiplicándolo por 100. En una comparación tal, si existen interrupciones, es preferible que tales interrupciones sean simplemente faltas de coincidencia en lugar de zonas donde el número de monómeros dentro de la interrupción difiere entre el oligómero de la invención y la región objetivo.

El término “complemento”, como se usa en la presente descripción, indica una secuencia que es complementaria a una secuencia de referencia. Se conoce bien que la complementariedad es el principio básico de la replicación y transcripción del ADN ya que es una propiedad compartida entre dos secuencias de ADN o ARN, de manera que cuando se alinean

antiparalelas entre sí, las bases nucleotídicas en cada posición de las secuencias serán complementarias, de manera muy parecida a mirar en el espejo y ver el inverso de las cosas. Por lo tanto, por ejemplo, el complemento de una secuencia de 5'"ATGC"3' puede escribirse como 3'"TACG"5' o 5'"GCAT"3'. Los términos "complemento inverso", "complementaria inversa" y "complementariedad inversa", como se usa en la presente descripción, pueden intercambiarse con los términos "complemento", "complementaria" y "complementariedad."

Los términos "correspondiente a" y "corresponde a," cuando se hace referencia a dos secuencias de ácido nucleico o de nucleótidos separadas, pueden usarse para aclarar las regiones de las secuencias que corresponden o son similares entre sí en base a su homología y/o funcionalidad, aunque los nucleótidos de las secuencias específicas pueden enumerarse de manera diferente. Por ejemplo, las diferentes isoformas de un transcrito génico pueden tener entidades de secuencias de nucleótidos similares o conservadas cuya numeración puede diferir en las isoformas respectivas en base al corte y empalme alternativo y/u otras modificaciones. Además, se reconoce que pueden usarse sistemas de numeración diferentes cuando se caracteriza una secuencia de ácido nucleico o de nucleótidos (*p. ej.*, un transcrito génico y si comenzar la numeración de la secuencia a partir del codón de inicio de la traducción o incluir la 5'UTR). Además, se reconoce que la secuencia de ácido nucleico o de nucleótidos de variantes diferentes de un gen o transcrito génico puede variar. Como se usa en la presente descripción, sin embargo, las regiones de las variantes que comparten homología de secuencia de ácido nucleico o de nucleótidos y/o funcionalidad se consideran que "corresponden" entre sí. Por ejemplo, una secuencia de nucleótidos de un transcrito de *MAPT* correspondiente a los nucleótidos X a Y de la sec. con núm. de ident.: 1 ("secuencia de referencia") se refiere a una secuencia de transcrito de *MAPT* (*p. ej.*, preARNm o ARNm de *MAPT*) que tiene una secuencia idéntica o una secuencia similar a los nucleótidos X a Y de la sec. con núm. de ident.: 1. Un experto en la materia puede identificar los residuos X y Y correspondientes en la secuencia del transcrito de *MAPT* mediante el alineamiento de la secuencia del transcrito de *MAPT* con la sec. con núm. de ident.: 1.

Los términos "análogo de nucleótido correspondiente" y "nucleótido correspondiente" se destinan a indicar que la nucleobase en el análogo de nucleótido y el nucleótido de origen natural tienen la misma capacidad de apareamiento, o hibridación. Por ejemplo, cuando la unidad de 2-desoxirribosa del nucleótido se une a una adenina, el

“análogo de nucleótido correspondiente” contiene una unidad de pentosa (diferente de 2-desoxirribosa) unida a una adenina.

El término “diseño” o “diseño de oligómero” o “secuencia de ASO”, como se usa en la presente descripción, se refiere a un patrón de nucleótidos (*p. ej.*, ADN) y análogos de nucleótidos (*p. ej.*, LNA) en una secuencia dada. Como se usa en la presente descripción, el diseño de un oligómero se muestra mediante una combinación de letras mayúsculas y letras minúsculas. Por ejemplo, una secuencia de oligómero de tatttccaaattcactttta (sec. con núm. de ident.: 573) puede tener diseños de oligómero ASO-002350 (TAtTTccaaattcactTTTA), ASO-002374 (TAtTTccaaattcacTtTTA), ASO-002386 (TATTtccaaattcaCTttTA), ASO-002227 (TATtTccaaattcactTTTA), ASO-002245 (TAttTCcaaattcactTTTA), ASO-002261 (TATtTccaaattcacTTtTA), ASO-002276 (ATttCcaaattcactTTTA), ASO-002228 (TATTtccaaattcaCtTtTA), ASO-002255 (TATTtccaaattcactTTTA), ASO-002285 (TATTtccaaattcacTTtTA), ASO-002230 (TATTtccaaattcacTtTTA), ASO-002256 (TATTtccaaattcAcTttTA), o ASO-002279 (TATTtccaaattcActTtTA), en donde la letra mayúscula indica un análogo de nucleótido (*p. ej.*, LNA) y la letra minúscula indica un nucleótido (*p. ej.*, ADN)

El término “estructura química” de un oligómero, como se usa en la presente descripción, se refiere a una descripción detallada de los componentes de los oligómeros, *p. ej.*, nucleótidos (*p. ej.*, ADN), análogos de nucleótidos (*p. ej.*, beta-D-oxi-LNA), base nucleotídica (*p. ej.*, A, T, G, C, U, o MC), y la estructura de la cadena principal (*p. ej.*, fosforotioato o fosforodiéster). Por ejemplo, una estructura química de ASO-002350 puede ser OxyTs OxyAs DNAts OxyTs OxyTs DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAts OxyTs OxyTs OxyTs OxyAs. Las Figuras 2, 16B, y 20B enumeran ejemplos no limitantes de estructuras químicas que pueden aplicarse a cualquiera de los oligómeros descritos en la presente descripción.

“Potencia” se expresa normalmente como un valor de IC_{50} o EC_{50}, en µM, nM o pM a menos que se indique de cualquier otra manera. La potencia puede expresarse, además, en términos de por ciento de inhibición. La IC_{50} es la concentración inhibitoria media de una molécula terapéutica. La EC_{50} es la concentración eficaz media de una molécula terapéutica con respecto a un vehículo o control de solución salina. En ensayos funcionales, la IC_{50} es la concentración que reduce una respuesta biológica, p. ej., la transcripción del

ARNm o la expresión de la proteína, al 50 % de la respuesta biológica que se logra con la molécula terapéutica. En ensayos funcionales, la EC_{50} es la concentración de una molécula terapéutica que produce 50 % de la respuesta biológica, p. ej., la transcripción del ARNm o la expresión de la proteína. La IC_{50} o la EC_{50} pueden calcularse mediante cualquier número de medios conocidos en la materia.

Por “sujeto” o “individuo” o “animal” o “paciente” o “mamífero,” se entiende cualquier sujeto, particularmente un sujeto mamífero, para el que se desea un diagnóstico, pronóstico, o terapia. Los sujetos mamíferos incluyen seres humanos, animales domésticos, animales de granja, animales de deporte, y animales de parques zoológicos que incluyen, *p. ej.*, seres humanos, primates no humanos, perros, gatos, conejillos de Indias, conejos, ratas, ratones, caballos, ganado, osos, y así sucesivamente.

El término “composición farmacéutica” se refiere a una preparación que está en forma tal que permite que la actividad biológica del ingrediente activo sea eficaz, y que no contiene componentes adicionales que sean inaceptablemente tóxicos para un sujeto al que se administra la composición. Tal composición puede ser estéril.

Una “cantidad eficaz” de un oligómero como se describe en la presente descripción es una cantidad suficiente para llevar a cabo un propósito indicado específicamente. Una “cantidad eficaz” puede determinarse empíricamente y en una manera rutinaria, en relación con el propósito indicado.

Términos tales como “tratar” o “tratamiento” o “para tratar” o “aliviar” o “para aliviar” se refieren a (1) medidas terapéuticas que curan, ralentizan, reducen síntomas de, y/o detienen la progresión de una afección o trastorno patológico diagnosticado (2) medidas profilácticas o preventivas que previenen y/o ralentizan el desarrollo de una afección o trastorno patológico específico. Por lo tanto, aquellos que necesitan de tratamiento incluyen los que ya tienen el trastorno; los propensos a tener el trastorno; y aquellos en los que debe prevenirse el trastorno. En ciertas modalidades, un sujeto se “trata” exitosamente para una enfermedad o afección descrita en otra parte de la presente descripción de conformidad con los métodos proporcionados en la presente descripción si el paciente muestra, *p. ej.*, alivio o eliminación total, parcial, o transitoria de los síntomas asociados con la enfermedad o trastorno.

II. El oligómero

La presente invención usa compuestos oligoméricos (referidos en la presente descripción como oligómeros), para el uso en la modulación de la función de moléculas de ácido nucleico que codifican la proteína Tau de mamífero, tales como el ácido nucleico de *MAPT*, *p. ej.*, transcrito de *MAPT*, que incluye preARNm de *MAPT*, y ARNm de *MAPT*, o las variantes de origen natural de tales moléculas de ácido nucleico que codifica la Tau de mamífero. El término “oligómero”, en el contexto de la presente invención, se refiere a una molécula formada por el enlace covalente de dos o más nucleótidos (*es decir*, un oligonucleótido).

El oligómero comprende una secuencia de nucleótidos contiguos de aproximadamente 10 a aproximadamente 50, tal como 10-20, 16-20, 15-25, 10-30, 10-35, 10-40, o 10-45 nucleótidos de longitud. Los términos “oligómero antisentido,” “oligonucleótido antisentido,” y “ASO”, como se usan en la presente descripción, pueden intercambiarse con el término “oligómero.”

Una referencia a un número de identificación de secuencia incluye una secuencia de nucleobases particular, pero no incluye un diseño del oligómero como se muestra en la Figura 2, 3, 6, 7, 16A, 16B, 20A, o 20B. Además, los oligómeros descritos en las figuras de la presente descripción muestran un diseño representativo, pero no se limitan al diseño específico que se muestra en las tablas. En la presente descripción, un nucleótido individual (unidad) puede referirse además como un monómero o unidad. Cuando esta especificación se refiere a un número de ASO específico (o nombre de oligómero), la referencia incluye el diseño de oligómero específico. Por ejemplo, cuando una reivindicación (o esta especificación) menciona la sec. con núm. de ident.: 803, se incluye la secuencia de nucleótidos de actttatttccaaattcacttttac. Cuando una reivindicación (o la especificación) menciona ASO-002019, se incluye la secuencia de nucleótidos de actttatttccaaattcacttttac con el diseño de oligómero que se muestra en las figuras (*es decir*, ActtTatttccaaattcactTTtaC). Alternativamente, ASO-002019 puede escribirse como ActtTatttccaaattcactTTtaC, en donde la letra mayúscula es un nucleótido modificado (*p. ej.*, LNA) y la letra minúscula es un nucleótido no modificado (*p. ej.*, ADN). ASO-002019 puede escribirse, además, como la sec. con núm. de ident.: 803, en donde cada uno del primer nucleótido, el quinto nucleótido, el 21.º nucleótido, el 22.º nucleótido, y el 25.º nucleótido a partir del extremo 5' es un nucleótido modificado, *p. ej.*, LNA, y cada uno de los otros nucleótidos es un nucleótido no modificado (*p. ej.*, ADN). Los oligómeros de la invención pueden escribirse, además, como la sec.

con núm. de ident.: 803 con la estructura química que se muestra en la Figura 2, *es decir*, OxyAs OxyMCs DNAts DNAts OxyTs DNAas DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAts OxyTs OxyTs DNAts DNAas OxyMC.

En varias modalidades, el oligómero de la invención no comprende ARN (unidades). En algunas modalidades, el oligómero comprende una o más unidades de ADN. En una modalidad, el oligómero de conformidad con la invención es una molécula lineal o se sintetiza como una molécula lineal. En algunas modalidades, el oligómero es una molécula monocatenaria, y no comprende regiones cortas de, por ejemplo, al menos 3, 4 o 5 nucleótidos contiguos, que son complementarios a regiones equivalentes dentro del mismo oligómero (*es decir*, dobles hélices) - en este sentido, el oligómero no es (esencialmente) bicatenario. En algunas modalidades, el oligómero es esencialmente no bicatenario. En algunas modalidades, el oligómero no es un ARNip. En varias modalidades, el oligómero de la invención pueden consistir completamente en la región de nucleótidos contiguos. Por lo tanto, en algunas modalidades, el oligómero no es sustancialmente autocomplementario.

En otras modalidades, la presente invención incluye fragmentos de oligómeros. Por ejemplo, la invención incluye al menos un nucleótido, al menos dos nucleótidos contiguos, al menos tres nucleótidos contiguos, al menos cuatro nucleótidos contiguos, al menos cinco nucleótidos contiguos, al menos seis nucleótidos contiguos, al menos siete nucleótidos contiguos, al menos ocho nucleótidos contiguos, o al menos nueve nucleótidos contiguos de los oligómeros descritos en la presente descripción. Los fragmentos de cualquiera de las secuencias descritas en la presente descripción se contemplan como parte de la invención.

II.A. El objetivo

Adecuadamente el oligómero de la invención es capaz de regular negativamente (*p. ej.*, reducir o eliminar) la expresión del ARNm o la proteína de *MAPT*. En este sentido, el oligómero de la invención puede efectuar la inhibición indirecta de la proteína Tau a través de la reducción de los niveles de ARNm de Tau, típicamente en una célula de mamífero, tal como una célula humana, tal como una célula neuronal.

La proteína Tau asociada a microtúbulos (MAPT), en un estado patológico asociado con enfermedad, además se conoce como proteína de enmarañado neurofibrilar o filamento helicoidal pareado-tau (PHF-tau). Los sinónimos de MAPT se conocen e incluyen

DDPAC, FTDP-17L, MSTD, MTBT1, MTBT2, PPND, PPP1R103, MAPTL, y TAU. La secuencia del gen *MAPT* puede encontrarse bajo el número de registro disponible al público NC_000017.11 y la secuencia para el transcrito de preARNm de MAPT puede encontrarse bajo el número de registro disponible al público NG_007398 (sec. con núm. de ident.: 1). La secuencia para la proteína Tau puede encontrarse bajo los números de registro disponibles al público: P10636, P18518, Q14799, Q15549, Q15550, Q15551, Q1RMF6, Q53YB1, Q5CZI7, Q5XWF0, Q6QT54, Q9UDJ3, Q9UMH0, Q9UQ96, cada uno de los cuales se incorpora en la presente descripción como referencia en su totalidad. Las variantes naturales del producto génico de *MAPT* se conocen. Por ejemplo, las variantes naturales de la proteína Tau pueden contener una o más sustituciones de aminoácidos seleccionadas de: R5H, R5L, D285N, V289A, K574T, L583V, G589V, N596K, N613H, P618L, P618S, G620V, S622N, K634M, S637F, V654M, E659V, K686I, G706R, R723W, y cualquier combinación de estas. Por lo tanto, los oligómeros de la presente invención pueden diseñarse para reducir o inhibir la expresión de las variantes naturales de la proteína Tau.

Se conoce que las mutaciones en Tau provocan una o más afecciones patológicas. Los oligómeros de la invención pueden usarse para reducir o inhibir la expresión de una SNP o transcrito de *MAPT* cortado y empalmado alternativamente que contiene una o más mutaciones y en consecuencia reducen la formación de una proteína Tau mutada. Los ejemplos de mutantes de la proteína Tau incluyen, pero no se limitan a, una proteína Tau que comprende una o más mutaciones seleccionadas de: S515E, S516E, S519E, S531A, T548A, T548E, S552A, S552E, S579A, S713E, S721E, S726E, S730E, S739E, y cualquier combinación de estas. El oligómero de la invención puede diseñarse para reducir o inhibir la expresión de cualquiera de los mutantes de proteínas Tau.

Un ejemplo de una secuencia de ácido nucleico objetivo de los oligómeros es preARNm de *MAPT* o ARNm de *MAPT*. La sec. con núm. de ident.: 1 en la Figura 1A representa una secuencia genómica de *MAPT*. La sec. con núm. de ident.: 1 es idéntica a la secuencia de preARNm de *MAPT* excepto que el nucleótido “t” en la sec. con núm. de ident.: 1 se muestra como “u” en el preARNm. La sec. con núm. de ident.: 2 en la Figura 1B representa una secuencia de ARNm de *MAPT* excepto que el nucleótido 1 en la sec. con núm. de ident.: 2 se muestra como “u” en el ARNm. En ciertas modalidades, el “ácido nucleico objetivo” comprende un ácido nucleico que codifica la proteína Tau o variantes de

origen natural de esta, y ácidos nucleicos de ARN derivados de estos, *p. ej.*, preARNm o ARNm maduro. En algunas modalidades, por ejemplo, cuando se usa en la investigación o el diagnóstico el “ácido nucleico objetivo” puede ser un ADNc o un oligonucleótido sintético derivado de los ácidos nucleicos de ADN o ARN objetivos. En una modalidad, la secuencia genómica de *MAPT* se muestra como núm. de registro del Genbank NG_007398.1 (sec. con núm. de ident.: 1). Se conoce que la región 3'UTR del preARNm de *MAPT* corresponde a los nucleótidos 134,947 - 140,924 de la sec. con núm. de ident.: 1. Se conoce que la región 5'UTR del preARNm de *MAPT* corresponde a los nucleótidos 1-72,917 de la sec. con núm. de ident.: 1. El ADNc de *MAPT* que corresponde al ARNm de *MAPT* se conoce como número de registro del Genbank NM_016835.3 (sec. con núm. de ident.: 2). Ver la Figura 1B. La secuencia de la proteína Tau codificada por el ARNm de *MAPT* se muestra como la sec. con núm. de ident.: 3. Ver la Figura 1C.

En algunas modalidades, un oligómero de la invención se hibrida a una región dentro de la 3'UTR de un transcrito de *MAPT*, *p. ej*., la sec. con núm. de ident.: 1. En algunas modalidades, un oligómero de la invención se hibrida a una región dentro de la 3'UTR de un transcrito de *MAPT*, *p. ej*., la sec. con núm. de ident.: 1, en donde el oligómero tiene un diseño de conformidad con la fórmula: 5' A-B-C 3' como se describe en otra parte de la presente descripción (*p. ej.*, la Sección II.G, *p. ej.*, la Sección II.G.I) o una estructura química que se muestra en otra parte de la presente descripción (*p. ej.*, las Figuras 2, 16B, y 20B). En ciertas modalidades, los oligómeros se hibridan a una región dentro de una 3'UTR de un transcrito de *MAPT*, *p. ej.*, la sec. con núm. de ident.: 1, y tienen una puntuación de secuencia igual a o mayor que aproximadamente 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, o 1.0. Los métodos de cálculo de la puntuación de secuencia se describen en otra parte de la presente descripción.

En una modalidad, el oligómero de conformidad con la invención comprende una secuencia de nucleótidos contiguos que se hibrida a una región dentro de la 3'UTR en un trascrito de proteína asociada a microtúbulos *MAPT*, *p. ej.*, una región correspondiente a la 3'UTR de la sec. con núm. de ident.: 1. En otra modalidad, el oligómero de la invención comprende una secuencia de nucleótidos contiguos que se hibrida a una secuencia de ácido nucleico, o una región dentro de la secuencia, de un transcrito de *MAPT* (“región objetivo”), en donde la secuencia de ácido nucleico corresponde a los nucleótidos 134,947-138,940 de la sec. con núm. de ident.: 1. En otra modalidad, el oligómero de la invención comprende una secuencia de nucleótidos contiguos que se hibrida a

una secuencia de ácido nucleico, o una región dentro de la secuencia, de un transcrito de *MAPT*, en donde la secuencia de ácido nucleico corresponde a los nucleótidos 134,947-138,940 de la sec. con núm. de ident.: 1, y en donde el oligómero tiene uno de los diseños descritos en la presente descripción (*p. ej.*, en la Sección II.G. *p. ej.*, un diseño de gapmer, *p. ej.*, un diseño de gapmer de flancos alternos) o una estructura química que se muestra en otra parte de la presente descripción (*p. ej.*, las Figuras 2, 16B, y 20B). En otra modalidad, la región objetivo corresponde a los nucleótidos 134,947-138,924 de la sec. con núm. de ident.: 1. En otra modalidad, la región objetivo corresponde a los nucleótidos 135,050-138,940; 135,700-138,940; 136,000-138,940; 136,620-138,940; 136,860-138,940; 137,060-138,940; 137,300-138,940; 137,830-138,940; 138,030-138,940; 138,350-138,940; 134,821-135,020; 135,050-135,820; 135,700-135,820; 136,000-136,110; 136,010-136,100; 136,020-136,090; 136,030-136,080; 136,040-136,070; 136,620-136,760; 136,860-136,960; 137,060-137,110; 137,300-137,400; 137,830-137,900; 138,030-138,140; 138,350-138,450; 138,860-138,940; 138,870-138,930; 138,880-138,920; o 138,890-138,920 de la sec. con núm. de ident.: 1, en donde, opcionalmente, el oligómero tiene un diseño descrito en la presente descripción (*p. ej.*, en la Sección II.G.I, *p. ej.*, un diseño de gapmer, *p. ej.*, un diseño de gapmer de flancos alternos) o una estructura química que se muestra en otra parte de la presente descripción (*p. ej.*, las Figuras 2, 16B, y 20B). En otra modalidad, la región objetivo corresponde a los nucleótidos 135,050-138,940 de la sec. con núm. de ident.: 1. En otra modalidad, la región objetivo corresponde a los nucleótidos 135,700-138,940 de la sec. con núm. de ident.: 1. En otra modalidad, la región objetivo corresponde a los nucleótidos 136,000-138,940 de la sec. con núm. de ident.: 1. En otra modalidad, la región objetivo corresponde a los nucleótidos 136,620-138,940 de la sec. con núm. de ident.: 1. En otra modalidad, la región objetivo corresponde a los nucleótidos 136,860-138,940 de la sec. con núm. de ident.: 1. En otra modalidad, la región objetivo corresponde a los nucleótidos 137,060-138,940 de la sec. con núm. de ident.: 1. En otra modalidad, la región objetivo corresponde a los nucleótidos 137,300-138,940 de la sec. con núm. de ident.: 1. En otra modalidad, la región objetivo corresponde a los nucleótidos 137,830-138,940 de la sec. con núm. de ident.: 1. En otra modalidad, la región objetivo corresponde a los nucleótidos 138,030-138,940 de la sec. con núm. de ident.: 1. En otra modalidad, la región objetivo corresponde a los nucleótidos 138,350-138,940 de la sec. con núm. de ident.: 1. En otra modalidad, la región objetivo corresponde a los nucleótidos 134,821-135,020 de la sec. con núm. de ident.: 1. En otra modalidad, la región objetivo corresponde a los nucleótidos 135,050-138,820 de la sec. con núm. de ident.: 1.

En otra modalidad, la región objetivo corresponde a los nucleótidos 135,700-135,820 de la sec. con núm. de ident.: 1. En otras modalidades, la región objetivo corresponde a los nucleótidos 136,620-136,760 de la sec. con núm. de ident.: 1. En algunas modalidades, la región objetivo corresponde a los nucleótidos 136,860-136,960 de la sec. con núm. de ident.: 1. En ciertas modalidades, la región objetivo corresponde a los nucleótidos 137,060-137,110 de la sec. con núm. de ident.: 1. En otras modalidades, la región objetivo corresponde a los nucleótidos 137,300-137,400 de la sec. con núm. de ident.: 1. Aún en otras modalidades, la región objetivo corresponde a los nucleótidos 137,830-137,900 de la sec. con núm. de ident.: 1. Aún en otras modalidades, la región objetivo corresponde a los nucleótidos 138,030-138,140 de la sec. con núm. de ident.: 1. En ciertas modalidades, la región objetivo corresponde a los nucleótidos 138,350-138,450 de la sec. con núm. de ident.: 1. En otras modalidades, la región objetivo corresponde a los nucleótidos 138,860-138,940 de la sec. con núm. de ident.: 1.

En algunas modalidades, la región objetivo corresponde a los nucleótidos 134,947-134,989, 135,533-135,550, 135,585-135,605, 135,690-135,710, 135,739-135,769, 135,775-135,792, 136,049-136,070, 136,053-136,068; 136,650-136,667, 136,693-136,723, 136,896-136,926, 137,067-137,089, 137,326-137,373, 137,851-137,883, 138,058-138,119, 138,377-138,394, 138,401-138,420, 138,884-138,908; 138,401-138,908; 138,377-138,908; 138,058-138,908; 137,851-138,908; 137,326-138,908; 137,067-138,908; 136,896-138,908; 136,693-138,908; 136,650-138,908; 136,049-138,908; 135,775-138,908; 135,739-138,908; o 134,947-138,908 de la sec. con núm. de ident.: 1, en donde, opcionalmente, el oligómero tiene un diseño descrito en otra parte de la presente descripción (*p. ej.*, en la Sección II.G, *p. ej.*, un diseño de gapmer, *p. ej.*, un diseño de gapmer de flancos alternos). En otra modalidad, la región objetivo corresponde a los nucleótidos 134,947-134,989 de la sec. con núm. de ident.: 1. En otra modalidad, la región objetivo corresponde a los nucleótidos 135,533-135,550 de la sec. con núm. de ident.: 1. En otra modalidad, la región objetivo corresponde a los nucleótidos 135,585-135,605 de la sec. con núm. de ident.: 1. En otra modalidad, la región objetivo corresponde a los nucleótidos 135,690-135,710 de la sec. con núm. de ident.: 1. En otra modalidad, la región objetivo corresponde a los nucleótidos 135,739-135,769 de la sec. con núm. de ident.: 1. En otra modalidad, la región objetivo corresponde a los nucleótidos 135,775-135,792 de la sec. con núm. de ident.: 1. En otra modalidad, la región objetivo corresponde a los nucleótidos 136,049-136,070 de la sec. con núm. de ident.: 1. En otra modalidad, la región objetivo corresponde a los nucleótidos 136,053-136,068 de la sec. con

núm. de ident.: 1. En otra modalidad, la región objetivo corresponde a los nucleótidos 136,650-136,667 de la sec. con núm. de ident.: 1. En otra modalidad, la región objetivo corresponde a los nucleótidos 136,693-136,723 de la sec. con núm. de ident.: 1. En otra modalidad, la región objetivo corresponde a los nucleótidos 136,896-136,926 de la sec. con núm. de ident.: 1. En otra modalidad, la región objetivo corresponde a los nucleótidos 137,067-137,089 de la sec. con núm. de ident.: 1. En otra modalidad, la región objetivo corresponde a los nucleótidos 137,326-137,373 de la sec. con núm. de ident.: 1. En otra modalidad, la región objetivo corresponde a los nucleótidos 137,851-137,883 de la sec. con núm. de ident.: 1. En otra modalidad, la región objetivo corresponde a los nucleótidos 138,058-138,119 de la sec. con núm. de ident.: 1. En otra modalidad, la región objetivo corresponde a los nucleótidos 138,377-138,394 de la sec. con núm. de ident.: 1. En otra modalidad, la región objetivo corresponde a los nucleótidos 138,401-138,420 de la sec. con núm. de ident.: 1. En otra modalidad, la región objetivo corresponde a los nucleótidos 138,884-138,908 de la sec. con núm. de ident.: 1.

En otras modalidades, la región objetivo corresponde a los nucleótidos 138,401-138,908 de la sec. con núm. de ident.: 1. En otras modalidades, la región objetivo corresponde a los nucleótidos 138,377-138,908 de la sec. con núm. de ident.: 1. En otras modalidades, la región objetivo corresponde a los nucleótidos 138,058-138,908 de la sec. con núm. de ident.: 1. En otras modalidades, la región objetivo corresponde a los nucleótidos 137,851-138,908 de la sec. con núm. de ident.: 1. En otras modalidades, la región objetivo corresponde a los nucleótidos 137,326-138,908 de la sec. con núm. de ident.: 1. En otras modalidades, la región objetivo corresponde a los nucleótidos 137,067-138,908 de la sec. con núm. de ident.: 1. En otras modalidades, la región objetivo corresponde a los nucleótidos 136,896-138,908 de la sec. con núm. de ident.: 1. En otras modalidades, la región objetivo corresponde a los nucleótidos 136,693-138,908 de la sec. con núm. de ident.: 1. En otras modalidades, la región objetivo corresponde a los nucleótidos 136,650-138,908 de la sec. con núm. de ident.: 1. En otras modalidades, la región objetivo corresponde a los nucleótidos 136,049-138,908 de la sec. con núm. de ident.: 1. En otras modalidades, la región objetivo corresponde a los nucleótidos 135,775-138,908 de la sec. con núm. de ident.: 1. En otras modalidades, la región objetivo corresponde a los nucleótidos 135,739-138,908 de la sec. con núm. de ident.: 1.

En otras modalidades, la región objetivo corresponde a los nucleótidos 136,053-136,068 de la sec. con núm. de ident.: 1 + 1, + 2, + 3, + 4, + 5, + 6, + 7, + 8, + 9, +10, + 11, + 12,

+ 13, + 14, +15, +20, +25, +30, +35, +40, +45, o +50 nucleótidos en el extremo 3', el extremo 5', o en ambos. En ciertas modalidades, la región objetivo corresponde a los nucleótidos 138,884-138,908 de la sec. con núm. de ident.: 1 + 1, + 2, + 3, + 4, + 5, + 6, + 7, + 8, + 9, +10, + 11, + 12, + 13, + 14, +15, +20, +25, +30, +35, +40, +45, o +50 nucleótidos de la sec. con núm. de ident.: 1 en el extremo 3', el extremo 5', o en ambos.

En algunas modalidades, un oligómero de la invención se hibrida a una región dentro de la 5'UTR de un transcrito de *MAPT*, *p. ej*., la sec. con núm. de ident.: 1. En algunas modalidades, un oligómero de la invención se hibrida a una región dentro de la 5'UTR de un transcrito de *MAPT*, *p. ej*., la sec. con núm. de ident.: 1, en donde el oligómero tiene un diseño de conformidad con la fórmula: 5' A-B-C 3' como se describe en otra parte de la presente descripción (*p. ej.*, la Sección II.G, *p. ej.*, la Sección II.G.I) o una estructura química que se muestra en otra parte de la presente descripción (*p. ej.*, las Figuras 2, 16B, y 20B). En ciertas modalidades, los oligómeros se hibridan a una región dentro de una 5'UTR de un transcrito de *MAPT*, *p. ej.*, la sec. con núm. de ident.: 1, y tienen una puntuación de secuencia igual a o mayor que aproximadamente 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, o 1.0. Los métodos de cálculo de la puntuación de secuencia se describen en otra parte de la presente descripción.

En algunas modalidades, un oligómero de la invención se hibrida a una región dentro del exón 2 de un transcrito de *MAPT*, *p. ej.*, la sec. con núm. de ident.: 1. En algunas modalidades, un oligómero de la invención se hibrida a una región dentro del exón 2 de un transcrito de *MAPT*, *p. ej.*, la sec. con núm. de ident.: 1, en donde el oligómero tiene un diseño de conformidad con la fórmula: 5' A-B-C 3' como se describe en otra parte de la presente descripción (*p. ej.*, la Sección II.G, *p. ej.*, la Sección II.G.I) o una estructura química que se muestra en otra parte de la presente descripción (*p. ej.*, las Figuras 2, 16B, y 20B). En ciertas modalidades, los oligómeros se hibridan a una región dentro del exón 2 de un transcrito de *MAPT*, *p. ej.*, la sec. con núm. de ident.: 1, y tienen una puntuación de secuencia igual a o mayor que aproximadamente 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, o 1.0. Los métodos de cálculo de la puntuación de secuencia se describen en otra parte de la presente descripción.

En una modalidad, el oligómero de acuerdo con la invención comprende una secuencia de nucleótidos contiguos que se hibrida a una región dentro de 5' UTR y/o el exón 2 en un transcrito de una proteína asociada a microtúbulos *MAPT*, por ejemplo, una región que corresponde a la 5' UTR y/o el exón 2 de la sec. con núm. de ident.: 1. En el transcrito de MAPT, la 5' UTR y el exón 2 se

solapan pero no son contiguos. En otra modalidad, el oligómero de la invención comprende una secuencia de nucleótidos contiguos que se hibrida a una secuencia de ácido nucleico, o a una región dentro de la secuencia, de un transcrito de *MAPT* (“región objetivo”), en donde la secuencia de ácido nucleico corresponde a los nucleótidos 72,802-73,072 de la sec. con núm. de ident.: 1. En otra modalidad, el oligómero de la invención comprende una secuencia de nucleótidos contiguos que se hibrida a una secuencia de ácido nucleico, o a una región dentro de la secuencia, de un transcrito de *MAPT* (“región objetivo”), en donde la secuencia de ácido nucleico corresponde a los nucleótidos 72,802-73,072 de la sec. con núm. de ident.: 1, y en donde el oligómero tiene uno de los diseños que se describen en la presente descripción (p. ej., Sección II.G. por ejemplo, un diseño gapmer, por ejemplo, un diseño gapmer de flanco alterno) o una estructura química que se muestra en otra parte de la presente descripción (p. ej., Figuras 2, 16B, y 20B). En otra modalidad, la región objetivo corresponde a los nucleótidos 72,802-73,072; 72,812-73,062; 72,822-73,052; 72,832-73,042; 72,842-73,032; 72,852-73,022; 72,862-73,012; 72,872-73,002; 72,882-72,992; 72,892-72,982; o 72,902-72,972 de la sec. con núm. de ident.: 1, en donde, opcionalmente, el oligómero tiene un diseño que se describe en la presente descripción (p. ej., Sección II.G.I, por ejemplo, un diseño gapmer, por ejemplo, un diseño gapmer de flanco alterno) o una estructura química que se muestra en otra parte de la presente descripción (p. ej., Figuras 2, 16B, y 20B). En otra modalidad, la región objetivo corresponde a los nucleótidos 72,802-73,072; 72 de la sec. con núm. de ident.: 1. En otra modalidad, la región objetivo corresponde a los nucleótidos 72,812-73,062 de la sec. con núm. de ident.: 1. En otra modalidad, la región objetivo corresponde a los nucleótidos 72,822-73,052 de la sec. con núm. de ident.: 1. En otra modalidad, la región objetivo corresponde a los nucleótidos 72,832-73,042 de la sec. con núm. de ident.: 1. En otra modalidad, la región objetivo corresponde a los nucleótidos 72,842-73,032 de la sec. con núm. de ident.: 1. En otra modalidad, la región objetivo corresponde a los nucleótidos 72,852-73,022 de la sec. con núm. de ident.: 1. En otra modalidad, la región objetivo corresponde a los nucleótidos 72,862-73,012 de la sec. con núm. de ident.: 1. En otra modalidad, la región objetivo corresponde a los nucleótidos 72,872-73,002 de la sec. con núm. de ident.: 1. En otra modalidad, la región objetivo corresponde a los nucleótidos 72,882-72,992 de la sec. con núm. de ident.: 1. En otra modalidad, la región objetivo corresponde a los nucleótidos 72,892-72,982 de la sec. con núm. de ident.: 1. En otra modalidad, la región objetivo corresponde a los nucleótidos 72,902-72,972 de la sec. con núm. de ident.: 1.

En algunas modalidades, la región objetivo corresponde a los nucleótidos 72,802-73,072; 72,812-73,072; 72,822-73,072; 72,832-73,072; 72,842-73,072; 72,852-73,072; 72,862-73,072; 72,872-73,072; 72,882-73,072; 72,892-73,072; 72,902-73,072; 72,802-73,062; 72,802-73,052; 72,802-73,042; 72,802-73,032; 72,802-73,022; 72,802-73,012; 72,802-73,002; 72,802-72,992; 72,802-73,982; o 72,802-73,972 de la sec. con núm. de ident.: 1, en donde, opcionalmente, el oligómero tiene un diseño que se describe en otra parte de la presente descripción (p. ej., Sección II.G., por ejemplo, un diseño gapmer, por ejemplo, un diseño gapmer de flanco alterno) o una estructura química que se muestra en otra parte de la presente descripción (p. ej., Figuras 2, 16B, y 20B). En otra modalidad, la región objetivo corresponde a los nucleótidos 72,802-73,072 de la sec. con núm. de ident.: 1. En otra modalidad, la región objetivo corresponde a los nucleótidos 72,812-73,072 de la sec. con núm. de ident.: 1. En otra modalidad, la región objetivo corresponde a los nucleótidos 72,822-73,072 de la sec. con núm. de ident.: 1. En otra modalidad, la región objetivo corresponde a los nucleótidos 72,832-73,072 de la sec. con núm. de ident.: 1. En otra modalidad, la región objetivo corresponde a los nucleótidos 72,842-73,072 de la sec. con núm. de ident.: 1. En otra modalidad, la región objetivo corresponde a los nucleótidos 72,852-73,072 de la sec. con núm. de ident.: 1. En otra modalidad, la región objetivo corresponde a los nucleótidos 72,862-73,072 de la sec. con núm. de ident.: 1. En otra modalidad, la región objetivo corresponde a los nucleótidos 72,872-73,072 de la sec. con núm. de ident.: 1. En otra modalidad, la región objetivo corresponde a los nucleótidos 72,882-73,072 de la sec. con núm. de ident.: 1. En otra modalidad, la región objetivo corresponde a los nucleótidos 72,892-73,072 de la sec. con núm. de ident.: 1. En otra modalidad, la región objetivo corresponde a los nucleótidos 72,902-73,072 de la sec. con núm. de ident.: 1. En otra modalidad, la región objetivo corresponde a los nucleótidos 72,802-73,062 de la sec. con núm. de ident.: 1. En otra modalidad, la región objetivo corresponde a los nucleótidos 72,802-73,052 de la sec. con núm. de ident.: 1. En otra modalidad, la región objetivo corresponde a los nucleótidos 72,802-73,042 de la sec. con núm. de ident.: 1. En otra modalidad, la región objetivo corresponde a los nucleótidos 72,802-73,032 de la sec. con núm. de ident.: 1. En otra modalidad, la región objetivo corresponde a los nucleótidos 72,802-73,022 de la sec. con núm. de ident.: 1. En otra modalidad, la región objetivo corresponde a los nucleótidos 72,802-73,012 de la sec. con núm. de ident.: 1. En otra modalidad, la región objetivo corresponde a los nucleótidos 72,802-73,002 de la sec. con núm. de ident.: 1. En otra modalidad, la región objetivo corresponde a los nucleótidos 72,802-72,992 de la sec. con núm. de ident.: 1. En otra modalidad, la región objetivo corresponde a los nucleótidos

72,802-73,982 de la sec. con núm. de ident.: 1. En otra modalidad, la región objetivo corresponde a los nucleótidos 72,802-73,972 de la sec. con núm. de ident.: 1.

En algunas modalidades, la región objetivo corresponde a los nucleótidos 72,862-73,012; 72,872-73,012; 72,882-73,012; 72,892-73,012; 72,902-73,012; 72,862-73,002; 72,872-73,002; 72,882-73,002; 72,892-73,002; 72,902-73,002; 72,862-72,992; 72,872-72,992; 72,882-72,992; 72,892-72,992; 72,902-72,992; 72,862-72,982; 72,872-72,982; 72,882-72,982; 72,892-72,982; 72,902-72,982; 72,862-72,972; 72,872-72,972; 72,882-72,972; 72,892-72,972; o 72,902-72,972 de la sec. con núm. de ident.: 1, en donde, opcionalmente, el oligómero tiene un diseño que se describe en otra parte de la presente descripción (p. ej., Sección II.G., por ejemplo, un diseño gapmer, por ejemplo, un diseño gapmer de flanco alterno) o una estructura química que se muestra en otra parte de la presente descripción (p. ej., Figuras 2, 16B, y 20B). En otra modalidad, la región objetivo corresponde a los nucleótidos 72,872-73,012 de la sec. con núm. de ident.: 1. En otra modalidad, la región objetivo corresponde a los nucleótidos 72,882-73,012 de la sec. con núm. de ident.: 1. En otra modalidad, la región objetivo corresponde a los nucleótidos 72,892-73,012 de la sec. con núm. de ident.: 1. En otra modalidad, la región objetivo corresponde a los nucleótidos 72,902-73,012 de la sec. con núm. de ident.: 1. En otra modalidad, la región objetivo corresponde a los nucleótidos 72,862-73,002 de la sec. con núm. de ident.: 1. En otra modalidad, la región objetivo corresponde a los nucleótidos 72,872-73,002 de la sec. con núm. de ident.: 1. En otra modalidad, la región objetivo corresponde a los nucleótidos 72,882-73,002 de la sec. con núm. de ident.: 1. En otra modalidad, la región objetivo corresponde a los nucleótidos 72,892-73,002 de la sec. con núm. de ident.: 1. En otra modalidad, la región objetivo corresponde a los nucleótidos 72,902-73,002 de la sec. con núm. de ident.: 1. En otra modalidad, la región objetivo corresponde a los nucleótidos 72,862-72,992 de la sec. con núm. de ident.: 1. En otra modalidad, la región objetivo corresponde a los nucleótidos 72,872-72,992 de la sec. con núm. de ident.: 1. En otra modalidad, la región objetivo corresponde a los nucleótidos 72,882-72,992 de la sec. con núm. de ident.: 1. En otra modalidad, la región objetivo corresponde a los nucleótidos 72,892-72,992 de la sec. con núm. de ident.: 1. En otra modalidad, la región objetivo corresponde a los nucleótidos 72,902-72,992 de la sec. con núm. de ident.: 1. En otra modalidad, la región objetivo corresponde a los nucleótidos 72,862-72,982 de la sec. con núm. de ident.: 1. En otra modalidad, la región objetivo corresponde a los nucleótidos 72,872-72,982 de la sec. con

núm. de ident.: 1. En otra modalidad, la región objetivo corresponde a los nucleótidos 72,882-72,982 de la sec. con núm. de ident.: 1. En otra modalidad, la región objetivo corresponde a los nucleótidos 72,892-72,982 de la sec. con núm. de ident.: 1. En otra modalidad, la región objetivo corresponde a los nucleótidos 72,902-72,982 de la sec. con núm. de ident.: 1. En otra modalidad, la región objetivo corresponde a los nucleótidos 72,862-72,972 de la sec. con núm. de ident.: 1. En otra modalidad, la región objetivo corresponde a los nucleótidos 72,872-72,972 de la sec. con núm. de ident.: 1. En otra modalidad, la región objetivo corresponde a los nucleótidos 72,882-72,972 de la sec. con núm. de ident.: 1. En otra modalidad, la región objetivo corresponde a los nucleótidos 72,892-72,972 de la sec. con núm. de ident.: 1. En otra modalidad, la región objetivo corresponde a los nucleótidos 72,902-72,972 de la sec. con núm. de ident.: 1.

En otras modalidades, la región objetivo corresponde a los nucleótidos 72,947-72,960 de la sec. con núm. de ident.: 1. En otras modalidades, la región objetivo corresponde a los nucleótidos 72,946-72,961 de la sec. con núm. de ident.: 1. En otras modalidades, la región objetivo corresponde a los nucleótidos 72,907-72,922 de la sec. con núm. de ident.: 1. En otras modalidades, la región objetivo corresponde a los nucleótidos 72,948-72,963 de la sec. con núm. de ident.: 1. En otras modalidades, la región objetivo corresponde a los nucleótidos 72,950-72,963 de la sec. con núm. de ident.: 1. En otras modalidades, la región objetivo corresponde a los nucleótidos 72,945-72,960 de la sec. con núm. de ident.: 1. En otras modalidades, la región objetivo corresponde a los nucleótidos 72,950-72,965 de la sec. con núm. de ident.: 1.

En otras modalidades, la región objetivo corresponde a los nucleótidos 72,944-72,959 de la sec. con núm. de ident.: 1. En otras modalidades, la región objetivo corresponde a los nucleótidos 72,947-72,962 de la sec. con núm. de ident.: 1. En otras modalidades, la región objetivo corresponde a los nucleótidos 72,952-72,965 de la sec. con núm. de ident.: 1. En otras modalidades, la región objetivo corresponde a los nucleótidos 72,946-72,959 de la sec. con núm. de ident.: 1. En otras modalidades, la región objetivo corresponde a los nucleótidos 72,949-72,964 de la sec. con núm. de ident.: 1. En otras modalidades, la región objetivo corresponde a los nucleótidos 72,951-72,964 de la sec. con núm. de ident.: 1. En otras modalidades, la región objetivo corresponde a los nucleótidos 72,933-72,948 de la sec. con núm. de ident.: 1. En otras modalidades, la región objetivo corresponde a los nucleótidos

72,934-72,949 de la sec. con núm. de ident.: 1. En otras modalidades, la región objetivo corresponde a los nucleótidos 72,935-72,950 de la sec. con núm. de ident.: 1. En otras modalidades, la región objetivo corresponde a los nucleótidos 72,932-72,951 de la sec. con núm. de ident.: 1. En otras modalidades, la región objetivo corresponde a los nucleótidos 72,933-72,952 de la sec. con núm. de ident.: 1. En otras modalidades, la región objetivo corresponde a los nucleótidos 72,934-72,953 de la sec. con núm. de ident.: 1. En otras modalidades, la región objetivo corresponde a los nucleótidos 72,935-72,954 de la sec. con núm. de ident.: 1.

En otras modalidades, la región objetivo corresponde a los nucleótidos 72,944-72,963 de la sec. con núm. de ident.: 1. En otras modalidades, la región objetivo corresponde a los nucleótidos 72,945-72,964 de la sec. con núm. de ident.: 1. En otras modalidades, la región objetivo corresponde a los nucleótidos 72,946-72,965 de la sec. con núm. de ident.: 1.

En otras modalidades, la región objetivo corresponde a los nucleótidos 72,948-72,967 de la sec. con núm. de ident.: 1. En otras modalidades, la región objetivo corresponde a los nucleótidos 72,933-72,949 de la sec. con núm. de ident.: 1. En otras modalidades, la región objetivo corresponde a los nucleótidos 72,935-72,951 de la sec. con núm. de ident.: 1. En otras modalidades, la región objetivo corresponde a los nucleótidos 72,936-72,953 de la sec. con núm. de ident.: 1. En otras modalidades, la región objetivo corresponde a los nucleótidos 72,933-72,934 de la sec. con núm. de ident.: 1. En otras modalidades, la región objetivo corresponde a los nucleótidos 72,934-72,950 de la sec. con núm. de ident.: 1. En otras modalidades, la región objetivo corresponde a los nucleótidos 72,934-72,951 de la sec. con núm. de ident.: 1. En otras modalidades, la región objetivo corresponde a los nucleótidos 72,933-72,954 de la sec. con núm. de ident.: 1. En otras modalidades, la región objetivo corresponde a los nucleótidos 72,933-72,950 de la sec. con núm. de ident.: 1.

En otras modalidades, un oligómero de la invención comprende una secuencia de nucleótidos contiguos que se hibrida a una secuencia de ácido nucleico, o a una región dentro de la secuencia, de un transcrito de *MAPT* (“región objetivo”), en donde la secuencia de ácido nucleico corresponde a los nucleótidos 97,648-97,661 de la sec. con núm. de ident.: 1, y en donde el oligómero, opcionalmente, tiene uno de los diseños que se describen en la presente descripción (p. ej., Sección II.G. por ejemplo, un diseño gapmer, por ejemplo, un

diseño gapmer de flanco alterno) o una estructura química que se muestra en otra parte de la presente descripción (p. ej., Figuras 2, 16B, y 20B).

En aún otras modalidades, un oligómero de la invención comprende una secuencia de nucleótidos contiguos que se hibrida a una secuencia de ácido nucleico, o a una región dentro de la secuencia, de un transcrito de *MAPT* (“región objetivo”), en donde la secuencia de ácido nucleico corresponde a los nucleótidos 134,749-134,764 de la sec. con núm. de ident.: 1, y en donde el oligómero, opcionalmente, tiene uno de los diseños que se describen en la presente descripción (p. ej., Sección II.G. por ejemplo, un diseño gapmer, por ejemplo, un diseño gapmer de flanco alterno) o una estructura química que se muestra en otra parte de la presente descripción (p. ej., Figuras 2, 16B, y 20B).

En ciertas modalidades, el oligómero de la invención es capaz de hibridarse con el ácido nucleico objetivo (p. ej., el transcrito de *MAPT*) en condición fisiológica, es decir, condición *in vivo*. En algunas modalidades, el oligómero de la invención es capaz de hibridarse con el ácido nucleico objetivo (p. ej., el transcrito de *MAPT*) *in vitro*. En algunas modalidades, el oligómero de la invención es capaz de hibridarse con el ácido nucleico objetivo (p. ej., el transcrito de *MAPT*) *in vitro* en condiciones rigurosas. Las condiciones de rigurosidad para la hibridación *in vitro* dependen de, entre otras cosas, de la captación celular productiva, la accesibilidad del ARN, temperatura, energía libre de asociación, la concentración salina, y el tiempo (ver, por ejemplo, Stanley T Crooks, Antisense Drug Technology: Principles, Strategies and Applications, 2.º Edition, CRC Press (2007)). Generalmente, las condiciones de rigurosidad de alta a moderada se usan para la hibridación *in vitro* para permitir la hibridación entre ácidos nucleicos sustancialmente similares, pero no entre ácidos nucleicos no similares. Un ejemplo de condiciones de hibridación rigurosas incluye la hibridación en tampón de solución salina-citrato de sodio (SSC) 5X (cloruro de sodio 0.75 M / citrato de sodio 0.075 M) durante 1 hora a 40 °C, seguido del lavado de la muestra 10 veces en SSC 1X a 40 °C y 5 veces en tampón SSC 1X a temperatura ambiente. Las condiciones de hibridación *in vivo* consisten en condiciones intracelulares (p. ej., pH fisiológico y condiciones iónicas intracelulares) que regulan la hibridación de oligonucleótidos antisentido con las secuencias objetivo. Las condiciones *in vivo* pueden imitarse *in vitro* mediante condiciones de rigurosidad relativamente bajas. Por ejemplo, la hibridación puede llevarse a cabo *in vitro* en SSC 2X (cloruro de sodio 0.3 M / citrato de sodio

0.03 M), SDS al 0.1 % a 37 °C. Puede usarse una solución de lavado que contiene SSC 4X, SDS al 0.1 % a 37 °C, con un lavado final en SSC 1X a 45 °C.

II.B. Secuencias de oligómero

Los oligómeros de la invención comprenden una secuencia de nucleótidos contiguos que corresponden al complemento de una región del transcrito de *MAPT*, por ejemplo, una secuencia de nucleótidos que corresponde a la sec. con núm. de ident.: 1.

En ciertas modalidades, la invención proporciona un oligómero de 10-50, tales como 10-30 nucleótidos de longitud, el cual comprende una secuencia de nucleótidos contiguos de un total de entre 10-30 nucleótidos, en donde la secuencia de nucleótidos contiguos tiene al menos 85 %, 90 %, 95 %, 98 %, o 99 % de identidad de secuencia con una región dentro del complemento de un transcrito de proteína tau asociada a microtúbulos (*MAPT*) de mamífero, tales como la sec. con núm. de ident.: 1 o una variante de origen natural de este. Así, por ejemplo, el oligómero se hibrida a una molécula de ácido nucleico de cadena sencilla que tiene la secuencia de una porción de la sec. con núm. de ident.: 1.

El oligómero puede comprender una secuencia de nucleótidos contiguos la cual es totalmente complementaria (perfectamente complementaria) a la región equivalente de un ácido nucleico el cual codifica una proteína Tau de mamíferos (p. ej., la sec. con núm. de ident.: 1). El oligómero puede comprender una secuencia de nucleótidos contiguos que es totalmente complementaria (perfectamente complementaria) a una secuencia de ácido nucleico, o a una región dentro de la secuencia, que corresponde a los nucleótidos 134,947-138,940, 135,050-138,940; 135,700-138,940; 136,000-138,940; 136,620-138,940; 136,860-138,940; 137,060-138,940; 137,300-138,940; 137,830-138,940; 138,030-138,940; 138,350-138,940; 134,821-135,020; 135,050-135,820; 135,700-135,820; 136,000-136,110; 136,620-136,760; 136,860-136,960; 137,060-137,110; 137,300-137,400; 137,830-137,900; 138,030-138,140; 138,350-138,450; o 138,860-138,940 de la sec. con núm. de ident.: 1. Además, el oligómero puede tener un diseño que se describe en otra parte de la presente descripción (p. ej., Sección II.G. *por ejemplo*, un diseño gapmer, *por ejemplo*, un diseño gapmer de flanco alterno) o una estructura química que se muestra en otra parte de la presente descripción (p. ej., Figuras 2, 16B, y 20B).

El oligómero puede comprender, además, una secuencia de nucleótidos contiguos la cual es totalmente complementaria (perfectamente complementaria) a la región

equivalente de un ácido nucleico la cual codifica una proteína Tau de mamíferos (p. ej., la sec. con núm. de ident.: 1). El oligómero puede comprender una secuencia de nucleótidos contiguos la cual es totalmente complementaria (perfectamente complementaria) a una secuencia de ácido nucleico, o a una región dentro de la secuencia, que corresponde a los nucleótidos 72,862-73,012; 72,872-73,012; 72,882-73,012; 72,892-73,012; 72,902-73,012; 72,862-73,002; 72,872-73,002; 72,882-73,002; 72,892-73,002; 72,902-73,002; 72,862-72,992; 72,872-72,992; 72,882-72,992; 72,892-72,992; 72,902-72,992; 72,862-72,982; 72,872-72,982; 72,882-72,982; 72,892-72,982; 72,902-72,982; 72,862-72,972; 72,872-72,972; 72,882-72,972; 72,892-72,972; o 72,902-72,972 de la sec. con núm. de ident.: 1. Además, el oligómero puede tener un diseño que se describe en otra parte de la presente descripción (p. ej., Sección II.G. *por ejemplo*, un diseño gapmer, *por ejemplo*, un diseño gapmer de flanco alterno) o una estructura química que se muestra en otra parte de la presente descripción (p. ej., Figuras 2, 16B, y 20B).

En ciertas modalidades, la secuencia de nucleótidos de los oligómeros de la invención o la secuencia de nucleótidos contiguos tiene al menos aproximadamente 80 % de identidad de secuencia con una secuencia que se selecciona de la SEC ID núms.: 4 a 803, y 901 a 935 (p. ej., las secuencias en las Figuras 2, 3, 6, y 7), tal como al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 % de identidad de secuencia, al menos 97 % de identidad de secuencia, al menos 98 % de identidad de secuencia, al menos 99 % de identidad de secuencia, tal como 100 % de identidad de secuencia (homólogos). En algunas modalidades, el oligómero tiene un diseño que se describe en otra parte de la presente descripción (p. ej., Sección II.G.I, *por ejemplo*, un diseño gapmer, por ejemplo, un diseño gapmer de flanco alterno) o una estructura química que se muestra en otra parte de la presente descripción (p. ej., Figuras 2, 16B, y 20B).

En otras modalidades, el oligómero de la invención comprende al menos una secuencia de oligómero (p. ej., número de ASO) que se describe en las Figuras 2, 3, 6, 7, 16A, 16B, 20A o 20B. En algunas modalidades, el oligómero de la invención comprende al menos una secuencia de oligómero (p. ej., número de ASO) que se describe en las Figuras 2, 3, 6, 7, 16A, 16B, 20A o 20B, en donde el oligómero es un nucleótido, dos nucleótidos, tres nucleótidos, cuatro nucleótidos, cinco nucleótidos, seis nucleótidos, siete nucleótidos, ocho nucleótidos, nueve nucleótidos, diez nucleótidos, 11 nucleótidos, 12 nucleótidos, 13 nucleótidos, 14 nucleótidos, o 15

nucleótidos más corto en el extremo 3' que las ASO que se describen en las Figuras 2, 3, 6, 7, 16A, 16B, 20A o 20B. En otras modalidades, el oligómero de la invención comprende al menos una secuencia de oligómero (p. ej., número de ASO) que se describen en las Figuras 2, 3, 6, 7, 16A, 16B, 20A o 20b, en donde el oligómero es un nucleótido, dos nucleótidos, tres nucleótidos, cuatro nucleótidos, cinco nucleótidos, seis nucleótidos, siete nucleótidos, ocho nucleótidos, nueve nucleótidos, diez nucleótidos, 11 nucleótidos, 12 nucleótidos, 13 nucleótidos, 14 nucleótidos, o 15 nucleótidos más corto en el extremo 5' que las ASO que se describen en las Figuras 2, 3, 6, 7, 16A, 16B, 20A o 20B. En aún otras modalidades, el oligómero de la invención comprende al menos una secuencia de oligómero (p. ej., número de ASO) que se describe en las Figuras 2, 3, 6, 7, 16A, 16B, 20A o 20B, en donde el oligómero es un nucleótido, dos nucleótidos, tres nucleótidos, cuatro nucleótidos, cinco nucleótidos, seis nucleótidos, siete nucleótidos, ocho nucleótidos, nueve nucleótidos, diez nucleótidos, 11 nucleótidos, 12 nucleótidos, 13 nucleótidos, 14 nucleótidos, o 15 nucleótidos más corta en el extremo 5' y/o en el extremo 3' que las ASO que se describen en las Figuras 2, 3, 6, 7, 16A, 16B, 20A o 20B.

En ciertas modalidades, un oligómero de la invención comprende una secuencia de nucleótidos que tiene al menos aproximadamente 60 %, al menos aproximadamente 70 %, al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, al menos aproximadamente 99 %, o 100 % de identidad de secuencia con una región dentro del complemento de una secuencia de ácido nucleico que se selecciona de los nucleótidos 134,947-134,989, 135,739-135,769, 135,775-135,792, 136,049-136,070, 136,053-136,068; 136,650-136,667, 136,693-136,723, 136,896-136,926, 137,067-137,089, 137,326-137,373, 137,851-137,883, 138,058-138,119, 138,377-138,394, 138,401-138,420, 138,884-138,924; 138,401-138,924; 138,377-138,924; 138,058-138,924; 137,851-138,924; 137,326-138,924; 137,067-138,924; 136,896-138,924; 136,693-138,924; 136,650-138,924; 136,049-138,924; 135,775-138,924; 135,739-138,924; 134,947-138,924; 134,947-138,940; 134,909-138,924; 134,871-138,924; y 134,854-138,924 de la sec. con núm. de ident.: 1. En algunas modalidades, el oligómero tiene un diseño que se describe en otra parte de la presente descripción (p. ej., Sección II.G. *por ejemplo*, un diseño gapmer, *por ejemplo*, un diseño gapmer de flanco alterno) o una estructura química que se muestra en otra parte de la presente descripción (p. ej., Figuras 2, 16B, y 20B).

En ciertas modalidades, la secuencia de nucleótidos de los oligómeros de la invención o la secuencia de nucleótidos contiguos tiene al menos aproximadamente 80 % de identidad de secuencia con una secuencia que se selecciona de la SEC ID núms.: 804 a 900 (p. ej., las secuencias en la Figura 16A o 16B), tal como al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 % de identidad de secuencia, al menos 97 % de identidad de secuencia, al menos 98 % de identidad de secuencia, al menos 99 % de identidad de secuencia, tal como 100 % de identidad de secuencia (homólogos). En algunas modalidades, el oligómero tiene un diseño que se describe en otra parte de la presente descripción (p. ej., Sección II.G.I, *por ejemplo*, un diseño gapmer, *por ejemplo*, un diseño gapmer de flanco alterno) o una estructura química que se muestra en otra parte de la presente descripción (p. ej., Figuras 2, 16B, y 20B).

En ciertas modalidades, un oligómero de la invención comprende una secuencia de nucleótidos que tiene al menos aproximadamente 60 %, al menos aproximadamente 70 %, al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, al menos aproximadamente 99 %, o 100 % de identidad de secuencia con una región dentro del complemento de una secuencia de ácido nucleico que se selecciona de los nucleótidos 72,862-73,012; 72,872-73,012; 72,882-73,012; 72,892-73,012; 72,902-73,012; 72,862-73,002; 72,872-73,002; 72,882-73,002; 72,892-73,002; 72,902-73,002; 72,862-72,992; 72,872-72,992; 72,882-72,992; 72,892-72,992; 72,902-72,992; 72,862-72,982; 72,872-72,982; 72,882-72,982; 72,892-72,982; 72,902-72,982; 72,862-72,972; 72,872-72,972; 72,882-72,972; 72,892-72,972; y 72,902-72,972 de la sec. con núm. de ident.: 1. En algunas modalidades, el oligómero tiene un diseño que se describe en otra parte de la presente descripción (p. ej., Sección II.G. *por ejemplo*, un diseño gapmer, *por ejemplo*, un diseño gapmer de flanco alterno) o una estructura química que se muestra en otra parte de la presente descripción (p. ej., Figuras 2, 16B, y 20B).

En ciertas modalidades, un oligómero de la invención comprende una secuencia de nucleótidos que tiene al menos aproximadamente 60 %, al menos aproximadamente 70 %, al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, al menos aproximadamente 99 %, o 100 % de identidad de secuencia con una región dentro del complemento de los nucleótidos

134,947-138,940 de la sec. con núm. de ident.: 1, en donde, opcionalmente, el oligómero tiene un diseño que se describe en la presente descripción (p. ej., Sección II.G. *por ejemplo*, un diseño gapmer, *por ejemplo*, un diseño gapmer de flanco alterno) o una estructura química que se muestra en otra parte de la presente descripción (p. ej., Figuras 2, 16B, y 20B). En ciertas modalidades, un oligómero de la invención comprende una secuencia de nucleótidos que tiene al menos aproximadamente 60 %, al menos aproximadamente 70 %, al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, al menos aproximadamente 99 %, o 100 % de identidad de secuencia con una región dentro del complemento de los nucleótidos 135,700-138,940 de la sec. con núm. de ident.: 1, en donde, opcionalmente, el oligómero tiene un diseño que se describe en la presente descripción (p. ej., Sección II.G. *por ejemplo*, un diseño gapmer, *por ejemplo*, un diseño gapmer de flanco alterno) o una estructura química que se muestra en otra parte de la presente descripción (p. ej., Figuras 2, 16B, y 20B).

En ciertas modalidades, un oligómero de la invención comprende una secuencia de nucleótidos que tiene al menos aproximadamente 60 %, al menos aproximadamente 70 %, al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, al menos aproximadamente 99 %, o 100 % de identidad de secuencia con una región dentro del complemento de los nucleótidos 136,000-138,940 de la sec. con núm. de ident.: 1, en donde, opcionalmente, el oligómero tiene un diseño que se describe en la presente descripción (p. ej., Sección II.G. *por ejemplo*, un diseño gapmer, *por ejemplo*, un diseño gapmer de flanco alterno) o una estructura química que se muestra en otra parte de la presente descripción (p. ej., Figuras 2, 16B, y 20B). En ciertas modalidades, un oligómero de la invención comprende una secuencia de nucleótidos que tiene al menos aproximadamente 60 %, al menos aproximadamente 70 %, al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, al menos aproximadamente 99 %, o 100 % de identidad de secuencia con una región dentro del complemento de los nucleótidos 136,620-138,940 de la sec. con núm. de ident.: 1, en donde, opcionalmente, el oligómero tiene un diseño que se

describe en la presente descripción (p. ej., Sección II.G. *por ejemplo*, un diseño gapmer, *por ejemplo*, un diseño gapmer de flanco alterno) o una estructura química que se muestra en otra parte de la presente descripción (p. ej., Figuras 2, 16B, y 20B).

En ciertas modalidades, un oligómero de la invención comprende una secuencia de nucleótidos que tiene al menos aproximadamente 60 %, al menos aproximadamente 70 %, al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, al menos aproximadamente 99 %, o 100 % de identidad de secuencia con una región dentro del complemento de los nucleótidos 136,860-138,940 de la sec. con núm. de ident.: 1, en donde, opcionalmente, el oligómero tiene un diseño que se describe en la presente descripción (p. ej., Sección II.G. *por ejemplo*, un diseño gapmer, *por ejemplo*, un diseño gapmer de flanco alterno) o una estructura química que se muestra en otra parte de la presente descripción (p. ej., Figuras 2, 16B, y 20B). En ciertas modalidades, un oligómero de la invención comprende una secuencia de nucleótidos que tiene al menos aproximadamente 60 %, al menos aproximadamente 70 %, al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, al menos aproximadamente 99 %, o 100 % de identidad de secuencia con una región dentro del complemento de los nucleótidos 137,060-138,940 de la sec. con núm. de ident.: 1, en donde, opcionalmente, el oligómero tiene un diseño que se describe en la presente descripción (p. ej., Sección II.G. *por ejemplo*, un diseño gapmer, *por ejemplo*, un diseño gapmer de flanco alterno) o una estructura química que se muestra en otra parte de la presente descripción (p. ej., Figuras 2, 16B, y 20B). En ciertas modalidades, un oligómero de la invención comprende una secuencia de nucleótidos que tiene al menos aproximadamente 60 %, al menos aproximadamente 70 %, al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, al menos aproximadamente 99 %, o 100 % de identidad de secuencia con una región dentro del complemento de nucleótidos 137,300-138,940 de la sec. con núm. de ident.: 1, en donde, opcionalmente, el oligómero tiene un diseño que se describe en la presente descripción (p. ej., Sección II.G. *por ejemplo*, un diseño gapmer, *por ejemplo*, un diseño gapmer de flanco

alterno) o una estructura química que se muestra en otra parte de la presente descripción (p. ej., Figuras 2, 16B, y 20B). En ciertas modalidades, un oligómero de la invención comprende una secuencia de nucleótidos que tiene al menos aproximadamente 60 %, al menos aproximadamente 70 %, al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, al menos aproximadamente 99 %, o 100 % de identidad de secuencia con una región dentro del complemento de nucleótidos 137,830-138,940 de la sec. con núm. de ident.: 1, en donde, opcionalmente, el oligómero tiene un diseño que se describe en la presente descripción (p. ej., Sección II.G. *por ejemplo*, un diseño gapmer, *por ejemplo*, un diseño gapmer de flanco alterno) o una estructura química que se muestra en otra parte de la presente descripción (p. ej., Figuras 2, 16B, y 20B). En ciertas modalidades, un oligómero de la invención comprende una secuencia de nucleótidos que tiene al menos aproximadamente 60 %, al menos aproximadamente 70 %, al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, al menos aproximadamente 99 %, o 100 % de identidad de secuencia con una región dentro del complemento de nucleótidos 138,030-138,940 de la sec. con núm. de ident.: 1, en donde, opcionalmente, el oligómero tiene un diseño que se describe en otra parte de la presente descripción (p. ej., Sección II.G. *por ejemplo*, un diseño gapmer, *por ejemplo*, un diseño gapmer de flanco alterno) o una estructura química que se muestra en otra parte de la presente descripción (p. ej., Figuras 2, 16B, y 20B). En ciertas modalidades, un oligómero de la invención comprende una secuencia de nucleótidos que tiene al menos aproximadamente 60 %, al menos aproximadamente 70 %, al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, al menos aproximadamente 99 %, o 100 % de identidad de secuencia con una región dentro del complemento de nucleótidos 138,350-138,940 de la sec. con núm. de ident.: 1, en donde, opcionalmente, el oligómero tiene un diseño que se describe en otra parte de la presente descripción (p. ej., Sección II.G. *por ejemplo*, un diseño gapmer, *por ejemplo*, un diseño gapmer de flanco alterno) o una estructura química que se muestra en otra parte de la presente descripción (p. ej., Figuras 2, 16B, y 20B). En ciertas modalidades, un oligómero de

la invención comprende una secuencia de nucleótidos que tiene al menos aproximadamente 60 %, al menos aproximadamente 70 %, al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, al menos aproximadamente 99 %, o 100 % de identidad de secuencia con una región dentro del complemento de nucleótidos 136,000-136,110 de sec. con núm. de ident.: 1, en donde, opcionalmente, el oligómero tiene un diseño que se describe en otra parte de la presente descripción (p. ej., Sección II.G. *por ejemplo*, un diseño gapmer, *por ejemplo*, un diseño gapmer de flanco alterno) o una estructura química que se muestra en otra parte de la presente descripción (p. ej., Figuras 2, 16B, y 20B).

En otras modalidades, un oligómero de la invención comprende una secuencia de nucleótidos que tiene al menos aproximadamente 60 %, al menos aproximadamente 70 %, al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, al menos aproximadamente 99 %, o 100 % de identidad de secuencia con una región dentro del complemento de nucleótidos 138,860-138,940 de la sec. con núm. de ident.: 1, en donde, opcionalmente, el oligómero tiene un diseño que se describe en otra parte de la presente descripción (p. ej., Sección II.G. *por ejemplo*, un diseño gapmer, *por ejemplo*, un diseño gapmer de flanco alterno) o una estructura química que se muestra en otra parte de la presente descripción (p. ej., Figuras 2, 16B, y 20B). En ciertas modalidades, un oligómero de la invención comprende una secuencia de nucleótidos que tiene al menos aproximadamente 60 %, al menos aproximadamente 70 %, al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, al menos aproximadamente 99 %, o 100 % de identidad de secuencia con una región dentro del complemento de nucleótidos 138,884-138,908 de la sec. con núm. de ident.: 1, en donde, opcionalmente, el oligómero tiene un diseño que se describe en otra parte de la presente descripción (p. ej., Sección II.G. *por ejemplo*, un diseño gapmer, *por ejemplo*, un diseño gapmer de flanco alterno) o una estructura química que se muestra en otra parte de la presente descripción (p. ej., Figuras 2, 16B, y 20B). En otras modalidades, un oligómero de la invención tiene al menos aproximadamente 60 %, al menos aproximadamente 70 %, al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 90 %, al

menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, al menos aproximadamente 99 %, o 100 % de identidad de secuencia con una región dentro del complemento de nucleótidos 134,854-138,924 de la sec. con núm. de ident.: 1, en donde, opcionalmente, el oligómero tiene un diseño que se describe en otra parte de la presente descripción (p. ej., Sección II.G. *por ejemplo*, un diseño gapmer, *por ejemplo*, un diseño gapmer de flanco alterno) o una estructura química que se muestra en otra parte de la presente descripción (p. ej., Figuras 2, 16B, y 20B). En algunas modalidades, un oligómero de la invención tiene al menos aproximadamente 60 %, al menos aproximadamente 70 %, al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, al menos aproximadamente 99 %, o 100 % de identidad de secuencia con una región dentro del complemento de una secuencia de ácido nucleico que se selecciona de los nucleótidos 134,947-134,989, 135,739-135,769, 135,775-135,792, 136,049-136,070, 136,053-136,068; 136,650-136,667, 136,693-136,723, 136,896-136,926, 137,067-137,089, 137,326-137,373, 137,851-137,883, 138,058-138,119, 138,377-138,394, 138,401-138,420, 138,884-138,924; 138,401-138,924; 138,377-138,924; 138,058-138,924; 137,851-138,924; 137,326-138,924; 137,067-138,924; 136,896-138,924; 136,693-138,924; 136,650-138,924; 136,049-138,924; 135,775-138,924; 135,739-138,924; y 134,947-138,924 de la sec. con núm. de ident.: 1, en donde, opcionalmente, el oligómero tiene un diseño que se describe en otra parte de la presente descripción (p. ej., Sección II.G. *por ejemplo*, un diseño gapmer, *por ejemplo*, un diseño gapmer de flanco alterno) o una estructura química que se muestra en otra parte de la presente descripción (p. ej., Figuras 2, 16B, y 20B). En algunas modalidades, la región está dentro del complemento de nucleótidos 134,947-134,989 de la sec. con núm. de ident.: 1. En algunas modalidades, la región está dentro del complemento de nucleótidos 135,739-135,769 de la sec. con núm. de ident.: 1. En algunas modalidades, la región está dentro del complemento de nucleótidos 135,775-135,792 de la sec. con núm. de ident.: 1. En algunas modalidades, la región está dentro del complemento de nucleótidos 136,049-136,070 de la sec. con núm. de ident.: 1. En algunas modalidades, la región está dentro del complemento de nucleótidos 136,053-136,068 de la sec. con núm. de ident.: 1. En algunas modalidades, la región está dentro del complemento de nucleótidos 136,650-136,667 de la sec. con núm. de ident.: 1. En algunas modalidades, la región está dentro del complemento de nucleótidos 136,693-136,723 de la sec. con núm. de ident.: 1. En

algunas modalidades, la región está dentro del complemento de nucleótidos 136,896-136,926 de la sec. con núm. de ident.: 1. En algunas modalidades, la región está dentro del complemento de nucleótidos 137,067-137,089 de la sec. con núm. de ident.: 1.

En otras modalidades, la región está dentro del complemento de nucleótidos 137,326-137,373 de la sec. con núm. de ident.: 1. En algunas modalidades, la región está dentro del complemento de nucleótidos 137,851-137,883 de la sec. con núm. de ident.: 1. En algunas modalidades, la región está dentro del complemento de nucleótidos 138,058-138,119 de la sec. con núm. de ident.: 1. En algunas modalidades, la región está dentro del complemento de nucleótidos 138,377-138,394 de la sec. con núm. de ident.: 1. En algunas modalidades, la región está dentro del complemento de nucleótidos 138,401-138,420 de la sec. con núm. de ident.: 1.

En algunas modalidades, la región está dentro del complemento de nucleótidos 138,884-138,924 de la sec. con núm. de ident.: 1. En algunas modalidades, la región está dentro del complemento de nucleótidos 138,401-138,924 de la sec. con núm. de ident.: 1. En algunas modalidades, la región está dentro del complemento de nucleótidos 138,377-138,924 de la sec. con núm. de ident.: 1. En algunas modalidades, la región está dentro del complemento de nucleótidos 138,058-138,924 de la sec. con núm. de ident.: 1. En algunas modalidades, la región está dentro del complemento de nucleótidos 137,851-138,924 de la sec. con núm. de ident.: 1. En algunas modalidades, la región está dentro del complemento de nucleótidos 137,326-138,924 de la sec. con núm. de ident.: 1. En algunas modalidades, la región está dentro del complemento de nucleótidos 137,067-138,924 de la sec. con núm. de ident.: 1. En algunas modalidades, la región está dentro del complemento de nucleótidos 136,896-138,924 de la sec. con núm. de ident.: 1. En algunas modalidades, la región está dentro del complemento de nucleótidos 136,693-138,924 de la sec. con núm. de ident.: 1. En algunas modalidades, la región está dentro del complemento de nucleótidos 136,650-138,924 de la sec. con núm. de ident.: 1. En algunas modalidades, la región está dentro del complemento de nucleótidos 136,049-138,924 de la sec. con núm. de ident.: 1. En algunas modalidades, la región está dentro del complemento de nucleótidos 135,775-138,924 de la sec. con núm. de ident.: 1. En algunas modalidades, la región está dentro del complemento de nucleótidos 135,739-138,924 de la sec. con núm. de ident.: 1. En algunas modalidades, la

región está dentro del complemento de nucleótidos 134,947-138,924 de la sec. con núm. de ident.: 1.

En algunas modalidades el oligómero (o una porción de nucleótidos contiguos a este) se selecciona de, o comprende, una de las secuencias que se selecciona del grupo que consiste en la sec. con núms. de ident.: 4 a 803, 901 a 953, 956 a 958, y 960 o una región de al menos 10 nucleótidos contiguos de estos, en donde el oligómero (o porción de nucleótidos contiguos a este) puede comprender, opcionalmente, uno, dos, tres, o cuatro errores de apareamiento en comparación con el correspondiente transcrito de *MAPT*.

en una modalidad, el oligómero puede comprender una secuencia que se selecciona del grupo que consiste en ctttatttccaaattcactt [138888-138907] (sec. con núm. de ident.: 676); actttatttccaaattcact [138889-138908] (sec. con núm. de ident.: 715); tttatttccaaattcacttt [138887-138906] (sec. con núm. de ident.: 644); ttatttccaaattcactttt [138886-138905] (sec. con núm. de ident.: 799); atttccaaattcacttttac [138884-138903] (sec. con núm. de ident.: 466); atttccaaattcactttta [138885-138903] (sec. con núm. de ident.: 559); actttatttccaaattcactt [138888-138908] (sec. con núm. de ident.: 680); atttccaaattcactt [138888-138903] (sec. con núm. de ident.: 686); tatttccaaattcactttta [13885-138904] (sec. con núm. de ident.: 526); aataactttatttcca [138897-138912] (sec. con núm. de ident.: 773); agtaataactttatt [138901-138915] (sec. con núm. de ident.: 782); tttccaaattcactt [138888-138902] (sec. con núm. de ident.: 684); agagtaataactttat [138902-138917] (sec. con núm. de ident.: 784); agtaataactttattt [138900-138915] (sec. con núm. de ident.: 780); agagtaataacttta [138903-138917] (sec. con núm. de ident.: 786); ttaatcagagtaataa [138908-138923] (sec. con núm. de ident.: 795); tttaatcagagtaat [138910-138924] (sec. con núm. de ident.: 798); aatcagagtaataac [138907-138921] (sec. con núm. de ident.: 794); tttaatcagagtaata [138909-139924] (sec. con núm. de ident.: 797); taatcagagtaataa [138908-138922] (sec. con núm. de ident.: 796); ctttatttccaaattcact [138889-138907] (sec. con núm. de ident.: 713); o ctttatttccaaattcac [138890-138907] (sec. con núm. de ident.: 739). En una modalidad particular, el oligómero comprende atttccaaattcacttttac [138884-138903] (sec. con núm. de ident.: 466). En una modalidad, el oligómero (o porción de nucleótidos contiguos a este) tiene, opcionalmente, una, dos, tres, o cuatro errores de apareamiento contra la secuencia seleccionada. En otra modalidad, el oligómero comprende, opcionalmente, uno o más análogos de nucleótidos. En otras modalidades, el oligómero tiene un diseño que se describe en otra parte de la presente descripción (p. ej., sección II.G.I, *por*

ejemplo, un diseño gapmer, *por ejemplo*, un diseño gapmer de flanco alterno) o una estructura química que se muestra en otra parte de la presente descripción (p. ej., Figuras 2, 16B, y 20B). Ejemplos no limitantes de los análogos de nucleótidos útiles para la invención se describen en otra parte de la presente descripción.

En otras modalidades, un oligómero de la invención comprende, consiste esencialmente en, o consiste en una secuencia de nucleótidos que tiene al menos aproximadamente 60 %, al menos aproximadamente 70 %, al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, al menos aproximadamente 99 %, o 100 % de identidad de secuencia con las sec. con núms. de ident.: 939, 940, 524, 941, 942, 943, 944, 945, 946, 947, 948, 949, 950, 956, 957, 958, 951, 952, o 953. En algunas modalidades, el oligómero que tiene una identidad de secuencia con la sec. con núms. de ident.: 939, 940, 524, 941, 942, 943, 944, 945, 946, 947, 948, 949, 950, 956, 957, 958, 951, 952, o 953 tiene el diseño de ASO-257283, ASO-257284, ASO-002263, ASO-002627, ASO-002677, ASO-002670, ASO-002663, ASO-002635, ASO-002643, ASO-002671, ASO-002664, ASO-002626, ASO-002634, ASO-002678, ASO-002650, ASO-002657, ASO-002642, ASO-002649, o ASO-002656, respectivamente.

En ciertas modalidades, un oligómero de la invención comprende una secuencia de nucleótidos que tiene al menos aproximadamente 60 %, al menos aproximadamente 70 %, al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, al menos aproximadamente 99 %, o 100 % de identidad de secuencia con una región dentro del complemento de nucleótidos 72,802-73,072 de la sec. con núm. de ident.: 1, en donde, opcionalmente, el oligómero tiene un diseño que se describe en la presente descripción (p. ej., Sección II.G. *por ejemplo*, un diseño gapmer, *por ejemplo*, un diseño gapmer de flanco alterno) o una estructura química que se muestra en otra parte de la presente descripción (p. ej., Figuras 2, 16B, y 20B). En ciertas modalidades, un oligómero de la invención comprende una secuencia de nucleótidos que tiene al menos aproximadamente 60 %, al menos aproximadamente 70 %, al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, al menos aproximadamente 99 %, o 100 % de identidad

de secuencia con una región dentro del complemento de nucleótidos 72,812-73,062 de la sec. con núm. de ident.: 1, en donde, opcionalmente, el oligómero tiene un diseño que se describe en la presente descripción (p. ej., Sección II.G. *por ejemplo*, un diseño gapmer, *por ejemplo*, un diseño gapmer de flanco alterno) o una estructura química que se muestra en otra parte de la presente descripción (p. ej., Figuras 2, 16B, y 20B). En ciertas modalidades, un oligómero de la invención comprende una secuencia de nucleótidos que tiene al menos aproximadamente 60 %, al menos aproximadamente 70 %, al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, al menos aproximadamente 99 %, o 100 % de identidad de secuencia con una región dentro del complemento de nucleótidos 72,822-73,052 de la sec. con núm. de ident.: 1, en donde, opcionalmente, el oligómero tiene un diseño que se describe en la presente descripción (p. ej., Sección II.G. *por ejemplo*, un diseño gapmer, *por ejemplo*, un diseño gapmer de flanco alterno) o una estructura química que se muestra en otra parte de la presente descripción (p. ej., Figuras 2, 16B, y 20B). En ciertas modalidades, un oligómero de la invención comprende una secuencia de nucleótidos que tiene al menos aproximadamente 60 %, al menos aproximadamente 70 %, al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, al menos aproximadamente 99 %, o 100 % de identidad de secuencia con una región dentro del complemento nucleótidos 72,832-73,042 de la sec. con núm. de ident.: 1, en donde, opcionalmente, el oligómero tiene un diseño que se describe en la presente descripción (p. ej., Sección II.G. *por ejemplo*, un diseño gapmer, *por ejemplo*, un diseño gapmer de flanco alterno) o una estructura química que se muestra en otra parte de la presente descripción (p. ej., Figuras 2, 16B, y 20B). En ciertas modalidades, un oligómero de la invención comprende una secuencia de nucleótidos que tiene al menos aproximadamente 60 %, al menos aproximadamente 70 %, al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, al menos aproximadamente 99 %, o 100 % de identidad de secuencia con una región dentro del complemento de nucleótidos 72,842-73,032 de la sec. con núm. de ident.: 1, en donde, opcionalmente, el oligómero tiene un diseño que se describe en la presente descripción (p. ej., Sección II.G. *por ejemplo*, un diseño gapmer, *por ejemplo*, un diseño gapmer

de flanco alterno) o una estructura química que se muestra en otra parte de la presente descripción (p. ej., Figuras 2, 16B, y 20B). En ciertas modalidades, un oligómero de la invención comprende una secuencia de nucleótidos que tiene al menos aproximadamente 60 %, al menos aproximadamente 70 %, al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, al menos aproximadamente 99 %, o 100 % de identidad de secuencia con una región dentro del complemento de nucleótidos 72,852-73,022 de la sec. con núm. de ident.: 1, en donde, opcionalmente, el oligómero tiene un diseño que se describe en la presente descripción (p. ej., Sección II.G. *por ejemplo*, un diseño gapmer, *por ejemplo*, un diseño gapmer de flanco alterno) o una estructura química que se muestra en otra parte de la presente descripción (p. ej., Figuras 2, 16B, y 20B). En ciertas modalidades, un oligómero de la invención comprende una secuencia de nucleótidos que tiene al menos aproximadamente 60 %, al menos aproximadamente 70 %, al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, al menos aproximadamente 99 %, o 100 % de identidad de secuencia con una región dentro del complemento de nucleótidos 72,862-73,012 de la sec. con núm. de ident.: 1, en donde, opcionalmente, el oligómero tiene un diseño que se describe en la presente descripción (p. ej., Sección II.G. *por ejemplo*, un diseño gapmer, *por ejemplo*, un diseño gapmer de flanco alterno) o una estructura química que se muestra en otra parte de la presente descripción (p. ej., Figuras 2, 16B, y 20B).

En ciertas modalidades, un oligómero de la invención comprende una secuencia de nucleótidos que tiene al menos aproximadamente 60 %, al menos aproximadamente 70 %, al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, al menos aproximadamente 99 %, o 100 % de identidad de secuencia con una región dentro del complemento de nucleótidos 72,872-73,002 de la sec. con núm. de ident.: 1, en donde, opcionalmente, el oligómero tiene un diseño que se describe en la presente descripción (p. ej., Sección II.G. *por ejemplo*, un diseño gapmer, *por ejemplo*, un diseño gapmer de flanco alterno) o una estructura química que se muestra en otra parte de la presente descripción (p. ej., Figuras 2, 16B, y 20B). En ciertas modalidades, un oligómero de la invención comprende una secuencia de nucleótidos que tiene al menos aproximadamente 60 %, al menos aproximadamente

70 %, al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, al menos aproximadamente 99 %, o 100 % de identidad de secuencia con una región dentro del complemento de nucleótidos 72,882-72,992 de la sec. con núm. de ident.: 1, en donde, opcionalmente, el oligómero tiene un diseño que se describe en la presente descripción (p. ej., Sección II.G. *por ejemplo*, un diseño gapmer, *por ejemplo*, un diseño gapmer de flanco alterno) o una estructura química que se muestra en otra parte de la presente descripción (p. ej., Figuras 2, 16B, y 20B). En ciertas modalidades, un oligómero de la invención comprende una secuencia de nucleótidos que tiene al menos aproximadamente 60 %, al menos aproximadamente 70 %, al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, al menos aproximadamente 99 %, o 100 % de identidad de secuencia con una región dentro del complemento de nucleótidos 72,892-72,982 de la sec. con núm. de ident.: 1, en donde, opcionalmente, el oligómero tiene un diseño que se describe en la presente descripción (p. ej., Sección II.G. *por ejemplo*, un diseño gapmer, *por ejemplo*, un diseño gapmer de flanco alterno) o una estructura química que se muestra en otra parte de la presente descripción (p. ej., Figuras 2, 16B, y 20B). En ciertas modalidades, un oligómero de la invención comprende una secuencia de nucleótidos que tiene al menos aproximadamente 60 %, al menos aproximadamente 70 %, al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, al menos aproximadamente 99 %, o 100 % de identidad de secuencia con una región dentro del complemento de nucleótidos 72,902-72,972 de la sec. con núm. de ident.: 1, en donde, opcionalmente, el oligómero tiene un diseño que se describe en la presente descripción (p. ej., Sección II.G. *por ejemplo*, un diseño gapmer, *por ejemplo*, un diseño gapmer de flanco alterno) o una estructura química que se muestra en otra parte de la presente descripción (p. ej., Figuras 2, 16B, y 20B). En ciertas modalidades, un oligómero de la invención comprende una secuencia de nucleótidos que tiene al menos aproximadamente 60 %, al menos aproximadamente 70 %, al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, al menos aproximadamente 99 %, o 100 % de identidad de secuencia con una región dentro del complemento de nucleótidos 72,802-73,072 de la sec. con

núm. de ident.: 1, en donde, opcionalmente, el oligómero tiene un diseño que se describe en la presente descripción (p. ej., Sección II.G. *por ejemplo*, un diseño gapmer, *por ejemplo*, un diseño gapmer de flanco alterno) o una estructura química que se muestra en otra parte de la presente descripción (p. ej., Figuras 2, 16B, y 20B). En ciertas modalidades, un oligómero de la invención comprende una secuencia de nucleótidos que tiene al menos aproximadamente 60 %, al menos aproximadamente 70 %, al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, al menos aproximadamente 99 %, o 100 % de identidad de secuencia con una región dentro del complemento de nucleótidos 72,812-73,072 de la sec. con núm. de ident.: 1, en donde, opcionalmente, el oligómero tiene un diseño que se describe en la presente descripción (p. ej., Sección II.G. *por ejemplo*, un diseño gapmer, *por ejemplo*, un diseño gapmer de flanco alterno) o una estructura química que se muestra en otra parte de la presente descripción (p. ej., Figuras 2, 16B, y 20B). En ciertas modalidades, un oligómero de la invención comprende una secuencia de nucleótidos que tiene al menos aproximadamente 60 %, al menos aproximadamente 70 %, al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, al menos aproximadamente 99 %, o 100 % de identidad de secuencia con una región dentro del complemento de nucleótidos 72,822-73,072 de la sec. con núm. de ident.: 1, en donde, opcionalmente, el oligómero tiene un diseño que se describe en la presente descripción (p. ej., Sección II.G. *por ejemplo*, un diseño gapmer, *por ejemplo*, un diseño gapmer de flanco alterno) o una estructura química que se muestra en otra parte de la presente descripción (p. ej., Figuras 2, 16B, y 20B). En ciertas modalidades, un oligómero de la invención comprende una secuencia de nucleótidos que tiene al menos aproximadamente 60 %, al menos aproximadamente 70 %, al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, al menos aproximadamente 99 %, o 100 % de identidad de secuencia con una región dentro del complemento de nucleótidos 72,832-73,072 de la sec. con núm. de ident.: 1, en donde, opcionalmente, el oligómero tiene un diseño que se describe en la presente descripción (p. ej., Sección II.G. *por ejemplo*, un diseño gapmer, *por ejemplo*, un diseño gapmer de flanco alterno) o una estructura química que se muestra en otra parte de la presente descripción (p. ej., Figuras 2, 16B, y 20B). En ciertas modalidades, un oligómero de la invención

comprende una secuencia de nucleótidos que tiene al menos aproximadamente 60 %, al menos aproximadamente 70 %, al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, al menos aproximadamente 99 %, o 100 % de identidad de secuencia con una región dentro del complemento de nucleótidos 72,842-73,072 de la sec. con núm. de ident.: 1, en donde, opcionalmente, el oligómero tiene un diseño que se describe en la presente descripción (p. ej., Sección II.G. *por ejemplo*, un diseño gapmer, *por ejemplo*, un diseño gapmer de flanco alterno) o una estructura química que se muestra en otra parte de la presente descripción (p. ej., Figuras 2, 16B, y 20B).

En ciertas modalidades, un oligómero de la invención comprende una secuencia de nucleótidos que tiene al menos aproximadamente 60 %, al menos aproximadamente 70 %, al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, al menos aproximadamente 99 %, o 100 % de identidad de secuencia con una región dentro del complemento de nucleótidos 72,852-73,072 de la sec. con núm. de ident.: 1, en donde, opcionalmente, el oligómero tiene un diseño que se describe en la presente descripción (p. ej., Sección II.G. *por ejemplo*, un diseño gapmer, *por ejemplo*, un diseño gapmer de flanco alterno) o una estructura química que se muestra en otra parte de la presente descripción (p. ej., Figuras 2, 16B, y 20B). En ciertas modalidades, un oligómero de la invención comprende una secuencia de nucleótidos que tiene al menos aproximadamente 60 %, al menos aproximadamente 70 %, al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, al menos aproximadamente 99 %, o 100 % de identidad de secuencia con una región dentro del complemento de nucleótidos 72,862-73,072 de la sec. con núm. de ident.: 1, en donde, opcionalmente, el oligómero tiene un diseño que se describe en la presente descripción (p. ej., Sección II.G. *por ejemplo*, un diseño gapmer, *por ejemplo*, un diseño gapmer de flanco alterno) o una estructura química que se muestra en otra parte de la presente descripción (p. ej., Figuras 2, 16B, y 20B). En ciertas modalidades, un oligómero de la invención comprende una secuencia de nucleótidos que tiene al menos aproximadamente 60 %, al menos aproximadamente 70 %, al menos aproximadamente 80 %,

al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, al menos aproximadamente 99 %, o 100 % de identidad de secuencia con una región dentro del complemento de nucleótidos 72,872-73,072 de la sec. con núm. de ident.: 1, en donde, opcionalmente, el oligómero tiene un diseño que se describe en la presente descripción (p. ej., Sección II.G. *por ejemplo*, un diseño gapmer, *por ejemplo*, un diseño gapmer de flanco alterno) o una estructura química que se muestra en otra parte de la presente descripción (p. ej., Figuras 2, 16B, y 20B). En ciertas modalidades, un oligómero de la invención comprende una secuencia de nucleótidos que tiene al menos aproximadamente 60 %, al menos aproximadamente 70 %, al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, al menos aproximadamente 99 %, o 100 % de identidad de secuencia con una región dentro del complemento de nucleótidos 72,882-73,072 de la sec. con núm. de ident.: 1, en donde, opcionalmente, el oligómero tiene un diseño que se describe en la presente descripción (p. ej., Sección II.G. *por ejemplo*, un diseño gapmer, *por ejemplo*, un diseño gapmer de flanco alterno) o una estructura química que se muestra en otra parte de la presente descripción (p. ej., Figuras 2, 16B, y 20B). En ciertas modalidades, un oligómero de la invención comprende una secuencia de nucleótidos que tiene al menos aproximadamente 60 %, al menos aproximadamente 70 %, al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, al menos aproximadamente 99 % o 100 % de identidad de secuencia con respecto a una región dentro del complemento de los nucleótidos 72,892-73,072 de la sec. con núm. de ident.: 1, en donde, opcionalmente, el oligómero tiene un diseño descrito en la presente descripción (*p. ej.*, Sección II.G. *p. ej.*, un diseño de gapmer, *p. ej.*, un diseño de gapmer de flanco alternante) o una estructura química mostrada en otra parte de la presente descripción (*p. ej.*, Figuras 2, 16B y 20B). En ciertas modalidades, un oligómero de la invención comprende una secuencia de nucleótidos que tiene al menos aproximadamente 60 %, al menos aproximadamente 70 %, al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, al menos

aproximadamente 99 % o 100 % de identidad de secuencia con respecto a una región dentro del complemento de los nucleótidos 72,902-73,072 de la sec. con núm. de ident.: 1, en donde, opcionalmente, el oligómero tiene un diseño descrito en la presente descripción (*p. ej.*, Sección II.G. *p. ej.*, un diseño de gapmer, *p. ej.*, un diseño de gapmer de flanco alternante) o una estructura química mostrada en otra parte de la presente descripción (*p. ej.*, Figuras 2, 16B y 20B). En ciertas modalidades, un oligómero de la invención comprende una secuencia de nucleótidos que tiene al menos aproximadamente 60 %, al menos aproximadamente 70 %, al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, al menos aproximadamente 99 % o 100 % de identidad de secuencia con respecto a una región dentro del complemento de los nucleótidos 72,802-73,062 de la sec. con núm. de ident.: 1, en donde, opcionalmente, el oligómero tiene un diseño descrito en la presente descripción (*p. ej.*, Sección II.G. *p. ej.*, un diseño de gapmer, *p. ej.*, un diseño de gapmer de flanco alternante) o una estructura química mostrada en otra parte de la presente descripción (*p. ej*., Figuras 2, 16B y 20B). En ciertas modalidades, un oligómero de la invención comprende una secuencia de nucleótidos que tiene al menos aproximadamente 60 %, al menos aproximadamente 70 %, al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, al menos aproximadamente 99 % o 100 % de identidad de secuencia con respecto a una región dentro del complemento de los nucleótidos 72,802-73,052 de la sec. con núm. de ident.: 1, en donde, opcionalmente, el oligómero tiene un diseño descrito en la presente descripción (*p. ej*., Sección II.G. *p. ej.*, un diseño de gapmer, *p. ej.*, un diseño de gapmer de flanco alternante) o una estructura química mostrada en otra parte de la presente descripción (*p. ej*., Figuras 2, 16B y 20B). En ciertas modalidades, un oligómero de la invención comprende una secuencia de nucleótidos que tiene al menos aproximadamente 60 %, al menos aproximadamente 70 %, al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, al menos aproximadamente 99 % o 100 % de identidad de secuencia con respecto a una región dentro del complemento de los nucleótidos 72,802-73,042 de la sec. con núm. de ident.: 1, en donde,

opcionalmente, el oligómero tiene un diseño descrito en la presente descripción (*p. ej.*, Sección II.G. *p. ej.*, un diseño de gapmer, *p. ej.*, un diseño de gapmer de flanco alternante) o una estructura química mostrada en otra parte de la presente descripción (*p. ej.*, Figuras 2, 16B y 20B). En ciertas modalidades, un oligómero de la invención comprende una secuencia de nucleótidos que tiene al menos aproximadamente 60 %, al menos aproximadamente 70 %, al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, al menos aproximadamente 99 % o 100 % de identidad de secuencia con respecto a una región dentro del complemento de los nucleótidos 72,802-73,032 de la sec. con núm. de ident.: 1, en donde, opcionalmente, el oligómero tiene un diseño descrito en la presente descripción (*p. ej.*, Sección II.G. *p. ej.*, un diseño de gapmer, *p. ej.*, un diseño de gapmer de flanco alternante) o una estructura química mostrada en otra parte de la presente descripción (*p. ej.*, Figuras 2, 16B y 20B). En ciertas modalidades, un oligómero de la invención comprende una secuencia de nucleótidos que tiene al menos aproximadamente 60 %, al menos aproximadamente 70 %, al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, al menos aproximadamente 99 % o 100 % de identidad de secuencia con respecto a una región dentro del complemento de los nucleótidos 72,802-73,022 de la sec. con núm. de ident.: 1, en donde, opcionalmente, el oligómero tiene un diseño descrito en la presente descripción (*p. ej.*, Sección II.G. *p. ej.*, un diseño de gapmer, *p. ej.*, un diseño de gapmer de flanco alternante) o una estructura química mostrada en otra parte de la presente descripción (*p. ej.*, Figuras 2, 16B y 20B). En ciertas modalidades, un oligómero de la invención comprende una secuencia de nucleótidos que tiene al menos aproximadamente 60 %, al menos aproximadamente 70 %, al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, al menos aproximadamente 99 % o 100 % de identidad de secuencia con respecto a una región dentro del complemento de los nucleótidos 72,802-73,012 de la sec. con núm. de ident.: 1, en donde, opcionalmente, el oligómero tiene un diseño descrito en la presente descripción (*p. ej.*, Sección II.G. *p. ej.*, un diseño de gapmer, *p. ej.*, un diseño de gapmer de flanco alternante) o

una estructura química mostrada en otra parte de la presente descripción (*p. ej.*, Figuras 2, 16B y 20B). En ciertas modalidades, un oligómero de la invención comprende una secuencia de nucleótidos que tiene al menos aproximadamente 60 %, al menos aproximadamente 70 %, al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, al menos aproximadamente 99 % o 100 % de identidad de secuencia con respecto a una región dentro del complemento de los nucleótidos 72,802-73,002 de la sec. con núm. de ident.: 1, en donde, opcionalmente, el oligómero tiene un diseño descrito en la presente descripción (*p. ej.*, Sección II.G. *p. ej.*, un diseño de gapmer, *p. ej.*, un diseño de gapmer de flanco alternante) o una estructura química mostrada en otra parte de la presente descripción (*p. ej.*, Figuras 2, 16B y 20B). En ciertas modalidades, un oligómero de la invención comprende una secuencia de nucleótidos que tiene al menos aproximadamente 60 %, al menos aproximadamente 70 %, al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, al menos aproximadamente 99 % o 100 % de identidad de secuencia con respecto a una región dentro del complemento de los nucleótidos 72,802-72,992 de la sec. con núm. de ident.: 1, en donde, opcionalmente, el oligómero tiene un diseño descrito en la presente descripción (*p. ej*., Sección II.G. *p. ej.*, un diseño de gapmer, *p. ej.*, un diseño de gapmer de flanco alternante) o una estructura química mostrada en otra parte de la presente descripción (*p. ej*., Figuras 2, 16B y 20B). En ciertas modalidades, un oligómero de la invención comprende una secuencia de nucleótidos que tiene al menos aproximadamente 60 %, al menos aproximadamente 70 %, al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, al menos aproximadamente 99 % o 100 % de identidad de secuencia con respecto a una región dentro del complemento de los nucleótidos 72,802-73,982 de la sec. con núm. de ident.: 1, en donde, opcionalmente, el oligómero tiene un diseño descrito en la presente descripción (*p. ej*., Sección II.G. *p. ej.*, un diseño de gapmer, *p. ej.*, un diseño de gapmer de flanco alternante) o una estructura química mostrada en otra parte de la presente descripción (*p. ej.*, Figuras 2, 16B y 20B). En ciertas modalidades, un oligómero de la invención comprende una secuencia

de nucleótidos que tiene al menos aproximadamente 60 %, al menos aproximadamente 70 %, al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, al menos aproximadamente 99 % o 100 % de identidad de secuencia con respecto a una región dentro del complemento de los nucleótidos 72,802-73,972 de la sec. con núm. de ident.: 1, en donde, opcionalmente, el oligómero tiene un diseño descrito en la presente descripción (*p. ej.*, Sección II.G. *p. ej.*, un diseño de gapmer, *p. ej.*, un diseño de gapmer de flanco alternante) o una estructura química mostrada en otra parte de la presente descripción (*p. ej.*, Figuras 2, 16B y 20B).

En algunas modalidades, un oligómero de la invención tiene al menos aproximadamente 60 %, al menos aproximadamente 70 %, al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, al menos aproximadamente 99 % o 100 % de identidad de secuencia con respecto a una región dentro del complemento de una secuencia de ácido nucleico seleccionada de los nucleótidos 72,862-73,012; 72,872-73,012; 72,882-73,012; 72,892-73,012; 72,902-73,012; 72,862-73,002; 72,872-73,002; 72,882-73,002; 72,892-73,002; 72,902-73,002; 72,862-72,992; 72,872-72,992; 72,882-72,992; 72,892-72,992; 72,902-72,992; 72,862-72,982; 72,872-72,982; 72,882-72,982; 72,892-72,982; 72,902-72,982; 72,862-72,972; 72,872-72,972; 72,882-72,972; 72,892-72,972; y 72,902-72,972 de la sec. con núm. de ident.: 1, en donde, opcionalmente, el oligómero tiene un diseño descrito en otra parte de la presente descripción (*p. ej.*, Sección II.G. *p. ej.*, un diseño de gapmer, *p. ej.*, un diseño de gapmer de flanco alternante) o una estructura química mostrada en otra parte de la presente descripción (*p. ej.*, Figuras 2, 16B y 20B). En algunas modalidades, la región está dentro del complemento de los nucleótidos 72,862-73,012 de la sec. con núm. de ident.: 1. En algunas modalidades, la región está dentro del complemento de los nucleótidos 72,872-73,012 de la sec. con núm. de ident.: 1. En algunas modalidades, la región está dentro del complemento de los nucleótidos 72,882-73,012 de la sec. con núm. de ident.: 1. En algunas modalidades, la región está dentro del complemento de los nucleótidos 72,892-73,012 de la sec. con núm. de ident.: 1. En algunas modalidades, la región está dentro del complemento de los nucleótidos 72,902-73,012 de la sec. con núm. de ident.: 1. En algunas modalidades, la región está dentro del complemento de los nucleótidos 72,862-73,002 de la sec. con núm. de

ident.: 1. En algunas modalidades, la región está dentro del complemento de los nucleótidos 72,872-73,002 de la sec. con núm. de ident.: 1. En algunas modalidades, la región está dentro del complemento de los nucleótidos 72,882-73,002 de la sec. con núm. de ident.: 1. En algunas modalidades, la región está dentro del complemento de los nucleótidos 72,892-73,002 de la sec. con núm. de ident.: 1.

En otras modalidades, la región está dentro del complemento de los nucleótidos 72,902-73,002 de la sec. con núm. de ident.: 1. En algunas modalidades, la región está dentro del complemento de los nucleótidos 72,862-72,992 de la sec. con núm. de ident.: 1. En algunas modalidades, la región está dentro del complemento de los nucleótidos 72,872-72,992 de la sec. con núm. de ident.: 1. En algunas modalidades, la región está dentro del complemento de los nucleótidos 72,882-72,992 de la sec. con núm. de ident.: 1.

En algunas modalidades, la región está dentro del complemento de los nucleótidos 72,892-72,992 de la sec. con núm. de ident.: 1. En algunas modalidades, la región está dentro del complemento de los nucleótidos 72,902-72,992 de la sec. con núm. de ident.: 1. En algunas modalidades, la región está dentro del complemento de los nucleótidos 72,862-72,982 de la sec. con núm. de ident.: 1. En algunas modalidades, la región está dentro del complemento de los nucleótidos 72,872-72,982 de la sec. con núm. de ident.: 1. En algunas modalidades, la región está dentro del complemento de los nucleótidos 72,882-72,982 de la sec. con núm. de ident.: 1. En algunas modalidades, la región está dentro del complemento de los nucleótidos 72,892-72,982 de la sec. con núm. de ident.: 1. En algunas modalidades, la región está dentro del complemento de los nucleótidos 72,902-72,982 de la sec. con núm. de ident.: 1. En algunas modalidades, la región está dentro del complemento de los nucleótidos 72,862-72,972 de la sec. con núm. de ident.: 1. En algunas modalidades, la región está dentro del complemento de los nucleótidos 72,872-72,972 de la sec. con núm. de ident.: 1. En algunas modalidades, la región está dentro del complemento de los nucleótidos 72,882-72,972 de la sec. con núm. de ident.: 1. En algunas modalidades, la región está dentro del complemento de los nucleótidos 72,892-72,972 de la sec. con núm. de ident.: 1. En algunas modalidades, la región está dentro del complemento de los nucleótidos 72,902-72,972 de la sec. con núm. de ident.: 1.

En una modalidad, el oligómero puede comprender una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las secs. con núm. de ident.: 804 a 900. En una modalidad, el oligómero (o porción de nucleótido contiguo de este) tiene, opcionalmente, uno, dos o tres

apareamientos incorrectos contra la secuencia seleccionada. En otra modalidad, el oligómero comprende, opcionalmente, uno o más análogos de nucleótidos. En otras modalidades, el oligómero tiene un diseño descrito en otra parte de la presente descripción (*p. ej.*, Sección II.G.I, *p. ej.*, un diseño de gapmer, *p. ej.*, un diseño de gapmer de flanco alternante) o una estructura química descrita en otra parte de la presente descripción. Los ejemplos no limitantes de los análogos de nucleótidos útiles para la invención se describen en otra parte de la presente descripción.

Cuando las secuencias de oligómeros se indican solamente con letras minúsculas (*p. ej.*, ctttatttccaaattcactt (sec. con núm. de ident.: 676), los ácidos nucleicos incluidos en el oligómero pueden ser ácidos nucleicos de origen natural o análogos de nucleótidos. Si una secuencia de oligómeros se describe como una combinación de letras minúsculas y letras mayúsculas (*p. ej.*, CTTtatttccaaattcaCTT), las letras mayúsculas en la secuencia son análogos de nucleótidos (p. ej., LNA) mientras que las letras minúsculas son ácidos nucleicos de origen natural (*p. ej.*, ADN). Por lo tanto, por ejemplo, cuando una secuencia “CTTtatttccaaattcaCTT” se proporciona en la presente descripción, se proporciona, además, “ctttatttccaaattcactt (o sec. con núm. de ident.: 676), en donde los tres ácidos nucleicos en el extremo 3' son análogos de nucleótidos (*p. ej.*, LNA) y los tres ácidos nucleicos en el extremo 5' son ácidos nucleicos de origen natural (*p. ej.*, ADN)” o “ctttatttccaaattcactt (o sec. con núm. de ident.: 676) con un diseño de LLLDDDDDDDDDDDDDLLL, en donde L es un análogo de nucleótidos y D es una unidad de ADN “.

En ciertas modalidades, el oligómero de la invención comprende una secuencia de nucleótidos seleccionada de la sec. con núm. de ident.: 4 a 953, 956 a 958, y 960. Ver las Figuras 2, 3, 6, 7, 16A, 16B, 20A y 20B. En ciertas modalidades, el oligómero de la invención comprende una secuencia de nucleótidos seleccionada de las secuencias indicadas en las Figuras 2, 3, 6, 7, 16A, 16B, 20A y 20B. No obstante, el diseño de los oligómeros no se limita al diseño mostrado en las Figuras 2, 3, 6, 7, 16A, 16B, 20A y 20B. Los oligómeros de la invención pueden tener cualquier diseño de oligómero, *p. ej.*, gapmer, mixmer, blockmer o totalmente modificado, como se describe en otra parte de la presente descripción. Por lo tanto, en algunas modalidades, el oligómero de la invención comprende una secuencia de nucleótidos seleccionada de la sec. con núm. de ident.: 4 a 953, 956 a 958, y 960, en donde se modifica al menos un nucleótido. En otras modalidades, el oligómero de la invención comprende una secuencia de nucleótidos seleccionada de las sec. con

núm. de ident.: 4 a 953, 956 a 958, y 960, en donde uno a cinco nucleótidos en el extremo 5' y uno a cinco nucleótidos en el extremo 3' son análogos de nucleótidos (*p. ej.*, LNA) y los otros nucleótidos en el centro son ácidos nucleicos de origen natural. Aún en otras modalidades, el oligómero comprende una secuencia de nucleótidos seleccionada de la sec. con núm. de ident.: 4 a 953, 956 a 958, y 960, en donde el diseño de nucleótidos para el oligómero es como se describe en las Figuras 2, 3, 6 y 7 (la letra mayúscula indica un análogo de nucleótido, *p. ej.*, LNA, y la letra minúscula indica un ácido nucleico de origen natural (*p. ej.*, ADN). Aún en otras modalidades, el oligómero de la invención comprende una secuencia de nucleótidos seleccionada de las sec. con núm. de ident.: 4 a 953, 956 a 958, y 960, en donde la cadena principal comprende al menos un enlace fosforotioato. En una modalidad particular, el oligómero comprende una secuencia de nucleótidos seleccionada de las secuencias en la Figura 7, *p. ej.*, las secs. con núm. de ident.: 677, 679, 715, 681 644, 647, 593, 716, 474, 683, 587, 685, 646, 680, 201, 473, 645, 532, 538, 535, 650, 533, 590, 7, 153, 686, 471, 223, 688, 53, 154, 202, 595, 655, 482, 227, 485, 589, 370, 548, 250, 251, 258, 256, 51, 69, 71, 255, 84, 262, 365, 285, 392, 417, 76, 74, 390, 28, 46, 43, 49, 52, 67, 56, 60, 698, 773, 782, 684, 784, 780, 786, 795, 798, 794, 797, 796, 705, 592, 472, 720, 745, 691, 687, 690, 740, 724, 695, 689, 741, 714, 726, 799, 484, 801, 536, 800, 543, 545, 537, 476, 528, 477, 479, 487, 467, 602, 594, 604, 603, 529, 530, 598, 527, 539, 481, 480, 469, 540, 600, 486, 601, 531, 588, 586, 542, 596, 544, 468, 653, 591, 534, 470, 547, 478, 546, 648, 541, 466, 599, 483, 597 y 475, en donde el oligómero está diseñado como se describe en la Figura 7, y en donde las letras mayúsculas son análogos de nucleótidos, *p. ej.*, LNA, y las letras minúsculas son ADN. Los ejemplos no limitantes de los oligómeros se muestran en las Figuras 2, 3, 6, 7, 16A y 16B. En algunas modalidades, los oligómeros de la invención se unen a la secuencia de ácido nucleico objetivo (*p. ej.*, transcrito de *MAPT*) e inhiben o reducen la expresión del transcrito de *MAPT* en al menos 10 % o 20 % en comparación con el nivel de expresión normal (*es decir*, control) en la célula, *p. ej.*, al menos 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % o 95 % en comparación con el nivel de expresión normal (tal como el nivel de expresión en ausencia de oligómero(s) o conjugado(s)) en la célula.

En ciertas modalidades, los oligómeros de la invención se unen al transcrito de *MAPT* e inhiben o reducen la expresión del ARNm de *MAPT* en al menos aproximadamente 10 % o aproximadamente 20 % en comparación con el nivel de expresión normal (*es decir*, control) en la célula, *p. ej.*, al menos aproximadamente 30 %, aproximadamente 40 %,

aproximadamente 50 %, aproximadamente 60 %, aproximadamente 70 %, aproximadamente 80 %, aproximadamente 90 % o aproximadamente 95 % en comparación con el nivel de expresión normal (tal como el nivel de expresión en ausencia de oligómero(s) o conjugado(s)) en la célula. En ciertas modalidades, el oligómero reduce la expresión de la proteína Tau en una célula después de la administración del oligómero en al menos 60 %, al menos 70 %, al menos 80 % o al menos 90 % en comparación con una célula no expuesta al oligómero (*es decir*, control). En algunas modalidades, el oligómero reduce la expresión de la proteína Tau en una célula después de la administración del oligómero en al menos aproximadamente 60 %, al menos aproximadamente 70 %, al menos aproximadamente 80 % o al menos aproximadamente 90 % en comparación con una célula no expuesta al oligómero (*es decir*, control).

En ciertas modalidades, el oligómero de la invención tiene al menos una propiedad seleccionada de: (1) reduce la expresión del ARNm de Tau en una célula, en comparación con una célula de control que no se ha expuesto al oligómero; (2) no reduce significativamente las oscilaciones de calcio en una célula; (3) no reduce significativamente la intensidad de tubulina en una célula; (4) reduce la expresión de la proteína Tau en una célula; y (5) cualquier combinación de estas en comparación con una célula de control que no se ha expuesto al oligómero.

En algunas modalidades, el oligómero de la invención no reduce significativamente las oscilaciones de calcio en una célula, *p. ej.*, células neuronales. Si el oligómero no reduce significativamente las oscilaciones de calcio en una célula, esta propiedad del oligómero corresponde con una neurotoxicidad reducida del oligómero. En algunas modalidades, las oscilaciones de calcio son mayores o iguales que 95 %, mayores o iguales que 90 %, mayores o iguales que 85 %, mayores o iguales que 80 %, mayores o iguales que 75 %, o mayores o iguales que 70 % de oscilaciones en una célula no expuesta al oligómero.

Las oscilaciones de calcio son importantes para las funciones adecuadas de las células neuronales. Se ha demostrado que las redes de neuronas corticales sufren oscilaciones de calcio espontáneas, lo que da como resultado la liberación del neurotransmisor glutamato. Además, las oscilaciones de calcio pueden regular las interacciones de las neuronas con la glía asociada, además de otras neuronas asociadas en la red, para liberar otros neurotransmisores además del glutamato. Las oscilaciones de calcio reguladas son necesarias para la homeostasis de redes neuronales para la función normal del cerebro. (*Ver*, Shashank *et al.*, *Brain Research*, 1006(1): 8–17

(2004); Rose *et al*., *Nature Neurosci.*, 4:773 – 774 (2001); Zonta *et al*., *J Physiol Paris.*, 96(3-4):193-8 (2002); Pasti *et al.*, *J. Neurosci.*, 21(2): 477-484 (2001)). Además, el glutamato activa dos canales iónicos distintos, receptores de ácido α-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol|propiónico (AMPA) y receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA).

En algunas modalidades, las oscilaciones de calcio medidas en los presentes métodos son oscilaciones de calcio dependientes de AMPA. En algunas modalidades, las oscilaciones de calcio son oscilaciones de calcio dependientes de NMDA. En algunas modalidades, las oscilaciones de calcio son oscilaciones de calcio dependientes de ácido gamma-aminobutírico (GABA). En algunas modalidades, las oscilaciones de calcio pueden ser una combinación de dos o más de las oscilaciones de calcio dependientes de AMPA, dependientes de NMDA o dependientes de GABA.

En ciertas modalidades, las oscilaciones de calcio medidas en los presentes métodos son oscilaciones de calcio dependientes de AMPA. Para medir las oscilaciones de calcio dependientes de AMPA, las oscilaciones de calcio pueden medirse en presencia de iones Mg^{2+} (*p. ej.*, $MgCl_2$). En ciertas modalidades, el método comprende, además, añadir iones Mg^{2+} (*p. ej.*, $MgCl_2$) en una cantidad que permite la detección de oscilaciones de calcio dependientes de AMPA. En algunas modalidades, la concentración de iones eficaz que permite la detección de oscilaciones de calcio dependientes de AMPA es al menos aproximadamente 0.5 mM. En otras modalidades, la concentración de iones eficaz para inducir las oscilaciones de calcio dependientes de AMPA es al menos aproximadamente 0.6 mM, al menos aproximadamente 0.7 mM, al menos aproximadamente 0.8 mM, al menos aproximadamente 0.9 mM, al menos aproximadamente 1 mM, al menos aproximadamente 1.5 mM, al menos aproximadamente 2.0 mM, al menos aproximadamente 2.5 mM, al menos aproximadamente 3.0 mM, al menos aproximadamente 4 mM, al menos aproximadamente 5 mM, al menos aproximadamente 6 mM, al menos aproximadamente 7 mM, al menos aproximadamente 8 mM, al menos aproximadamente 9 mM o al menos aproximadamente 10 mM. En una modalidad particular, la concentración de iones Mg^{2+} (*p. ej.*, $MgCl_2$) útil para los métodos es 1 mM. En ciertas modalidades, la concentración de iones Mg^{2+} (*p. ej.*, $MgCl_2$) útil para los presentes métodos es de aproximadamente 1 mM a aproximadamente 10 mM, de aproximadamente 1 mM a aproximadamente 15 mM, de aproximadamente 1 mM a aproximadamente 20 mM o de aproximadamente 1 mM a aproximadamente 25 mM. Los iones Mg^{2+} pueden añadirse mediante la adición de sales de

magnesio, tales como carbonato de magnesio, cloruro de magnesio, citrato de magnesio, hidróxido de magnesio, óxido de magnesio, sulfato de magnesio y heptahidrato de sulfato de magnesio.

En algunas modalidades, las oscilaciones de calcio se miden en el presente método mediante el uso de sondas fluorescentes que detectan las fluctuaciones de los niveles de calcio intracelular. Por ejemplo, la detección de flujo de calcio intracelular puede conseguirse mediante la tinción de las células con colorantes fluorescentes que se unen a los iones de calcio (conocidos como indicadores fluorescentes de calcio) con un cambio detectable resultante en la fluorescencia (*p. ej.*, colorantes Fluo-4 AM y Fura Red AM disponibles de Molecular Probes. Eugene, OR, Estados Unidos de América).

En otras modalidades, los oligómeros de la invención no reducen significativamente la intensidad de tubulina en una célula. En algunas modalidades, la intensidad de tubulina es mayor o igual que 95 %, mayor o igual que 90 %, mayor o igual que 85 %, mayor o igual que 80 %, mayor o igual que 75 %, o mayor o igual que 70 % de intensidad de tubulina en una célula no expuesta al oligómero (o expuesta a solución salina).

En algunas modalidades, tal propiedad se observa cuando se usa una concentración de 0.04 nM a 400 µM del oligómero de la invención. En la misma modalidad o en una modalidad diferente, la inhibición o reducción de la expresión del ARNm de *MAPT* y/o de la proteína Tau en la célula da como resultado menos de 100 %, tal como menos de 98 %, menos de 95 %, menos de 90 %, menos de 80 %, tal como menos de 70 %, de niveles de ARNm o proteína en comparación con las células no expuestas al oligómero. La modulación del nivel de expresión puede determinarse al medir los niveles de proteína Tau, *p. ej.*, mediante métodos, tales como SDS-PAGE, seguido de la transferencia Western mediante el uso de anticuerpos adecuados generados contra la proteína objetivo. Alternativamente, la modulación de los niveles de expresión puede determinarse al medir los niveles de ARNm de *MAPT*, *p. ej.*, mediante transferencia Northern o RT-PCR cuantitativa. Cuando se mide la inhibición a través de los niveles de ARNm, el nivel de regulación negativa cuando se usa una dosificación adecuada, tal como una concentración de aproximadamente 0.04 nM a aproximadamente 400 µM, es, en algunas modalidades, típicamente, a un nivel de aproximadamente 10-20 % de los niveles normales en la célula en ausencia del oligómero.

En ciertas modalidades, el oligómero de la invención tiene una tolerabilidad *in vivo* menor o igual que una puntuación total de 4, en donde la puntuación total es la suma de una puntuación unitaria de cinco categorías, que son: 1) hiperactividad; 2) disminución de actividad y excitación; 3) disfunción motora y/o ataxia; 4) postura y respiración anormal; y 5) temblor y/o convulsiones, y en donde la puntuación unitaria para cada categoría se mide en una escala de 0-4. En ciertas modalidades, la tolerabilidad *in vivo* es menor o igual que la puntuación total de 3, la puntuación total de 2, la puntuación total de 1 o la puntuación total de 0. En algunas modalidades, la evaluación de la tolerabilidad *in vivo* se determina como se describe en el Ejemplo 5 más adelante.

En algunas modalidades, el oligómero puede tolerar 1, 2, 3 o 4 (o más) apareamientos incorrectos, cuando se hibrida con la secuencia objetivo y aún se une lo suficiente al objetivo para mostrar el efecto deseado, *es decir*, la regulación negativa del ARNm y/o proteína objetivo. Los apareamientos incorrectos pueden, por ejemplo, compensarse mediante una mayor longitud de la secuencia de nucleótidos de oligómero y/o un mayor número de análogos de nucleótidos, los cuales se describen en otra parte de la presente descripción.

En algunas modalidades, el oligómero de la invención comprende no más de 3 apareamientos incorrectos cuando se hibrida con la secuencia objetivo. En otras modalidades, la secuencia de nucleótidos contiguos comprende no más de 2 apareamientos incorrectos cuando se hibrida con la secuencia objetivo. En otras modalidades, la secuencia de nucleótidos contiguos comprende no más de 1 apareamiento incorrecto cuando se hibrida con la secuencia objetivo. En algunas modalidades, la secuencia objetivo es una región dentro de los nucleótidos 134,947-138,940 de la sec. con núm. de ident.: 1. En algunas modalidades, la secuencia de nucleótidos contiguos comprende no más de un único apareamiento incorrecto cuando se hibrida con la secuencia objetivo, una región dentro de los nucleótidos 134,947-138,940 de la sec. con núm. de ident.: 1. En algunas modalidades, la secuencia objetivo es una región dentro de los nucleótidos 135,050-138,940 de la sec. con núm. de ident.: 1. En algunas modalidades, la secuencia de nucleótidos contiguos comprende no más de un único apareamiento incorrecto cuando se hibrida con la secuencia objetivo, una región dentro de los nucleótidos 135,050-138,940 de la sec. con núm. de ident.: 1. En algunas modalidades, la secuencia objetivo es una región dentro de los nucleótidos 72,802-73,072 de la sec. con núm. de ident.: 1. En algunas modalidades, la secuencia de nucleótidos contiguos comprende no más de un único apareamiento incorrecto cuando se

hibrida con la secuencia objetivo, una región dentro de los nucleótidos 72,802-73,072 de la sec. con núm. de ident.: 1.

En algunas modalidades, la región dentro del complemento o la región puede consistir en 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28 o 29 nucleótidos contiguos, tal como de 12-22, tal como de 14-21 nucleótidos. Convenientemente, en algunas modalidades, la región es de la misma longitud que la secuencia de nucleótidos contiguos del oligómero de la invención.

En algunas modalidades, el oligómero de conformidad con la invención comprende una secuencia de nucleótidos, o una región dentro de la secuencia, de conformidad con cualquiera de las sec. con núm. de ident.: 4 a 953, 956 a 958, y 960.

En otras modalidades, el oligómero de conformidad con la invención comprende una secuencia de nucleótidos, o una región dentro de la secuencia, de conformidad con cualquiera de las sec. con núm. de ident.: 804 a 900. En otras modalidades, el oligómero de conformidad con la invención comprende una secuencia de nucleótidos, o una región dentro de la secuencia, de conformidad con cualquiera de las sec. con núm. de ident.: 936 a 953, 956 a 958, y 960.

Sin embargo, se reconoce que, en algunas modalidades, la secuencia de nucleótidos del oligómero puede comprender nucleótidos 5’ o 3’ adicionales, tales como, independientemente, 1, 2, 3, 4 o 5 nucleótidos 5’ y/o 3’ adicionales, que son no complementarios a la secuencia objetivo. En este sentido, el oligómero de la invención puede, en algunas modalidades, comprender una secuencia de nucleótidos contiguos que se flanquea en 5’ y/o 3’ por nucleótidos adicionales. En algunas modalidades, los nucleótidos 5’ y/o 3’ adicionales son nucleótidos de origen natural, tales como ADN o ARN.

En algunas modalidades, el oligómero de conformidad con la invención comprende una secuencia de nucleótidos de conformidad con la sec. con núm. de ident.: 677 (*p. ej.*, ASO-000757), o una región de esta. En algunas modalidades, el oligómero de conformidad con la invención comprende una secuencia de nucleótidos de conformidad con la sec. con núm. de ident.: 679 (*p. ej.*, ASO-001928), o una región de esta. En algunas modalidades, el oligómero de conformidad con la invención comprende una secuencia de nucleótidos de conformidad con la sec. con núm. de ident.: 715 (*p. ej.*, ASO-001962), o una región de esta. En algunas modalidades, el oligómero de conformidad con la invención

comprende una secuencia de nucleótidos de conformidad con la sec. con núm. de ident.: 681 (*p. ej.*, ASO-001921), o una región de esta. En algunas modalidades, el oligómero de conformidad con la invención comprende una secuencia de nucleótidos de conformidad con la sec. con núm. de ident.: 644 (*p. ej.*, ASO-000756), o una región de esta. En algunas modalidades, el oligómero de conformidad con la invención comprende una secuencia de nucleótidos de conformidad con la sec. con núm. de ident.: 647 (*p. ej.*, ASO-001948), o una región de esta. En algunas modalidades, el oligómero de conformidad con la invención comprende una secuencia de nucleótidos de conformidad con la sec. con núm. de ident.: 593 (*p. ej.*, ASO-001941), o una región de esta. En algunas modalidades, el oligómero de conformidad con la invención comprende una secuencia de nucleótidos de conformidad con la sec. con núm. de ident.: 716 (*p. ej.*, ASO-001956), o una región de esta. En algunas modalidades, el oligómero de conformidad con la invención comprende una secuencia de nucleótidos de conformidad con la sec. con núm. de ident.: 474 (*p. ej.*, ASO-001919), o una región de esta. En algunas modalidades, el oligómero de conformidad con la invención comprende una secuencia de nucleótidos de conformidad con la sec. con núm. de ident.: 683 (*p. ej.*, ASO-001942), o una región de esta. En algunas modalidades, el oligómero de conformidad con la invención comprende una secuencia de nucleótidos de conformidad con la sec. con núm. de ident.: 587 (*p. ej.*, ASO-000755), o una región de esta. En algunas modalidades, el oligómero de conformidad con la invención comprende una secuencia de nucleótidos de conformidad con la sec. con núm. de ident.: 685 (*p. ej.*, ASO-001935), o una región de esta. En algunas modalidades, el oligómero de conformidad con la invención comprende una secuencia de nucleótidos de conformidad con la sec. con núm. de ident.: 472 (*p. ej.*, ASO-001940), o una región de esta. En algunas modalidades, el oligómero de conformidad con la invención comprende una secuencia de nucleótidos de conformidad con la sec. con núm. de ident.: 646 (*p. ej.*, ASO-001955), o una región de esta. En algunas modalidades, el oligómero de conformidad con la invención comprende una secuencia de nucleótidos de conformidad con la sec. con núm. de ident.: 680 (*p. ej.*, ASO-001968), o una región de esta. En algunas modalidades, el oligómero de conformidad con la invención comprende una secuencia de nucleótidos de conformidad con la sec. con núm. de ident.: 201 (*p. ej.*, ASO-000662), o una región de esta. En algunas modalidades, el oligómero de conformidad con la invención comprende una secuencia de nucleótidos de conformidad con la

sec. con núm. de ident.: 473 (*p. ej.*, ASO-001933), o una región de esta. En algunas modalidades, el oligómero de conformidad con la invención comprende una secuencia de nucleótidos de conformidad con la sec. con núm. de ident.: 645 (*p. ej.*, ASO-001967), o una región de esta. En algunas modalidades, el oligómero de conformidad con la invención comprende una secuencia de nucleótidos de conformidad con la sec. con núm. de ident.: 532 (*p. ej.*, ASO-001954), o una región de esta. En algunas modalidades, el oligómero de conformidad con la invención comprende una secuencia de nucleótidos de conformidad con la sec. con núm. de ident.: 538 (*p. ej.*, ASO-001960), o una región de esta. En algunas modalidades, el oligómero de conformidad con la invención comprende una secuencia de nucleótidos de conformidad con la sec. con núm. de ident.: 535 (*p. ej.*, ASO-001966), o una región de esta. En algunas modalidades, el oligómero de conformidad con la invención comprende una secuencia de nucleótidos de conformidad con la sec. con núm. de ident.: 650 (*p. ej.*, ASO-001961), o una región de esta. En algunas modalidades, el oligómero de conformidad con la invención comprende una secuencia de nucleótidos de conformidad con la sec. con núm. de ident.: 533 (*p. ej.*, ASO-001947), o una región de esta. En algunas modalidades, el oligómero de conformidad con la invención comprende una secuencia de nucleótidos de conformidad con la sec. con núm. de ident.: 590 (*p. ej.*, ASO-001920), o una región de esta. En algunas modalidades, el oligómero de conformidad con la invención comprende una secuencia de nucleótidos de conformidad con la sec. con núm. de ident.: 7 (*p. ej.*, ASO-000829), o una región de esta. En algunas modalidades, el oligómero de conformidad con la invención comprende una secuencia de nucleótidos de conformidad con la sec. con núm. de ident.: 740 (*p. ej.*, ASO-002007), o una región de esta. En algunas modalidades, el oligómero de conformidad con la invención comprende una secuencia de nucleótidos de conformidad con la sec. con núm. de ident.: 714 (*p. ej.*, ASO-002012), o una región de esta. En algunas modalidades, el oligómero de conformidad con la invención comprende una secuencia de nucleótidos de conformidad con la sec. con núm. de ident.: 487 (*p. ej.*, ASO-002038), o una región de esta.

En algunas modalidades, el oligómero de conformidad con la invención comprende una secuencia de nucleótidos de conformidad con la sec. con núm. de ident.: 153 (*p. ej.*, ASO-000540), o una región de esta. En algunas modalidades, el oligómero de conformidad con la invención comprende una secuencia de nucleótidos de conformidad con la sec. con núm. de ident.:

686 (*p. ej.*, ASO-000013), o una región de esta. En algunas modalidades, el oligómero de conformidad con la invención comprende una secuencia de nucleótidos de conformidad con la sec. con núm. de ident.: 471 (*p. ej.*, ASO-000753), o una región de esta. En algunas modalidades, el oligómero de conformidad con la invención comprende una secuencia de nucleótidos de conformidad con la sec. con núm. de ident.: 223 (*p. ej.*, ASO-000642), o una región de esta. En algunas modalidades, el oligómero de conformidad con la invención comprende una secuencia de nucleótidos de conformidad con la sec. con núm. de ident.: 688 (*p. ej.*, ASO-000762), o una región de esta. En algunas modalidades, el oligómero de conformidad con la invención comprende una secuencia de nucleótidos de conformidad con la sec. con núm. de ident.: 53 (*p. ej.*, ASO-000389), o una región de esta. En algunas modalidades, el oligómero de conformidad con la invención comprende una secuencia de nucleótidos de conformidad con la sec. con núm. de ident.: 154 (*p. ej.*, ASO-000555), o una región de esta. En algunas modalidades, el oligómero de conformidad con la invención comprende una secuencia de nucleótidos de conformidad con la sec. con núm. de ident.: 202 (*p. ej.*, ASO-000566), o una región de esta. En algunas modalidades, el oligómero de conformidad con la invención comprende una secuencia de nucleótidos de conformidad con la sec. con núm. de ident.: 595 (*p. ej.*, ASO-001934), o una región de esta. En algunas modalidades, el oligómero de conformidad con la invención comprende una secuencia de nucleótidos de conformidad con la sec. con núm. de ident.: 655 (*p. ej.*, ASO-000761), o una región de esta. En algunas modalidades, el oligómero de conformidad con la invención comprende una secuencia de nucleótidos de conformidad con la sec. con núm. de ident.: 482 (*p. ej.*, ASO-001926), o una región de esta. En algunas modalidades, el oligómero de conformidad con la invención comprende una secuencia de nucleótidos de conformidad con la sec. con núm. de ident.: 485 (*p. ej.*, ASO-000758), o una región de esta. En algunas modalidades, el oligómero de conformidad con la invención comprende una secuencia de nucleótidos de conformidad con la sec. con núm. de ident.: 589 (*p. ej.*, ASO-000760), o una región de esta. En algunas modalidades, el oligómero de conformidad con la invención comprende una secuencia de nucleótidos de conformidad con la sec. con núm. de ident.: 370 (*p. ej.*, ASO-000635), o una región de esta. En algunas modalidades, el oligómero de conformidad con la invención comprende una secuencia de nucleótidos de conformidad con la sec. con núm. de ident.: 548 (*p. ej.*, ASO-000759), o una región de esta. En algunas modalidades, el oligómero de conformidad con la invención comprende una secuencia de nucleótidos de conformidad con la sec. con núm. de ident.: 250 (*p. ej.*, ASO-000388), o una región de esta. En

algunas modalidades, el oligómero de conformidad con la invención comprende una secuencia de nucleótidos de conformidad con la sec. con núm. de ident.: 251 (*p. ej.*, ASO-000390), o una región de esta. En algunas modalidades, el oligómero de conformidad con la invención comprende una secuencia de nucleótidos de conformidad con la sec. con núm. de ident.: 258 (*p. ej.*, ASO-000394), o una región de esta. En algunas modalidades, el oligómero de conformidad con la invención comprende una secuencia de nucleótidos de conformidad con la sec. con núm. de ident.: 256 (*p. ej.*, ASO-000396), o una región de esta. En algunas modalidades, el oligómero de conformidad con la invención comprende una secuencia de nucleótidos de conformidad con la sec. con núm. de ident.: 51 (*p. ej.*, ASO-000411), o una región de esta. En algunas modalidades, el oligómero de conformidad con la invención comprende una secuencia de nucleótidos de conformidad con la sec. con núm. de ident.: 69 (*p. ej.*, ASO-000435), o una región de esta. En algunas modalidades, el oligómero de conformidad con la invención comprende una secuencia de nucleótidos de conformidad con la sec. con núm. de ident.: 71 (*p. ej.*, ASO-000442), o una región de esta. En algunas modalidades, el oligómero de conformidad con la invención comprende una secuencia de nucleótidos de conformidad con la sec. con núm. de ident.: 255 (*p. ej.*, ASO-000447), o una región de esta. En algunas modalidades, el oligómero de conformidad con la invención comprende una secuencia de nucleótidos de conformidad con la sec. con núm. de ident.: 84 (*p. ej.*, ASO-000449), o una región de esta. En algunas modalidades, el oligómero de conformidad con la invención comprende una secuencia de nucleótidos de conformidad con la sec. con núm. de ident.: 262 (*p. ej.*, ASO-000451), o una región de esta. En algunas modalidades, el oligómero de conformidad con la invención comprende una secuencia de nucleótidos de conformidad con la sec. con núm. de ident.: 365 (*p. ej.*, ASO-000468), o una región de esta. En algunas modalidades, el oligómero de conformidad con la invención comprende una secuencia de nucleótidos de conformidad con la sec. con núm. de ident.: 285 (*p. ej.*, ASO-000478), o una región de esta. En algunas modalidades, el oligómero de conformidad con la invención comprende una secuencia de nucleótidos de conformidad con la sec. con núm. de ident.: 392 (*p. ej.*, ASO-000527), o una región de esta. En algunas modalidades, el oligómero de conformidad con la invención comprende una secuencia de nucleótidos de conformidad con la sec. con núm. de ident.: 417 (*p. ej.*, ASO-000543), o una región de esta. En algunas modalidades, el oligómero de conformidad con la invención comprende una secuencia de nucleótidos de conformidad con la sec. con núm. de ident.: 76 (*p. ej.*, ASO-000558), o una región de esta. En algunas modalidades, el oligómero de conformidad con la invención

comprende una secuencia de nucleótidos de conformidad con la sec. con núm. de ident.: 74 (*p. ej.*, ASO-000581), o una región de esta. En algunas modalidades, el oligómero de conformidad con la invención comprende una secuencia de nucleótidos de conformidad con la sec. con núm. de ident.: 390 (*p. ej.*, ASO-000614), o una región de esta. En algunas modalidades, el oligómero de conformidad con la invención comprende una secuencia de nucleótidos de conformidad con la sec. con núm. de ident.: 28 (*p. ej.*, ASO-000830), o una región de esta. En algunas modalidades, el oligómero de conformidad con la invención comprende una secuencia de nucleótidos de conformidad con la sec. con núm. de ident.: 46 (*p. ej.*, ASO-001778), o una región de esta. En algunas modalidades, el oligómero de conformidad con la invención comprende una secuencia de nucleótidos de conformidad con la sec. con núm. de ident.: 43 (*p. ej.*, ASO-001779), o una región de esta. En algunas modalidades, el oligómero de conformidad con la invención comprende una secuencia de nucleótidos de conformidad con la sec. con núm. de ident.: 49 (*p. ej.*, ASO-001780), o una región de esta. En algunas modalidades, el oligómero de conformidad con la invención comprende una secuencia de nucleótidos de conformidad con la sec. con núm. de ident.: 52 (*p. ej.*, ASO-001781), o una región de esta. En algunas modalidades, el oligómero de conformidad con la invención comprende una secuencia de nucleótidos de conformidad con la sec. con núm. de ident.: 67 (*p. ej.*, ASO-001782), o una región de esta. En algunas modalidades, el oligómero de conformidad con la invención comprende una secuencia de nucleótidos de conformidad con la sec. con núm. de ident.: 56 (*p. ej.*, ASO-001925), o una región de esta. En algunas modalidades, el oligómero de conformidad con la invención comprende una secuencia de nucleótidos de conformidad con la sec. con núm. de ident.: 60 (*p. ej.*, ASO-001953), o una región de esta. En algunas modalidades, el oligómero de conformidad con la invención comprende una secuencia de nucleótidos de conformidad con la sec. con núm. de ident.: 698 (*p. ej.*, ASO-214296), o una región de esta. En algunas modalidades, el oligómero de conformidad con la invención comprende una secuencia de nucleótidos de conformidad con la sec. con núm. de ident.: 773 (*p. ej.*, ASO-000118), o una región de esta. En algunas modalidades, el oligómero de conformidad con la invención comprende una secuencia de nucleótidos de conformidad con la sec. con núm. de ident.: 782 (*p. ej.*, ASO-000125), o una región de esta.

En algunas modalidades, el oligómero de conformidad con la invención comprende una secuencia de nucleótidos de conformidad con la sec. con núm. de ident.: 807 (*p. ej.*, ASO-000461), o una región de esta. En algunas modalidades, el oligómero de

conformidad con la invención comprende una secuencia de nucleótidos de conformidad con la sec. con núm. de ident.: 824 (*p. ej.*, ASO-001783), o una región de esta. En algunas modalidades, el oligómero de conformidad con la invención comprende una secuencia de nucleótidos de conformidad con la sec. con núm. de ident.: 825 (*p. ej.*, ASO-001784), o una región de esta. En algunas modalidades, el oligómero de conformidad con la invención comprende una secuencia de nucleótidos de conformidad con la sec. con núm. de ident.: 811 (*p. ej.*, ASO-000520), o una región de esta. En algunas modalidades, el oligómero de conformidad con la invención comprende una secuencia de nucleótidos de conformidad con la sec. con núm. de ident.: 818 (*p. ej.*, ASO-000774), o una región de esta. En algunas modalidades, el oligómero de conformidad con la invención comprende una secuencia de nucleótidos de conformidad con la sec. con núm. de ident.: 817 (*p. ej.*, ASO-000773), o una región de esta.

En algunas modalidades, el oligómero de la invención tiene una puntuación de secuencia mayor o igual que 0.2, en donde la puntuación de secuencia se calcula mediante la Fórmula I:

$$\frac{\text{núm. de nucleótidos C y análogos de estos} - \text{núm. de nucleótidos G y análogos de estos}}{\text{Longitud total de nucleótidos.}} \quad \text{(I)}$$

En otras modalidades, el oligómero de la invención tiene una puntuación de secuencia mayor o igual que 0.2, en donde la puntuación de secuencia se calcula mediante la Fórmula IA:

$$\frac{\text{núm. de nucleótidos C y nucleótidos de 5-metilcitosina} - \text{núm. de nucleótidos G}}{\text{Longitud total de nucleótidos.}} \quad \text{(IA)}$$

En estas modalidades, una puntuación de secuencia mayor o igual que un valor de corte corresponde a una neurotoxicidad reducida del oligómero.

En ciertas modalidades, el oligómero de la invención tiene una puntuación de secuencia mayor o igual que aproximadamente 0.1, 0.2, 0.25, 0.3, 0.35, 0.4, 0.45, 0.5, 0.55, 0.6, 0.65, 0.7, 0.75, 0.8, 0.85, 0.9, 0.95 o 1.0. En una modalidad, el oligómero de la invención

comprende una secuencia de nucleótidos contiguos que se hibrida con una región no codificante de un transcrito de *MAPT*, en donde la puntuación de secuencia del oligómero es mayor o igual que aproximadamente 0.1, 0.2, 0.25, 0.3, 0.35, 0.4, 0.45, 0.5, 0.55, 0.6, 0.65, 0.7, 0.75, 0.8, 0.85, 0.9, 0.95 o 1.0. En otra modalidad, el oligómero de la invención comprende una secuencia de nucleótidos contiguos que se hibrida con una UTR 3' de un transcrito de *MAPT*, en donde la puntuación de secuencia del oligómero es mayor o igual que aproximadamente 0.1, 0.2, 0.25, 0.3, 0.35, 0.4, 0.45, 0.5, 0.55, 0.6, 0.65, 0.7, 0.75, 0.8, 0.85, 0.9, 0.95 o 1.0. En otra modalidad, el oligómero de la invención comprende una secuencia de nucleótidos contiguos que se hibrida con una UTR 5' de un transcrito de *MAPT*, en donde la puntuación de secuencia del oligómero es mayor o igual que aproximadamente 0.1, 0.2, 0.25, 0.3, 0.35, 0.4, 0.45, 0.5, 0.55, 0.6, 0.65, 0.7, 0.75, 0.8, 0.85, 0.9, 0.95 o 1.0. En otra modalidad, el oligómero de la invención comprende una secuencia de nucleótidos contiguos que se hibrida con exón 2 de un transcrito de *MAPT*, en donde la puntuación de secuencia del oligómero es mayor o igual que aproximadamente 0.1, 0.2, 0.25, 0.3, 0.35, 0.4, 0.45, 0.5, 0.55, 0.6, 0.65, 0.7, 0.75, 0.8, 0.85, 0.9, 0.95 o 1.0. En todas estas modalidades, cuando la puntuación de secuencia es mayor o igual que el valor de corte, se considera que el oligómero tiene una neurotoxicidad reducida.

II.C. Longitud del oligómero

Los oligómeros pueden comprender una secuencia de nucleótidos contiguos de un total de 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49 o 50 nucleótidos contiguos de longitud.

En algunas modalidades, los oligómeros comprenden una secuencia de nucleótidos contiguos de un total de aproximadamente 10–22, tales como 10-21 o 12–18, tales como 13–17 o 12–16, tales como 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 o 21 nucleótidos contiguos de longitud.

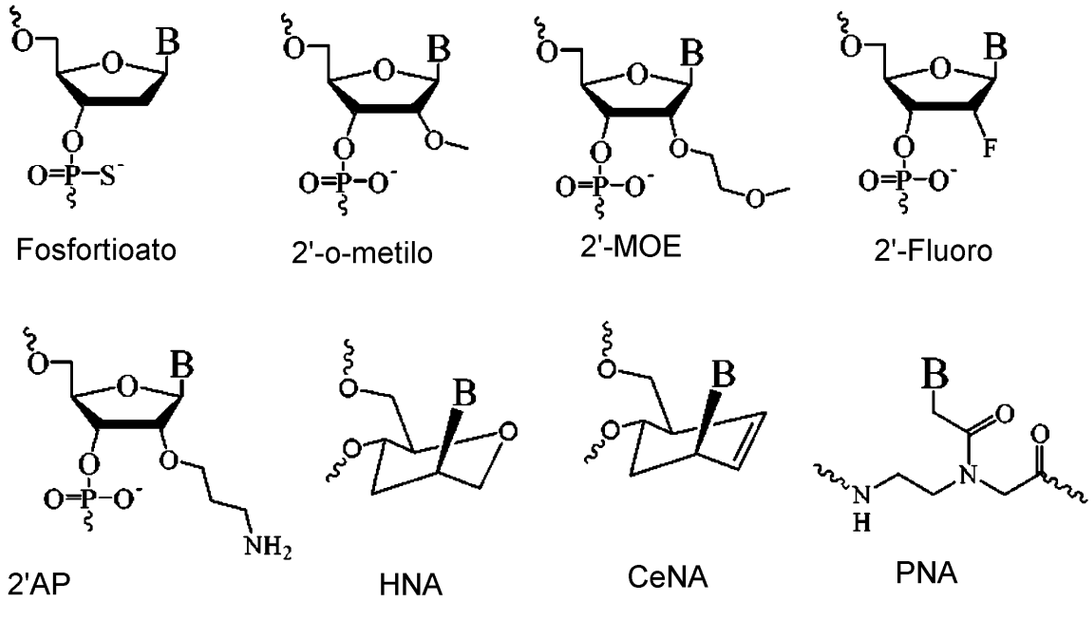
En algunas modalidades, los oligómeros comprenden una secuencia de nucleótidos contiguos de un total de 10, 11, 12, 13 o 14 nucleótidos contiguos de longitud.

En algunas modalidades, el oligómero de conformidad con la invención consiste en no más de 22 nucleótidos, tal como no más de 21 o 20 nucleótidos, tal como no más de 18 nucleótidos, tal como 15, 16 o 17 nucleótidos. En algunas modalidades, el oligómero de la

invención comprende menos de 22 nucleótidos. Debe entenderse que cuando se da un intervalo para un oligómero, o longitud de secuencia de nucleótidos contiguos, el intervalo incluye las longitudes inferior y superior proporcionadas en el intervalo, por ejemplo, de (o entre) 10–50, incluye 10 y 50.

II.D. Nucleósidos y análogos de nucleósidos

En un aspecto de la invención, los oligómeros comprenden uno o más análogos de nucleótidos de origen no natural. Los “análogos de nucleótidos”, como se usan en la presente descripción, son variantes de nucleótidos naturales, tales como nucleótidos de ADN o ARN, en virtud de las modificaciones en las entidades de azúcar y/o base. Los análogos podrían ser, en principio, meramente “silenciosos” o “equivalentes” a los nucleótidos naturales en el contexto del oligonucleótido, *es decir*, no tienen ningún efecto funcional en la forma en que el oligonucleótido trabaja para inhibir la expresión del gen objetivo. Sin embargo, tales análogos “equivalentes” pueden ser útiles si, por ejemplo, son más fáciles o más económicos de fabricar, o son más estables para las condiciones de almacenamiento o fabricación, o representan una etiqueta o marca. Sin embargo, en algunas modalidades, los análogos tendrán un efecto funcional en la forma en la que el oligómero trabaja para inhibir la expresión; por ejemplo, al producir una mayor afinidad de unión al objetivo y/o una mayor resistencia a las nucleasas intracelulares y/o una mayor facilidad de transporte dentro de la célula. Los ejemplos específicos de análogos de nucleósidos se describen en, *p. ej.*, Freier & Altmann; *Nucl. Acid Res.*, 1997, 25, 4429-4443 y Uhlmann; *Curr*. *Opinion in Drug Development*, 2000, 3(2), 293-213, y en el Esquema 1:



En una modalidad, el oligómero incluye al menos uno, al menos dos, al menos tres, al menos cuatro, al menos cinco, al menos seis, al menos siete, al menos ocho, al menos nueve o al menos diez análogos de nucleótidos. En otra modalidad, el oligómero incluye cuatro, seis, ocho o diez análogos de nucleótidos.

Los ejemplos de los análogos de nucleótidos incluyen, pero no se limitan a, ácido nucleico bloqueado (LNA, por sus siglas en inglés); 2'-O-alquil-ARN; 2'-amino-ADN; 2'-fluoro-ADN; ácido nucleico arabino (ANA); 2'-fluoro-ANA, ácido nucleico de hexitol (HNA, por sus siglas en inglés), ácido nucleico intercalante (INA, por sus siglas en inglés), nucleósido de etilo restringido (cEt), ácido 2'-O-metil nucleico (2'-OMe), ácido 2'-O-metoxietil nucleico (2'-MOE) o cualquier combinación de estos.

Los "ácidos nucleicos de hexitol" o "HNA" se componen de unidades de 2,3-didesoxi-D-arabino-hexitol fosforiladas con una nucleobase situada en la posición 2-[S].

"cEt" o "etilo restringido" significa un nucleósido bicíclico que tiene una entidad de azúcar que comprende un puente que conecta el carbono 4' y el carbono 2', en donde el puente tiene la Fórmula: 4'-CH(CH3)-0-2'.

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

Como se usa en la presente descripción, "2'-F" se refiere a la modificación de la posición 2' del anillo de azúcar de furanosilo para comprender un grupo fluoro.

Como se usa en la presente descripción, “2’-OMe” o “2’-OCH3” o “2’-O-metilo” se refiere, cada uno, a la modificación en la posición 2’ del anillo de azúcar de furanosilo para comprender un grupo -OCH3.

Por lo tanto, el oligómero puede comprender una secuencia simple de nucleótidos de origen natural, por ejemplo, 2’-desoxinucleótidos (denominados en la presente descripción, generalmente, como “ADN”), pero además, posiblemente, ribonucleótidos (denominados en la presente descripción, generalmente, como “ARN”), o una combinación de tales nucleótidos de origen natural y uno o más nucleótidos de origen no natural, *es decir*, análogos de nucleótidos. Tales análogos de nucleótidos pueden mejorar, adecuadamente, la afinidad del oligómero para la secuencia objetivo.

Los ejemplos de análogos de nucleótidos adecuados se proporcionan en la patente núm. WO2007/031091, que se incorpora en su totalidad como referencia, o se mencionan en esta.

La incorporación de análogos de nucleótidos mejoradores de afinidad en el oligómero, tales como LNA o azúcares sustituidos en 2’, puede permitir que se reduzca el tamaño del oligómero de unión específica y puede reducir, además, el límite superior al tamaño del oligómero antes de que se produzca la unión no especifica o aberrante.

En algunas modalidades, el oligómero comprende al menos un LNA. Detalles adicionales del compuesto de LNA se describen en otra parte de la presente descripción. En algunas modalidades, el oligómero comprende al menos 2 LNA. En algunas modalidades, el oligómero comprende de 3-10 LNA, *p. ej.*, 6 o 7 LNA, *p. ej.*, al menos 3 o al menos 4, o al menos 5, o al menos 6, o al menos 7 u 8 LNA. En algunas modalidades, todos los análogos de nucleótidos pueden ser LNA.

En una modalidad específica, el oligómero de la invención incluye un azúcar bicíclico. Los ejemplos no limitantes de azúcar bicíclico incluyen cEt, 2’-O-metoxietilo restringido en 2’,4’ (cMOE), LNA, α-LNA, β-LNA, ácidos nucleicos con puente de 2’-O,4’-C-etileno (ENA), amino-LNA, oxi-LNA o tio-LNA.

El término “tio-LNA” comprende un nucleótido bloqueado en el que Y en la Fórmula general III más adelante se selecciona de S o -CH_2-S-. Tio-LNA puede estar en la configuración beta-D y alfa-L.

El término “amino-LNA” comprende un nucleótido bloqueado en el que Y en la Fórmula general III más adelante se selecciona de -N(H)-, N(R)-, CH_2-N(H)- y -CH_2-N(R)-, en

donde R se selecciona de hidrógeno y alquilo C_{1-4}. Amino-LNA puede estar en la configuración beta-D y alfa-L.

El término “oxi-LNA” comprende un nucleótido bloqueado en el que Y en la Fórmula general III más adelante representa –O-. Oxi-LNA puede estar en la configuración beta-D y alfa-L.

El término “ENA” comprende un nucleótido bloqueado en el que Y en la Fórmula general III más adelante es $-CH_2-O-$ (en donde el átomo de oxígeno de $–CH_2-O-$ se une a la posición 2’ en relación con la base B). R^e es hidrógeno o metilo.

En algunas modalidades ilustrativas, LNA se selecciona de beta-D-oxi-LNA, alfa-L-oxi-LNA, beta-D-amino-LNA y beta-D-tio-LNA, particularmente, beta-D-oxi-LNA.

Se reconocerá que cuando se hace referencia a un motivo secuencial de nucleótidos o secuencia de nucleótidos, que consiste en solamente nucleótidos, los oligómeros de la invención que se definen por esa secuencia pueden comprender un análogo de nucleótido correspondiente en lugar de uno o más de los nucleótidos presentes en la secuencia, tales como unidades de LNA u otros análogos de nucleótidos, que incluyen cEt, cMOE, α-LNA, β-LNA, ENA, amino-LNA, oxi-LNA, tio-LNA, que elevan la estabilidad dúplex/T_m del oligómero/dúplex objetivo (*es decir*, análogos de nucleótidos mejoradores de afinidad).

En algunas modalidades, cualquier apareamiento incorrecto entre la secuencia de nucleótidos del oligómero y la secuencia objetivo se encuentra en regiones fuera de los análogos de nucleótidos mejoradores de afinidad, tales como la región B como se hace referencia en la presente descripción y/o la región D como se hace referencia en la presente descripción y/o en el sitio de los nucleótidos no modificados, tales como nucleótidos de ADN en el oligonucleótido, y/o en regiones que son 5’ o 3’ a la secuencia de nucleótidos contiguos.

Los ejemplos de tal modificación del nucleótido incluyen la modificación de la entidad de azúcar para proporcionar un grupo sustituyente en 2’ o para producir una estructura puenteada (ácido nucleico bloqueado) que mejora la afinidad de unión y puede proporcionar, además, una mayor resistencia a la nucleasa.

En una modalidad, un análogo de nucleótido es oxi-LNA (tal como beta-D-oxi-LNA y alfa-L-oxi-LNA), y/o amino-LNA (tal como beta-D-amino-LNA y alfa-L-amino-LNA) y/o tio-LNA (tal como beta-D-tio-LNA y alfa-L-tio-LNA) y/o ENA (tal como beta-D-ENA y alfa-L-ENA). En una modalidad particular, un análogo de nucleótido es beta-D-oxi-LNA.

En algunas modalidades, los análogos de nucleótidos presentes dentro del oligómero de la invención (tal como en las regiones A y C mencionadas en la presente descripción) se seleccionan independientemente de, por ejemplo: unidades de 2’-O-alquil-ARN, unidades de 2’-amino-ADN, unidades de 2’-fluoro-ADN, unidades de LNA, unidades de ácido nucleico arabino (ANA), unidades de 2’-fluoro-ANA, unidades de HNA, unidades de INA (ácido nucleico intercalante - Christensen, 2002. Nucl. Acids. Res. 2002 30: 4918-4925, que se incorpora en la presente descripción como referencia) y unidades de 2’-MOE. En algunas modalidades, existe solamente uno de los tipos anteriores de análogos de nucleótidos presentes en el oligómero de la invención, o una secuencia de nucleótidos contiguos de estos.

En algunas modalidades, los análogos de nucleótidos son monómeros de 2'-O-metoxietil-ARN (2'-MOE), 2'-fluoro-ADN, análogos de nucleótidos LNA, unidades de cEt, cMOE, α-LNA, β-LNA, ENA, amino-LNA, oxi-LNA o tio-LNA, y como tal el oligonucleótido de la invención puede comprender análogos de nucleótidos que se seleccionan, independientemente, de estos tipos de análogos, o pueden comprender solamente un tipo de análogo seleccionado de aquellos mencionados anteriormente. En algunas modalidades, al menos uno de los análogos de nucleótidos es 2'-MOE-ARN, tal como 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 unidades de nucleótidos 2'-MOE-ARN. En algunas modalidades, al menos uno de los análogos de nucleótidos es 2'-fluoro ADN, tal como 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 unidades de nucleótidos 2'-fluoro-ADN.

En algunas modalidades, el oligómero de conformidad con la invención comprende al menos una unidad de ácido nucleico bloqueado (LNA, por sus siglas en inglés), tal como 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 unidades de LNA, tal como de 3–7 o 4-8 unidades de LNA, o 3, 4, 5, 6, 7 u 8 unidades de LNA. En algunas modalidades, todos los análogos de nucleótidos son LNA. En algunas modalidades, el oligómero puede comprender tanto beta-D-oxi-LNA como una o más de las siguientes unidades de LNA: tio-LNA, amino-LNA, oxi-LNA y/o ENA, ya sea en configuraciones beta-D o alfa-L o combinaciones de estas. En algunas modalidades, todas las unidades de citosina de LNA son 5'-metilcitosina. En algunas modalidades de la invención, el oligómero puede comprender tanto unidades de LNA como de ADN. En ciertas modalidades, el total combinado de unidades de LNA y ADN es 10-50, 10-30, tal como 10-25, *por ejemplo*, 10-22, tal como 10-21. En algunas modalidades de la invención, la secuencia de nucleótidos del oligómero, tal como la secuencia de nucleótidos contiguos, consiste en al menos un LNA y las

unidades de nucleótidos restantes son unidades de ADN. En algunas modalidades, el oligómero comprende solamente análogos de nucleótidos de LNA y nucleótidos de origen natural (tales como ARN o ADN, *por ejemplo*, nucleótidos de ADN), opcionalmente con enlaces internucleotídicos modificados, tales como fosforotioato.

El término “nucleobase” se refiere a la entidad base de un nucleótido y cubre tanto las variantes de origen natural como las de origen no natural. Por lo tanto, “nucleobase” cubre no solamente los heterociclos de purina y pirimidina conocidos, sino, además, los análogos heterocíclicos y los tautómeros de estos.

Los ejemplos de nucleobases incluyen, pero no se limitan a, adenina, guanina, citosina, timidina, uracilo, xantina, hipoxantina, 5-metilcitosina, isocitosina, pseudoisocitosina, 5-bromouracilo, 5-propiniluracilo, 6-aminopurina, 2-aminopurina, inosina, diaminopurina y 2-cloro-6-aminopurina.

En algunas modalidades, al menos una de las nucleobases presentes en el oligómero es una nucleobase modificada seleccionada del grupo que consiste en 5-metilcitosina, isocitosina, pseudoisocitosina, 5-bromouracilo, 5-propiniluracilo, 6-aminopurina, 2-aminopurina, inosina, diaminopurina y 2-cloro-6-aminopurina.

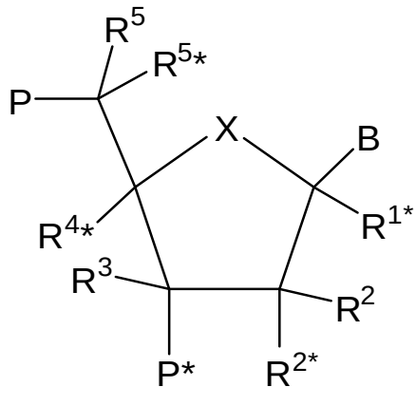
En ciertas modalidades, la presente invención incluye oligómeros que comprenden análogos de nucleótidos. En algunas modalidades, el análogo de nucleótidos comprende una nucleobase modificada, tal como 5-metilcitosina. En otras modalidades, el análogo de nucleótidos comprende una nucleobase modificada, tal como 5-metilcitosina, isocitosina, pseudoisocitosina, 5-bromouracilo, 5-propiniluracilo, 6-aminopurina, 2-aminopurina, inosina, diaminopurina y 2-cloro-6-aminopurina. En ciertas modalidades, los oligómeros tienen una estructura química como se describe en la Figura 2 o la Figura 16B.

II.E. LNA

El término “LNA” se refiere a un análogo de nucleósido bicíclico, conocido como “ácido nucleico bloqueado”. Este puede referirse a un monómero de LNA o, cuando se usa en el contexto de un “oligonucleótido de LNA”, LNA se refiere a un oligonucleótido que contiene uno o más análogos de nucleótidos bicíclicos. Los nucleótidos de LNA se caracterizan por la presencia de un grupo enlazador (tal como un puente) entre C2' y C4' del anillo de azúcar

ribosa, por ejemplo, tal como se muestra como el birradical R^{4*} - R^{2*} como se describe más adelante.

En ciertas modalidades, el LNA usado en los compuestos oligonucleotídicos de la invención tiene la estructura de la Fórmula general V:



(V)

en donde para todos los centros quirales, pueden encontrarse grupos asimétricos ya sea en la orientación R o S;

en donde X se selecciona de -O-, -S-, -N(RN*)-, -C(R6R6*)-, tal como, en algunas modalidades –O-;

B se selecciona de hidrógeno, alcoxi C1-4 opcionalmente sustituido, alquilo C1-4 opcionalmente sustituido, aciloxi C1-4 opcionalmente sustituido, nucleobases que incluyen análogos de origen natural y de nucleobases, intercaladores de ADN, grupos fotoquímicamente activos, grupos termoquímicamente activos, grupos quelantes, grupos informadores y ligandos; en algunas modalidades, B es una nucleobase o un análogo de nucleobase;

P designa un enlace internucleotídico a un monómero adyacente, o un grupo terminal 5'; tal enlace internucleotídico o grupo terminal 5' incluye, opcionalmente, el sustituyente R5 o igualmente aplicable el sustituyente R5*;

P* designa un enlace internucleotídico a un monómero adyacente, o un grupo terminal 3';

R4* y R2* designan en conjunto un grupo enlazador bivalente que consiste en 1 - 4 grupos/átomos seleccionados de -C(RaRb)-, -C(Ra)=C(Rb)-, -C(Ra)=N-, -O-, -Si(Ra)2-, -S-, -SO2-, -N(Ra)- y >C=Z, en donde Z se selecciona de -O-, -S- y -N(Ra)-, y Ra y Rb se seleccionan, cada uno, independientemente de hidrógeno, alquilo C1-12 opcionalmente sustituido, alquenilo C2-12 opcionalmente sustituido, alquinilo C2-12 opcionalmente sustituido, hidroxi, alcoxi C1-12 opcionalmente sustituido, alcoxialquilo C2-12, alqueniloxi C2-12, carboxi, alcoxicarbonilo C1-12, alquilcarbonilo C1-12, formilo, arilo, aril-oxi-carbonilo,

ariloxi, arilcarbonilo, heteroarilo, hetero-ariloxi-carbonilo, heteroariloxi, heteroarilcarbonilo, amino, mono- y di(alquilo C1-6)amino, carbamoilo, mono- y di(alquilo C1-6)-amino-carbonilo, amino-alquilo C1-6-aminocarbonilo, mono- y di(alquilo C1-6)amino-alquilo C1-6-aminocarbonilo, alquilo C1-6-carbonilamino, carbamido, alcanoiloxi C1-6, sulfono, alquilsulfoniloxi C1-6, nitro, azido, sulfanilo, alquiltio C1-6, halógeno, intercaladores de ADN, grupos fotoquímicamente activos, grupos termoquímicamente activos, grupos quelantes, grupos informadores y ligandos, en donde arilo y heteroarilo pueden opcionalmente sustituirse y en donde dos sustituyentes geminales Ra y Rb pueden designar en conjunto metileno opcionalmente sustituido (=CH2), en donde para todos los centros quirales, pueden encontrarse grupos asimétricos ya sea en la orientación R o S, y;

cada uno de los sustituyentes R1*, R2, R3, R5, R5*, R6 y R6*, que están presentes se selecciona, independientemente, de hidrógeno, alquilo C1-12 opcionalmente sustituido, alquenilo C2-12 opcionalmente sustituido, alquinilo C2-12 opcionalmente sustituido, hidroxi, alcoxi C1-12, alcoxialquilo C2-12, alqueniloxi C2-12, carboxi, alcoxicarbonilo C1-12, alquilcarbonilo C1-12, formilo, arilo, aril-oxi-carbonilo, ariloxi, arilcarbonilo, heteroarilo, hetero-ariloxi-carbonilo, heteroaril-oxi, heteroarilcarbonilo, amino, mono- y di(alquilo C1-6)amino, carbamoilo, mono- y di(alquilo C1-6)-amino-carbonilo, amino-alquilo C1-6-aminocarbonilo, mono- y di(alquilo C1-6)amino-alquilo C1-6-aminocarbonilo, alquilo C1-6-carbonilamino, carbamido, alcanoiloxi C1-6, sulfono, alquilsulfoniloxi C1-6, nitro, azido, sulfanilo, alquiltio C1-6, halógeno, intercaladores de ADN, grupos fotoquímicamente activos, grupos termoquímicamente activos, grupos quelantes, grupos informadores y ligandos, en donde arilo y heteroarilo pueden opcionalmente sustituirse, y en donde dos sustituyentes geminales pueden designar en conjunto oxo, tioxo, imino o metileno opcionalmente sustituido; en donde RN se selecciona de hidrógeno y alquilo C1-4, y en donde dos sustituyentes adyacentes (no geminales) pueden designar un enlace adicional que da como resultado un enlace doble; y RN*, cuando está presente y no está implicado en un birradical, se selecciona de hidrógeno y alquilo C1-4; y sales básicas y sales de adición de

ácido de estos. Para todos los centros quirales, pueden encontrarse grupos asimétricos ya sea en la orientación R o S.

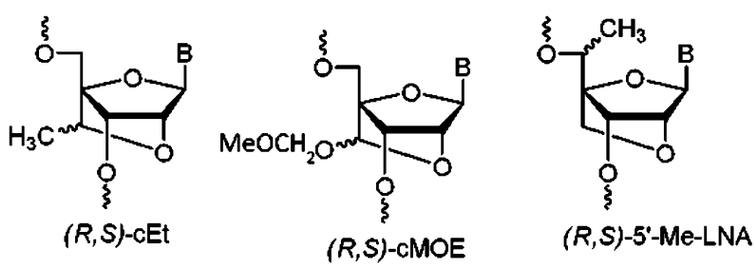
En algunas modalidades, R4* y R2* designan en conjunto un birradical que consiste en un grupo seleccionado del grupo que consiste en C(RaRb)-C(RaRb)-, C(RaRb)-O-, C(RaRb)-NRa-, C(RaRb)-S- y C(RaRb)-C(RaRb)-O-, en donde cada Ra y Rb pueden, opcionalmente, seleccionarse independientemente. En algunas modalidades, Ra y Rb pueden, opcionalmente, seleccionarse independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C1-6, tal como metilo, tal como hidrógeno.

En algunas modalidades, R^{4*} y R^{2*} designan en conjunto el birradical –O-CH(CH_2OCH_3)- (ácido nucleico 2'O-metoxietilo bicíclico - Seth et al., 2010, J. Org. Chem) – ya sea en la configuración R o S. En algunas modalidades, R^{4*} y R^{2*} designan en conjunto el birradical –O-CH(CH_2CH_3)- (ácido nucleico 2'O-etilo bicíclico - Seth et al., 2010, J. Org. Chem). – ya sea en la configuración R o S.

En algunas modalidades, R^{4*} y R^{2*} designan en conjunto el birradical –O-CH(CH_3)-. – ya sea en la configuración R o S. En algunas modalidades, R^{4*} y R^{2*} designan en conjunto el birradical –O-CH_2-O-CH_2- - (Seth at al., 2010, J. Org. Chem).

En algunas modalidades, R^{4*} y R^{2*} designan en conjunto el birradical –O-NR-CH_3- - (Seth at al., 2010, J. Org. Chem).

En algunas modalidades, las unidades de LNA tienen una estructura seleccionada del siguiente grupo:



en el que la orientación del sustituyente CH_3- en las unidades de LNA cEt puede ser, independientemente, *R* o *S*, y en el que la orientación del sustituyente $MeOCH_2$- en las unidades de cMOE LNA puede ser, independientemente, *R* o *S*, y en el que la orientación del sustituyente CH_3- en las unidades de 5'-Me-LNA puede ser, independientemente, *R* o *S*.

En algunas modalidades, R^{1*}, R^2, R^3, R^5, R^{5*} se seleccionan, independientemente, del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6} sustituido, alquenilo C_{2-6}, alquenilo C_{2-6} sustituido, alquinilo C_{2-6} o alquinilo C_{2-6} sustituido, alcoxilo C_{1-6}, alcoxilo C_{1-6} sustituido, acilo, acilo sustituido, aminoalquilo C_{1-6} o aminoalquilo C_{1-6} sustituido. Para todos los centros quirales, pueden encontrarse grupos asimétricos ya sea en la orientación *R* o *S*.

En algunas modalidades, R^{1*}, R^2, R^3, R^5, R^{5*} son hidrógeno.

En algunas modalidades, R^{1*}, R^2, R^3 se seleccionan, independientemente, del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6} sustituido, alquenilo C_{2-6}, alquenilo C_{2-6} sustituido, alquinilo C_{2-6} o alquinilo C_{2-6} sustituido, alcoxilo C_{1-6}, alcoxilo C_{1-6} sustituido, acilo, acilo sustituido, aminoalquilo C_{1-6} o aminoalquilo C_{1-6} sustituido. Para todos los centros quirales, pueden encontrarse grupos asimétricos ya sea en la orientación *R* o *S*.

En algunas modalidades, R^{1*}, R^2, R^3 son hidrógeno.

En algunas modalidades, R^5 y R^{5*} se seleccionan, cada uno, independientemente del grupo que consiste en H, $–CH_3$, $-CH_2-CH_3$,- CH_2-O-CH_3 y $-CH=CH_2$. Convenientemente en algunas modalidades, R^5 o R^{5*} son hidrógeno, mientras que el otro grupo (R^5 o R^{5*} respectivamente) se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_{1-5}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, alquilo C_{1-6} sustituido, alquenilo C_{2-6} sustituido, alquinilo C_{2-6} sustituido o acilo sustituido (-C(=O)-); en donde cada grupo sustituido es mono o poli sustituido con grupos sustituyentes seleccionados, independientemente, de halógeno, alquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6} sustituido, alquenilo C_{2-6}, alquenilo C_{2-6} sustituido, alquinilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6} sustituido, OJ_1, SJ_1, NJ_1J_2, N_3, $COOJ_1$, CN, $O-C(=O)NJ_1J_2$, $N(H)C(=NH)NJ,J_2$ o $N(H)C(=X)N(H)J_2$ en donde X es O o S; y cada J_1 y J_2 es, independientemente, H, alquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6} sustituido, alquenilo C_{2-6}, alquenilo C_{2-6} sustituido, alquinilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6} sustituido, aminoalquilo C_{1-6}, aminoalquilo C_{1-6} sustituido o un grupo protector. En algunas modalidades, R^5 o R^{5*} es alquilo C_{1-6} sustituido. En algunas modalidades, R^5 o R^{5*} es metileno sustituido en donde los grupos sustituyentes preferidos incluyen uno o más grupos seleccionados, independientemente, de F, NJ_1J_2, N_3, CN, OJ_1, SJ_1, $O-C(=O)NJ_1J_2$, $N(H)C(=NH)NJ$, J_2 o $N(H)C(O)N(H)J_2$. En algunas modalidades, cada J_1 y J_2 es, independientemente, H o alquilo C_{1-6}. En algunas modalidades, R^5 o R^{5*} es metilo, etilo o metoximetilo. En algunas modalidades, R^5 o R^{5*} es metilo. En una modalidad adicional, R^5 o R^{5*} es etilenilo. En algunas modalidades, R^5 o R^{5*} es acilo sustituido. En algunas modalidades, R^5 o R^{5*} es $C(=O)NJ_1J_2$. Para todos los centros quirales, pueden encontrarse grupos

asimétricos ya sea en la orientación *R* o *S*. Tales nucleótidos bicíclicos modificados en 5' se describen en la patente núm. WO 2007/134181, que se incorpora en su totalidad en la presente descripción como referencia.

En algunas modalidades, B es una nucleobase, que incluye análogos de nucleobases y nucleobases de origen natural, tales como una purina o pirimidina, o una purina sustituida o pirimidina sustituida, tal como una nucleobase a la que se hace referencia en la presente descripción, tal como una nucleobase seleccionada del grupo que consiste en adenina, citosina, timina, adenina, uracilo y/o una nucleobase modificada o sustituida, tal como 5-tiazolo-uracilo, 2-tio-uracilo, 5-propinil-uracilo, 2'tio-timina, 5-metil citosina, 5-tiozolo-citosina, 5-propinil-citosina y 2,6-diaminopurina.

En algunas modalidades, R^{4*} y R^{2*} designan en conjunto un birradical seleccionado de $-C(R^aR^b)-O-$, $-C(R^aR^b)-C(R^cR^d)-O-$, $-C(R^aR^b)-C(R^cR^d)-C(R^eR^f)-O-$, $-C(R^aR^b)-O-C(R^cR^d)-$, $-C(R^aR^b)-O-C(R^cR^d)-O-$, $-C(R^aR^b)-C(R^cR^d)-$, $-C(R^aR^b)-C(R^cR^d)-C(R^eR^f)-$, $-C(R^a)=C(R^b)-C(R^cR^d)-$, $-C(R^aR^b)-N(R^c)-$, $-C(R^aR^b)-C(R^cR^d)-N(R^e)-$, $-C(R^aR^b)-N(R^c)-O-$ y $-C(R^aR^b)-S-$, $-C(R^aR^b)-C(R^cR^d)-S-$, en donde R^a, R^b, R^c, R^d, R^e y R^f se seleccionan, cada uno, independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-12} opcionalmente sustituido, alquenilo C_{2-12} opcionalmente sustituido, alquinilo C_{2-12} opcionalmente sustituido, hidroxi, alcoxi C_{1-12}, alcoxialquilo C_{2-12}, alqueniloxi C_{2-12}, carboxi, alcoxicarbonilo C_{1-12}, alquilcarbonilo C_{1-12}, formilo, arilo, aril-oxi-carbonilo, ariloxi, arilcarbonilo, heteroarilo, hetero-ariloxi-carbonilo, heteroariloxi, heteroarilcarbonilo, amino, mono- y di(alquilo C_{1-6})amino, carbamoilo, mono- y di(alquilo C_{1-6})-amino-carbonilo, amino-alquilo C_{1-6}-aminocarbonilo, mono- y di(alquilo C_{1-6})amino-alquilo C_{1-6}-aminocarbonilo, alquilo C_{1-6}-carbonilamino, carbamido, alcanoiloxi C_{1-6}, sulfono, alquilsulfoniloxi C_{1-6}, nitro, azido, sulfanilo, alquiltio C_{1-6}, halógeno, intercaladores de ADN, grupos fotoquímicamente activos, grupos termoquímicamente activos, grupos quelantes, grupos informadores y ligandos, en donde arilo y heteroarilo pueden opcionalmente sustituirse y en donde dos sustituyentes geminales R^a y R^b pueden designar en conjunto metileno opcionalmente sustituido ($=CH_2$). Para todos los centros quirales, pueden encontrarse grupos asimétricos ya sea en la orientación *R* o *S*.

En una modalidad adicional, R^{4*} y R^{2*} designan en conjunto un birradical (grupo bivalente) seleccionado de $-CH_2-O-$, $-CH_2-S-$, $-CH_2-NH-$, $-CH_2-N(CH_3)-$, $-CH_2-CH_2-O-$, $-CH_2-CH(CH_3)-$, $-CH_2-CH_2-S-$, $-CH_2-CH_2-NH-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-O-$, $-CH_2-CH_2-CH(CH_3)-$, $-CH=CH-CH_2-$, $-CH_2-O-CH_2-O-$, $-CH_2-NH-O-$, $-CH_2-N(CH_3)-O-$, $-CH_2-O-CH_2-$, $-CH(CH_3)-O-$ y –

$CH(CH_2\text{-}O\text{-}CH_3)\text{-}O\text{-}$, y/o, $-CH_2\text{-}CH_2-$ y -CH=CH-. Para todos los centros quirales, pueden encontrarse grupos asimétricos ya sea en la orientación *R* o *S*.

En algunas modalidades, R^{4*} y R^{2*} designan en conjunto el birradical $C(R^aR^b)\text{-}N(R^c)\text{-}O\text{-}$, en donde R^a y R^b se seleccionan, independientemente, del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6} sustituido, alquenilo C_{2-6}, alquenilo C_{2-6} sustituido, alquinilo C_{2-6} o alquinilo C_{2-6} sustituido, alcoxilo C_{1-6}, alcoxilo C_{1-6} sustituido, acilo, acilo sustituido, aminoalquilo C_{1-6} o aminoalquilo C_{1-6} sustituido, tal como hidrógeno y; en donde R^c se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6} sustituido, alquenilo C_{2-6}, alquenilo C_{2-6} sustituido, alquinilo C_{2-6} o alquinilo C_{2-6} sustituido, alcoxilo C_{1-6}, alcoxilo C_{1-6} sustituido, acilo, acilo sustituido, aminoalquilo C_{1-6} o aminoalquilo C_{1-6} sustituido, tal como hidrógeno.

En algunas modalidades, R^{4*} y R^{2*} designan en conjunto el birradical $C(R^aR^b)\text{-}O\text{-}C(R^cR^d)\text{ -}O\text{-}$, en donde R^a, R^b, R^c y R^d se seleccionan, independientemente, del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6} sustituido, alquenilo C_{2-6}, alquenilo C_{2-6} sustituido, alquinilo C_{2-6} o alquinilo C_{2-6} sustituido, alcoxilo C_{1-6}, alcoxilo C_{1-6} sustituido, acilo, acilo sustituido, aminoalquilo C_{1-6} o aminoalquilo C_{1-6} sustituido, tal como hidrógeno.

En algunas modalidades, R^{4*} y R^{2*} forman el birradical –CH(Z)-O-, en donde Z se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, alquilo C_{1-6} sustituido, alquenilo C_{2-6} sustituido, alquinilo C_{2-6} sustituido, acilo, acilo sustituido, amida sustituida, tiol o tio sustituido; y en donde cada uno de los grupos sustituidos, es, independientemente, mono o poli sustituido con grupos sustituyentes opcionalmente protegidos seleccionados independientemente de halógeno, oxo, hidroxilo OJ_1, NJ_1J_2, SJ_1, N_3, $OC(=X)J_1$, $OC(=X)NJ_1J_2$, $NJ^3C(=X)NJ_1J_2$ y CN, en donde cada J_1, J_2 y J_3 es, independientemente, H o alquilo C_{1-6}, y X es O, S o NJ_1. En algunas modalidades, Z es alquilo C_{1-6} o alquilo C_{1-6} sustituido. En algunas modalidades, Z es metilo. En algunas modalidades, Z es alquilo C_{1-6} sustituido. En algunas modalidades, el grupo sustituyente es alcoxi C_{1-6}. En algunas modalidades, Z es CH_3OCH_2-. Para todos los centros quirales, pueden encontrarse grupos asimétricos ya sea en la orientación *R* o *S*. Tales nucleótidos bicíclicos se describen en la patente de los EE. UU. núm. 7,399,845 que se incorpora en su totalidad en la presente descripción como referencia. En algunas modalidades, R^{1*}, R^2, R^3, R^5, R^{5*} son hidrógeno. En algunas modalidades, R^{1*}, R^2, $R^{3\,*}$ son hidrógeno, y uno o ambos de R^5, R^{5*} pueden ser distintos

de hidrógeno como se mencionó anteriormente y se menciona en la patente núm. WO 2007/134181, que se incorpora en su totalidad en la presente descripción como referencia.

En algunas modalidades, R^{4*} y R^{2*} designan en conjunto un birradical que comprende un grupo amino sustituido en el puente, tal como que consisten en o comprenden el birradical $–CH_2$-N(R^c)-, en donde R^c es alquiloxi C_{1-12}. En algunas modalidades, R^{4*} y R^{2*} designan en conjunto un birradical $–Cq_3q_4$-NOR -, en donde q_3 y q_4 se seleccionan, independientemente, del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6} sustituido, alquenilo C_{2-6}, alquenilo C_{2-6} sustituido, alquinilo C_{2-6} o alquinilo C_{2-6} sustituido, alcoxilo C_{1-6}, alcoxilo C_{1-6} sustituido, acilo, acilo sustituido, aminoalquilo C_{1-6} o aminoalquilo C_{1-6} sustituido; en donde cada grupo sustituido es, independientemente, mono o poli sustituido con grupos sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, OJ_1, SJ_1, NJ_1J_2, $COOJ_1$, CN, O-C(=O)NJ_1J_2, N(H)C(=NH)N J_1J_2 o N(H)C(=X=N(H)J_2 en donde X es O o S; y cada uno de J_1 y J_2 es, independientemente, H, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, aminoalquilo C_{1-6} o un grupo protector. Para todos los centros quirales, pueden encontrarse grupos asimétricos ya sea en la orientación *R* o *S*. Tales nucleótidos bicíclicos se describen en la patente núm. WO2008/150729 que se incorpora en su totalidad en la presente descripción como referencia. En algunas modalidades, R^{1*}, R^2, R^3, R^5, R^{5*} se seleccionan, independientemente, del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6} sustituido, alquenilo C_{2-6}, alquenilo C_{2-6} sustituido, alquinilo C_{2-6} o alquinilo C_{2-6} sustituido, alcoxilo C_{1-6}, alcoxilo C_{1-6} sustituido, acilo, acilo sustituido, aminoalquilo C_{1-6} o aminoalquilo C_{1-6} sustituido. En algunas modalidades, R^{1*}, R^2, R^3, R^5, R^{5*} son hidrógeno. En algunas modalidades, R^{1*}, R^2, R^3 son hidrógeno, y uno o ambos de R^5, R^{5*} pueden ser distintos de hidrógeno como se mencionó anteriormente y se menciona en la patente núm. WO 2007/134181. En algunas modalidades, R^{4*} y R^{2*} designan en conjunto un birradical (grupo bivalente) C(R^aR^b)-O-, en donde R^a y R^b son, cada uno, independientemente halógeno, alquilo C_1-C_{12}, alquilo C_1-C_{12} sustituido, alquenilo C_2-C_{12}, alquenilo C_2-C_{12} sustituido, alquinilo C_2-C_{12}, alquinilo C_2-C_{12} sustituido, alcoxi C_1-C_{12}, alcoxi C_1-C_{12} sustituido, OJ_1 SJ_1, SOJ_1, SO_2J_1, NJ_1J_2, N_3, CN, C(=O)OJ_1, C(=O)NJ_1J_2, C(=O)J_1, O-C(=O)NJ_1J_2, N(H)C(=NH)NJ_1J_2, N(H)C(=O)NJ_1J_2 o N(H)C(=S)NJ_1J_2; o R^a y R^b son en conjunto =C(q3)(q4); q_3 y q_4 son cada uno, independientemente, H, halógeno, alquilo C_1-C_{12} o alquilo C_1-C_{12} sustituido; cada grupo sustituido es, independientemente, mono o poli sustituido con grupos sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo C_1-C_6, alquilo C_1-C_6

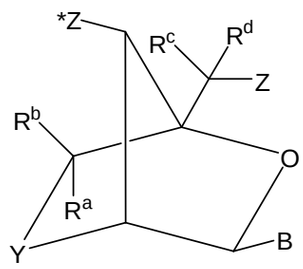
sustituido, alquenilo C_2-C_6, alquenilo C_2-C_6 sustituido, alquinilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6 sustituido, OJ_1, SJ_1, NJ_1J_2, N_3, CN, $C(=O)OJ_1$, $C(=O)NJ_1J_2$, $C(=O)J_1$, $O\text{-}C(=O)NJ_1J_2$, $N(H)C(=O)NJ_1J_2$ o $N(H)C(=S)NJ_1J_2$, y; cada J_1 y J_2 es, independientemente, H, alquilo C1-C_6, alquilo C1-C_6 sustituido, alquenilo C_2-C_6, alquenilo C_2-C_6 sustituido, alquinilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6 sustituido, aminoalquilo C1-C_6, aminoalquilo C1-C_6 sustituido o un grupo protector. Tales compuestos se describen en la patente núm. WO2009006478A, que se incorpora en su totalidad en la presente descripción como referencia.

En algunas modalidades, R^{4*} y R^{2*} forman el birradical - Q -, en donde Q es $C(q_1)(q_2)C(q_3)(q_4)$, $C(q_1)=C(q_3)$, $C[=C(q_1)(q_2)]\text{-}C(q_3)(q_4)$ o $C(q_1)(q_2)\text{-}C[=C(q_3)(q_4)]$; q_1, q_2, q_3, q_4 son, cada uno, independientemente H, halógeno, alquilo C_{1-12}, alquilo C_{1-12} sustituido, alquenilo C_{2-12}, alcoxi C_{1-12} sustituido, OJ_1, SJ_1, SOJ_1, SO_2J_1, NJ_1J_2, N_3, CN, $C(=O)OJ_1$, $C(=O)\text{-}NJ_1J_2$, $C(=O)\ J_1$, $\text{-}C(=O)NJ_1J_2$, $N(H)C(=NH)NJ_1J_2$, $N(H)C(=O)NJ_1J_2$ o $N(H)C(=S)NJ_1J_2$; cada J_1 y J_2 es, independientemente, H, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, aminoalquilo C_{1-6} o un grupo protector; y, opcionalmente, en donde cuando Q es $C(q_1)(q_2)(q_3)(q_4)$ y uno de q_3 o q_4 es CH_3 entonces al menos uno de los otros de q_3 o q_4 o uno de q_1 y q_2 es distinto de H. En algunas modalidades, R^{1*}, R^2, R^3, R^5, R^{5*} son hidrógeno. Para todos los centros quirales, pueden encontrarse grupos asimétricos ya sea en la orientación *R* o *S*. Tales nucleótidos bicíclicos se describen en la patente núm. WO2008/154401 que se incorpora en su totalidad en la presente descripción como referencia. En algunas modalidades, R^{1*}, R^2, R^3, R^5, R^{5*} se seleccionan, independientemente, del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6} sustituido, alquenilo C_{2-6}, alquenilo C_{2-6} sustituido, alquinilo C_{2-6} o alquinilo C_{2-6} sustituido, alcoxilo C_{1-6}, alcoxilo C_{1-6} sustituido, acilo, acilo sustituido, aminoalquilo C_{1-6} o aminoalquilo C_{1-6} sustituido. En algunas modalidades, R^{1*}, R^2, R^3, R^5, R^{5*} son hidrógeno. En algunas modalidades, R^{1*}, R^2, R^3 son hidrógeno, y uno o ambos de R^5, R^{5*} pueden ser distintos de hidrógeno como se mencionó anteriormente y se menciona en las patentes núm. WO 2007/134181 o WO2009/067647 (análogos de ácidos nucleicos alfa-L-bicíclicos).

Otros análogos de nucleósidos bicíclicos y su uso en oligonucleótidos antisentido se describen en las patentes núm. WO2011/115818, WO2011/085102, WO2011/017521, WO09/100320, WO10/036698, WO09/124295 y WO09/006478, cada una de las cuales se incorpora en su totalidad en la presente descripción como referencia. Tales

análogos de nucleósidos pueden, en algunos aspectos, ser útiles en los compuestos de la presente invención.

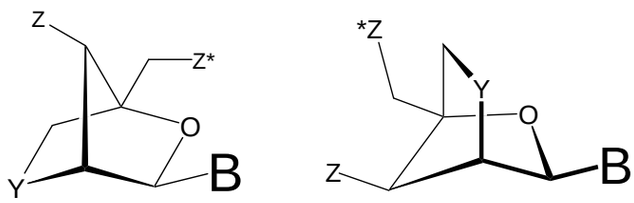
En algunas modalidades, el LNA usado en los compuestos oligonucleotídicos de la invención tiene la estructura de la Fórmula general VI:



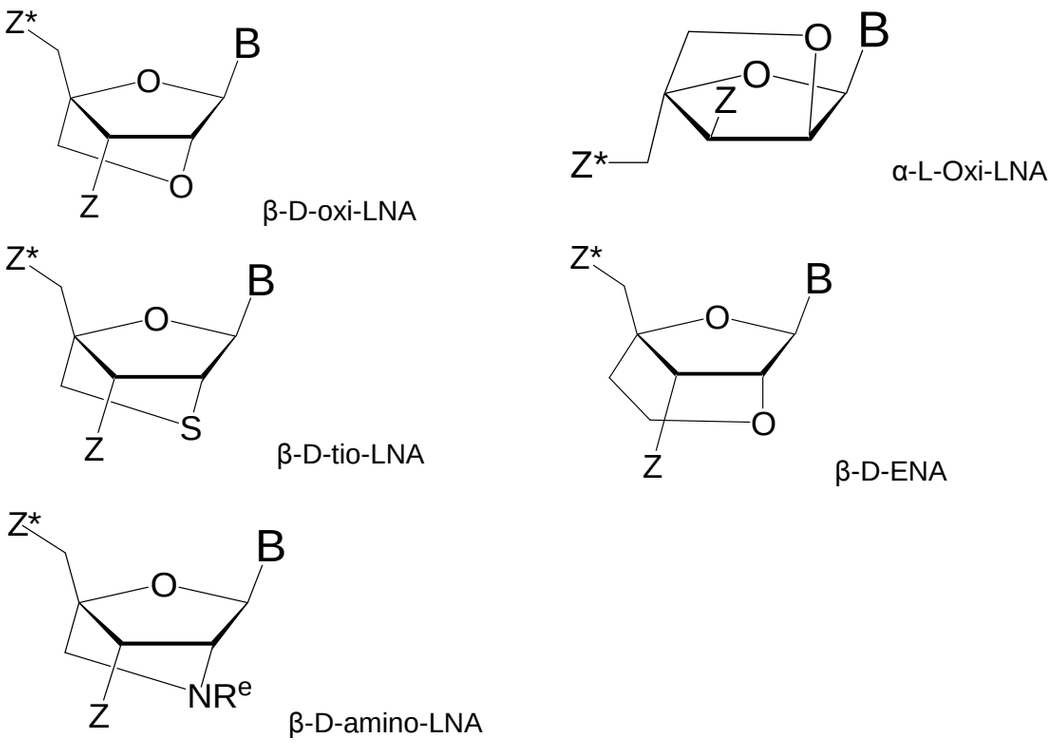
(VI)

en donde Y se selecciona del grupo que consiste en -O-, -CH_2O-, -S-, -NH-, N(R^e) y/o –CH_2-; Z y Z* se seleccionan, independientemente, entre un enlace internucleotídico, R^H, un grupo terminal o un grupo protector; B constituye una entidad base de nucleótido natural o no natural (nucleobase), y R^H se selecciona de hidrógeno y alquilo C_{1-4}; R^a, R^b R^c, R^d y R^e, opcionalmente, se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-12} opcionalmente sustituido, alquenilo C_{2-12} opcionalmente sustituido, alquinilo C_{2-12} opcionalmente sustituido, hidroxi, alcoxi C_{1-12}, alcoxialquilo C_{2-12}, alqueniloxi C_{2-12}, carboxi, alcoxicarbonilo C_{1-12}, alquilcarbonilo C_{1-12}, formilo, arilo, aril-oxi-carbonilo, ariloxi, arilcarbonilo, heteroarilo, hetero-ariloxi-carbonilo, heteroariloxi, heteroarilcarbonilo, amino, mono- y di(alquilo C_{1-6})amino, carbamoilo, mono- y di(alquilo C_{1-6})-amino-carbonilo, amino-alquilo C_{1-6}-aminocarbonilo, mono- y di(alquilo C_{1-6})amino-alquilo C_{1-6}-aminocarbonilo, alquilo C_{1-6}-carbonilamino, carbamido, alcanoiloxi C_{1-6}, sulfono, alquilsulfoniloxi C_{1-6}, nitro, azido, sulfanilo, alquiltio C_{1-6}, halógeno, intercaladores de ADN, grupos fotoquímicamente activos, grupos termoquímicamente activos, grupos quelantes, grupos informadores y ligandos, en donde arilo y heteroarilo pueden opcionalmente sustituirse y en donde dos sustituyentes geminales R^a y R^b pueden designar en conjunto metileno opcionalmente sustituido (=CH_2); y R^H se selecciona de hidrógeno y alquilo C_{1-4}. En algunas modalidades, R^a, R^b R^c, R^d y R^e, opcionalmente, se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-6}, tal como metilo. Para todos los centros quirales, pueden encontrarse grupos asimétricos ya sea en la

orientación *R* o *S*, por ejemplo, dos isómeros estereoquímicos ilustrativos incluyen las isoformas beta-D y alfa-L, que pueden ilustrarse de la siguiente manera:



Abajo, se muestran unidades de LNA ilustrativas específicas:



En otras modalidades, los oligómeros de la invención comprenden nucleótidos con entidades de azúcar modificadas, como se describe en las Figuras 2, 3, 6, 7, 16A, 16B, 20A o 20B.

II.F. Reclutamiento de RNasa

Se reconoce que un compuesto oligomérico puede funcionar a través de la degradación no mediada por RNasa del ARNm objetivo, tal como por impedimento estérico de

la traducción, u otros métodos; sin embargo, en un aspecto, los oligómeros de la invención son capaces de reclutar una endorribonucleasa (RNasa), tal como RNasaH.

En un aspecto, el oligómero, o la secuencia de nucleótidos contiguos, comprende una región de al menos 7 unidades de nucleótidos consecutivos, tales como al menos 8 o al menos 9 unidades de nucleótidos (residuos) consecutivos, en ciertas modalidades, incluye 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 o 23 nucleótidos consecutivos, que cuando se forman en un dúplex con el ARN objetivo complementario son capaces de reclutar RNasa. La secuencia contigua que es capaz de reclutar RNasa puede ser la región B como se menciona en el contexto de un gapmer como se describe en la presente descripción. En algunas modalidades, el tamaño de la secuencia contigua que es capaz de reclutar RNasa, tal como la región B, puede ser mayor, tal como 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 o 23 unidades de nucleótidos.

La patente de los EE. UU. núm. 6,617,442, que se incorpora en su totalidad en la presente descripción como referencia, proporciona métodos *in vitro* para determinar la actividad de RNasaH que puede usarse para determinar la capacidad de reclutar RNasaH. Por lo tanto, en una modalidad, un oligómero de la invención es capaz de reclutar RNasaH. En otra modalidad, la invención incluye un método para identificar un oligómero que es capaz de usar el mecanismo de RNasaH, *por ejemplo*, el reclutamiento de RNasaH.

Los oligómeros pueden seleccionarse para identificar aquellos que son eficaces en el reclutamiento de RNasaH. La capacidad de los oligómeros para reclutar RNasaH puede determinarse al medir la unión de los oligómeros a RNasaH. Los métodos para determinar la unión de los oligómeros a RNasaH son bien conocidos en la materia. Por ejemplo, los oligómeros pueden radiomarcarse y la unión de los oligómeros a RNasaH puede detectarse mediante autorradiografía. En algunas modalidades, las proteínas de fusión de RNasaH con glutatión-S-transferasa o etiquetas peptídicas pequeñas pueden prepararse e inmovilizarse a una fase sólida, tal como cuentas. Los oligómeros marcados o no marcados que se seleccionarán para la unión a esta enzima pueden incubarse, después, con la fase sólida. Después, los oligómeros que se unen a la enzima inmovilizada a la fase sólida pueden identificarse ya sea por la detección del marcador unido o por la elución específica de los oligómeros unidos de la fase sólida. Otro método implica la selección de genotecas de oligómeros para las parejas de unión. La RNasaH marcada o etiquetada recombinante se usa

para seleccionar oligómeros de la genoteca que interactúan con la enzima. La secuenciación de los oligómeros conduce a la identificación de aquellos oligómeros que serán más eficaces como moléculas antisentido.

Se considera que un oligómero es capaz de reclutar RNasaH si, cuando se proporciona con el ARN complementario objetivo, tiene un índice inicial, como se mide en pmol/l/min, de al menos 1 %, tal como al menos 5 %, tal como al menos 10 % o más de 20 % del índice inicial determinado mediante el uso de oligonucleótido de ADN único, que tiene la misma secuencia de base, pero que contiene solamente monómeros de ADN, sin sustituciones 2', con grupos de enlace fosforotioato entre todos los monómeros en el oligonucleótido, mediante el uso de la metodología proporcionada por el Ejemplo 91 - 95 de la patente de los EE. UU. núm. 6,617,442.

En algunas modalidades, se considera que un oligómero es esencialmente incapaz de reclutar RNasaH si, cuando se proporciona con el ARN complementario objetivo, y RNasaH, el índice inicial de RNasaH, como se mide en pmol/l/min, es menor que 1 %, tal como menor que 5 %, tal como menor que 10 % o menor que 20 % del índice inicial determinado mediante el uso del oligonucleótido de ADN único equivalente, sin sustituciones 2', con grupos de enlace fosforotioato entre todos los nucleótidos en el oligonucleótido, mediante el uso de la metodología proporcionada por el Ejemplo 91 - 95 de la patente de los EE. UU. núm. 6,617,442.

En otras modalidades, se considera que un oligómero es capaz de reclutar RNasaH si, cuando se proporciona con el ARN objetivo complementario, y RNasaH, el índice inicial de RNasaH, como se mide en pmol/l/min, es al menos 20 %, tal como al menos 40 %, tal como al menos 60 %, tal como al menos 80 % del índice inicial determinado mediante el uso del oligonucleótido de ADN único equivalente, sin sustituciones 2', con grupos de enlace fosforotioato entre todos los nucleótidos en el oligonucleótido, mediante el uso de la metodología proporcionada por el Ejemplo 91 - 95 de la patente de los EE. UU. núm. 6,617,442.

Típicamente, la región del oligómero que forma las unidades de nucleótidos consecutivos que, cuando se forma en un dúplex con el ARN objetivo complementario es capaz de reclutar RNasa que consiste en unidades de nucleótidos que forman un dúplex similar a

ADN/ARN con el ARN objetivo; e incluye unidades de ADN y unidades de LNA que se encuentran en la configuración alfa-L, se prefiere, particularmente, alfa-L-oxi LNA.

En algunas modalidades, los monómeros que son capaces de reclutar RNasa se seleccionan del grupo que consiste en monómeros de ADN, monómeros de alfa-L-LNA, monómeros de ADN alquilados en C4' (ver PCT/EP2009/050349 y Vester *et al*., Bioorg. Med. Chem. Lett. 18 (2008) 2296–2300, que se incorporan en su totalidad en la presente descripción como referencia) y nucleótidos de UNA (ácido nucleico no enlazado) (ver Fluiter *et al.*, Mol. Biosyst., 2009, 10, 1039, que se incorpora en la presente descripción como referencia). Típicamente, UNA es un ácido nucleico desbloqueado, en donde el enlace C2–C3 C-C de la ribosa se ha eliminado, lo que forma un residuo de “azúcar” desbloqueado.

II.G. Diseño de oligómero

El oligómero de la invención puede comprender una secuencia de nucleótidos que comprende nucleótidos y análogos de nucleótidos, y puede estar en forma de un gapmer, blockmer, mixmer, headmer, tailmer o totalmer. Los ejemplos de configuraciones de un gapmer, blockmer, mixmer, headmer, tailmer o totalmer que pueden usarse con el oligómero de la invención se describen en la publicación de solicitud de patente de los EE. UU. núm. 2012/0322851, que se incorpora en su totalidad en la presente descripción como referencia.

Un oligómero gapmer es un oligómero que comprende un tramo contiguo de nucleótidos que es capaz de reclutar una RNasa, tal como RNasaH, tal como una región de al menos 7 nucleótidos de ADN, que se flanquea en 5' y 3' por las regiones de 1-6 análogos de nucleótidos mejoradores de afinidad 5' y 3' al tramo contiguo de nucleótidos que es capaz de reclutar RNasa.

Un “headmer” se define como un oligómero que comprende una región X y una región Y que es contigua a esta, con el monómero más 5’ de la región Y enlazado al monómero más 3’ de la región X. La región X comprende un tramo contiguo de análogos de nucleósidos que no reclutan RNasa y la región Y comprende un tramo contiguo (tal como al menos 7 monómeros contiguos) de monómeros de ADN o monómeros de análogos de nucleósidos reconocibles y escindibles por la RNasa.

Un “tailmer” se define como un oligómero que comprende una región X y una región Y que es contigua a esta, con el monómero más 5’ de la región Y enlazado al monómero

más 3’ de la región X. La región X comprende un tramo contiguo (tal como al menos 7 monómeros contiguos) de monómeros de ADN o monómeros de análogos de nucleósidos reconocibles y escindibles por la RNasa y la región X comprende un tramo contiguo de análogos de nucleósidos que no reclutan RNasa.

Otros oligómeros “quiméricos”, denominados “mixmers”, consisten en una composición alternante de (i) monómeros de ADN o monómeros de análogos de nucleósidos reconocibles y escindibles por RNasa, y (ii) monómeros de análogos de nucleósidos que no reclutan RNasa.

Un “totalmer” es un oligómero monocatenario que comprende solamente nucleótidos de origen no natural o análogos de nucleótidos.

En algunas modalidades, además de mejorar la afinidad del oligómero para la región objetivo, algunos análogos de nucleósidos median, además, la unión y la escisión de RNasa (p. ej., RNasaH). Ya que los monómeros de α-L-LNA reclutan la actividad de la RNasaH hasta cierto punto, en algunas modalidades, las regiones de espacio (p. ej., la región B como se denomina en la presente descripción) de oligómeros que contienen monómeros de α-L-LNA consisten en menos monómeros reconocibles y escindibles por la RNasaH, y se introduce una mayor flexibilidad en la construcción de mixmer.

II.G.1. Diseño de gapmer

En una modalidad, el oligómero de la invención es un gapmer. Un oligómero gapmer es un oligómero que comprende un tramo contiguo de nucleótidos que es capaz de reclutar una RNasa, tal como RNasaH, tal como una región de al menos 7 nucleótidos de ADN, que se denomina en la presente descripción como región B (B), en donde la región B se flanquea en 5' y 3' por las regiones de análogos de nucleótidos mejoradores de afinidad, tales como de 1-10 análogos de nucleótidos 5' y 3’ al tramo contiguo de nucleótidos que es capaz de reclutar RNasa; estas regiones se denominan regiones A (A) y C (C), respectivamente.

En ciertas modalidades, el gapmer es un gapmer de flanco alternante, cuyos ejemplos se describen más adelante. En ciertas modalidades, el gapmer de flanco alternante exhibe menos unión objetivo que un gapmer tradicional. En ciertas modalidades, el gapmer de flanco alternante tiene mejor tolerabilidad a largo plazo que un gapmer tradicional.

Un gapmer de flanco alternante puede comprender una secuencia de (poli)nucleótidos de la fórmula (5’ a 3’), A-B-C, en donde: la región A (A) (región 5' o una primera secuencia ala) comprende al menos un análogo de nucleótidos, tal como al menos una unidad de LNA, tal como de 1-10 análogos de nucleótidos, tal como unidades de LNA, y; la región B (B) comprende al menos siete nucleótidos consecutivos que son capaces de reclutar RNasa (cuando se forma en un dúplex con una molécula de ARN complementario, tal como pre-ARNm o ARNm objetivo), tal como nucleótidos de ADN, y; la región C (C) (región 3’ o una segunda secuencia ala) comprende al menos un análogo de nucleótidos, tal como al menos una unidad de LNA, tal como de 1-10 análogos de nucleótidos, tal como unidades de LNA; en donde las regiones A y C pueden incluir en cualquier posición en A y C 1-2 inserciones de regiones de nucleótidos de ADN (p. ej., gapmer de ADN), en donde estas inserciones de ADN pueden tener, cada una, 1-3 unidades de ADN de longitud.

En ciertas otras modalidades, el gapmer, *por ejemplo*, un gapmer de flanco alternante, comprende una secuencia de (poli)nucleótidos de la fórmula (5' a 3'), A-B-C, u, opcionalmente, A-B-C-D o D-A-B-C, en donde: la región A (A) (región 5') comprende al menos un análogo de nucleótidos, tal como al menos una unidad de LNA, tal como de 1-10 análogos de nucleótidos, tal como unidades de LNA, y; la región B (B) comprende al menos siete nucleótidos consecutivos que son capaces de reclutar RNasa (cuando se forma en un dúplex con una molécula de ARN complementario, tal como ARNm objetivo), tal como nucleótidos de ADN, y; la región C (C) (región 3') comprende al menos un análogo de nucleótidos, tal como al menos una unidad de LNA, tal como de 1-10 análogos de nucleótidos, tal como unidades de LNA, y; la región D (D), cuando está presente, comprende 1, 2 o 3 unidades de nucleótidos, tales como nucleótidos de ADN.

En algunas modalidades, la región A comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 análogos de nucleótidos, tales como unidades de LNA, tales como de 2-5 análogos de nucleótidos, tales como 2-5 unidades de LNA, tales como 2-5 análogos de nucleótidos, tales como 3-5 unidades de LNA; y/o la región C consiste en 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 análogos de nucleótidos, tales como unidades de LNA, tales como de 2-5 análogos de nucleótidos, tales como 2-5 unidades de LNA, tales como 2-5 análogos de nucleótidos, tales como 3-5 unidades de LNA.

En algunas modalidades, la región B comprende 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 o 23 nucleótidos consecutivos que son capaces de reclutar RNasa, o de 8-14, o de 7-10 o de 7-9, tal como 8, tal como 9, tal como 10 o tal como 14 nucleótidos consecutivos que son capaces de reclutar RNasa. En algunas modalidades, la región B comprende al menos siete unidades de nucleótidos de ADN, tales como 7-23 unidades de ADN, tales como de 7-20 unidades de ADN, tales como de 7-14 unidades de ADN, tales como de 8-14 unidades de ADN, tales como 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 unidades de ADN.

En algunas modalidades, la región A comprende 3, 4 o 5 análogos de nucleótidos, tales como LNA, la región B consiste en 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 unidades de ADN y la región C consiste en 3, 4 o 5 análogos de nucleótidos, tales como LNA. Tales diseños incluyen (A-B-C) 5-10-5, 3-14-3, 3-10-3, 3-10-4, 4-10-3, 3-9-3, 3-9-4, 4-9-3, 3-8-3, 3-8-4, 4-8-3, 3-7-3, 3-7-4 y 4-7-3, y pueden incluir, además, la región D, que puede tener una a 3 unidades de nucleótidos, tales como unidades de ADN.

En algunas modalidades, el oligómero de la invención, por ejemplo, un gapmer de flanco alternante, tiene la fórmula de 5’-A-B-C-3’, en donde

(i) B es una secuencia contigua de 7 a 23 unidades de ADN;

(ii) A es una primera secuencia ala de 1 a 10 nucleótidos, en donde la primera secuencia ala comprende uno o más análogos de nucleótidos y, opcionalmente, una o más unidades de ADN (p. ej., gapmer de ADN) y en donde al menos uno de los análogos de nucleótidos se ubica en el extremo 5’ de A; y

(iii) C es una segunda secuencia ala de 1 a 10 nucleótidos, en donde la segunda secuencia ala comprende uno o más análogos de nucleótidos y, opcionalmente, una o más unidades de ADN (p. ej., gapmer de ADN) y en donde al menos uno de los análogos de nucleótidos se ubica en el extremo 3’ de C.

En otras modalidades, el oligómero, *por ejemplo*, un gapmer de flanco alternante, tiene la fórmula de 5'-A-B-C-3’, en donde B es una secuencia contigua de 7 a 23 unidades de ADN, A es LmDnLoDpLq y C es Lm’Dn’Lo’Dp’Lq’ y en donde L es un análogo de nucleótidos; D es una unidad de ADN; m y q’ son de 1 a 6 unidades; n, p, n’ y p’ son de 0 a 2 unidades; y o, q, m’ y o’ son de 0 a 5.

En algunas modalidades, la primera secuencia ala (A en la fórmula) comprende una combinación de análogos de nucleótidos y unidades de ADN que se selecciona de (i) 1-9 análogos de nucleótidos y 1 unidad de ADN; (ii) 1-8 análogos de nucleótidos y 1-2 unidades de ADN; (iii) 1-7 análogos de nucleótidos y 1-3 unidades de ADN; (iv) 1-6 análogos de nucleótidos y 1-4 unidades de ADN; (v) 1-5 análogos de nucleótidos y 1-5 unidades de ADN; (vi) 1-4 análogos de nucleótidos y 1-6 unidades de ADN; (vii) 1-3 análogos de nucleótidos y 1-7 unidades de ADN; (viii) 1-2 análogos de nucleótidos y 1-8 unidades de ADN; y (ix) 1 análogo de nucleótido y 1-9 unidades de ADN.

En ciertas modalidades, la segunda secuencia ala (C en la fórmula) comprende una combinación de análogos de nucleótidos y unidades de ADN que se selecciona de (i) 1-9 análogos de nucleótidos y 1 unidad de ADN; (ii) 1-8 análogos de nucleótidos y 1-2 unidades de ADN; (iii) 1-7 análogos de nucleótidos y 1-3 unidades de ADN; (iv) 1-6 análogos de nucleótidos y 1-4 unidades de ADN; (v) 1-5 análogos de nucleótidos y 1-5 unidades de ADN; (vi) 1-4 análogos de nucleótidos y 1-6 unidades de ADN; (vii) 1-3 análogos de nucleótidos y 1-7 unidades de ADN; (viii) 1-2 análogos de nucleótidos y 1-8 unidades de ADN; y (ix) 1 análogo de nucleótido y 1-9 unidades de ADN.

En algunas modalidades, A en la fórmula de oligómero tiene una subfórmula seleccionada de L, LL, LDL, LLL, LLDL, LDLL, LDDL, LLLL, LLLLL, LLLDL, LLDLL, LDLLL, LLDDL, LDDLL, LLDLD, LDLLD, LDDDL, LLLLLL, LLLLDL, LLLDLL, LLDLLL, LDLLLL, LLLDDL, LLDLDL, LLDDLL, LDDLLL, LDLLDL, LDLDLL, LDDDLL, LLDDDL y LDLDLD, y C en la fórmula de oligómero tiene una subfórmula seleccionada de L, LL, LDL, LLL, LLDL, LLLL, LDLL, LDDL, LLDD, LLLLL, LLLLD, LLLDL, LLDLL, LDLLL, LLDDL, LDDLL, LLDLD, LDLLD, LDDDL, LLLLLL, LLLLDL, LLLDLL, LLDLLL, LDLLLL, LLLDDL, LLDLDL, LLDDLL, LDDLLL, LDLLDL, LDLDLL, LDDDLL, LLDDDL y LDLDLD.

En ciertas modalidades, el oligómero, *por ejemplo*, un gapmer de flanco alternante, tiene la fórmula de 5’ A-B-C 3’, en donde B es una secuencia contigua de 7 a 23 unidades de ADN, A tiene una fórmula de LLDLL, LDLLL o LLLDL, y C tiene la fórmula de LLDLL o LDLDLL, y en donde L es una unidad de LNA y D es una unidad de ADN.

En otras modalidades, los oligómeros de la invención son gapmer de flanco alternante que tienen la fórmula de 5’ A-B-C 3’, en donde el oligómero tiene 12 a 25 nucleótidos de longitud, A es una primera secuencia ala que tiene la fórmula de $L_m d_n L_o d_p L_q$, C es una segunda

secuencia ala que tiene la fórmula de $L_{q'}d_{p'}L_{o'}d_{n'}L_m$, en donde cada ala tiene independientemente 1-17 nucleótidos de longitud y se interrumpe, opcionalmente, por separadores de ADN d_n, d_p, d_n y d_p, cada uno de los cuales tiene independientemente 0 a 3 unidades de ADN, con cada ala que flanquea un espacio total de ADN de 7 a 23 nucleótidos;

en donde m y m' son al menos 1;

y n, n', p y p' son independientemente 0-3 unidades;

de tal manera que m + n + o + p + q = 1-17; e independientemente m' + n' + o' + p' + q' = 1-17;

o (m + n + o + p + q) y (m' + n' + o' + p' + q') son independientemente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 o 17;

o B comprende un espacio de ADN de 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 o 23.

Diseños de gapmer adicionales se describen en la patente núm. WO2004/046160, que se incorpora en su totalidad en la presente descripción como referencia. La patente núm. WO2008/113832, que se incorpora en su totalidad en la presente descripción como referencia, se refiere a oligómeros gapmer 'shortmer'. En algunas modalidades, los oligómeros presentados en la presente descripción pueden ser tales gapmer shortmer.

En algunas modalidades, el oligómero, *por ejemplo*, un gapmer de flanco alternante, comprende una secuencia de nucleótidos contiguos de un total de 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20 unidades de nucleótidos, en donde la secuencia de nucleótidos contiguos es de la fórmula (5' – 3'), A-B-C, u, opcionalmente, A-B-C-D o D-A-B-C, en donde; A consiste en 1, 2, 3, 4 o 5 unidades de análogos de nucleótidos, tales como unidades de LNA; B consiste en 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 unidades de nucleótidos contiguos que son capaces de reclutar RNasa cuando se forman en un dúplex con una molécula de ARN complementario (tal como un ARNm objetivo); y C consiste en 1, 2, 3, 4 o 5 unidades de análogos de nucleótidos, tales como unidades de LNA. Cuando está presente, D consiste en una sola unidad de ADN.

En algunas modalidades, A comprende 1 unidad de LNA. En algunas modalidades, A comprende 2 unidades de LNA. En algunas modalidades, A comprende 3 unidades de LNA. En algunas modalidades, A comprende 4 unidades de LNA. En algunas modalidades, A comprende 5 unidades de LNA. En algunas modalidades, C comprende 1 unidad de LNA. En algunas modalidades, C comprende 2 unidades de LNA. En algunas modalidades, C comprende 3 unidades de LNA. En algunas modalidades, C comprende 4 unidades de LNA. En algunas

modalidades, C comprende 5 unidades de LNA. En algunas modalidades, B comprende 7 unidades de nucleótidos. En algunas modalidades, B comprende 8 unidades de nucleótidos. En algunas modalidades, B comprende 9 unidades de nucleótidos. En ciertas modalidades, B comprende 10 unidades de nucleósidos. En ciertas modalidades, B comprende 11 unidades de nucleósidos. En ciertas modalidades, B comprende 12 unidades de nucleósidos. En ciertas modalidades, B comprende 13 unidades de nucleósidos. En ciertas modalidades, B comprende 14 unidades de nucleósidos. En ciertas modalidades, B comprende 7–23 monómeros de ADN. En algunas modalidades, B comprende de 7–23 unidades de ADN, tales como 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 o 23 unidades de ADN. En algunas modalidades, B consiste en unidades de ADN. En algunas modalidades, B comprende al menos una unidad de LNA que está en la configuración alfa-L, tal como 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 o 23 unidades de LNA en la configuración alfa-L. En algunas modalidades, B comprende al menos una unidad de alfa-L-oxi LNA o en donde todas las unidades de LNA en la configuración alfa-L son unidades de alfa-L-oxi LNA. En algunas modalidades, la cantidad de nucleótidos presentes en A-B-C se selecciona de (unidades de análogos de nucleótidos – región B – unidades de análogos de nucleótidos):): 1-8-1, 1-8-2, 2-8-1, 2-8-2, 3-8-3, 2-8-3, 3-8-2, 4-8-1, 4-8-2, 1-8-4, 2-8-4, o;1-9-1, 1-9-2, 2-9-1, 2-9-2, 2-9-3, 3-9-2, 1-9-3, 3-9-1, 4-9-1, 1-9-4, o; 1-10-1, 1-10-2, 2-10-1, 2-10-2, 1-10-3 y 3-10-1. En algunas modalidades, la cantidad de nucleótidos en A-B-C se selecciona de: 2-7-1, 1-7-2, 2-7-2, 3-7-3, 2-7-3, 3-7-2, 3-7-4 y 4-7-3. En otras modalidades, el oligómero contiene 10 unidades de ADN en B, LDLLL en A (primera ala) y LLDLL en C (segunda ala). Aún en otras modalidades, el oligómero contiene 9 unidades de ADN en B, LDDLL en A y LDLDLL en C. Aún en otras modalidades, el oligómero contiene 10 unidades de ADN en B, LLDLL en A y LLDLL en C. En modalidades adicionales, el oligómero contiene 9 unidades de ADN en B, LLLLL en A y LDDLL en C. En ciertas modalidades, cada una de las regiones A y C comprende tres monómeros de LNA, y la región B consiste en 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 monómeros de nucleósidos, por ejemplo, monómeros de ADN. En algunas modalidades, A y C consisten en dos unidades de LNA cada una, y B consiste en 7, 8 o 9 unidades de nucleótidos, por ejemplo, unidades de ADN. En diversas modalidades, otros diseños de gapmer incluyen aquellos en donde las regiones A y/o C consisten en 3, 4, 5 o 6 análogos de nucleósidos, tales como los monómeros que contienen un azúcar de 2'-O-metoxietil-ribosa (2'-MOE) o los monómeros que contienen un azúcar de 2'-fluoro-desoxirribosa, y la región B consiste en 7, 8, 9,

10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 o 23 nucleósidos, tales como monómeros de ADN, en donde las regiones A-B-C tienen 3-8-3, 3-9-3, 3-10-3, 5-10-5 o 4-12-4 monómeros. Diseños de gapmer adicionales se describen en la patente núm. WO 2007/146511A2, que se incorpora en su totalidad en la presente descripción como referencia.

En algunas modalidades, el oligómero de flanco alternante tiene al menos 10 nucleótidos contiguos que comprenden la región A, la región B y la región C (A-B-C), en donde la región B comprende al menos 5 unidades de nucleósidos consecutivos y se flanquea en 5' por la región A de 1-8 unidades de nucleósidos contiguos y en 3' por la región C de 1-8 unidades de nucleósidos contiguos, en donde la región B, cuando se forma en un dúplex con un ARN complementario, es capaz de reclutar RNasaH, y en donde la región A y la región C se seleccionan del grupo que consiste en:

(i) la región A comprende una unidad de nucleósido de LNA 5’ y una unidad de nucleósido de LNA 3', y al menos una unidad de nucleósido de ADN entre la unidad de nucleósido de LNA 5‘ y la unidad de nucleósido de LNA 3', y la región C comprende al menos dos nucleósidos de LNA 3‘; o

(ii) la región A comprende al menos un nucleósido de LNA 5’ y la región C comprende una unidad de nucleósido de LNA 5', al menos dos unidades de nucleósidos de LNA 3’ terminales, y al menos una unidad de nucleósido de ADN entre la unidad de nucleósido de LNA 5‘ y las unidades de nucleósidos de LNA 3', y

(iii) la región A comprende una unidad de nucleósido de LNA 5’ y una unidad de nucleósido de LNA 3', y al menos una unidad de nucleósido de ADN entre la unidad de nucleósido de LNA 5‘ y la unidad de nucleósido de LNA 3'; y la región C comprende una unidad de nucleósido de LNA 5’, al menos dos unidades de nucleósidos de LNA 3’ terminales, y al menos una unidad de nucleósido de ADN entre la unidad de nucleósido de LNA 5‘ y las unidades de nucleósidos de LNA 3'.

En algunas modalidades, la región A o la región C comprende 1, 2 o 3 unidades de nucleósidos de ADN. En otras modalidades, la región A y la región C comprenden 1, 2 o 3 unidades de nucleósidos de ADN. Aún en otras modalidades, la región B comprende al menos cinco unidades de nucleósidos de ADN consecutivos. En ciertas modalidades, la región B

comprende 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 unidades de nucleósidos de ADN consecutivos. En algunas modalidades, la región B tiene 8, 9, 10, 11 o 12 nucleótidos de longitud. En otras modalidades, la región A comprende dos unidades de nucleósidos de LNA 5’ terminales. En algunas modalidades, la región A tiene la fórmula 5’$[LNA]_{1-3}[ADN]_{1-3}[LNA]_{1-3}$ o 5’$[LNA]_{1-2}[ADN]_{1-2}[LNA]_{1-2}[ADN]_{1-2}[LNA]_{1-2}$. En otras modalidades, la región C tiene la fórmula $[LNA]_{1-3}[ADN]_{1-3}[LNA]_{2-3}$ 3’ o $[LNA]_{1-2}[ADN]_{1-2}[LNA]_{1-2}[ADN]_{1-2}[LNA]_{2-3}$3’. Aún en otras modalidades, la región A tiene la fórmula 5’$[LNA]_{1-3}[ADN]_{1-3}[LNA]_{1-3}$ o 5’$[LNA]_{1-2}[ADN]_{1-2}[LNA]_{1-2}[ADN]_{1-2}[LNA]_{1-2}$, y la región C comprende 2, 3, 4 o 5 unidades de nucleósidos de LNA consecutivos. En algunas modalidades, la región C tiene la fórmula $[LNA]_{1-3}[ADN]_{1-3}[LNA]_{2-3}$3’ o $[LNA]_{1-2}[ADN]_{1-2}[LNA]_{1-2}[ADN]_{1-2}[LNA]_{2-3}$3’, y la región A comprende 1, 2, 3, 4 o 5 unidades de nucleósidos de LNA consecutivos. Aún en otras modalidades, la región A tiene una secuencia de nucleósidos de LNA y ADN, 5’ – 3’ seleccionada del grupo que consiste en L, LL, LDL, LLL, LLDL, LDLL, LDDL, LLLL, LLLLL, LLLDL, LLDLL, LDLLL, LLDDL, LDDLL, LLDLD, LDLLD, LDDDL, LLLLLL, LLLLDL, LLLDLL, LLDLLL, LDLLLL, LLLDDL, LLDLDL, LLDDLL, LDDLLL, LDLLDL, LDLDLL, LDDDLL, LLDDDL y LDLDLD, en donde L representa un nucleósido de LNA y D representa un nucleósido de ADN. Aún en otras modalidades, la región C tiene una secuencia de nucleósidos de LNA y ADN, 5’ – 3’ seleccionada del grupo que consiste en LL, LLL, LLLL, LDLL, LLLLL, LLDLL, LDLLL, LDDLL, LDDLLL, LLDDLL, LDLDLL, LDDDLL, LDLDDLL, LDDLDLL, LDDDLLL y LLDLDLL. En una modalidad adicional, la región A tiene una secuencia de nucleósidos de LNA y ADN, 5’ – 3’ seleccionada del grupo que consiste en LDL, LLDL, LDLL, LDDL, LLLDL, LLDLL, LDLLL, LLDDL, LDDLL, LLDLD, LDLLD, LDDDL, LLLLDL, LLLDLL, LLDLLL, LDLLLL, LLLDDL, LLDLDL, LLDDLL, LDDLLL, LDLLDL, LDLDLL, LDDDLL, LLDDDL y LDLDLD, y la región C tiene una secuencia de nucleósidos de LNA y ADN, 5’ – 3’ seleccionada del grupo que consiste en LDLL, LLLLL, LLDLL, LDLLL, LDDLL, LDDLLL, LLDDLL, LDLDLL, LDDDLL, LDLDDLL, LDDLDLL, LDDDLLL y LLDLDLL.

En ciertas modalidades, el oligómero de flanco alternante tiene nucleótidos contiguos que comprenden una secuencia de nucleósidos, 5'-3', seleccionada del grupo que consiste en LLDDDLLDDDDDDDDLL, LDLLDLDDDDDDDDDLL, LLLDDDDDDDDDDLDLL, LLLDDDDDDDDDLDDLL, LLLDDDDDDDDLDDDLL, LLLDDDDDDDDLDLDLL, LLLDLDDDDDDDDDLLL, LLLDLDDDDDDDDLDLL, LLLLDDDDDDDDDLDLL, LLLLDDDDDDDDLDDLL, LLLDDDLDDDDDDDDLL, LLLDDLDDDDDDDDDLL,

LLLDDLLDDDDDDDDLL, LLLDDLLDDDDDDDLLL, LLLLLDDDDDDDLDDLL, LDLLLDDDDDDDDDDLL, LDLLLDDDDDDDLDDLL, LDLLLLDDDDDDDDDLL, LLDLLLDDDDDDDDDLL, LLLDLDDDDDDDDDDLL, LLLDLDDDDDDDLDDLL, LLLDLLDDDDDDDDDLL, LLLLDDDDDDDLDDDLL, LLLLLDDDDDDDDDLDLL, LLLLDDDDDDDDDDLDLL, LLDDDDDDDDDDDLDLL, LLDLDDDDDDDDDDLDLL, LDLLLDDDDDDDDDLDLL, LLLDDDDDDDDDLDDDLL, LLLDDDDDDDDDLDDDLL, LLLDDDDDDDDLDLDDLL, LLLLDDDDDDDDDLDDLL, LLLLDDDDDDDDDLDLLL, LLLLDDDDDDDDDLDDLL, LLLLDDDDDDDDDLDLLL, LLLLDDDDDDDDDLDLDLL, LLLLDDDDDDDDDLDDLLL, LLLLDDDDDDDDDLDLDLL, LLDLLDDDDDDDDDDDLL, LLDLLLDDDDDDDDDDLL, LLLDLDDDDDDDDDDDLL, LLLLDDDDDDDDDDLLDLL, LLLDLDDDDDDDDDDLDLL, LLLLDDDDDDDDDDLLDLL, LLLLDDDDDDDDDDLDDLL, LLLLDDDDDDDDDDLLDLL, LLDLLLDDDDDDDDDDLLDLL, LLLLDDDDDDDDDDLDDLL, LLLLDDDDDDDDDDLLDLL, LLDLLDDDDDDDDDDLLLL, LLDLDDDDDDDDDDDDLLLL, LLDDLDDDDDDDDDDDLLLL, LLLDLDDDDDDDDDDDLLLL, LLDLDDDDDDDDDDDDLLLL, LLDLLDDDDDDDDDDDLLLL, LLDDLDDDDDDDDDDDLLLL, LLDLLDDDDDDDDDDDLLLL, LLLDLDDDDDDDDDDDLLLL, LLLLDDDDDDDDDDLLDDL, LLLLDDDDDDDDDDLLDDL, LLLDLDDDDDDDDDDLLLL, LLDDLDLDDDDDDDDDLLLL, LLDDLLDDDDDDDDDLDLL, LLLDLDDDDDDDDDDLDLL, LLDLLDDDDDDDDDDLLLL, LLLDLDDDDDDDDDDLDLL, LLLDLDDDDDDDDDDLDDLL, LLDLDDLDDDDDDDDDLLLL, LLLLDDDDDDDDDDLDLDL, LLLDLDDDDDDDDDDLDLL, LLDLDLDDDDDDDDDLLDL, LLDDLLDDDDDDDDDLLLL, LLLLDDDDDDDDDDLDDLL, LLLDDLDDDDDDDDDLLDL, LLDLLDDDDDDDDDDLLDL, LLDLDLDDDDDDDDDLDLL, LLLDLDDDDDDDDDDLLDL, LLDDLLDDDDDDDDDLLLL, LLDLLDDDDDDDDDLDLDL, LLLLDDDDDDDDDDLDDLL, LLDDLLDDDDDDDDDLLLL, LLDLLDDDDDDDDDLDLDL, LLLLDDDDDDDDDDLDLDL, LLLDDLDDDDDDDDDLLLL, LLLDLDDDDDDDDDDLLDL, LLLLDDDDDDDDDDLDLDL, LLLLDDDDDDDDDDLDLLL y LLDDLLDDDDDDDDDDLDLL; en donde L representa un nucleósido de LNA y D representa un nucleósido de ADN. En otras modalidades, el nucleósido de LNA es beta-D-oxi LNA.

Aún en otras modalidades, un oligómero de flanco alternante tiene nucleótidos contiguos que comprenden una secuencia alternante de unidades de nucleósidos de LNA y ADN, 5'–3', seleccionada del grupo que consiste en: **2**-3-**2**-8-**2**, **1**-1-**2**-1-**1**-9-**2**, **3**-10-**1**-1-**2**, **3**-9-**1**-2-**2**, **3**-8-**1**-3-**2**, **3**-8-**1**-1-**1**-1-**2**, **3**-1-**1**-9-**3**, **3**-1-**1**-8-**1**-1-**2**, **4**-9-**1**-1-**2**, **4**-8-**1**-2-**2**, **3**-3-**1**-8-**2**, **3**-2-**1**-9-**2**, **3**-2-**2**-8-**2**, **3**-2-**2**-7-**3**, **5**-7-**1**-2-**2**, **1**-1-**3**-10-**2**, **1**-1-**3**-7-**1**-2-**2**, **1**-1-**4**-9-**2**, **2**-1-**3**-9-**2**, **3**-1-**1**-10-**2**, **3**-1-**1**-7-**1**-2-**2**, **3**-1-**2**-9-**2**, **4**-7-**1**-3-**2**, **5**-9-**1**-1-**2**, **4**-10-**1**-1-**2**, **3**-11-**1**-1-**2**, **2**-1-**1**-10-**1**-1-**2**, **1**-1-**3**-9-**1**-1-**2**, **3**-10-**1**-2-**2**, **3**-9-**1**-3-**2**, **3**-8-**1**-1-**1**-2-**2**, **4**-9-**1**-2-**2**, **4**-9-**1**-1-**3**, **4**-8-**1**-3-**2**, **4**-8-**1**-2-**3**, **4**-8-**1**-1-**1**-1-**2**, **4**-7-**1**-2-**1**-1-**2**, **4**-7-**1**-1-**1**-2-**2**, **2**-1-**2**-11-**2**, **2**-1-**3**-8-**1**-1-**2**, **3**-1-**1**-11-**2**, **3**-1-**1**-9-**1**-1-**2**, **3**-1-**1**-8-**1**-2-**2**, **3**-1-**1**-7-**1**-1-**1**-1-**2**, **4**-9-**2**-1-**2**, **4**-7-**1**-3-**3**, **5**-9-**1**-1-**3**, **5**-9-**1**-2-**2**, **4**-10-**2**-1-**2**, **4**-10-**1**-1-**3**, **4**-10-**1**-2-**2**, **3**-11-**2**-1-**2**, **3**-11-**1**-1-**3**, **5**-9-**2**-1-**2**, **3**-11-**1**-2-**2**, **2**-1-**2**-9-**1**-2-**2**, **3**-1-**1**-10-**1**-1-**2**, **3**-1-**1**-9-**1**-2-**2**, **4**-9-**1**-1-**1**-1-**2**, **4**-8-**2**-1-**1**-1-**2**, **1**-1-**3**-10-**2**-1-**2**, **2**-1-**2**-10-**2**-1-**2**, **2**-1-**1**-12-**4**, **2**-2-**1**-11-**4**, **3**-1-**1**-11-**4**, **2**-1-**1**-13-**3**, **2**-1-**2**-11-**4**, **2**-2-**1**-12-**3**, **3**-11-**1**-2-**3**, **3**-1-**1**-12-**3**, **2**-1-**2**-12-**3**, **4**-11-**2**-1-**2**, **4**-10-**2**-2-**2**, **3**-2-**1**-9-**1**-1-**3**, **2**-2-**1**-1-**1**-9-**4**, **2**-2-**2**-9-**1**-1-**3**, **3**-1-**1**-9-**1**-1-**1**-1-**2**, **2**-1-**2**-9-**1**-2-**3**, **3**-1-**1**-10-**1**-1-**3**, **2**-1-**1**-2-**1**-9-**4**, **4**-9-**1**-1-**1**-2-**2**, **3**-1-**1**-9-**1**-2-**3**, **2**-1-**1**-1-**1**-10-**4**, **2**-1-**2**-10-**1**-1-**3**, **2**-1-**1**-1-**1**-9-**2**-1-**2**, **2**-2-**2**-9-**2**-1-**2**, **4**-9-**1**-2-**1**-1-**2**, **3**-2-**1**-9-**2**-1-**2**, **2**-1-**2**-9-**2**-2-**2**, **2**-1-**1**-1-**1**-9-**1**-1-**3**, **3**-1-**1**-9-**2**-2-**2**, **2**-2-**2**-10-**4**, **2**-1-**2**-9-**1**-1-**1**-1-**2**, **4**-10-**1**-2-**3**, **3**-2-**1**-10-**4**, **3**-1-**1**-10-**2**-1-**2**, **4**-10-**1**-1-**1**-1-**2**, **4**-11-**1**-1-**3** y **2**-2-**2**-10-**1**-1-**2**; en donde el primer número representa un número de unidades de LNA, el siguiente un número de unidades de ADN y después las regiones de LNA y ADN alternantes.

En otras modalidades, los oligómeros de la invención tienen el diseño descrito en las Figuras 2, 3, 6, 7, 16A, 16B, 20A o 20B.

II.H. Enlaces entre nucleótidos

Los monómeros de los oligómeros descritos en la presente descripción se acoplan entre sí a través de grupos de ligamiento.

Convenientemente, cada monómero se une al monómero adyacente en 3' a través de un grupo de ligamiento. El experto en la materia entenderá que, en el contexto de la presente invención, el monómero en 5' en el extremo de un oligómero no comprende un grupo de ligamiento en 5', si bien este puede comprender o no un grupo terminal en 5'.

Se prevé que los términos “grupo de ligamiento” o “enlace entre nucleótidos” se refieran a un grupo capaz de acoplar dos nucleótidos entre sí covalentemente. Los ejemplos específicos y preferidos incluyen grupos fosfato y grupos fosforotioato.

Los nucleótidos del oligómero de la invención o la secuencia de nucleótidos contiguos de este se acoplan entre sí a través de grupos de ligamiento. Convenientemente, cada nucleótido se une al nucleótido adyacente en 3' a través de un grupo de ligamiento.

Los enlaces entre nucleótidos adecuados incluyen aquellos que se enumeran en la patente núm. WO2007/031091, por ejemplo, los enlaces entre nucleótidos que se enumeran en el primer párrafo de la página 34 de la patente núm. WO2007/031091 (que se incorpora en su totalidad en la presente descripción como referencia).

Los ejemplos de enlaces entre nucleótidos adecuados que pueden usarse con la invención incluyen un enlace fosfodiéster, un enlace fosfotriéster, un enlace metilfosfonato, un enlace fosforamidato, un enlace fosforotioato, y combinaciones de estos.

En algunas modalidades, se prefiere modificar el enlace entre nucleótidos de su fosfodiéster normal a uno que sea más resistente al ataque de la nucleasa, tal como un fosforotioato o boranofosfato; estos dos, son escindibles por la ribonucleasa H y permiten, además, esa ruta de inhibición antisentido para la reducción de la expresión del gen objetivo.

Pueden preferirse los enlaces entre nucleótidos que contienen azufre (S) adecuados que se proporcionan en la presente descripción. Además, se prefieren los enlaces entre nucleótidos de fosforotioato, particularmente en la región de interrupción (B) de los “gapmers”. Se pueden usar, además, enlaces fosforotioato además en las regiones flanqueantes (A y C, y para unir A o C a D, y dentro de la región D, según corresponda).

Sin embargo, las regiones A, B y C pueden comprender enlaces entre nucleótidos distintos al fosforotioato, tales como enlaces fosfodiéster, particularmente, por ejemplo, cuando el uso de análogos de nucleótidos protege los enlaces entre nucleótidos dentro de las regiones A y C de la degradación por endonucleasas, tal como cuando las regiones A y C comprenden nucleótidos de LNA.

Los enlaces entre nucleótidos en el oligómero pueden ser fosfodiéster, fosforotioato o boranofosfato para permitir la escisión de la ribonucleasa H del ARN objetivo. Para una mayor resistencia a la nucleasa y por otras razones, tales como facilidad de fabricación, se prefiere el fosforotioato.

En un aspecto del oligómero de la invención, los nucleótidos y/o análogos de nucleótidos se unen entre sí por medio de grupos fosforotioato.

Se reconoce que la inclusión de enlaces fosfodiéster, tal como uno o dos enlaces, en un oligómero de cualquier otra manera de fosforotioato, particularmente, entre o adyacente a unidades de análogos de nucleótidos (típicamente, en la región A y/o C) puede modificar la biodisponibilidad y/o la biodistribución de un oligómero; ver la patente núm. WO2008/113832, incorporada en la presente descripción como referencia.

En algunas modalidades, tales como las modalidades mencionadas anteriormente, en donde proceda y no se indique específicamente, todos los grupos de ligamiento restantes son fosfodiéster o fosforotioato o una mezcla de estos.

En algunas modalidades, todos los grupos de ligamiento entre nucleótidos son fosforotioato.

Cuando se hace referencia a secuencias de oligonucleótidos de “gapmer” específicas, tales como las proporcionadas en la presente descripción, se entenderá que, en diversas modalidades, cuando los enlaces son enlaces fosforotioato, pueden usarse enlaces alternativos, tales como los descritos en la presente descripción, por ejemplo, pueden usarse enlaces de fosfato (fosfodiéster), particularmente, en los enlaces entre unidades de análogos de nucleótidos, tales como LNA. Asimismo, cuando se hace referencia a secuencias de oligonucleótidos de “gapmer” específicas, tales como las proporcionadas en la presente descripción, cuando los residuos C se identifican como citosina modificada con metilo en 5', en varias modalidades, uno o más de los C presentes en el oligómero pueden ser residuos C no modificados.

La publicación de la patente de los EE. UU. núm. 2011/0130441, publicada el 2 de junio de 2011 e incorporada en su totalidad en la presente descripción como referencia, se refiere a compuestos oligoméricos que tienen al menos un nucleósido bicíclico unido a los extremos 3' o 5' por medio de un enlace entre nucleósidos neutro. Por lo tanto, los oligómeros de la invención pueden tener al menos un nucleósido bicíclico unido a los extremos 3' o 5' por medio de un enlace entre nucleósidos neutro, tal como uno o más fosfotriéster, metilfosfonato, MMI, amida-3, formacetal o tioformacetal. Los enlaces restantes pueden ser fosforotioato.

En algunas modalidades, los oligómeros de la invención tienen los enlaces entre nucleótidos descritos en las Figuras 2, 16B o 20B. Como se usa en la presente descripción, por ejemplo, en las Figuras 2, 16B o 20B, los enlaces fosforotioato se indican como “s” y los enlaces fosforodiéster se indican por la ausencia de “s”.

En algunas modalidades, los enlaces entre nucleótidos son combinaciones de enlaces fosforotioato y enlaces fosfodiéster. Algunos ejemplos no limitantes de enlaces combinados se muestran en ASO-002623, ASO-002667, ASO-002674, ASO-002631, ASO-002639 y ASO-002624.

III. Conjugados

En el contexto, se prevé que el término “conjugado” indique una molécula heterogénea formada por la unión covalente o no covalente (“conjugación”) del oligómero que se describe en la presente descripción a una o más entidades no nucleotídicas o no polinucleotídicas. Los ejemplos de entidades no nucleotídicas o no polinucleotídicas incluyen agentes macromoleculares, tales como proteínas, cadenas de ácidos grasos, residuos de azúcares, glicoproteínas, polímeros o combinaciones de estos. Típicamente, las proteínas pueden ser anticuerpos de una proteína objetivo. En algunas modalidades, los polímeros típicos son polietilenglicol.

Por lo tanto, en varias modalidades, el oligómero de la invención comprende una región polinucleotídica que consiste, típicamente, de una secuencia contigua de nucleótidos, y otra región no nucleotídica. Cuando se indica que el oligómero de la invención comprende una secuencia de nucleótidos contigua, el compuesto puede comprender componentes no nucleotídicos, tales como un componente conjugado.

La invención proporciona, además, un conjugado que comprende el oligómero de conformidad con la invención que se describe en la presente descripción y al menos una entidad no nucleotídica o no polinucleotídica unida covalentemente al oligómero. Por lo tanto, en varias modalidades en las cuales el oligómero de la invención comprende una secuencia específica de ácidos nucleicos o nucleótidos, como se describe en la presente descripción, el compuesto puede comprender, además, al menos una entidad no nucleotídica o no polinucleotídica (*p. ej.*, que no comprende uno o más nucleótidos o análogos de nucleótidos) unida covalentemente al oligómero.

La conjugación (a una entidad conjugada) puede mejorar la actividad, la distribución celular o la captación celular del oligómero de la invención. Estas entidades incluyen, pero no se limitan a, anticuerpos, polipéptidos, entidades lipídicas, tales como una entidad de colesterol, ácido cólico, un tioéter.

Los oligómeros de la invención pueden conjugarse, además, a sustancias farmacológicas activas, por ejemplo, aspirina, ibuprofeno, una sulfonamida, un antidiabético, un antibacteriano o un antibiótico.

En ciertas modalidades, la entidad conjugada es un esterol, tal como colesterol.

III.A. Oligómeros activados

El término “oligómero activado”, como se usa en la presente descripción, se refiere a un oligómero de la invención unido covalentemente (*es decir*, con grupos funcionales agregados) a al menos una entidad funcional que permite el enlace covalente del oligómero a una o más entidades conjugadas, es decir, entidades que no son en sí mismas ácidos nucleicos o monómeros, para formar los conjugados descritos en la presente descripción. Típicamente, una entidad funcional comprende un grupo químico capaz de unirse covalentemente al oligómero, por ejemplo, a través de un grupo 3'-hidroxilo o el grupo NH_2 exocíclico de la base de adenina, un espaciador que puede ser hidrófilo y un grupo terminal capaz de unirse a una entidad conjugada (*p. ej*., un grupo amino, sulfhidrilo o hidroxilo). En algunas modalidades, no se protege este grupo terminal, *p. ej*., es un grupo NH_2. En otras modalidades, se protege el grupo terminal, *p. ej*., con cualquier grupo protector adecuado, tal como los descritos en “Protective Groups in Organic Synthesis”, de Theodora W Greene y Peter G M Wuts, 3.ª edición (John Wiley & Sons, 1999).

En algunas modalidades, los oligómeros de la invención tienen grupos funcionales agregados en el extremo 5' para permitir la unión covalente de la entidad conjugada al extremo 5' del oligómero. En otras modalidades, los oligómeros de la invención pueden tener grupos funcionales agregados en el extremo 3'. En incluso otras modalidades, los oligómeros de la invención pueden tener grupos funcionales agregados a lo largo del esqueleto o en la entidad de base heterocíclica. En incluso otras modalidades, los oligómeros de la invención pueden tener grupos funcionales agregados en más de una posición seleccionada independientemente del extremo 5', el extremo 3', el esqueleto y la base.

En algunas modalidades, los oligómeros activados de la invención se sintetizan mediante la incorporación, durante la síntesis, de uno o más monómeros unidos covalentemente a una entidad funcional. En otras modalidades, los oligómeros activados de la invención se sintetizan con monómeros que no tienen grupos funcionales agregados, y al oligómero se agregan grupos funcionales tras culminar la síntesis.

IV. Composiciones farmacéuticas y vías de administración

El oligómero de la invención puede usarse en formulaciones y composiciones farmacéuticas. Convenientemente, dichas composiciones comprenden un diluyente, portador, sal o adyuvante farmacéuticamente aceptables.

El oligómero de la invención puede incluirse en una formulación unitaria, tal como en un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable, en una cantidad suficiente para administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz, sin causar efectos colaterales graves en el paciente tratado. Sin embargo, en algunas formas de terapia, los efectos colaterales graves pueden ser aceptables si se garantiza un resultado positivo al tratamiento terapéutico.

El fármaco formulado puede comprender agentes aglutinantes y adyuvantes farmacéuticamente aceptables. Las cápsulas, tabletas o píldoras pueden contener, por ejemplo, los siguientes compuestos: celulosa microcristalina, goma o gelatina como aglutinantes; almidón o lactosa como excipientes; estearatos como lubricantes; diversos agentes edulcorantes o saborizantes. En las cápsulas, la unidad de dosificación puede contener un portador líquido como aceites grasos. Asimismo, puede haber revestimientos de azúcar o agentes entéricos como parte de la unidad de dosificación. Las formulaciones de oligonucleótidos pueden ser, además, emulsiones de los ingredientes farmacéuticos activos y un lípido que forma una emulsión micelular.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden administrarse de varias formas, según se desee un tratamiento local o sistémico y según el área que se va a tratar. La administración puede ser (a) oral (b) pulmonar, p. ej., por inhalación o insuflación de polvos o aerosoles, lo que incluye por medio de un nebulizador; intratraqueal, intranasal, (c) tópica, que incluye epidérmica, transdérmica, oftálmica y a las membranas mucosas que incluyen la administración vaginal y rectal; o (d) parenteral, que incluye inyección o infusión intravenosa, intraarterial, subcutánea, intraperitoneal o intramuscular; o intracraneal, p. ej., administración intratecal, intracerebroventricular o intraventricular. En una modalidad, el oligómero se administra por vía IV, IP, oral, tópica o como una inyección de bolo o se administra directamente al órgano objetivo. En otra modalidad, el oligómero se administra por vía intratecal o intracerebroventricular como una inyección de bolo.

Las composiciones y formulaciones farmacéuticas para administración tópica pueden incluir parches transdérmicos, ungüentos, lociones, cremas, geles, gotas, aerosoles, supositorios, líquidos y polvos. Pueden ser necesarios o deseables portadores farmacéuticos convencionales, bases acuosas, en polvo u oleosas, espesantes y lo similar. Los ejemplos de formulaciones tópicas incluyen aquellas en las cuales el oligómero de la invención se encuentra mezclado con un agente de administración tópica, tal como lípidos, liposomas, ácidos grasos, ésteres de ácidos grasos, esteroides, agentes quelantes y surfactantes. Las composiciones y formulaciones para administración oral incluyen, pero no se limitan a, polvos o gránulos, micropartículas, nanopartículas, suspensiones o soluciones en agua o medios no acuosos, cápsulas, cápsulas de gel, bolsitas, tabletas o minitabletas. Las composiciones y formulaciones para administración por vía parenteral, intratecal, intracerebroventricular o intraventricular pueden incluir soluciones acuosas estériles que pueden contener, además, amortiguadores, diluyentes y otros aditivos adecuados tales como, pero sin limitarse a, potenciadores de la penetración, compuestos portadores y otros portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, soluciones, emulsiones y formulaciones que contienen liposomas. Estas composiciones pueden generarse a partir de diversos componentes que incluyen, pero no se limitan a, líquidos preformados, sólidos autoemulsionantes y semisólidos autoemulsionantes. La administración del fármaco al tejido objetivo puede mejorarse mediante la administración mediada por portadores que incluyen, pero no se limitan a, liposomas catiónicos, ciclodextrinas, derivados de porfirina, dendrímeros de cadena ramificada, polímeros de polietilenimina, nanopartículas y microesferas (Dass CR. J Pharm Pharmacol 2002; 54(l):3-27).

Las formulaciones farmacéuticas de la presente invención, que pueden presentarse, convenientemente, en una forma de dosis unitaria, pueden prepararse de conformidad con técnicas convencionales ampliamente conocidas en la industria farmacéutica. Dichas técnicas incluyen la etapa de asociar los ingredientes activos con los uno o más portadores o excipientes farmacéuticos. Generalmente, las formulaciones se preparan por medio de la asociación absoluta y uniforme de los ingredientes activos con portadores líquidos o portadores sólidos finamente divididos, o ambos y, después, de ser necesario, el moldeo del producto.

En la administración parenteral, subcutánea, intradérmica o tópica, la formulación puede incluir un diluyente estéril, amortiguadores, reguladores de la tonicidad y antibacterianos. Los oligómeros activos pueden prepararse con portadores que protegen contra la degradación o eliminación inmediata del cuerpo, que incluyen implantes o microcápsulas con propiedades de liberación controlada. En la administración intravenosa, los portadores pueden ser una solución salina fisiológica o una solución salina regulada con fosfato. La publicación de la patente internacional núm. WO2007/031091 (A2), publicada el 22 de marzo de 2007, proporciona otros diluyentes, portadores y adyuvantes farmacéuticamente aceptables adecuados, que se incorporan en la presente descripción como referencia.

V. Diagnóstico

Esta descripción proporciona, además, un método de diagnosis útil durante el diagnóstico de las enfermedades relacionadas con Tau, *p. ej.*, una tauopatía. Algunos ejemplos no limitantes de tauopatías incluyen, pero no se limitan a, enfermedad de Alzheimer, parálisis supranuclear progresiva, demencia pugilística (encefalopatía traumática crónica), demencia frontotemporal, parkinsonismo asociado al cromosoma 17, enfermedad Lytico-Bodig (complejo Parkinson-demencia de Guam), demencia con ovillos neurofibrilares predominantes, ganglioglioma, gangliocitoma, meningioangiomatosis, panencefalitis esclerosante subaguda, encefalopatía por plomo, esclerosis tuberosa, enfermedad de Hallervorden-Spatz, enfermedad de Pick, degeneración ganglionar corticobasal, enfermedad argirofílica granulosa, degeneración corticobasal, lipofuscinosis, demencia frontotemporal, parálisis supranuclear o degeneración lobular frontotemporal.

Los oligómeros de la invención pueden usarse para medir la expresión del transcrito de Tau en un tejido o un fluido corporal de un individuo y comparar el nivel de expresión medido con un nivel de expresión del transcrito de Tau estándar en el tejido o fluido corporal normales, en donde un aumento en el nivel de expresión en comparación con el estándar es indicativo de un trastorno que puede tratarse con un oligómero de la invención.

El oligómero de la invención puede usarse para ensayar los niveles del transcrito de Tau en una muestra biológica con cualquier método conocido por los expertos en la materia. (Touboul et. al., Anticancer Res. (2002) 22 (6A): 3349-56; Verjout et. al., Mutat. Res. (2000) 640: 127-38); Stowe et. al., J. Virol. Methods (1998) 75 (1): 93-91).

“Muestra biológica” se refiere a cualquier muestra biológica obtenida de un individuo, una linea celular, un cultivo tisular u otra fuente de células que expresan potencialmente el transcrito de Tau. Los métodos para obtener biopsias de tejido y fluidos corporales de mamíferos son ampliamente conocidos en la materia.

VI. Estuches que comprenden oligómeros

Esta descripción proporciona, además, estuches que comprenden un oligómero de la invención descrito en la presente descripción y que pueden usarse para llevar a cabo los métodos descritos en la presente descripción. En ciertas modalidades, un estuche comprende al menos un oligómero en uno o más envases. En algunas modalidades, los estuches contienen todos los componentes necesarios y/o suficientes para realizar un ensayo de detección, que incluyen todos los controles, las instrucciones para realizar los ensayos y cualquier software necesario para el análisis y presentación de los resultados. Un experto en la materia reconocerá fácilmente que el oligómero descrito puede incorporarse fácilmente en uno de los formatos de estuches establecidos que son ampliamente conocidos en la materia.

VII. Métodos de uso

Los oligómeros de la invención pueden usarse como reactivos de investigación, por ejemplo, para fines diagnósticos, terapéuticos y de profilaxis.

En la investigación, dichos oligómeros pueden usarse para inhibir específicamente la síntesis de la proteína Tau (típicamente, por la degradación o inhibición del ARNm y, de esta manera, se evita la formación de la proteína) en las células y animales experimentales y, de esta manera, facilitar el análisis funcional del objetivo o una valoración de su utilidad como un objetivo para intervención terapéutica. Además, se proporcionan métodos para regular negativamente la expresión del ARNm de *MAPT* y/o la proteína Tau en las células o tejidos; los métodos comprenden poner en contacto las células o tejidos, *in vitro* o *in vivo*, con una cantidad eficaz de uno o más de los oligómeros, conjugados o composiciones de la invención.

En el diagnóstico, los oligómeros pueden usarse para detectar y cuantificar la expresión del transcrito de *MAPT* en las células y tejidos por medio de transferencia Northern, hibridación *in-situ* o técnicas similares.

En la terapia, un animal o un ser humano que se supone tiene una enfermedad o trastorno que puede tratarse por medio de la modulación de la expresión del transcrito de *MAPT* y/o la proteína Tau se trata mediante la administración de los compuestos oligoméricos de conformidad con esta invención. Además, se proporcionan métodos para tratar un mamífero, tal como para tratar un ser humano, que se supone tiene o es propenso a tener una enfermedad o condición asociada con la expresión del transcrito de *MAPT* y/o la proteína Tau mediante la administración de una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz de uno o más de los oligómeros o composiciones de la invención. El oligómero, un conjugado o una composición farmacéutica de conformidad con la invención se administra, típicamente, en una cantidad eficaz. En algunas modalidades, el oligómero o conjugado de la invención se usa en la terapia.

La invención proporciona, además, un oligómero de conformidad con la invención para usarse en el tratamiento de una o más de las enfermedades mencionadas en la presente descripción, tales como una enfermedad seleccionada de enfermedad de Alzheimer, parálisis supranuclear progresiva, síndrome de Down, demencia pugilística (encefalopatía traumática crónica y otra lesión cerebral traumática), demencia frontotemporal, demencia frontotemporal con parkinsonismo asociado al cromosoma 17 (FTDP-17), enfermedad Lytico-Bodig (complejo Parkinson-demencia de Guam), demencia con ovillos neurofibrilares predominantes, ganglioglioma, gangliocitoma, meningioangiomatosis, panencefalitis esclerosante subaguda, encefalopatía por plomo, hemimegalencefalía, esclerosis tuberosa, enfermedad de Hallervorden-Spatz, enfermedad de Pick, degeneración ganglionar corticobasal, enfermedad argirofílica granulosa, degeneración corticobasal, lipofuscinosis, demencia frontotemporal, parálisis supranuclear y degeneración lobular frontotemporal (se analiza en Frost et. al., *Trends Cell Biol* (2015) 25: 216-53; Dyment et. al., *Neurobiol. Aging* (2014) Sept 6: S0197-4580; Moussaud et. al., *Mol. Neurodeg* (2014) 29:43 Ross et. al., *South Med. J.* (2014) 107: 715-21). Además, la invención proporciona el uso de oligómeros en el tratamiento de las enfermedades de disfunción de la red cerebral que incluyen todas las formas de epilepsia y depresión (Inoue et. al., *Epilepsy* (2012) 102: 8-12; Xi et. al., *Med Hypotheses* (2011) 76: 897-900; Hou et. al., *Can. J. Psychiatry* (2004) 3: 164-71). La invención proporciona, además, un método para tratar las tauopatías; el método comprende administrar una cantidad eficaz de uno o más oligómeros, conjugados o

composiciones farmacéuticas de estos a un animal que lo necesita (tal como un paciente que lo necesita).

En ciertas modalidades, la enfermedad, trastorno o afección se asocia con la sobreexpresión del transcrito del gen *MAPT* y/o la proteína Tau.

La invención proporciona, además, métodos para inhibir (p. ej., mediante reducción) la expresión del transcrito del gen *MAPT* y/o la proteína Tau en una célula o un tejido; el método comprende poner en contacto la célula o tejido, *in vitro* o *in vivo*, con una cantidad eficaz de uno o más oligómeros, conjugados o composiciones farmacéuticas de estos, de la invención para afectar la degradación de la expresión del transcrito del gen *MAPT* y, de esta manera, reducir la proteína Tau.

La invención proporciona, además, el uso del oligómero o conjugado descrito de la invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno como se menciona en la presente descripción, o en un método para el tratamiento de un trastorno como se menciona en la presente descripción.

La invención proporciona, además, un método para inhibir la proteína Tau en una célula que expresa Tau; el método comprende administrar un oligómero o un conjugado de conformidad con la invención a la célula para afectar la inhibición de la proteína Tau en la célula.

La invención incluye un método para reducir, mejorar, prevenir o tratar la hiperexcitabilidad neuronal en un sujeto que lo necesita; el método comprende administrar un oligómero o un conjugado de conformidad con la invención.

La invención proporciona, además, un método para tratar un trastorno como se menciona en la presente descripción; el método comprende administrar un oligómero o un conjugado de conformidad con la invención como se describe en la presente descripción y/o una composición farmacéutica de conformidad con la invención a un paciente que lo necesita.

Los oligómeros y demás composiciones de conformidad con la invención pueden usarse en el tratamiento de las afecciones asociadas con la sobreexpresión o expresión de la versión mutada de la proteína Tau.

La invención proporciona el oligómero o el conjugado de conformidad con la invención para usarse como medicamento, tal como en el tratamiento de tauopatías. En algunas modalidades, la tauopatía es una enfermedad seleccionada de enfermedad de Alzheimer, parálisis

supranuclear progresiva, demencia pugilística (encefalopatía traumática crónica), demencia frontotemporal, demencia frontotemporal con parkinsonismo asociado al cromosoma 17, enfermedad Lytico-Bodig (complejo Parkinson-demencia de Guam), síndrome de Down, hemimegalencefalía, demencia con ovillos neurofibrilares predominantes, ganglioglioma, gangliocitoma, meningioangiomatosis, panencefalitis esclerosante subaguda, encefalopatía por plomo, esclerosis tuberosa, enfermedad de Hallervorden-Spatz, enfermedad de Pick, degeneración ganglionar corticobasal, enfermedad argirofílica granulosa, degeneración corticobasal, lipofuscinosis, demencia frontotemporal, parálisis supranuclear y degeneración lobular frontotemporal (se analiza en Frost et al, *Trends Cell Biol* (2015) 25: 216-53; Thom et al., *Brain* (2011) 134:2969-81; Zheng et al., *Mol. Neurobiol.* (2014) 49: 1532-9).

La invención proporciona el oligómero o el conjugado de conformidad con la invención para usarse como medicamento, tal como en el tratamiento de los trastornos convulsivos (Dyment et. al., *Neurobiol. Aging* (2014) Sept 6 S0197-4580; Inoue et. al., *Epilepsy* (2012) 102:8-12; Gheyera et. al., *Ann Neurol* (2014-76: 443-56). En algunas modalidades, el trastorno convulsivo se selecciona de epilepsia, epilepsia mioclónica juvenil, epilepsia refleja, epilepsia focal benigna de la niñez (BFEC, por sus siglas en inglés), epilepsia generalizada con convulsiones febriles plus (GEFS+, por sus siglas en inglés), convulsiones parciales migratorias de la infancia (MPSI, por sus siglas en inglés), síndromes epilépticos mendelianos, convulsiones infantiles, espasmos infantiles, epilepsia mioclónica severa de la infancia (SMEI, por sus siglas en inglés, o síndrome Dravet), epilepsia mioclónica juvenil (JME, por sus siglas en inglés o síndrome Janz), síndrome de Angelman, síndrome de Rett, epilepsia en el síndrome de X frágil, síndrome de coreoatetosis (ICCA, por sus siglas en inglés), convulsiones asociadas a lesiones, lesión cerebral, ataques cerebrales, meningitis y convulsiones febriles. En ciertas modalidades, la epilepsia es epilepsia infantil familiar benigna (BFIE, por sus siglas en inglés).

En otras modalidades, el trastorno convulsivo se selecciona de epilepsia idiopática generalizada, epilepsia idiopática parcial, epilepsia sintomática generalizada o epilepsia sintomática parcial. En algunas modalidades, el trastorno convulsivo es epilepsia idiopática seleccionada de epilepsia de ausencia infantil, epilepsia mioclónica juvenil, epilepsia con convulsiones de tipo gran mal al despertar, otras, epilepsia focal benigna de la niñez. En ciertas modalidades, el trastorno convulsivo es epilepsia sintomática seleccionada de síndrome de West, síndrome de Lennox-Gastaut, epilepsia lobular temporal o epilepsia lobular frontal. En otras modalidades, el trastorno

convulsivo es epilepsia idiopática generalizada seleccionada de convulsiones mioclónicas (sacudidas de las extremidades repentinas y de muy corta duración), convulsiones con ausencias (episodios catatónicos) o convulsiones tónico-clónicas generalizadas (convulsiones de tipo gran mal). En incluso otras modalidades, el trastorno convulsivo es epilepsia idiopática parcial que incluye epilepsia focal benigna de la niñez (BFEC).

La invención proporciona, además, el oligómero o el conjugado de conformidad con la invención para usarse como medicamento, tal como en el tratamiento de trastornos de la movilidad. En algunas modalidades, el trastorno de la movilidad se selecciona de acatisia (incapacidad para mantenerse quieto), acinesia (falta de movimiento), movimientos asociados (movimientos en espejo o sincinesia homolateral), atetosis (contorsión sinuosa o movimientos serpenteantes), ataxia (falta de coordinación en los movimientos musculares), Ballismus (movimientos rápidos e irregulares involuntarios violentos), Hemiballismus (afecta solo un lado del cuerpo), bradicinesia (movimiento lento), parálisis cerebral, corea (movimiento involuntario rápido), corea de Sydenham, corea reumática, enfermedad de Huntington, disquinesia (movimiento involuntario anormal), disquinesia tardía, distonía (torsión sostenida), distonía muscular, blefaroespasmo, calambre del escritor, tortícolis espasmódica (contracción en cuello y cabeza), distonía que responde a la dopamina (distonía hereditaria progresiva con fluctuación diurna o enfermedad de Segawa), temblor esencial, genioespasmo (movimientos involuntarios episódicos del mentón y labio inferior hacia arriba y hacia abajo), mioclonus (contracciones involuntarias breves de un músculo o un grupo de músculos), síndrome de movimientos por malestar metabólico general (MGUMS, por sus siglas en inglés), trastorno de movimientos en espejo (movimientos involuntarios en un lado del cuerpo que imitan los movimientos voluntarios del otro lado), enfermedad de Parkinson, discinesia paroxística cinesigética, síndrome de las piernas inquietas (RLS, por sus siglas en inglés) (enfermedad de WittMaack-Ekboms), espasmos (contracciones), trastorno de movimientos estereotipados, estereotipia (repetición), trastornos de tics (involuntarios, compulsivos, repetitivos, estereotipados), síndrome de Tourette, temblor (oscilaciones), temblor durante el descanso (4-8 Hz), temblor postural, temblor cinético, temblor esencial (6-8 Hz de amplitud variable), temblor cerebeloso (6-8 Hz de amplitud variable), temblores parkinsonianos (4-8 Hz de amplitud variable), temblor fisiológico (10-12 Hz de amplitud baja), enfermedad de Wilson y tics.

La invención proporciona, además, el uso de un oligómero de la invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección

como se menciona en la presente descripción. En algunas modalidades, el oligómero o conjugado de la invención se usa para fabricar un medicamento para el tratamiento de una tauopatía, un trastorno convulsivo o una combinación de estos.

Dicho de manera general, un aspecto de la invención se dirige a un método para tratar a un mamífero que padece de o que es susceptible a condiciones asociadas con niveles anormales de Tau, es decir, una tauopatía), que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un oligómero dirigido al transcrito de *MAPT* que comprende una o más unidades de LNA. El oligómero, un conjugado o una composición farmacéutica de conformidad con la invención se administra, típicamente, en una cantidad eficaz.

En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno, como se menciona en la presente descripción, puede estar asociado con una mutación en el gen *MAPT* o un gen cuyo producto proteico está asociado con o interactúa con la proteína Tau. Por lo tanto, en algunas modalidades, el ARNm objetivo es una forma mutada de la secuencia de *MAPT*.

Un aspecto interesante de la invención se refiere al uso de un oligómero (compuesto) como se define en la presente descripción o un conjugado como se define en la presente descripción en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección como se menciona en la presente descripción.

Los métodos de la invención pueden emplearse en el tratamiento o la profilaxis contra las enfermedades causadas por niveles anormales de la proteína Tau. En algunas modalidades, las enfermedades causadas por niveles anormales de la proteína Tau son tauopatías. En ciertas modalidades, las tauopatías incluyen enfermedad de Alzheimer, parálisis supranuclear progresiva, demencia pugilística (encefalopatía traumática crónica), demencia frontotemporal, parkinsonismo asociado al cromosoma 17, enfermedad Lytico-Bodig (complejo Parkinson-demencia de Guam), demencia con ovillos neurofibrilares predominantes, ganglioglioma, gangliocitoma, meningioangiomatosis, panencefalitis esclerosante subaguda, encefalopatía por plomo, esclerosis tuberosa, enfermedad de Hallervorden-Spatz, enfermedad de Pick, degeneración ganglionar corticobasal, enfermedad argirofílica granulosa, degeneración corticobasal, lipofuscinosis, demencia frontotemporal, parálisis supranuclear, síndrome de Down y degeneración lobular frontotemporal.

En ciertas modalidades, la enfermedad o afección para tratamiento o profilaxis es un trastorno neurológico. En otras modalidades, el trastorno neurológico se selecciona de parálisis supranuclear progresiva, demencia frontotemporal-tau (FTD-tau), demencia frontotemporal y parkinsonismo asociado al cromosoma 17 (FTDP-17), degeneración corticobasal (CBD), lesión cerebral traumática, encefalopatía traumática crónica, trastornos neurocognitivos asociados al VIH, enfermedad argirofílica granulosa, síndrome de Down-enfermedad de Alzheimer, deterioro cognitivo leve amnésico-enfermedad de Alzheimer, demencia por enfermedad de Parkinson, enfermedad de Hallervorden-Spatz (neurodegeneración asociada con pantotenato quinasa), enfermedad de Niemann Pick de tipo C, distrofia miotónica, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, hemimegalencefalía, complejo esclerosis tuberosa, displasia cortical focal de tipo 2b o tumores de células ganglionares. En ciertas modalidades, la enfermedad o afección es un trastorno epiléptico sin tauopatía, p. ej., síndrome de Dravet (epilepsia mioclónica severa de la infancia), epilepsia lobular temporal, síndrome de Ohtahara (encefalopatía epiléptica infantil temprana con brotes de supresión), enfermedad corporal de Lafora, epilepsia generalizada con convulsiones febriles, espasmos infantiles (síndrome de West), síndrome de Lennox Gastaut, síndrome de Angelman, síndrome de Rett, síndrome de Landau Kleffner, convulsiones focales, convulsiones focales simples (sin pérdida de consciencia), convulsiones discognitivas focales (deterioro de la consciencia), convulsión focal que evoluciona a convulsiones tónico-clónicas generalizadas (GTC, por sus siglas en inglés), convulsiones generalizadas (convulsivas o no convulsivas con descargas bilaterales que involucran las estructuras subcorticales), convulsiones con ausencias, convulsiones mioclónicas, convulsiones clónicas, convulsiones tónicas, convulsiones tónico-clónicas, convulsiones atónicas, un trastorno autista, un trastorno en el espectro del autismo (p. ej., como se define en el Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders V (DSM-V)), un trastorno de Asperger, un trastorno generalizado del desarrollo o cualquier combinación de estos.

En ciertas modalidades, el trastorno neurológico es un trastorno neurodegenerativo, un trastorno epiléptico, un trastorno epiléptico idiopático en adultos o cualquier combinación de estos. En otras modalidades, la enfermedad o afección es un trastorno neurodegenerativo con tauopatía (*es decir*, una enfermedad neurodegenerativa que implica la acumulación de proteína tau en el cerebro), un trastorno epiléptico con tauopatía (un

trastorno epiléptico que implica la acumulación de proteína tau en el cerebro), un trastorno epiléptico sin tauopatía (un trastorno epiléptico que no implica la acumulación de proteína tau en el cerebro), un trastorno epiléptico idiopático en adultos sin tauopatía (un trastorno epiléptico idiopático en adultos que no implica la acumulación de proteína tau en el cerebro) o cualquier combinación de estos. En ciertas modalidades diferentes, la enfermedad o afección para tratamiento o profilaxis es una enfermedad neurodegenerativa con tauopatía, p. ej., parálisis supranuclear progresiva, demencia frontotemporal-tau (FTD-tau), demencia frontotemporal y parkinsonismo asociado al cromosoma 17 (FTDP-17), degeneración corticobasal (CBD), lesión cerebral traumática, encefalopatía traumática crónica, trastornos neurocognitivos asociados al VIH, enfermedad argirofílica granulosa, síndrome de Down-enfermedad de Alzheimer, deterioro cognitivo leve amnésico-enfermedad de Alzheimer, demencia por enfermedad de Parkinson, enfermedad de Hallervorden-Spatz (neurodegeneración asociada con pantotenato quinasa), enfermedad de Niemann Pick de tipo C, distrofia miotónica, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Parkinson o enfermedad de Huntington. En ciertas modalidades, la enfermedad o afección para tratamiento o profilaxis es un trastorno epiléptico con tauopatía, p. ej., hemimegalencefalía, complejo esclerosis tuberosa, displasia cortical focal de tipo 2b o tumores de células ganglionares. En ciertas modalidades, la enfermedad o afección es un trastorno epiléptico sin tauopatía, *p. ej*., síndrome de Dravet (epilepsia mioclónica severa de la infancia), epilepsia lobular temporal, síndrome de Ohtahara (encefalopatía epiléptica infantil temprana con brotes de supresión), enfermedad corporal de Lafora, epilepsia generalizada con convulsiones febriles, espasmos infantiles (síndrome de West), síndrome de Lennox Gastaut, síndrome de Angelman, síndrome de Rett o síndrome de Landau Kleffner. En ciertas modalidades, la enfermedad o afección para tratamiento o profilaxis es un trastorno epiléptico idiopático en adultos sin tauopatía, *p. ej*., convulsiones focales, convulsiones focales simples (sin pérdida de consciencia), convulsiones discognitivas focales (deterioro de la consciencia), convulsión focal que evoluciona a convulsiones tónico-clónicas generalizadas (GTC), convulsiones generalizadas (convulsivas o no convulsivas con descargas bilaterales que involucran las estructuras subcorticales), convulsiones con ausencias, convulsiones mioclónicas, convulsiones clónicas, convulsiones tónicas, convulsiones tónico-clónicas o convulsiones atónicas. En ciertas modalidades, el trastorno neurológico para tratamiento o profilaxis es un trastorno autista, un trastorno en el espectro del autismo (p. ej., como se define en el Diagnostic and Statistical

Manual of Mental Disorders V (DSM-V)), un trastorno de Asperger o un trastorno generalizado del desarrollo.

Alternativamente, en algunas modalidades, la invención se dirige, además, a un método para tratar niveles anormales de proteína Tau; el método comprende administrar un oligómero de la invención o un conjugado de la invención o una composición farmacéutica de la invención a un paciente que lo necesita.

La invención se refiere, además, a un oligómero, una composición o un conjugado como se definen en la presente descripción, para usarse como medicamento.

La invención se refiere, además, al uso de un compuesto, una composición o un conjugado como se definen en la presente descripción, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de niveles anormales de la proteína Tau o la expresión de formas mutantes de la proteína Tau (tales como variantes alélicas, tales como aquellas asociadas con una de las enfermedades mencionadas en la presente descripción).

Un paciente que necesita tratamiento es un paciente que padece de o que probablemente padezca de la enfermedad o trastorno.

A menos que se indique de cualquier otra manera, la práctica de la presente invención usa técnicas convencionales de biología celular, cultivo celular, biología molecular, biología transgénica, microbiología, ADN recombinante e inmunología, conocidas por el experto en la materia. Dichas técnicas se explican detalladamente en la literatura. Ver, por ejemplo, Sambrook *et al.*, ed. (1989) Molecular Cloning A Laboratory Manual (2.ª ed.; Cold Spring Harbor Laboratory Press); Sambrook *et al*., ed. (1992) Molecular Cloning: A Laboratory Manual, (Cold Springs Harbor Laboratory, NY); D. N. Glover ed., (1985) DNA Cloning, Tomos I y II; Gait, ed. (1984) Oligonucleotide Synthesis; Mullis *et al*. patente de los EE. UU. núm. 4,683,195; Hames and Higgins, eds. (1984) Nucleic Acid Hybridization; Hames and Higgins, eds. (1984) Transcription And Translation; Freshney (1987) Culture Of Animal Cells (Alan R. Liss, Inc.); Immobilized Cells And Enzymes (IRL Press) (1986); Perbal (1984) A Practical Guide To Molecular Cloning; el tratado, Methods In Enzymology (Academic Press, Inc., N.Y.); Miller and Calos eds. (1987) Gene Transfer Vectors For Mammalian Cells, (Cold Spring Harbor Laboratory); Wu *et al*., eds., Methods In Enzymology, Tomos 154 y 155; Mayer and Walker, eds. (1987) Immunochemical Methods In Cell And Molecular Biology (Academic Press, Londres); Weir and Blackwell, eds., (1986) Handbook Of Experimental Immunology,

Tomos I-IV; Manipulating the Mouse Embryo, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y., (1986);); Crooks, Antisense drug Technology: Principles, strategies and applications, 2.ª Ed. CRC Press (2007) y Ausubel *et al*. (1989) Current Protocols in Molecular Biology (John Wiley and Sons, Baltimore, Md.).

Todas las referencias citadas anteriormente, así como todas las referencias citadas en la presente descripción, se incorporan en su totalidad en la presente descripción como referencia. Los

siguientes ejemplos se incluyen solamente a modo ilustrativo y no son limitantes.

Ejemplos

Ejemplo 1: Construcción de oligómeros

Se diseñaron varios oligómeros dirigidos al UTR en 3' del preARNm de *MAPT*. Ver en la Figura 1 la secuencia genómica de *MAPT*. Por ejemplo, los oligómeros se construyeron de modo de dirigirse a los nucleótidos 134, 821-138, 940 de la sec. con núm. de ident.: 1. Las secuencias ilustrativas de los oligómeros se describen en las Figuras 2, 3, 6 y 7. En algunas modalidades, los oligómeros se diseñaron como gapmers o mixmers. La Figura 2 muestra ejemplos no limitantes del diseño del oligómero de las secuencias seleccionadas. Los mismos métodos pueden aplicarse a cualquier otra secuencia descrita en la presente descripción. Los gapmers se construyeron de modo que contuvieran ácidos nucleicos bloqueados (LNA, por sus siglas en inglés (en mayúsculas)). Por ejemplo, un gapmer puede tener beta-desoxi LNA en el extremo 5' y el extremo 3' y un esqueleto de fosforotioato. Pero, los LNA pueden sustituirse, además, con cualquier otro análogo de nucleótido y el esqueleto puede ser otro tipo de esqueleto (p. ej., un enlace fosfodiéster, un enlace fosfotriéster, un enlace metilfosfonato, un enlace fosforamidato, o combinaciones de estos).

Los oligómeros se sintetizaron por medio de métodos ampliamente conocidos en la materia. Los métodos ilustrativos para preparar dichos oligómeros se describen en Barciszewski *et al.*, Capítulo 10 – “Locked Nucleic Acid Aptamers” en *Nucleic Acid and Peptide Aptamers: Methods and Protocols*, tomo 535, Gunter Mayer (ed.) (2009), cuyo contenido completo se incorpora expresamente en la presente descripción como referencia.

En la Figura 2, en la designación de la secuencia, la letra mayúscula identifica un nucleótido modificado, tal como un nucleótido de LNA (ya sea beta-D-oxi, alfa-L-oxi, beta-D-amino o beta-D-tio LNA u otro nucleótido modificado, tal como cEt, cMOE, UNA o ENA) y la letra minúscula identifica un nucleótido de ADN. Por lo tanto, una secuencia representada por TAGccctaaagtcCCA (sec. con núm. de ident.: 53, *es decir*, ASO-000389) representa un gapmer 3-10-3 16mer nucleótido modificado-ADN-nucleótido modificado con un 5'-T y 3'-A, tal como un gapmer 3-10-3 LNA-ADN-LNA. Algunos oligómeros pueden ser un gapmer de flanqueo alternante, como se describe en otra parte en la presente descripción. En algunas modalidades, los ejemplos seleccionados de gapmers de flanqueo alternantes que tienen una interrupción de 7 nucleótidos son ASO-002399, ASO-002482, ASO-002437 y ASO-002425. Cualquiera de las secuencias de oligómeros descritas en la presente descripción puede tener el diseño de gapmer de flanqueo alternante que se muestra en las figuras. Además, cualquiera de las secuencias de oligómeros descritas en la presente descripción puede tener la estructura química que se muestra en las Figuras 2, 16B y 20B.

En la Figura 2, lo siguiente identifica los componentes de los oligonucleótidos de la presente invención, y los oligonucleótidos se representan en todo momento en la dirección 5' a 3'. Por lo tanto, el extremo 5' de un oligómero se hibrida al número final de preARNm en la tabla y el extremo 3' del oligómero se hibrida al número inicial de preARNm en la figura. Una referencia a un número de ident. de sec. incluye una secuencia particular, pero no incluye el diseño del oligómero o su estructura química.

Los nucleótidos beta-D-oxi LNA se identifican con OxyB, en donde B identifica una base nucleotídica, tal como timina (T), uridina (U), citosina (C), metilcitosina (MC), adenina (A) o guanina (G) y, por lo tanto, incluyen OxyA, OxyT, OxyMC, OxyC y OxyG.

Los nucleótidos alfa-L-oxi LNA se identifican con AlfaOxyB, en donde B identifica una base nucleotídica, tal como timina (T), uridina (U), citosina (C), metilcitosina (MC), adenina (A) o guanina (G) y, por lo tanto, incluyen AlfaOxyA, AlfaOxyT, AlfaOxyMC, AlfaOxyC y AlfaOxyG. Las letras M o m antes de C o c indican 5-metilcitosina.

Los nucleótidos beta-D-amino LNA se identifican con AminoB, en donde B identifica una base nucleotídica, tal como timina (T), uridina (U), citosina (C), metilcitosina (MC), adenina (A) o guanina (G) y, por lo tanto, incluyen AminoA, AminoT, AminoMC, AminoC y AminoG. Las letras M o m antes de C o c indican 5-metilcitosina. Algunos ejemplos de los oligómeros que incluyen 5-

metilcitosina incluyen ASO-002672, ASO-002658, ASO-002622, ASO-002629, ASO-002621, ASO-002665 y ASO-002630. Ver la Figura 2.

Los nucleótidos beta-D-tio LNA se identifican con ThioB, en donde B identifica una base nucleotídica, tal como timina (T), uridina (U), citosina (C), metilcitosina (MC), adenina (A) o guanina (G) y, por lo tanto, incluyen ThioA, ThioT, ThioMC, ThioC y ThioG. Las letras M o m antes de C o c indican 5-metilcitosina.

Los nucleótidos de ADN se identifican con DNAb, en donde la b minúscula identifica una base nucleotídica, tal como timina (T), uridina (U), citosina (C), 5-metilcitosina (MC), adenina (A) o guanina (G) y, por lo tanto, incluyen DNAa, DNAt, DNAc, DNAmc y DNAg. Las letras M o m antes de C o c indican 5-metilcitosina.

La letra “s” después de la designación del nucleótido indica un enlace fosforotioato, mientras que la ausencia de “s” indica un enlace fosfodiéster.

Por lo tanto, un gapmer 3-10-3 beta-D-oxi LNA-ADN-beta-D-oxi LNA con la secuencia ATTtccaaattcaCTT, con enlaces fosforotioato completos entre nucleótidos se denominan OxyAs OxyTs OxyTs DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas OxyMCs OxyTs OxyT. En algunas modalidades, los oligómeros tienen una mezcla de enlaces fosforotioato y fosfodiéster entre nucleótidos. Los ejemplos de los oligómeros que tienen una mezcla de enlaces fosforotioato y fosfodiéster entre nucleótidos incluyen, pero no se limitan a, ASO-002625, ASO -002675, ASO -002633, ASO -002640, ASO -002632, ASO -002647, ASO -002655, ASO -002641, ASO -002648, ASO -002666, ASO-002659, ASO-002652, ASO-002645, ASO-002638, ASO-003270, ASO-003269, ASO-003268, ASO-002673, ASO-002661, ASO-002654, ASO-002668, ASO-002676, AS -002669 y ASO-002662. Ver la Figura 2.

Preparación de oligos con apareamientos incorrectos

Se prepararon, además, oligos con bases mal apareadas en diferentes ubicaciones con métodos estándar ampliamente conocidos en la materia. Se proporcionan ejemplos de oligómeros con bases mal apareadas en las Figuras 2 o 3 como “mm”. El par de bases mal apareadas específico aparece en negrita, subrayado, en cursiva y resaltado.

Ejemplo 2: Reducción *in vitro* de la proteína Tau

Se evaluó cada uno de los oligómeros dirigidos al 3' UTR de un transcrito de *MAPT* para determinar su capacidad de reducir la proteína Tau en las neuronas primarias de ratón que expresan el gen *MAPT* humano completo como un transgén que contiene bácmidos (C57-bl6 BAC-Tg hTau; Polydoro et. al., *J. Neurosci.* (2009) 29 (34): 10747-9). Los cultivos de hTau en neuronas primarias del cerebro anterior embrionario de ratón no expresan tau endógena de ratón, ya que la tau de ratón se desactivó. Las neuronas primarias se generaron por digestión con papaína de conformidad con el protocolo del fabricante (Worthington Biochemical Corporation, LK0031050). En síntesis, se realizó la disección de los cerebros anteriores de embriones E18 BAC-Tg de ratón con hTau que expresan el gen completo de la proteína Tau asociada a microtúbulos (*MAPT*) humana en un fondo sin *MAPT* murina y se incubaron a 37 °C durante 30-45 minutos en papaína/ADNasa/solución salina balanceada de Earle (EBSS, por sus siglas en inglés). Después de la trituración y centrifugación del gránulo celular, la reacción se detuvo por incubación con inhibidores de proteasa que contienen EBSS, albúmina sérica bovina (BSA, por sus siglas en inglés) y ADNasa. Las células se trituraron y se lavaron con Neurobasal (NB, Invitrogen) suplementado con B-27 al 2 %, 100 µg/ml de penicilina, 85 µg/ml de estreptomicina y glutamina 0.5 mM. Las células se sembraron en placas en medio NB suplementado sobre placas para imágenes ópticas de 96 pocillos recubiertas con poli-D-lisina (BD Biosciences) a 15,000 células/pocillo.

Después de obtener los cultivos de neuronas primarias del cerebro anterior embrionario de ratón con hTau que expresan un gen *MAPT* humano, los cultivos se trataron con oligómeros para inhibir la expresión de ARNm de Tau y de la proteína. Después, los cultivos se sometieron a inmunocitoquímica y captación de imágenes para medir la inhibición. Un día después del sembrado en placas (DIV 1), la mitad del medio neurobasal (NB) suplementado en los cultivos de neuronas primarias del cerebro anterior embrionario de ratón con hTau se eliminó y se reemplazó con medio NB suplementado que contenía varias concentraciones de oligómeros de LNA. Los cultivos de neuronas primarias con hTau se cultivaron con oligómeros de LNA hasta 13 días después del sembrado en placas (DIV 13). En el DIV 13, los cultivos se enjuagaron con solución salina regulada con fosfato de Dulbecco sin calcio ni magnesio (DPBS, Invitrogen) y se fijaron en paraformaldehído al 4 %/sacarosa al 4 %/DPBS durante 15 min. Los cultivos se enjuagaron y, después, se bloquearon y se permeabilizaron en DPBS más Triton X-100 (TX-100) al 0.1 % y BSA al 3 % durante una hora

a temperatura ambiente. Los cultivos se enjuagaron y, después, se incubaron durante dos horas a temperatura ambiente con el anticuerpo primario 1:500, el anticuerpo de Tau5, para medir la proteína Tau, Invitrogen AHB0042; y 1:500, el anticuerpo de β-III tubulina (TuJ-1), para medir el área de neuritas, Abcam ab41489) en DPBS más BSA al 3 % y TX-100 al 0.1 %. Los cultivos se enjuagaron y se incubaron con tinte nuclear Hoeschst 33342 (1:800, Invitrogen) y anticuerpos secundarios conjugados con fluorescencia AlexaFluor (Invitrogen, 1:500) en DPBS más BSA al 3 % y TX-100 al 0.1 % durante una hora a temperatura ambiente. Los cultivos se enjuagaron a fondo y se almacenaron en DPBS hasta la captación de imágenes. La captación de imágenes se realizó con el sistema automático de captación de imágenes por inmunofluorescencia Cellomics VTi. En síntesis, con los pocillos no tratados, se fijaron los niveles de saturación de cada canal de fluoróforos en 70 %. Después, se adquirieron 12 imágenes secuenciales de cada pocillo y se calculó la intensidad de fluorescencia total y el área de fluorescencia total de las dos proteínas Tau y TuJ-1 con el software de análisis de imágenes Cellomics VTi SpotDetector (versión 4). Para evaluar la reducción de la proteína Tau resultante del tratamiento con oligómeros, se creó una relación entre la intensidad de fluorescencia total de Tau5 y el área de fluorescencia total de Tuj-1 (Tau/TuJ-1) de cada pocillo y, después, todos los datos se normalizaron a la relación Tau/Tuj-1 promedio de los pocillos no tratados. La intensidad de TuJ-1 actúa como un estándar interno en cada muestra. Para evaluar la neurita/toxicidad neuronal del tratamiento con oligómeros, se normalizó el área de fluorescencia total de Tuj-1 de cada pocillo al área de fluorescencia total promedio de Tuj-1 de los pocillos no tratados. Se adquirieron, además, los recuentos de núcleos de cada pocillo como una medida de toxicidad alternativa asociada con el tratamiento con oligómeros de LNA. Los datos se expresaron como la media ± D.S. En la inmunocitoquímica, los puntos de datos representan la media ± D.S. de los pocillos tratados por triplicado. Se generaron valores de potencia con el uso de pocillos tratados con un intervalo amplio de concentración del oligómero de LNA, a partir de los cuales se analizaron los valores resultantes de Tau/Tuj-1 y Tuj-1 normalizados en comparación con los valores normalizados de muestras de control en solución salina. El análisis se realizó por regresión no lineal con los valores superior e inferior establecidos en valores fijos de 100 % y 0 %, respectivamente, en donde una inhibición de 100 % representa una reducción completa de la señal en comparación con la muestra de control (Figura 3). En la qPCR, los datos se

analizaron con el uso de un ANOVA unidireccional con una prueba de comparación múltiple de Dunnett para comparar los grupos tratados con solución salina y oligómeros de LNA. La significación estadística se estableció en un valor de $p<0.05$.

La reducción de la proteína Tau por cada oligómero se comparó con la solución salina. Los resultados de la reducción de la proteína Tau en comparación con la solución salina se muestran en la Figura 3. Si el nivel de la proteína Tau en las neuronas tratadas con oligonucleótidos antisentido es igual a o mayor que el de las células de control, el porcentaje de inhibición se expresa como inhibición cero. Las regiones objetivo en las cuales los oligómeros antisentido son inhibitorios se consideran 'puntos calientes' en el transcrito de Tau.

Los oligómeros se diluyeron en agua y se añadieron a las células 1 día después del sembrado en placas (DIV01) a una concentración final de 5 µM. En las determinaciones de IC_{50}, las neuronas se trataron con una concentración máxima de 5 µM y se usó una dilución de respuesta a la concentración de 1:3 para definir el valor de IC_{50}. El valor calculado de IC_{50} de ciertos oligómeros se muestra en la Figura 6.

Ejemplo 3: Medición de la oscilación espontánea del calcio

La presente solicitud muestra que una reducción de las oscilaciones en la concentración de calcio libre intracelular (oscilación del calcio) corresponde a una mayor neurotoxicidad de un oligómero a una célula. El grado de reducción y cómo se corresponde con un aumento en la neurotoxicidad se puede determinar como se describe en la presente descripción. Para medir la oscilación espontánea del calcio en neuronas corticales primarias, se prepararon neuronas corticales primarias de rata a partir de embriones de rata Sprague-Dawley (E19). Las células se sembraron en placas a 25,000 células/pocillo en un lector de placas para captación de imágenes fluorescentes (placas FLIPR) recubiertas con poli-D-lisina de 384 pocillos (Greiner Bio-One) en 25 µl/pocillo de medio Neurobasal que contenía suplemento B27 y glutamina 2 mM. Las células se cultivaron durante 11 días a 37 °C en CO_2 al 5 % y se alimentaron con 25 µl de medio adicional en DIV04 y DIV08 para usarse en DIV11. El día del experimento, se retiró el medio de la placa y las células se lavaron una vez con 50 µl/pocillo de regulador de ensayo a 37 °C (solución salina balanceada de Hank con $CaCl_2$ 2 mM y Hopes 10 mM, pH 7.4). Se evaluaron las oscilaciones en presencia y ausencia de $MgCl_2$ 1 mM (Figura 4). Las células se cargaron con un tinte celular de calcio fluorescente

permanente, fluo-4 AM (Life Technologies). El fluo-4 AM se preparó a 2.5 mm en DMSO que contenía plutonic F-127 al 20 % y, después, se diluyó 1:1000 en regulador de ensayo. Las células se incubaron durante 1 h con 20 µl de fluo-4 AM 2.5 µM a 37 °C en CO_2 al 5 %. Después de 1 h, se añadieron 20 µl de regulador de ensayo a temperatura ambiente y se dejó que las células se equilibraran a temperatura ambiente durante 10 minutos más y se colocaron en la FLIPR. La señal de referencia (medición del calcio intracelular) se leyó durante 100 segundos (1 lectura/segundo) antes de la adición de los oligómeros antisentido. Los oligómeros se añadieron con un cabezal de 384 pocillos en la FLIPR en 20 µl de regulador de ensayo a 75 µM para una concentración final de 25 µM. La señal de FLIPR se leyó durante 200 segundos más (1 lectura/segundo) después de la adición del oligómero. Se realizó una segunda lectura de la placa de 5 minutos después de la adición (300 puntos de un segundo) en la FLIPR para permitir la captura de datos adicionales. Los datos de la lectura de 5 minutos sin procesar se exportaron y, con el uso de Excel, se calculó la amplitud y la frecuencia de los picos. Los cálculos se realizaron por medio de la medición de la señal promedio de FLIPR durante la lectura de 300 segundos de los pocillos de control (no tratados). En los pocillos tratados, se desarrolló un sistema de puntaje, en el cual se asigna un puntaje de 1 a cada lectura de 1 segundo en donde el aumento de la señal es mayor que 50 % del valor de control promedio (calculado anteriormente). Se asignó un puntaje de 0 a cada lectura de 1 segundo que aumentó menos de 50 % del valor de control promedio. Para cada tratamiento, se calculó un puntaje total y se convirtió en el control porcentual para propósitos gráficos. Si el oligómero antisentido produce una respuesta de oscilación del calcio mayor que la de AMPA solo, el porcentaje de control se expresa como mayor que 100 % (Figura 6).

El efecto de los oligómeros sobre las oscilaciones espontáneas del calcio en neuronas primarias se midió en dos condiciones, en presencia y ausencia de $MgCl_2$ 1 mM como una fuente de iones de Mg^{2+}, como se describió anteriormente (Murphy et. al., *J. Neurosci.* **12**, 4834 – 4845 (1992)). Esto se realizó a las oscilaciones aisladas del calcio mediadas por receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA) y ácido α-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico (AMPA). Los datos presentados en la Figura 4 muestran que la adición del antagonista del receptor AMPA 6-ciano-7-nitroquinoxalina-2,3-diona (CNQX; 3 µM) redujo las oscilaciones del calcio en 20 %, lo que representa la respuesta de AMPA total en el ensayo

(Figura 4, se muestra la barra marcada de AMPA). Las oscilaciones del calcio se redujeron aún más, en aproximadamente 80 %, cuando se bloqueó la función del receptor (NMDA) con $MgCl_2$ 1 mM (Figura 4, se muestra la barra marcada de NMDA).

La inhibición con oligómeros antisentido de las oscilaciones espontáneas del calcio mediadas por NMDA o AMPA se evaluó en presencia o ausencia de $MgCl_2$ 1 mM (que representa 100 % de control en cada caso; Figura 5). La adición de oligómeros antisentido 25 µM (ASO, por sus siglas en inglés) inhibió las oscilaciones mediadas por el receptor AMPA, pero no por el receptor NMDA (Figura 5). Se demostró que ASO, y otros oligos que se comportaron de manera similar, afectan negativamente la actividad de red del sistema nervioso central (SNC) *in vivo* y la actividad neuronal espontánea electrofisiológica *in vitro* (los datos no se muestran). El impacto de los oligonucleótidos antisentido de Tau sobre las oscilaciones espontáneas del calcio en neuronas primarias se resume en la Figura 6. *Ver* Murphy et al., *J. Neurosci.* **12**, 4834 – 4845 (1992).

Se midió la reducción de las oscilaciones del calcio de los oligómeros de la invención y se resume en la Figura 6. Los oligómeros que mostraron un control mayor que 25 % en el ensayo de oscilación del calcio se seleccionaron para el análisis posterior.

Ejemplo 4: Cálculo del puntaje de la secuencia

La presente solicitud muestra, además, que el puntaje de la secuencia de un oligómero, como se calcula en la presente descripción, corresponde a la neurotoxicidad del oligómero. En ciertos aspectos de la invención, cuanto mayor es el puntaje de la secuencia, menos neurotóxico es el oligómero. Se pueden determinar distintos valores de corte, por encima de los cuales el puntaje de la secuencia indica que el oligómero tiene una neurotoxicidad menor, como se describe en la presente descripción.

Se calculó el puntaje de la secuencia de cada oligómero para predecir la idoneidad y la neurotoxicidad de los oligómeros. El puntaje de la secuencia es un cálculo matemático determinado para todos los oligómeros y se basa en el porcentaje de nucleótidos G y C, o los análogos de estos, dentro de la secuencia de un oligómero dado. La siguiente fórmula se aplicó a todos los oligómeros para calcular el puntaje de la secuencia:

$$\underline{\textit{número de nucleótidos C – número de nucleótidos G}} \qquad \text{(I)}$$

longitud de los nucleótidos

Se proporciona un cálculo ilustrativo para el oligómero ASO-000013 (sec. con núm. de ident.: 686; puntaje de la secuencia de 0.25): ATTtccaaattcaCTT: 4-0/16 = puntaje de la secuencia de 0.25.

Se calculó el puntaje de la secuencia de los oligómeros seleccionados para estudios posteriores. Para determinar el valor de corte del puntaje de la secuencia, se realizó un estudio de tolerabilidad *in vivo* como se muestra en el Ejemplo 5.

Ejemplo 5: Tolerabilidad *in vivo* y reducción del ARNm de Tau *in vivo*

Se evaluó la tolerabilidad *in vivo* de los oligómeros para determinar la tolerancia al oligómero cuando se inyecta en un animal.

Sujetos

Se evaluó la tolerabilidad *in vivo* de los oligómeros en ratones y ratas. Los animales usados en la qPCR de Tau y los estudios conductuales eran ratones hembra C57Bl/6J adultos (de 20-30 g; Jackson Laboratories, Bar Harbor, ME), 3-4 ratones alojados por jaula. Los animales se mantuvieron en salas para colonias mantenidas a una temperatura (21 ± 2 °C) y humedad (50 ± 10 %) constantes y recibieron luz durante 12 horas por día (las luces se encendían a las 6 de la mañana). En algunos casos, se usaron ratones transgénicos macho y hembra (de 30-40 g) que expresaban un transgén de tau derivado de un PAC humano, haplotipo H1 impulsado por el promotor de tau (Polydoro et. al., *J. Neurosci.* (2009) 29(34): 10741-9) y en los cuales se eliminó el gen Tau de ratón nativo, para evaluar los valores farmacodinámicos de referencia y las concentraciones del fármaco en el tejido. En los estudios de infusión intratecal, se alojaron ratas Sprague-Dawley hembra (de 180-225 g al momento de la prueba; Harlan) individualmente en salas para colonias mantenidas a una temperatura (21 ± 2 °C) y humedad (50 ± 10 %) constantes y recibieron luz durante 12 horas por día (las luces se encendían a las 6 de la mañana). Todos los animales tenían acceso libre a alimentos y agua durante los estudios. Los estudios conductuales se realizaron entre las 7 de la mañana y las 3 de la tarde. Los animales se mantuvieron de conformidad con las directrices del Animal Care and Use Committee de Bristol-Myers Squibb Company y de la “Guide for Care and Use of Laboratory Animals”, publicada por National Institutes

of Health. Los protocolos de investigación fueron aprobados por el Animal Care and Use Committee de Bristol-Myers Squibb Company.

Vías de administración -Inyecciones intracerebroventriculares o intratecales.

Los oligómeros se administraron a ratones por medio de inyección intracerebroventricular (ICV) o intratecal. Las inyecciones intracerebroventriculares se aplicaron con una microjeringa Hamilton provista de una aguja de calibre 27 o 30, de conformidad con el método de Haley y McCormick. La aguja tenía una protección de polietileno a 2.5 mm de la punta para limitar su penetración en el cerebro. Los ratones se anestesiaron con el anestésico isoflurano (de 1.5-4 %). El ratón que se iba a inyectar, que pesaba de 20-30 g, se sostuvo con los dedos pulgar e índice de una mano por la piel floja de la parte posterior del cuello. Después, con una presión leve, pero firme, se inmovilizó la cabeza del animal presionándola contra una superficie lisa y firme. A continuación, se insertó la punta de la aguja a través del cuero cabelludo y el cráneo, aproximadamente a 1 mm lateral y a 1 mm caudal al bregma. Una vez que la aguja se posicionó, se administró el oligonucleótido antisentido en un volumen de 5 microlitros en vehículo de solución salina y se inyectó en el ventrículo lateral derecho (o izquierdo) durante 20-30 segundos. La aguja se dejó en el lugar durante 10 segundos antes de extraerla. Este procedimiento no precisó cirugía ni incisión. Los animales se calentaron sobre almohadillas térmicas hasta que se recuperaron del procedimiento. Se recolectó tejido cerebral (región cortical frontal derecha) en hielo seco o ARN para el análisis posterior de la concentración del fármaco y la qPCR de Tau, respectivamente, en múltiples puntos de tiempo después de la dosificación, p. ej., 1 semana a 16 semanas posteriores a la dosificación.

Para las inyecciones intratecales (IT) de los ratones, los animales se mantuvieron bajo anestesia leve con isoflurano (de 1.5-5 %). El ratón se sujetó de manera segura con una mano por la faja pélvica y se insertó una aguja 30G de 1.3 centímetros (1/2 pulgada) conectada a una jeringa Hamilton en el tejido entre los aspectos dorsales de L5 y L6, perpendicular a la columna vertebral. Cuando la aguja ingresa en el espacio subaracnoideo, se observa un movimiento lateral repentino de la cola. Se usó este reflejo como un indicador de una colocación correcta de la aguja para la administración IT. Se inyectó lentamente un volumen de 5-10 µl del oligonucleótido antisentido (durante aproximadamente 60 segundos) en el espacio subaracnoideo.

Para las inyecciones intratecales en la rata, se implantaron quirúrgicamente catéteres intratecales con los métodos descritos por Yaksh and Rudy, Physiol. Behav. (1976) 17(6): 1031-6. La rata se montó en un marco estereotáctico con anestesia con isoflurano mantenida a través de un cono nasal. Se hizo una incisión en la piel desde aproximadamente la línea que une las orejas, que se extendió en dirección caudal aproximadamente 3 cm a lo largo de la línea media. El músculo en el que se une a la cresta occipital del cráneo se cortó aproximadamente 3 mm laterales en ambos lados de la línea media del músculo. Con el uso de retractores o fórceps, el músculo se peló en dirección caudal para exponer la membrana cisternal en la base del cráneo. La aponeurosis y el tejido se retiraron cuidadosamente de la membrana. Se usó el extremo biselado curvo de una aguja de calibre 16-22 para hacer una incisión lateral de 1-2 mm en la membrana cisternal. Se insertó un catéter IT esterilizado, hecho de tubo de polietileno (tubo de PE10 estirado hasta aproximadamente 1.3 mm de diámetro externo), a través de la incisión y se hizo avanzar cuidadosamente en dirección caudal a través del espacio subaracnoideo mientras se rotaba entre el pulgar y el índice y mientras la base de la cola se jalaba suavemente para alinear la médula espinal con la otra mano. Cuando se encontró alguna resistencia, el catéter se replegó ligeramente, y se hizo avanzar lentamente de nuevo. Una vez que se hizo avanzar el catéter hasta el área deseada, se purgó con 20 µl de solución salina estéril y el extremo craneal se pasó a través de la piel con una aguja de calibre 19 aproximadamente a 1 cm de la incisión. El catéter se taponó con un pasador. Se administraron antibióticos orales a las ratas durante los 5 días siguientes a la cirugía. Al menos cinco días después de la cirugía, se diluyó una única inyección del oligonucleótido antisentido en agua y se administró a través de una bomba de infusión programable (Knopf) a una velocidad de 10 µl/minuto en un volumen de 10 a 50 µl. Se realizó un lavado corto con 5 ul de solución salina justo antes de administrar el oligonucleótido antisentido y un lavado con 10 µl de solución salina justo después de administrar el oligonucleótido a una velocidad de 10 µl/minuto para cubrir el volumen muerto del catéter (de 6-7 µl). Los animales además se lavaron con 20 ul de solución salina 1-2X/semana hasta usarse en un experimento.

Evaluaciones conductuales de tolerabilidad aguda

Durante una hora después de la única inyección ICV (intracerebroventricular) o IT (intratecal) del oligonucleótido antisentido, los animales fueron observados para determinar los efectos colaterales en el comportamiento y se asignó un puntaje a la severidad de los efectos

colaterales en una escala de cero (sin efectos colaterales) a 20 (convulsiones que resultaron en eutanasia). La escala de tolerabilidad se dividió en 5 categorías neuroconductuales: 1) hiperactividad, 2) actividad reducida y agitación, 3) disfunción motora/ataxia, 4) postura y respiración anormales y 5) temblor/convulsiones. A cada categoría se asignó un puntaje en una escala de 0-4, con el peor puntaje total posible de 20. Se observó a los animales para determinar cambios en el comportamiento en la jaula de alojamiento y, después, se retiraron de la jaula de alojamiento para realizar observaciones más detalladas que incluyeron la medición de la resistencia a la sujeción y el reflejo postural.

Reconocimiento de objeto novedoso

Se midió la memoria de reconocimiento a corto plazo con la tarea de reconocimiento de objeto novedoso (NOR, por sus siglas en inglés). La prueba NOR se basó en el comportamiento espontáneo de los roedores para explorar un objeto novedoso más que uno familiar para estos (Dodart et. al., *Neuroreport* (1997) 8(5): 1173-8; Ennaceur and Delacour, *Behav. Brain Res.* (1988) 31 (1):47-59). Después de un intervalo de retención de una hora entre las sesiones de entrenamiento (T1) y prueba (T2), los ratones que recuerdan los objetos de la sesión de entrenamiento mostrarán una preferencia por el objeto novedoso en la sesión de prueba. En estos experimentos, los animales se manejaron durante 3 días y se habituaron a la cámara (48 cm x 38 cm x 20 cm) el día anterior a la sesión de prueba. La cámara estaba hecha de polietileno y revestida con pisos de vinilo. El día de la prueba, los animales se colocaron en la cámara de prueba rectangular y se dejó que exploraran dos objetos idénticos (7.6 cm de altura x 5.1 cm de ancho) durante un periodo de entrenamiento de 15 minutos. Una hora después, los ratones se colocaron nuevamente en la cámara de prueba para una sesión de prueba de 10 minutos, esta vez con un objeto que habían observado durante el entrenamiento y un objeto novedoso. Los objetos se limpiaron a fondo con etanol al 25 % entre las sesiones de entrenamiento y prueba y entre sujetos, y se limpiaron nuevamente al final del día con un detergente suave. Solo se consideró la exploración del objeto cuando la nariz del animal apuntaba hacia el objeto. La exploración se registró con el software de seguimiento ObjectScan (Cleversys, Reston, VA). Los datos se registraron como el porcentaje del tiempo usado en la exploración de los objetos (es decir, tiempo para el objeto novedoso/tiempo para el objeto novedoso+familiar *100).

Laberinto de agua de Morris

Se evaluó el aprendizaje y memoria espacial en función del ensayo del laberinto de agua de Morris (Morris *J. Neurosci.* (1984) 11(1):47-60). El laberinto de agua representa una piscina con un diámetro de 120 cm. El agua se opacó con témpera blanca no tóxica (20 °C±1). La piscina se rodeó con indicios distintos fuera del laberinto.

Antes del entrenamiento con plataforma oculta, todos los ratones se expusieron a la piscina del laberinto de agua al permitirles nadar por el canal rectangular hacia abajo durante 2 ensayos previos al entrenamiento. La plataforma de escape se colocó en el medio del canal. Cuando un ratón no logró encontrar y subirse a la plataforma durante el ensayo de 60 s, este se guió hacia esta y se dejó que se sentara por hasta 10 s. Después del entrenamiento previo, los ratones se sometieron al entrenamiento con plataforma oculta durante el cual se sumergió una plataforma de 10x10 cm, 1.5 cm por debajo de la superficie. La ubicación de la plataforma se mantuvo igual durante el entrenamiento, mientras que la ubicación de la caída varió aleatoriamente entre los cuatro ensayos diarios, así como durante los 4 días de entrenamiento. Los ratones recibieron 2 sesiones al día durante 4 días consecutivos. Cada sesión consistió en 2 ensayos con un intervalo de 10 minutos entre ensayos. El tiempo máximo permitido por ensayo fue de 60 s. Cuando un ratón no encontró o no se subió a la plataforma, fue guiado hacia esta por el experimentador. Se permitió que todos los ratones se sentaran en la plataforma durante 10 s después de cada ensayo de entrenamiento.

En los ensayos de sonda, se retiró la plataforma y se dejó que cada ratón nadara durante 60 s. La ubicación de la caída en los ensayos de sonda fue de 180° con respecto a la ubicación de la plataforma usada durante el entrenamiento con plataforma oculta. Después de 60 s, se guió a los ratones hacia la ubicación de la plataforma antes de retirarlos de la piscina. En la recuperación precoz de la memoria, los ratones fueron ensayados 2 h después del último entrenamiento con plataforma oculta; el recuerdo a largo plazo se evaluó 16 h después del último entrenamiento con plataforma oculta. 2 h después del ensayo de sonda de 16 h, todos los ratones se sometieron al entrenamiento con plataforma visible, en donde se colocó un indicio local (poste construido con legos) encima de la plataforma oculta. Los ratones se sometieron a 2 ensayos de entrenamiento. Todo el comportamiento se registró con un sistema de seguimiento por video (Cleversys, Inc). Se registraron las latencias de escape, la distancia recorrida, los trayectos de

nado, las velocidades de nado y los cruces de la plataforma automáticamente para el análisis posterior.

Catwalk (Pasarela)

Catwalk (Noldus, Países Bajos) es una técnica de análisis automático y computarizado de la marcha que permite la cuantificación objetiva de múltiples parámetros estáticos y dinámicos de marcha. Los ratones se colocaron en un extremo de la pasarela y se les dejó explorar libremente durante 3 min o hasta que cumplieron 5 ensayos, lo que ocurriera primero. Los datos se exportaron y se clasificaron con el software de Catwalk. En el análisis de los datos, se usó un promedio de los ensayos clasificados. Las medidas de interés incluyen, pero no se limitan a, posición de la huella o distancia entre la posición de la pata trasera y la colocación previa de la pata delantera ipsilateral, posiciones duales inicial y terminal, velocidad de giro de la pata y pata quieta o la duración del contacto de la pata con la placa de vidrio en un ciclo de una etapa.

Estadísticas conductuales

Se realizaron análisis estadísticos de todas las pruebas conductuales con GraphPad Prism (GraphPad Software, Inc., La Jolla, CA). Para NOR, los datos se analizaron con una prueba t pareada en los análisis dentro de un grupo o por un ANOVA seguido de una prueba posterior de Dunnett para los análisis entre grupos. Para MWM, se usó un ANOVA para MWM repetido para analizar la fase de adquisición y un ANOVA unidireccional seguido de una Dunnett posterior en los análisis de los ensayos de sonda.

Análisis del ARNm de Tau en el cerebro

Homogeneización del cerebro

Se homogeneizó tejido cerebral de ratón en un volumen 10x de un amortiguador con alto contenido de sal/sacarosa (Tris-HCl 10 mM, pH 7.4, NaCl 800 mM, sacarosa al 10 % (p/v), EGTA 1 mM) suplementado con conjuntos de cóctel de inhibidores de fosfatasa 2 y 3, PMSF 1 mM (Sigma, Saint Louis, MO) y cóctel de inhibidores de proteasa completa libre de EDTA (Roche, Indianapolis, IN) con un Quiagen TissueLyzer II. El homogeneizado se centrifugó

a 20,000 x g durante 20 minutos a 4 °C. El sobrenadante se centrifugó a 100,000 x g durante 1 hora a 4 °C y el sobrenadante se analizó.

Ensayos por RT-PCR

En la síntesis de ADNc y PCR posterior, se añadieron 300 ng de ARN de tejido cerebral en 1 pocillo de una placa de 96 pocillos (Axygen, PCR-96-C-S). A cada pocillo se añadieron 7.5 µl de la mezcla maestra (mezcla de 5 µl de NTP 2.5 mM y 2.5 µl de iniciadores aleatorios por reacción) y la placa se centrifugó a 1000 rpm y se colocó en el termociclador durante 3 min a 70 °C. Las placas se enfriaron inmediatamente sobre hielo y se añadieron 4 µl de mezcla maestra de reacción. Antes de la PCR, las placas se centrifugaron brevemente para recolectar la muestra en el fondo del pocillo. Se realizó la síntesis de ADNc a 42 °C durante 60 min, 95 °C durante 10 min, seguida de una retención a 4° C. Las muestras de ADNc se diluyeron 1:3 con agua de calidad para biología molecular y se almacenaron a -20 °C hasta su uso posterior.

En la PCR, cada muestra se probó por triplicado con dos conjuntos de sondas (MAPT: ensayos de expresión Taqman Hs00902193_m1; RhoA: ensayos de expresión Taqman; ensayos de expresión GAPDH Taqman Hs01922876_u1). Se añadieron 4 µl de ADNc diluido previamente y 6 µL de la mezcla maestra a cada reacción y las placas se centrifugaron. Las muestras se incubaron a 95 °C durante 20 s, seguidos de 40 ciclos a 95 ° C durante 1 s y a 60 °C durante 20 s.

Los datos se analizaron con el método delta delta Ct, en donde cada muestra primero se normaliza a GAPDH y, después, se expresa como el porcentaje de los animales de control no tratados (ver la Figura 7).

Resultados

El umbral de tolerabilidad acumulada *in vivo* después de una inyección ICV de 100 µg de un oligonucleótido antisentido se estableció en 4. El análisis de correlación en la Figura 8A muestra que los oligómeros que tienen una tolerabilidad *in vivo* menor que 4 son propensos a tener un puntaje de la secuencia igual a o mayor que 0.2. Los cuadrados en la Figura 8B representan los oligómeros priorizados en función de no solo la reducción de la proteína Tau *in vitro*, sino además de la salud y actividad de las neuronas primarias evaluadas

según los criterios de oscilaciones espontáneas del calcio y tubulina descritos anteriormente. Los datos de potencia *in vitro* concuerdan correctamente con la reducción del ARNm de tau *in vivo* lo que permite una priorización adicional de los oligómeros. Se identificaron los oligonucleótidos de LNA potentes dirigidos a MAPT en o que traslapan parcialmente los nucleótidos en el UTR en 3'y se encontró que son bien tolerados en las neuronas primarias *in vitro* y después de la administración ICV *in vivo* (ver la Figura 7).

El puntaje de tolerabilidad aguda *in vivo* y los datos de control del % de ARNm de tau en el cerebro representados en la Figura 7 muestran que los oligómeros seleccionados que se hibridan a las secuencias de ARNm de MAPT objetivo son bien tolerados y reducen potencialmente el ARNm de Tau *in vivo* (p. ej., ASO-000013-ATTtccaaattcaCTT- sec. con núm. de ident. 686: 138,888-138,903).

Ejemplo 6: Priorización de oligómeros

Los ensayos descritos en la presente descripción pueden usarse en conjunto con determinados oligómeros en otras pruebas. Las propiedades de los oligómeros seleccionados pueden describirse como se muestra en la Tabla 1. En función de estos criterios, se seleccionaron ciertos oligómeros para pruebas adicionales de respuesta a la dosis *in vitro* e *in vivo*.

Tabla 1: Resumen de los criterios usados para priorizar los oligómeros para pruebas adicionales.

Ensayo	Criterios de priorización
Reducción de la proteína Tau	>70 % de reducción en la proteína Tau (oligómero 5 µM)
Oscilaciones del calcio	<25 % de reducción en las oscilaciones del calcio
Puntaje de la secuencia	Puntaje de la secuencia ≥0.20

En otra modalidad, los oligómeros pueden seleccionarse en función de las siguientes características: (1) Reducción de la proteína Tau >30 % de reducción en la proteína Tau (oligómero 5 µM); (2) oscilaciones del calcio <25 % de reducción en las oscilaciones del calcio; y (3) puntaje de la secuencia igual a o mayor que 0.2.

Ejemplo 7: Datos *in vivo*

Se inyectaron los oligómeros en animales para determinar su efecto sobre la expresión de Tau y sobre las propiedades conductuales del animal.

Animales de investigación y vías de administración

Los animales usados en este ejemplo son los mismos ratones y ratas descritos en el Ejemplo 5 y se manipularon de la misma manera descrita en el Ejemplo 5. Los animales se inyectaron como se describe en el Ejemplo 5.

Se realizaron los ensayos por RT-PCR como se describe en el Ejemplo 5.

Ensayo de la rueda giratoria

El ensayo Home Cage Running Wheel mide la actividad espontánea en una rueda para correr de rotación libre voluntaria (Columbus Instruments). Cada rueda tiene un sensor magnético que se conecta a una interfaz de computadora y registra las revoluciones de la rueda a intervalos especificados por el usuario. En este estudio, los ratones se colocaron individualmente en jaulas con una rueda giratoria y se controlaron continuamente las rotaciones de la rueda en incrementos de 15 min. Para permitir que los ratones se habitúen y establecer los niveles de referencia de la actividad, los ratones de control y de prueba se evaluaron durante 7 días, después de lo cual se transfirieron a jaulas limpias y se les aplicó una inyección ICV de solución salina o 100 ug de ASO-000774. Dos semanas después del tratamiento, los ratones se colocaron nuevamente en las jaulas con la rueda giratoria para evaluar los efectos del tratamiento durante 7 días.

Análisis del ARNm de Tau en el cerebro

Homogeneización del cerebro

Se homogeneizó el tejido cerebral de ratón como se describe en el Ejemplo 5. Datos de supervivencia y convulsiones febriles (Gheyara et. al., *Ann Neurol*. 2014; 76(3): 443–456).

Convulsiones inducidas por calor: Se indujeron convulsiones en ratones P30–45 con una lámpara de calor como se describió (Oakley et al., *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106:3994–

3999) excepto que se usó un periodo de aclimatación de 2 minutos. Se analizaron los datos de supervivencia y convulsiones febriles por regresión de riesgos proporcionales de Cox con el paquete de supervivencia R (Therneau TM. Survival analysis. Versión del paquete R 2.37–4 ed2013) y se corrigieron por comparaciones múltiples con el método de Holm (Holm S. *Scand J Stat* 1979; 6:65–70). En el análisis de la actividad epiléptica inducida por fármacos en cortes cerebrales, se ajustó un modelo de efectos lineales mixto (Laird et al., *Biometrics* 1982; 38:963–974) con el paquete R. Se incluyeron cortes aleatorios para cada ratón y cada genotipo de modo que no se necesitaran múltiples correcciones de comparación debido a un "agrupamiento parcial". Se obtuvieron cinco mil gráficos de valores estimados de los parámetros y se calcularon intervalos de confianza (CI, por sus siglas en inglés) de 95 % como los cuantiles 2.5 y 97.5 de estos gráficos. Se calcularon los valores de probabilidad por medio de la inversión de los CI simulados alrededor de las diferencias. Los análisis de log(frecuencia de los picos 10.1) y log(frecuencia de brote 10.1) se realizaron de manera separada.

Recolección de CSF

Todos los protocolos en animales fueron aprobados por Wallingford BMS Animal Care and Use Committee. Se recolectó CSF de la cisterna magna de ratones después de la exsanguinación como describen Barten, *et al*., *J Alz. Res*. 24: 127-141 (2011). En síntesis, el CSF se recolectó con un pipeteador P20 después de punzar la duramadre con una aguja de calibre 30 bajo un microscopio de disección. La temperatura corporal se controló y se mantuvo en niveles normales con almohadillas térmicas y lámparas. El CSF se recolectó de las ratas después de la exposición de la cisterna magna y la extracción con una jeringa de insulina de 1 ml. El CSF se colocó sobre hielo, se centrifugó brevemente para eliminar cualquier glóbulo rojo, se transfirió a otro tubo mientras se medía el volumen y se congeló sobre hielo seco. La reducción de la proteína Tau del CSF medida según el ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA, descrito más adelante) de la proteína Tau se observó después de 4 semanas posteriores a una sola inyección ICV de un bolo de ASO-000013 (los datos no se muestran).

Ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA) de la proteína Tau

En el tejido cerebral, se usó BT2 (anticuerpo del aminoácido 194-198 de Tau, Thermo Scientific) para recubrir placas para ELISA negras de 96 pocillos (Costar) a una

concentración de 2.5 µg/ml durante 1 hora a 37 °C. Después de un lavado en TBST, las placas se bloquearon con albúmina sérica bovina al 3 % en TBS. Se diluyó Tau441 humano recombinante (rPeptide; Bogart, GA) o una dilución 1:5000 de los homogeneizados cerebrales en BSA al 1 % + Tween-20 al 0.05 % en TBS. Se añadió Tau-5 conjugado con fosfatasa alcalina (anticuerpo del aminoácido 210-230 de Tau, Covance, Emeryville, CA) a las muestras a una dilución de 1:2000 para la coincubación durante la noche a 4 °C con agitación. Después del lavado en TBST, se amplificó la señal con el reactivo de detección Tropix CDP Star de Applied Biosystems. La señal quimioluminiscente se leyó en un Envision (Perkin Elmer). Para las muestras de CSF, este ensayo ELISA se realizó en un formato de 384 pocillos para minimizar el volumen de CSF necesario. Se añadieron 10 µl de una dilución 1:2 de CSF a cada pocillo.

Hibridación in-situ

La detección por hibridación in-situ (ISH, por sus siglas en inglés) del ARNm de Tau o ASO-000013 se realizó en 20 µm de secciones cerebrales congeladas nuevas montadas. Los portaobjetos se descongelaron, se fijaron en paraformaldehído al 4 % durante 10 minutos a temperatura ambiente, se lavaron en solución salina regulada con fosfato (PBS) y se acetilaron con anhídrido acético al 0.25 %/trietanolamina 0.1 M durante 10 minutos a temperatura ambiente (TA). Después de los lavados con PBS, cada portaobjetos se prehibridó en 0.7 ml de amortiguador de hibridación (HB, por sus siglas en inglés) precalentado, formamida al 50 %/5X de citrato sódico de solución salina (SSC), 100 µg/ml de ARNt de levadura, 1X Denhardt, durante 30 minutos a 67 °C. Se calentó la sonda codificante 5’ FAM-marcada ASO-000013 (toda la sonda complementaria de LNA, ASO-000067 = SPC-11404) a 90 °C durante 4 minutos, se enfrió sobre hielo y, después, se diluyó en HB. Los portaobjetos se hibridaron en 0.45 ml durante 30 minutos a 67 °C con un hybrislip (Electron Microscopy Sciences, Hatfield, PA). Posteriormente, se sumergieron en 0.1X SSC y, después, se lavaron tres veces en 0.1X SSC a 67 °C. Posteriormente, los portaobjetos se trataron en peróxido de hidrógeno al 3 % durante 10 minutos, se lavaron en PBS y se bloquearon durante 15 minutos a TA en Tris-HCl 0.1M, pH 7.5, NaCl 0.15M, agente bloqueador al 0.5 % (FP1020, Perkin Elmer Waltham, MA). A continuación, se incubó en peroxidasa de rábano picante anti-fluoresceína de conejo durante 30 minutos a TA. Después de los lavados con TBST (solución salina regulada con Tris con Tween 20 al 0.05 %) se realizó la amplificación de la señal de

tiramida (TSA Plus, Perkin Elmer). Los portaobjetos se lavaron en TBST, los núcleos se tiñeron con DAPI y el cubreobjetos se montó con Prolong Gold (Invitrogen, Carlsbad, CA). En la detección cromogénica, los portaobjetos (después de los lavados con TSA) se incubaron por segunda vez con HRP anti-fluoresceína durante 30 minutos a TA, se lavaron en TBST y se desarrollaron con el uso del sustrato DAB (Quanto, Thermo Scientific, Freemont, CA). El ARNm de Tau y la ISH del oligómero ASO-00013 indican una distribución uniforme de la reducción del ARNm de tau y el oligómero en el cerebro de ratón después de una sola inyección de bolo ICV de 100 µg de ASO-000013 (los datos no se muestran).

Resultados

La reducción *in vivo* del nivel de ARNm de tau humano se midió en ratones después de la administración de varios oligómeros (Figura 7). Como se muestra en las Figuras 9A y 9B, la reducción en el tiempo del ARNm de Tau y la proteína Tau en el cerebro después de una sola administración ICV de un bolo de 100 µg de ASO-000013 (es decir, ATTtccaaattcaCTT, en el cual las mayúsculas representan los nucleótidos de LNA mientras que las minúsculas representan los nucleótidos de ADN) en ratones C57 silvestres (N=12). La expresión del ARNm de Tau (normalizada a GAPDH) se midió a las 2, 4, 8 y 12 semanas posteriores a la inyección. El nivel de proteína Tau (% de solución salina) se midió a las 2, 4, 8 y 12 semanas posteriores a la inyección. Este oligómero produjo una reducción durable en el ARNm de Tau y la proteína con una reducción en la proteína Tau restante después de 12 semanas posteriores a la única inyección ICV de un bolo. Otros oligómeros definidos en esta invención tienen reducciones más profundas en el ARNm de Tau, según se mide por qRT-PCR, y la proteína con una exposición del tejido al oligómero durable (Figura 10) según se mide por ELISA (se describe más adelante con mayor detalle).

Reducción del ARNm de Tau

Los oligonucleótidos u oligómeros similares a ASO-000013, ASO-000757, ASO-000762, ASO-000761, ASO-000758, ASO-000760, y ASO-000759 muestran una potente desactivación de la proteína Tau en las neuronas primarias de hTau con una tolerabilidad adecuada *in vitro* e *in vivo* cuando se administran directamente en el fluido cerebroespinal (CSF, por sus siglas en inglés) mediante dosificación intracerebroventricular o intratecal (ver,

p. ej., la Figura 7). Además, muestran una reducción robusta durable de tau en el cerebro después de la administración intracerebroventricular de 100 ug en ratones C57 bl6 (Figura 7). No se observó inhibición de las oscilaciones del calcio en las neuronas primarias en las neuronas primarias tratadas con estos oligómeros. Esta inhibición de las oscilaciones del calcio en las neuronas primarias es un indicio fuerte de problemas agudos de la tolerabilidad *in vivo* relacionados con la disfunción de la red cuando se inyectan directamente en el CSF.

Los oligómeros como ASO-000013 produjeron una reducción de Tau sostenida después de una inyección de 100 µg de bolo intracerebroventricular (ICV) (ver la Figura 9). Se inyectaron 100 µg/5 µl en ratones wt C57, estudio de 3 meses en ratones wt; N=12. Se logró una reducción robusta y sostenida de ARN de Tau (Figura 9A) y la proteína (Figura 9B); 3 inyecciones intracerebroventriculares de bolos de 33 ug produjeron resultados similares (los datos no se muestran).

Se observó, además, una reducción del ARN de Tau dependiente de la dosis después de la inyección intratecal (IT) de oligómeros similares a ASO-000013 y ASO-000757 en ratas con puertos lumbares (los datos no se muestran). Se aplicó una única inyección IT de un bolo de 300 µg de ASO-000013 o ASO-000757 en ratas con catéteres lumbares (como se describió anteriormente). Se observó una reducción robusta y sostenida del ARNm de Tau en el cerebro a los 3 días y a las 4 semanas posteriores a la administración de un solo bolo con la ruta de administración clínica propuesta de estos oligómeros representativos (Figura 11). La administración IT es la ruta clínica preferida para el tratamiento de los trastornos dependientes de tau.

Reducción de la proteína Tau

Los ASO de Tau en 3'UTR se administraron en 100 µg intra-cerebroventricular (ICV) a ratones hTau o B16 de tipo silvestre a fin de comprender la histéresis de reducción de proteína Tau con respecto a la reducción de ARNm. Durante estos estudios, muchos de los ASO de Tau no se toleraron más de 4 semanas después de una sola dosis de bolo de 100 µg ICV. Algunos de los ASO de Tau más potentes en esta región además redujeron la expresión de una familia de genes homólogos Ras objetivo no deseados, de un miembro A (“RhoA”). RhoA es una pequeña proteína de GTPasa de la familia Rho. Mientras que los efectos de la actividad RhoA no son todos bien conocidos, están principalmente asociados a la regulación

del citoesqueleto, principalmente a la formación de fibras de estrés de actina y contractilidad de actomiosina. En humanos, se codifica por el gen *RHOA*. El gen *RHOA* contiene la secuencia de actttatttccaaatacacttcttt (sec. con núm. de ident.: 959). La Figura 12 muestra que el fragmento del gen *RHOA* tiene de una a cuatro incompatibilidades de apareamiento base con oligómeros seleccionados (*p. ej*., ASO-000757, ASO-000755 o ASO-000753).

Ciertas secuencias tradicionales gapmer se modificaron, adicionalmente, en el diseño de separación y en el diseño de ala. Particularmente, el diseño tradicional gapmer se convirtió en un diseño gapmer de flanco alterno (*p. ej*., ASO-001967, ASO-001941, ASO-001933 y ASO-1940). La Figura 12 muestra que los gapmer tradicionales no se toleran más de 4 semanas después de una sola dosis de bolo de 100 µg ICV mientras que los gapmer de flanco alterno muestran tolerancia de más de 4 semanas.

La Figura 12 muestra además que la tubulina (Tuj1) estaba altamente correlacionada con la tolerancia a largo plazo de los ASO que se muestran. La reducción de Rho A mayor que 25 % además se correlacionó con la falta de tolerancia a largo plazo (mayor que 4 semanas después de una sola inyección de bolos ICV de 100 µg de cada ASO que se muestra en la Figura 12).

ASO-001933 (100 µg a 200 µg) se administró como un solo bolo intra-cerebroventricularmente (ICV) en ratones, como se describió anteriormente, y produjo una reducción mayor que el 50 % de la proteína Tau que se sostuvo durante 4 a 12 semanas en ratones hTau. En estos niveles de dosis, no hubo signos clínicos de toxicidad y no se observaron hallazgos histológicos o brutos durante el período de 20 semanas después de una sola dosis ICV en ratones. AS0-000013 además se administró y dio resultados similares a ASO-001933. Una sola inyección de bolo ICV de 100 µg no produjo cambios adversos en la cognición según lo evaluado por el reconocimiento de objetos novedosos o de condicionamiento de temor contextual, función motora según lo evaluado por pasarela, rodillo y rueda para correr (no se muestran los datos). En un ratón aturdido por Tau que es portador de todo el gen Tau humano (hTau), la EC_{50} para la reducción del ARNm del cerebro y proteína Tau humana fue ~2.72 µg/g (414 nM). Como lo muestra la Figura 13, ASO-001933 (ASO de Tau) produce la reducción duradera de la proteína hTau de cerebro sensible a la dosis después de una sola inyección intra-cerebroventricular (ICV) en el cerebro del ratón hTau. Se inyectó solución salina o 50, 100, 150 y 200 µg de ASO de Tau ICV en ratones hTau (n=10 por grupo). La región cortical frontal se diseccionó ocho semanas

después de la dosis para determinar los niveles de proteína tTau total mediante ELISA (BT2/HT7). Se usaron análisis post hoc ANOVA de dos vías y Bonferroni ***p<0.001. Las barras de error representan SEM.

La relación entre el nivel de supresión de la proteína Tau de cerebro y las medidas del resultado funcional se estudió tanto en modelos de ratón con tauopatía (Tg4510) como con síndrome de Dravet. Los datos iniciales generados en estos modelos de ratón genéticos (Figuras 14 y 15) sugieren que aproximadamente el 25 a 50 % de la reducción de la proteína Tau soluble e insoluble de cerebro en comparación con un control, es suficiente para la mejora funcional potencial en tauopatías como PSP y/o epilepsias infantiles tempranas intratables. En particular, la Figura 14A muestra que un solo bolo de 100 µg ICV de ASO-000774 redujo la proteína Tau total. La reducción de la proteína se midió mediante el uso de ELISA BT-2 y HT-7 que se describe en la presente descripción. Prueba no apareada p<0.05. En la Figura 14B, los controles Tg4510 y de crías de la misma camada dobles negativas (Dbl Neg) se evaluaron en un ensayo de rueda para correr como se describe anteriormente. Un solo bolo de 100 µg ICV de ASO-000774 invirtió la hiperactividad en Tg4510 al nivel de los controles de crías de la misma camada dobles negativas, RMANOVA de dos vías p<0.05 seguido por la prueba posterior de Bonferroni.

Además, aproximadamente de 25 a 50 % de la reducción de la proteína Tau soluble e insoluble de cerebro comparada con un control es suficiente para mejorar la supervivencia y convulsión inducida por el calor en ratones con Dravet, lo cual implica una mutación en el gen *SCNA1* (Figura 15). Los ratones con Dravet tratados con una sola administración ICV de 20 o 37 µg de ASO-000762 Tau dirigida a la región 3'-UTR de ARNm Tau demostraron aproximadamente 20 a 50 % de reducción en la proteína Tau (no se muestran los datos), en 10 días después del nacimiento. Además, como lo muestra la Figura 15A, los ratones con Dravet mostraron un mayor porcentaje de ratones vivos entre 30 y 55 días cuando se comparó con los controles de crías de la misma camada. El efecto del tratamiento significativo se ha demostrado por la regresión de peligros proporcionales Cox. Los ratones con Dravet se examinaron para medir las Convulsiones tónico-clónicas generalizadas (GTCS) inducidas por la hipertermia. La Figura 15B muestra que ASO-000762 en 20 µg protegieron contra las convulsiones tónico-clónicas generalizadas (GTCS) inducidas por la hipertermia en ratones con Dravet después de 8 a 9 semanas después de la inyección. Consistente con los estudios Dravet *in vivo*, ASO-001933 que se probó en neuronas

provenientes de células madre pluripotentes inducidas (“iPSCs”) para control isogénico humano y Dravet, corrigió la actividad de la red inducida por neurotransmisor(es) (no se muestran los datos).

Ejemplo 8: Construcción de oligómeros dirigidos a 5' UTR y/o Exon 2

Un número de oligómeros se diseñó para dirigirse a 5' UTR y/o exon 2 de *MAPT* pre-ARNm. Vea la Figura 1 para la secuencia genómica *MAPT*. Por ejemplo, los oligómeros se construyeron para dirigir los nucleótidos 72,802-73,072 del sec. con núm. de ident.: 1. Las secuencias ilustrativas de los oligómeros se describen en las Figuras 16A y B. En algunas modalidades, los oligómeros estaban diseñados para ser gapmers o mixmers. Las Figuras 16A y B muestran ejemplos no limitantes del diseño de oligómero para secuencias seleccionadas. Los mismos métodos se pueden aplicar a cualquier otra secuencia descrita en la presente descripción. Los gapmers se construyeron para que contengan ácidos nucleicos bloqueados - LNA (mayúsculas). Por ejemplo, un gapmer puede tener LNA beta-desoxi en el extremo 5' y 3' y una cadena principal de fosforotioato. Pero los LNA además pueden sustituirse por cualquier otro nucleótido análogo y la cadena principal puede ser de cualquier otro tipo de cadena principal (*p. ej.*, una ligadura fosfodiester, una ligadura fosfotriester, una ligadura metilfosfonato, una ligadura fosforamidato o combinaciones de estos). Una referencia a un número de ID de SEC. incluye una secuencia en particular, pero no incluye el diseño de un oligómero.

Los oligómeros se sintetizaron mediante métodos bien conocidos en la materia. Los métodos ilustrativos para preparar dichos oligómeros se describen en Barciszewski y otros, Capítulo 10 - “Locked Nucleic Acid Aptamers” in *Nucleic Acid and Peptide Aptamers: Methods and Protocols*, vol. 535, Gunter Mayer (ed.) (2009), el contenido completo del mismo se incorpora expresamente en el presente para referencia de la presente descripción.

Ejemplo 9: ARNm Tau y reducción de proteína en monos cynomolgus

La parálisis supranuclear progresiva (PSP) es un síndrome neurodegenerativo que se caracteriza clínicamente por la inestabilidad postural progresiva, parálisis visual supranuclear, parkinsonismo y deterioro cognitivo. PSP se define neuropatológicamente por la acumulación de ovillos neurofibrilares positivos a Tau en regiones del cerebro que se extienden desde la corteza cerebral, ganglios basales al cerebelo y tronco encefálico. Las regiones cerebrales afectadas con mayor severidad incluyen la sustancia negra del tronco encefálico y el núcleo dentado cerebeloso.

Se considera que la tauopatía en estas regiones sustenta varias características clínicas de PSP tales como inestabilidad postural, disartria y parálisis visual. La supresión de la transcripción ARNm Tau y, en consecuencia, la proteína en regiones del cerebro, pueden tener relevancia terapéutica para el tratamiento de los pacientes con PSP.

Los sujetos eran monos cynomolgus macho con un peso de 3.5 a 10.0 kg al inicio del estudio. Cada uno fue implantado con un catéter para CSF intratecal, con ingreso en la vértebra L3 o L4, extendiéndose a aproximadamente la vértebra L1. El extremo proximal del catéter se conectó a un puerto de acceso subcutáneo. El CSF se recolectó mediante el puerto por flujo de gravedad a un máximo de 0.5 ml de CSF por muestra. El CSF se centrifugó y el sobrenadante se mantuvo a -90 °C hasta que se analizó. El plasma sanguíneo que se obtuvo de una vena disponible se mantuvo a -90 °C hasta que se analizó.

A los monos cynomolgus se les administró ASO-1933, el cual se disolvió en solución salina, a 0.33 ml/min en un volumen de 1.0 ml, seguido por un flujo de agua estéril de 0.5 ml. El tiempo total de infusión fue de 4.5 min.

A los monos cynomolgus se les administró el volumen apropiado de una solución para eutanasia disponible comercialmente mientras se les anestesiaba con ketamina e isoflurano. Los tejidos de la necropsia se obtuvieron inmediatamente después y el cerebro se transfirió a hielo húmedo para diseccionarlo. Las áreas de interés se diseccionaron con cortes de 6 mm en una matriz cerebral cyno ASI, así como técnicas de manos libres. Se colocaron muestras frescas en RNAlater, o se congeló en hielo seco para un análisis posterior. Algunos cortes se congelaron intactos para análisis inmunohistoquímico. Los cortes se colocaron en una navecilla de pesaje y flotaron en isopentano enfriado con hielo seco. Una vez congelados, los cortes se almacenaron a -90 °C hasta el análisis.

Para la división en bloques del cerebro, los bloques congelados del cerebro se cortaron en secciones coronales de criostato y las secciones descongelaron sobre láminas super congeladas, se secaron y se volvieron a congelar en hielo seco y se almacenaron a -80 °C hasta su uso. Las secciones del cerebro recolectadas del mono cynomolgus dosificado con el vehículo, ASO-1933 a 16 mg (1 x 16) o ASO-1933 a 16 mg dos veces (2 x 16, con 2 semanas de diferencia) se usaron para el estudio de hibridación *in situ* (ISH).

Para medir la expresión ARNm Tau que usa ISH antisentido [^{35}S] etiquetado, se sintetizó un molde de ADN Tau y sondas antisentido [^{35}S] etiquetadas. Un molde de ADN Tau (425

pb, 687 – 1111, número de registro: XM_005584540.1) se amplificó a partir de una biblioteca ADNc de mono cynomolgus (Zyagen KD-201) por PCR mediante un cebador directo 5'- CAA GCT CGC ATG GTC AGT AA-3' (sec. con núm. de ident.: 954) y cebador inverso 5'- AAT TAA CCC TCA CTA AAG GGA GA TTC TCA GTG GAG CCG ATC TT-3' (sec. con núm. de ident.: 955). Los productos del tamaño deseado se observaron mediante electroforesis en gel. El molde de ADN Tau se transcribió con polimerasa T3 ARN (Invitrogen AM1316) con [^{35}S] UTP (Perkin Elmer NEG-739) para producir una sonda ISH antisentido [^{35}S] etiquetada.

Para medir la ISH ARNm Tau con la sonda antisentido [^{35}S] etiquetada, las láminas se descongelaron, se fijaron en paraformaldehído al 4 % durante 15 min. a 4 °C seguido por el enjuague. Luego, las láminas se trataron en anhídrido acético/trietanolamina seguido por el enjuague. Las láminas se hibridaron previamente en solución para hibridación previa a 50 °C durante 3 horas y se hibridaron con 1.5 x 10^4 cpm/ul [^{35}S] ribosonda (0.75 ml/lámina) en solución para hibridación. Después de la hibridación, las láminas se lavaron a temperatura ambiente. Luego, las láminas se trataron con ribonucleasa A en 37 °C, se lavaron dos veces, seguido por un lavado con alta rigurosidad. Las secciones se deshidrataron en alcohol al 90 % que contiene 0.3 M NH_4Ac, seco y se expuso contra el filtro de fósforo (Perkin Elmer PPN 7001487). Después de la exposición, se capturaron las imágenes autorradiográficas en la pantalla y se analizaron mediante el Cyclone Storage Phosphor System y el software de Adquisición y Análisis OptiQuant (PerkinElmer, Waltham, MA).

La ISH del tejido ViewRNA de QuantiGene® se usó para detectar la expresión de ARNm Tau a nivel de subnúcleo y celular. Una sonda antisentido (tipo 1) dirigida a ARNm Tau (2344-3300, número de registro: XM_005584529) se sintetizó mediante Affymetrix. Las diapositivas se fijaron en formaldehído al 4 % en solución salina regulada con fosfato (PBS). Después de pasar a través de gradientes de alcohol durante 10 minutos cada uno, las diapositivas se secaron, seguido por la digestión de proteasa QF. Posteriormente, las secciones se lavaron e hibridaron con la sonda objetivo. Luego, las láminas se lavaron en un tampón de lavado y se almacenan en el tampón durante la noche. Luego, las láminas se procesaron a través de una serie de etapas secuenciales de hibridación PreAmp y Amp. Las secciones se incubaron con AP de sonda etiquetada seguido por la incubación con sustrato rojo rápido, se enjuagaron en PBS y se contratiñeron con Hematoxilina de Gill o DAPI. Las láminas se cubrieron con un medio de montaje DAKO Ultramount

y se almacenaron. El ARNm Tau etiquetado se visualizó mediante un microscopio luminoso Leica o un microscopio de fluorescencia confocal Leica (excitación: 630 nm; emisión: 760).

Para medir la expresión de la proteína Tau, se usó Tau12 (BioLegend, San Diego, CA, epítopo a los aminoácidos 6 a 18 en secuencia Tau 441) y BT2 (Thermo Scientific, Rockville, IL, epítopo a los aminoácidos 194 a 198) para cubrir las placas ELISA Costar 3925 en 2.5 µg/ml, respectivamente. Las placas se incubaron durante 1 hora a 37 °C antes de lavarlas con TBS con 0.05 % Tween-20 (TBST). La unión no específica se bloqueó mediante la adición de albúmina sérica bovina (BSA) al 3 % en TBS con 0.1 % Tween-20 durante 4 horas a temperatura ambiente con agitación. Las placas se lavaron con TBST antes de agregar las muestras o la curva estándar generada con recombinante de proteína h-tau441, ambos se prepararon en TBST más BSA al 1 %. Las placas que contienen curva estándar y las muestras se incubaron durante toda la noche a 4 °C con agitación. Los siguientes anticuerpos de detección se conjugaron con fosfatasa alcalina (AP) con el estuche de conjugación de vínculo luminoso (Novus Biologicals, Littleton, CO): BT2 y HT7 (Thermo Scientific, epítopo de 159 a 163). Los anticuerpos de detección conjugados con AP se diluyeron en TBST más BSA al 1 % y se coincubaron con las muestras y curvas estándar durante 1 hora a temperatura ambiente con agitación. Después de lavar con TBST, se agregó Tropix CDP listo para usar con sustrato de Sapphire-II AP (Applied Biosystems, Bedford, MA) durante 30 min. La señal de quimioluminiscencia se determinó con un lector de microplacas Perkin Elmer EnVision (Waltham, MA).

El intercalado Tau de terminal N ELISA (Tau12-BT2) consiste del anticuerpo anti-Tau Tau12 como captura y detección con un conjugado de fosfatasa alcalina (AP) del anticuerpo BT2 anti-Tau. El intercalado Tau de dominio medio ELISA (BT2-HT7) consiste del anticuerpo anti-Tau BT2 como el anticuerpo de captura y detección con un conjugado de fosfatasa alcalina (AP) del anticuerpo anti-Tau HT7. Las placas ELISA de pocillos negros altamente vinculantes (Costar, Corning, Tewksbury, MA) se recubrieron con anticuerpo monoclonal anti-Tau BT2 (Thermo, Waltham, MA) a 2.5 µg/ml o anticuerpo monoclonal anti-Tau Tau12 (Covance) a 5 µg/ml en solución salina tamponada con Tris (50 µl/pocillo). Las placas se lavaron con solución salina tamponada con Tris que contiene 0.05 % Tween-20 (TBS-T), seguido de bloqueo a temperatura ambiente con agitación en BSA/TBS al 3 % (BSA de Roche, Indianapolis, IN). Las placas se lavaron varias veces, como se indica

anteriormente, seguido por la adición de la muestra en triplicado (50 µl/pocillo). Las muestras de CSF de mono cynomolgus se diluyeron en 1:30 (BT2/HT7) o 1:25 (Tau12/BT2) en BSA/TBS-T al 1 %. Se preparó una curva estándar Tau 441 (R-peptide, Bogart, GA). Las muestras se incubaron en la placa ELISA durante la noche a 4 °C con agitación. El conjugado AP HT7 o BT2 se diluyó a 0.25 µg/ml (HT7) o 0.1 µg/ml (BT2) en BSA/TBS-T al 1 % se añadió a las placas (50 µl/pocillo) para la coincubación con los estándares y las muestras durante 1 hora a temperatura ambiente con agitación. Las placas se lavaron seguido por la adición de sustrato de quimioluminiscencia (Tropix CDP Star, Applied Biosystems, Grand Island, NY) (100 µl/pocillo) y la incubación a temperatura ambiente con agitación durante 30 minutos. Las placas se leyeron en un TopCount de Perkin Elmer. Los valores desconocidos de la muestra se leyeron de la curva estándar Tau-441 con el software GraphPad Prism.

Estos estudios demuestran que el ASO Tau aplicado intratecalmente se distribuye a la sustancia negra, a los núcleos pontinos y al núcleo dentado y suprime la expresión de ARNm Tau en estas regiones del cerebro en monos cynomolgus seguido de la administración intratecal de ASO-001933 después de dos dosis (con 2 semanas de diferencia) de 16 mg (2 x 16). La Figura 17A muestra las imágenes autorradiográficas de hibridación *in situ* (ISH) de la expresión ARNm Tau (sombras más claras) en la sustancia negra, núcleos pontinos y núcleo dentado en los monos con dosis del vehículo o ASO-001933 2 x 16 mg (con una semana de diferencia). Como lo muestra la Figura 17B, el ASO-001933 produjo una supresión profunda de la expresión ARNm Tau en las tres regiones en ambos monos. El efecto fulminante de ARNm Tau producido por ASO-001933, se demostró, además, con el ensayo ISH ViewRNA de QuantiGene® (no se muestran los datos). La Figura 17B muestra que en el mono tratado con el vehículo, se observó un etiquetado de ARNm Tau de alta intensidad, principalmente, en cuerpos celulares neuronales en la sustancia negra, núcleos pontinos y núcleo dentado. En monos cynomolgus, se administraron dos dosis únicas intratecales de 16 mg de ASO-001933, con una semana de diferencia, para evaluar la distribución anatómica de la reducción de ARNm Tau en regiones del cerebro anatómico en donde el Tau patológico se acumula en PSP (Figura 17A).

En monos, una dosis simple intratecal (IT) de 4 mg de ASO-001933 produjo reducciones de ARNm Tau entre 58 % a 80 % en regiones cerebrales corticales y 63 % en el cerebelo dentro de 2 semanas después de la dosis (no se muestran los datos). Se considera que estas áreas del cerebro son importantes para el tratamiento de una disfunción dependiente de Tau

en PSP (tauopatías neurodegenerativas) y del síndrome de Dravet (epilepsia y trastornos de espectro de autismo), lo que indica moléculas antisentido Tau como ASO-001933.

Consistente con ARNm Tau, las Figuras 18A y 18B muestran que la administración de ASO-001933 como inyección de bolo IT (2 dosis de 8 mg administradas con 2 semanas de diferencia) en monos, es capaz de reducir aproximadamente el 70 % de la proteína Tau en el cerebro (Figura 18A) a aproximadamente el 60 % en CSF (Figura 18B). La expresión de la proteína Tau se observó 12 semanas después de la administración de ASO. Similarmente, la administración de ASO-001933 como una sola inyección intra cerebroventricular (ICV) (100 µg) en ratones es capaz de reducir aproximadamente el 50 % de la proteína Tau en el cerebro (no se muestran los datos) y a aproximadamente el 34 % de la proteína Tau en CSF (no se muestran los datos). Estos datos sugieren que la reducción de la proteína Tau CSF puede ser un biomarcador clínicamente accesible del compromiso con el objetivo.

ASO-002038 se administró como un solo bolo intra-cerebroventricularmente (Figura 19A: ICV en 25 a 150 µg) o intratecalmente (Figura 19B: IT en 400 a 900 µg) en ratones o en ratas, como se describe en el Ejemplo 5. ASO-002038 produjo una reducción de ARNm hTau dependiente de la dosis en el cerebro con un valor EC_{50} calculado ~598 nm en ratones. En estos niveles de dosis, no hubo señales clínicas de toxicidad ni hallazgos brutos o histológicos después de una sola dosis de ICB en ratones. Muchos ASO, incluyendo AS0-000013, ASO-001933, ASO-001967, ASO-001940, ASO-001941 y otros produjeron una reducción dependiente de la dosis hTau similar, CE_{50} para la reducción del ARNm de cerebro Tau humano y fueron bien tolerados en ratones (no se muestran los datos).

Ejemplo 10: Análisis Quantigene de la expresión de ARNm Tau, rho y tubilina

Para medir la reducción del ARNm Tau, rhoA y tubulina, se establecieron los cultivos neuronales primarios del cerebro anterior de ratones transgénicos E18 que expresan el transgen Tau humano en un ratón con antecedentes fulminantes Tau. (Andorfer *y otros J Neurochem* 86:582–590 (2003)). Los cultivos se prepararon como se describe en el Ejemplo 2. Alternativamente, iNeurons de Cellular Dynamics Inc., se usó según las especificaciones del fabricante.

Lisis: Las células se sembraron en placas de 96 pocillos recubiertos con poli-D-lisina a 50,000 células por pocillo y se mantuvieron en medios Neurobasal que contienen B27, glutamax y penicilina-estreptomicina. Los ASO se diluyeron en agua y se agregaron a las células en DIV01 para una concentración final de 5 µM. Para las determinaciones de CI_{50}, las neuronas se trataron con una concentración superior de 5 uM y se usó una dilución de respuesta a la concentración de 1:3 para definir la IC_{50}. Después del tratamiento de ASO, las neuronas se incubaron a 37 °C durante 5 días para lograr la reducción del estado de equilibrio de ARNm. Se eliminó el medio y las células se lavaron una vez en DPBS y se lisaron de la siguiente manera. La medición de ARN mensajero lisado se realizó con el sistema reactivo Quantigene 2.0 (Affymetrix), que cuantifica el ARN con un método de amplificación de señal de ADN que confía en el conjunto de sondas de captura de ARN diseñado específicamente. La solución tampón de lisis celular activa se preparó al añadir mediante la adición de 50 µl de proteinasa K a 5 ml de mezcla de lisis precalentada y diluida en una dilución final de 1:4 con dH_20. El tampón de lisis activo se añadió a la placa (150 µl/pocillo), se trituró para mezclar, se selló y se incubó. Después del lisado, los pocillos se titularon para mezcla y almacenaje a -80 °C o se sometieron a ensayo inmediatamente.

Ensayo: Los lisados se diluyeron en una mezcla de lisado que depende de la sonda de captura específica utilizada (Tau, rhoA o tubulina). Luego, se añadió 80 µl/pocillo total a la placa de captura (placa de poliestireno de 96 pocillos recubierta con sondas de captura). Los reactivos de los conjuntos de sondas activos se generaron combinando agua libre de nucleasas 12.1 µl, mezcla de lisado 6.6 µl, reactivo de bloqueo 1 µl, conjunto de sondas 2.0 específicas 0.3 µl (catálogo de MAPT humano N.° 15486, catálogo RHOA humano N.° SA-11696 o catálogo de tubulina beta 3 humana N.° SA-15628) según las instrucciones del fabricante (Affymetrix de QuantiGene 2.0). Luego, los reactivos del conjunto de sondas activas 20 µl se añadieron a la dilución de lisado 80 µl (o mezcla de lisado 80 µl para muestras de fondo) en la placa de captura. Las placas se centrifugaron y, después, se incubaron durante 16 a 20 horas a 55 °C para hibridarlas (captura RNA objetivo). La amplificación y detección de la señal de RNA objetivo se inició al lavar las placas con tampón 3 veces para retirar el material suelto. Se añadió el reactivo de hibridación preamplificador 2.0 (100 µl/pocillo), se incubó a 55 °C durante 1 hora, luego, se aspiró y se añadió tampón de lavado y se aspiró 3 veces. La 2.0 amplificador hibridación reactivo fue entonces tal como se describió (100 µl/pocillo), se incubaron durante 1 hora a 55 °C y el

lavado se repitió como se ha descrito anteriormente. El reactivo de hibridación de la sonda etiquetada 2.0 se añadió después (100 µl/pocillo), se incubó durante 1 hora a 50 °C y el lavado se repitió como se describió anteriormente. Finalmente, las placas se centrifugaron para retirar cualquier exceso de tampón de lavado y se añadió Sustrato 2.0 (100 µl/pocillo). Las placas se incubaron durante 5 minutos a temperatura ambiente y se tomó imagen de las placas en un lector multietiquetas Envision de PerkinElmer en modo luminómetro durante 15 minutos.

Determinación de datos: Para el gen de interés, la señal de fondo del ensayo promedio se sustrajo de la señal promedio de cada replicación técnica. Las señales promedio sustraídas del fondo se dividieron entre la señal promedio sustraída de fondo para el mantenimiento de ARN de tubulina. La inhibición del porcentaje para la muestra tratada se calculó con relación al control del lisado de la muestra tratada. Los resultados de los ensayos de Quantigene para las células tratadas con los oligómeros (ASO) se muestran en las Figuras 20A y 20B.

REIVINDICACIONES

1. Un oligómero de 10 a 50 nucleótidos de longitud que comprende una secuencia de nucleótidos contiguos que se hibrida con una secuencia de ácido nucleico dentro de una transcripción de proteína tau asociado a microtúbulos (*MAPT*, por sus siglas en inglés), caracterizado porque la secuencia de ácido nucleico corresponde a los nucleótidos 134,947-138,940 de sec. con núm. de ident.: 1.

2. Un oligómero de 10 a 50 nucleótidos de longitud que comprende una secuencia de nucleótidos contiguos que se hibrida con una secuencia de ácido nucleico dentro de una transcripción de proteína tau asociado a microtúbulos (*MAPT*, por sus siglas en inglés), caracterizado porque la secuencia de ácido nucleico corresponde a los nucleótidos 72,802-73,072 de sec. con núm. de ident.: 1.

3. El oligómero de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, caracterizado además porque la secuencia de nucleótidos comprende al menos un análogo de nucleótido.

4. El oligómero de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado además porque es un gapmer, un blockmer, un mixmer, un headmer, un tailmer, o un totalmer.

5. El oligómero de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado además porque tiene la fórmula de 5’-A-B-C-3’ (I), caracterizado además porque

(i) B es una secuencia contigua de 7 a 23 unidades de ADN;

(ii) A es una primera secuencia ala de 1 a 10 nucleótidos, caracterizado además porque la primera secuencia de ala comprende uno o más análogos de nucleótidos y, opcionalmente, una o más unidades de ADN, y caracterizado además porque al menos uno de los análogos de nucleótidos se ubica en el extremo 5’ de A; y

(iii) C es una segunda secuencia de ala de 1 a 10 nucleótidos, caracterizado además porque la segunda secuencia de ala comprende uno o más análogos de nucleótidos y, opcionalmente, una o más unidades de ADN, y caracterizado además porque al menos uno de los análogos de nucleótidos se ubica en el extremo 3’ de C.

6. El oligómero de conformidad con la reivindicación 5, caracterizado además porque se selecciona de L, LL, LDL, LLL, LLLL, LLDL, LDLL, LDDL, LLDD, LLLLL, LLLDL, LLDLL, LDLLL, LLDDL, LDDLL, LLDLD, LDLLD, LDLDL, LDDDL, LLLLLL, LLLLDL, LLLDLL, LLDLLL, LDLLLL, LLLDDL, LLDLDL, LLDDLL, LDDLLL, LDLLDL, LDLDLL, LDDDLL, LLDDDL, y LDLDLD, y C se selecciona de L, LL, LDL, LLL, LLLL, LLDL, LDLL, LDDL, LLDD, LLLLL, LLLDL, LLDLL, LDLLL, LLDDL, LDDLL, LLDLD, LDLLD, LDLDL, LDDDL, LLLLLL, LLLLDL, LLLDLL, LLDLLL, LDLLLL, LLLDDL, LLDLDL, LLDDLL, LDDLLL, LDLLDL, LDLDLL, LDDDLL, LLDDDL y LDLDLD.

7. El oligómero de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado además porque el análogo de nucleótido o los análogos se seleccionan de ácido nucleico bloqueado (LNA, por sus siglas en inglés); 2'-O-alquil-ARN; 2'- amino-ADN; 2'- fluoro-ADN; ácido nucleico de arabino (ANA, por sus siglas en inglés); 2'-fluoro-ANA, ácido nucleico de hexitol (HNA, por sus siglas en inglés), ácido nucleico de intercalación (INA, por sus siglas en inglés), nucleósido de etilo restringido (cEt), ácido nucleico de 2'-O-metilo (2'-OMe), ácido 2'-O-metoxietilo (2'-MOE), y cualquier combinación de estos.

8. El oligómero de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 y 3 a 7, caracterizado además porque la secuencia de nucleótidos hibrida a una secuencia de ácido nucleico dentro de nucleótidos 135,700-138,940; 136,000-138,940; 136,620-138,940; 136,860-138,940; 137,060-138,940; 137,300-138,940; 137,830-138,940; 138,030-138,940; 138,350-138,940; 134,821-135,020; 135,700-135,820; 136,000-136,110; 136,620-136,760; 136,860-136,960; 137,060-137,110; 137,300-137,400; 137,830-137,900; 138,030-138,140; 138,350-138,450; o 138,860-138,940 de sec. con núm. de ident.: 1.

9. El oligómero de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 7, caracterizado además porque la secuencia de nucleótidos hibrida a una secuencia de ácido nucleico dentro de nucleótidos 72,802-73,072; 72,812-73,062; 72,822-73,052; 72,832-73,042; 72,842-73,032; 72,852-73,022; 72,862-73,012; 72,872-73,002; 72,882-72,992; 72,892-72,982; o 72,902-72,972 de sec. con núm. de ident.: 1.

10. El oligómero de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado además porque la secuencia de nucleótidos tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, al menos

aproximadamente 99 % o 100 % de identidad de secuencia con una secuencia de ácido nucleico seleccionada de las secuencias en las Figuras 2, 3, 6, 7, 16A, 16B, 20A y 20B.

11. El oligómero de conformidad con la reivindicación 10, caracterizado además porque el oligómero tiene un diseño mostrado en la Figura 2, 3, 6, 7, 16A, 16B, 20A o 20B.

12. El oligómero de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizado además porque tiene al menos una propiedad seleccionada de: (1) reduce la expresión de mARN de Tau en una célula, comparada con una célula de control que no se ha expuesto al oligómero; (2) reduce la expresión de proteína Tau en una célula, comparada con una célula de control que no se ha expuesto al oligómero.

13. El oligómero de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizado además porque las oscilaciones de calcio de células neuronales que están en contacto con el oligómero son mayores o iguales que 95 %, mayores o iguales que 90 %, mayores o iguales que 85 %, mayores o iguales que 80 %, mayores o iguales que 75 %, o mayores o iguales que 70 % de oscilaciones en una célula que no está en contacto con el oligómero.

14. El oligómero de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, caracterizado además porque comprende los nucleótidos A, T, C y G y al menos un análogo de los nucleótidos A, T, C y G, y tiene una puntuación de secuencia mayor o igual que 0.2, caracterizado además porque la puntuación de secuencia se calcula mediante la fórmula I:

$$\frac{\text{núm. de nucleótidos C y análogos de estos - núm. de nucleótidos G y análogos de estos}}{\text{Longitud total de nucleótido.}} \quad (I)$$

15. El oligómero de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, caracterizado además porque comprende un enlace de internucleósido seleccionado de: un enlace fosfodiéster, un enlace fosfotriester, un enlace metilfosfonato, un enlace fosforamidato, un enlace fosforotioato, y combinaciones de estos.

16. El oligómero de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, caracterizado además porque el oligómero tiene la estructura química descrita en la Figura 2, 16B o 20B.

17. Un conjugado que comprende el oligómero de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, caracterizado además porque el oligómero está unido en forma covalente a por lo menos un no nucleótido o una entidad no polinucleótida.

18. Una composición que comprende el oligómero de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 o el conjugado de la reivindicación 17 y un portador farmacéuticamente aceptable.

19. Un estuche que comprende el oligómero de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 o el conjugado de la reivindicación 17, o la composición de la reivindicación 18 e instrucciones para su uso.

20. Un método para inhibir o reducir la expresión de proteína Tau en una célula, el método comprende administrar el oligómero de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 o el conjugado de la reivindicación 17, o la composición de conformidad con la reivindicación 18 a la célula que expresa la proteína Tau, caracterizado además porque la expresión de la proteína Tau en la célula se inhibe o se reduce después de la administración.

21. Un método para tratar o prevenir un desorden neurológico que comprende administrar una cantidad eficaz del oligómero de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 o del conjugado de la reivindicación 17, o la composición de conformidad con la reivindicación 18.

22. El método de conformidad con la reivindicación 21, caracterizado además porque el trastorno neurológico se selecciona de parálisis supranuclear progresiva, demencia de tipo frontotemporal-tau (FTD-tau), demencia de tipo frontotemporal y parkinsonismo vinculado al cromosoma 17 (FTDP-17), degeneración corticobasal (CBD), lesión cerebral traumática, encefalopatía crónica traumatica, trastornos neurocognitivos asociados con HIV, enfermedad de grano Argirofílico, enfermedad de síndrome de Down-Alzheimer, impedimento cognitivo leve amnéstico-enfermedad de Alzheimer, demencia de enfermedad de Parkinson, enfermedad de Hallervorden-Spatz (neurodegeneración asociada con pantotenato quinasa), enfermedad de Niemann Pick tipo C, distrofia miotónica, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, hemimegalencefalía, complejo de esclerosis tuberosa, displasia cortical focal tipo 2b o tumores de células ganglionares. En ciertas modalidades, la enfermedad o el trastorno es un trastorno epiléptico sin tauopatía, *por ejemplo,* síndrome Dravet (epilepsia mioclónica severa de la infancia), epilepsia del lóbulo temporal,

síndrome Ohtahara (encefalopatía epiléptica infantil temprana con estallidos de supresión), enfermedad del cuerpo de Lafora, epilepsia generalizada con convulsiones febriles, espasmos infantiles (síndrome de West), síndrome de Lennox Gastaut, síndrome de Angelman, síndrome de Rett, síndrome de Landau Kleffner, convulsiones focales, convulsiones focales simples (sin pérdida de conciencia), convulsiones discognitivas focales (deficiencia de la conciencia), convulsiones focales que evolucionan en convulsiones clónicas-tónicas generalizadas (GTC, por sus siglas en inglés), convulsiones generalizadas (convulsivas o no convulsivas con descargas bilaterales que incluyen estructuras subcorticales), crisis de ausencia, convulsiones mioclónicas, convulsiones clónicas, convulsiones tónicas, convulsiones tónicas-clónicas, convulsiones atónicas, un trastorno autístico, trastorno de espectro autista, un trastorno del espectro del autismo (p. ej., como se define en Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders V (DSM-V)), un trastorno de Asperger, un trastorno generalizado del desarrollo o cualquier combinación de estos.

RESUMEN

La presente invención se refiere a compuestos de oligómeros (oligómeros), que se dirigen a ARNm Tau en una célula, lo que conduce a una expresión menor de la proteína Tau. La reducción de la expresión de la proteína Tau es beneficiosa para el tratamiento de ciertos trastornos médicos, *por ejemplo*, un trastorno neurológico.

5

Figura 2 (cont.)

Nombre del oligómero	Número de ASO	Secuencia de ASO	Sec. con núm. de ident.:	premRNA inicio NG_007398	premRNA fin NG_007398	Estructura química
ASO-00007	ASO-00007	TGTgatgcaggaGTT	304	137071	137085	OxyTs OxyGs OxyTs DNAgs DNAas DNAts DNAgs DNAcs DNAas DNAgs DNAgs DNAas OxyGs OxyTs OxyT
ASO-000419	ASO-000419	GTGatgcaggaGTT	305	137071	137084	OxyGs OxyTs OxyGs DNAas DNAts DNAgs DNAcs DNAas DNAgs DNAgs DNAas OxyGs OxyTs OxyT
ASO-000730	ASO-000730	TGTgatgcaggaGTT	306	137071	137085	OxyT OxyGs OxyT DNAgs DNAas DNAts DNAgs DNAcs DNAas DNAgs DNAgs DNAas OxyG OxyTs OxyT
ASO-000728	ASO-000728	TGTgatgcaggaGTT	307	137071	137085	OxyTs OxyG OxyTs DNAgs DNAas DNAts DNAgs DNAcs DNAas DNAgs DNAgs DNAas OxyG OxyTs OxyT
ASO-000729	ASO-000729	TGTgatgcaggaGTT	308	137071	137085	OxyT OxyG OxyT DNAgs DNAas DNAts DNAgs DNAcs DNAas DNAgs DNAgs DNAas OxyGs OxyTs OxyT
ASO-000727	ASO-000727	TGTgatgcaggaGTT	309	137071	137085	OxyT OxyG OxyT DNAgs DNAas DNAts DNAgs DNAcs DNAas DNAgs DNAgs DNAas OxyG OxyT OxyT
ASO-000715	ASO-000715	TGtgatgcaggagTT	310	137071	137085	OxyTs OxyGs DNAts DNAgs DNAas DNAts DNAgs DNAcs DNAas DNAgs DNAgs DNAas DNAgs OxyTs OxyT
ASO-000716	ASO-000716	GAtgcaggagTT	311	137071	137082	OxyGs OxyAs DNAts DNAgs DNAcs DNAas DNAgs DNAgs DNAas DNAgs OxyTs OxyT
ASO-000721	ASO-000721	TGTgatgcaggaGTT	312	137071	137085	AminoTs OxyGs OxyTs DNAgs DNAas DNAts DNAgs DNAcs DNAas DNAgs DNAgs DNAas OxyGs OxyTs OxyT
ASO-000722	ASO-000722	TGTgatgcaggaGTT	313	137071	137085	AminoTs OxyGs OxyTs DNAgs DNAas DNAts DNAgs DNAcs DNAas DNAgs DNAgs DNAas OxyGs OxyTs AminoT

Figura 2 (cont.)

Nombre del oligómero	Número de ASO	Secuencia de ASO	Sec. con núm. de ident.:	premRNA inicio NG_007398	premRNA fin NG_007398	Estructura química
ASO-002049	ASO-002049	ACTTtatttccaaattcactTTtAC	802	138884	138908	OxyAs OxyMCs OxyTs OxyTs DNAts DNAas DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAts OxyTs OxyTs DNAts OxyAs OxyMC
ASO-002019	ASO-002019	ActtTatttccaaattcactTTtaC	803	138884	138909	OxyAs OxyMCs DNAts DNAts OxyTs DNAas DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAts OxyTs OxyTs DNAts DNAas OxyMC
ASO-000069	ASO-000069	ATttcCaaaTtcacTT	936	138888	138903	OxyAs OxyTs DNAts DNAts DNAcs OxyMCs DNAas DNAas DNAas OxyTs DNAts DNAcs DNAas DNAcs OxyTs OxyT
ASO-000070	ASO-000070	ATTtccAaatTcaCTT	937	138888	138903	OxyAs OxyTs OxyTs DNAts DNAcs DNAcs OxyAs DNAas DNAas DNAts OxyTs DNAcs DNAas OxyMCs OxyTs OxyT
ASO-002107	ASO-002107	CCCttaatttCacccTC	938	136053	136069	OxyMCs OxyMCs OxyMCs DNAts DNAts DNAas DNAas DNAts DNAts DNAts OxyMCs DNAas DNAcs DNAcs DNAcs OxyTs OxyMC
ASO-002625	ASO-002625	TAGccctaaagtcCCA	901	135744	135759	OxyTs OxyA OxyG DNAc DNAcs DNAcs DNAts DNAas DNAas DNAas DNAgs DNAt DNAc OxyMC OxyMCs OxyA
ASO-002675	ASO-002675	TAGccctaaagtcCCA	902	135744	135759	OxyTs OxyA OxyG DNAc DNAcs DNAcs DNAts DNAas DNAas DNAas DNAgs DNAts DNAc OxyMC OxyMCs OxyA
ASO-002633	ASO-002633	TAGccctaaagtcCCA	903	135744	135759	OxyTs OxyA OxyG DNAc DNAc DNAcs DNAts DNAas DNAas DNAas DNAgs DNAts DNAc OxyMC OxyMCs OxyA
ASO-002640	ASO-002640	CCTtaATttcacccTCA	904	136052	136068	OxyMCs OxyMC OxyT DNAt DNAas OxyAs OxyTs DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAc DNAc OxyT OxyMCs OxyA
ASO-002632	ASO-002632	CCTtaATttcacccTCA	905	136052	136068	OxyMCs OxyMC OxyT DNAt DNAas OxyAs OxyTs DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAcs DNAc OxyT OxyMCs OxyA

5

5

Figura 8B

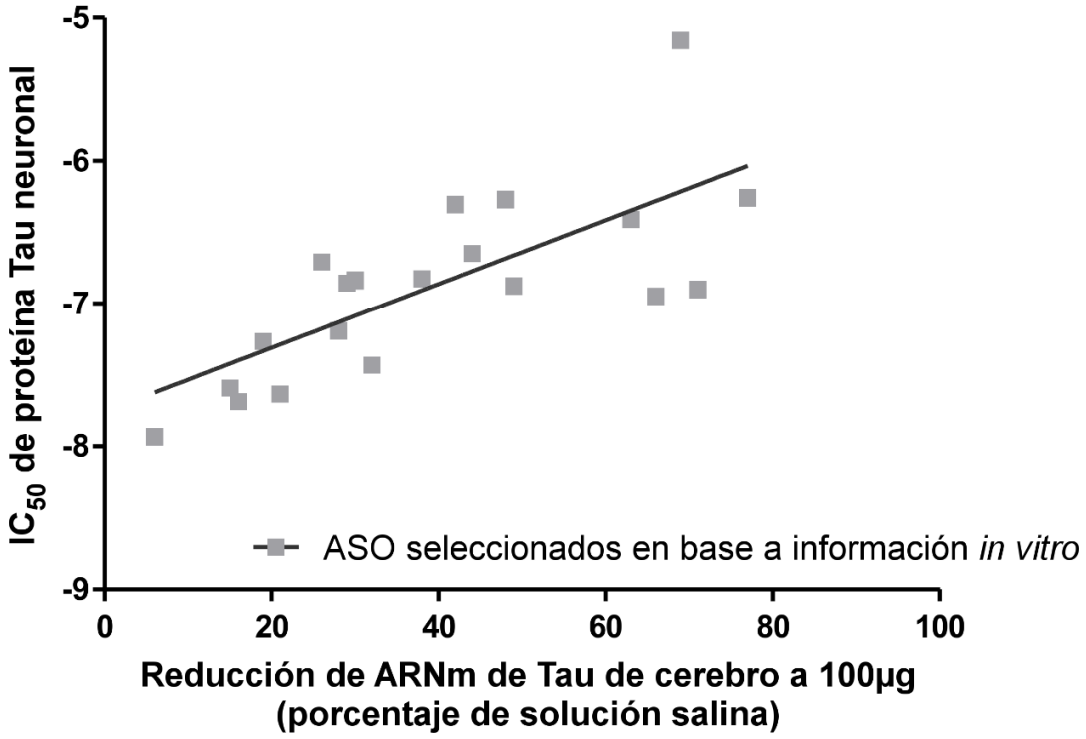

-5
-6
-7
-8
-9
IC50 de proteína Tau neuronal
ASO seleccionados en base a información in vitro
0
20
40
60
80
100
Reducción de ARNm de Tau de cerebro a 100µg
(porcentaje de solución salina)

Figura 9A.

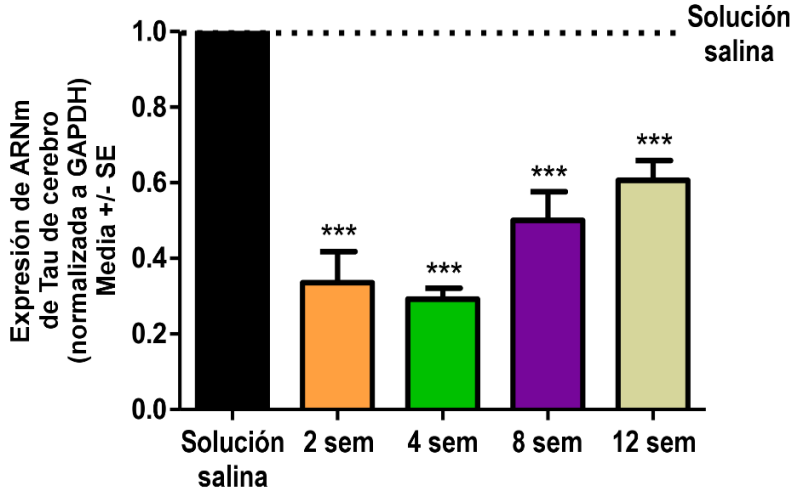


Figura 9B.

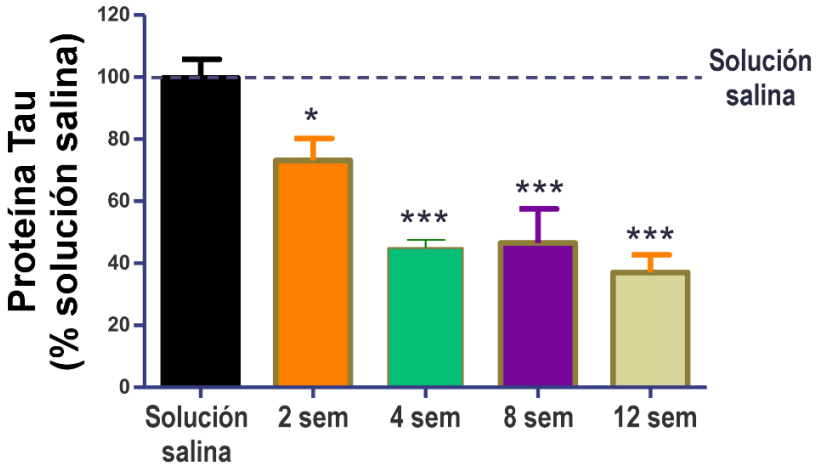


Figura 11

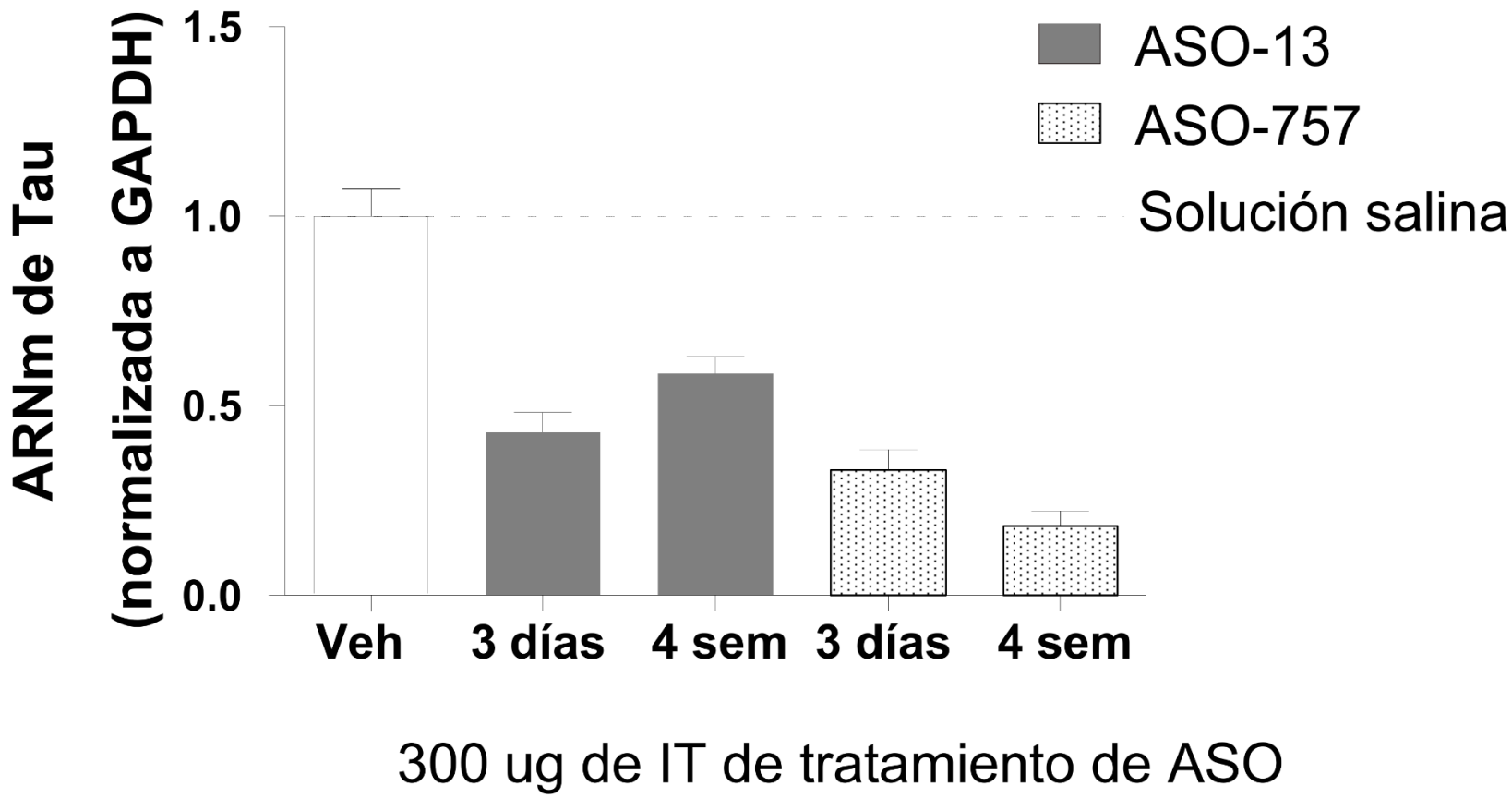

ARNm de Tau
(normalizada a GAPDH)
1.5
1.0
0.5
0.0
ASO-13
ASO-757
Solución salina
Veh
3 días
4 sem
3 días
4 sem
300 ug de IT de tratamiento de ASO

Figura 15A.

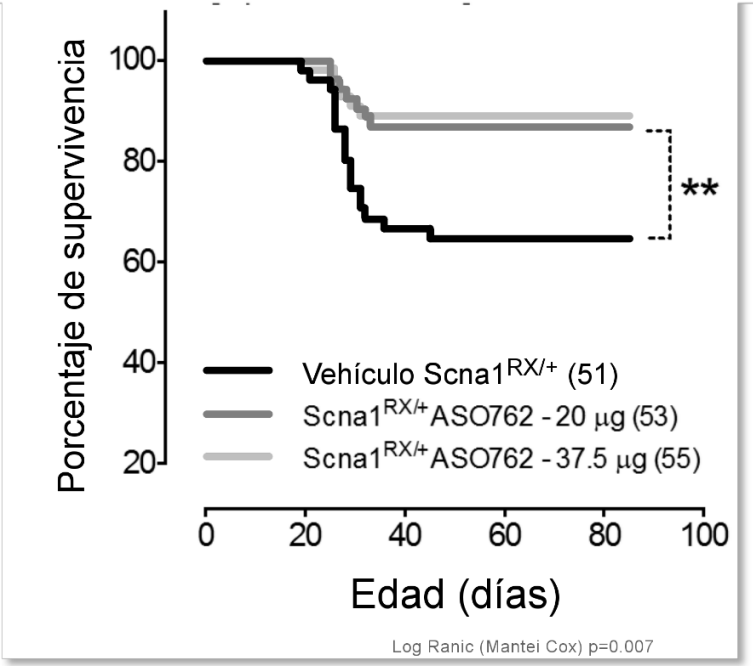
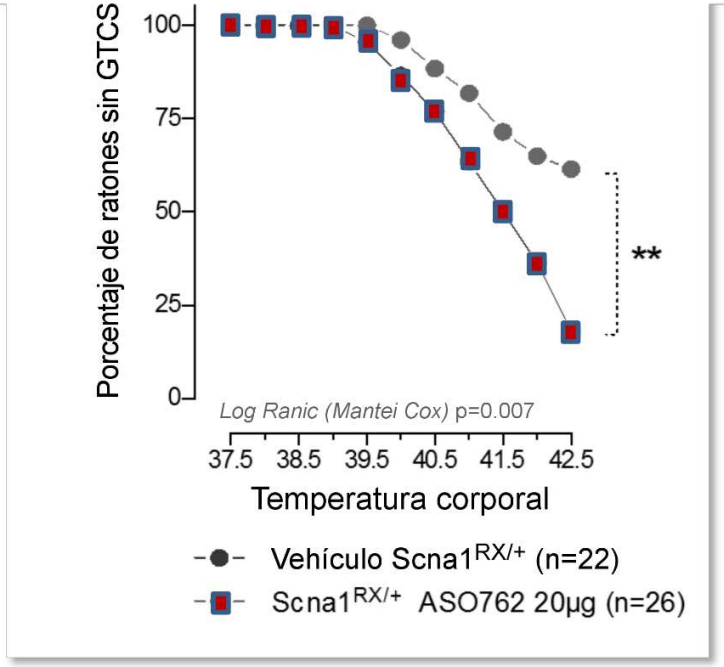


Figura 15B.



5

Figura 19A

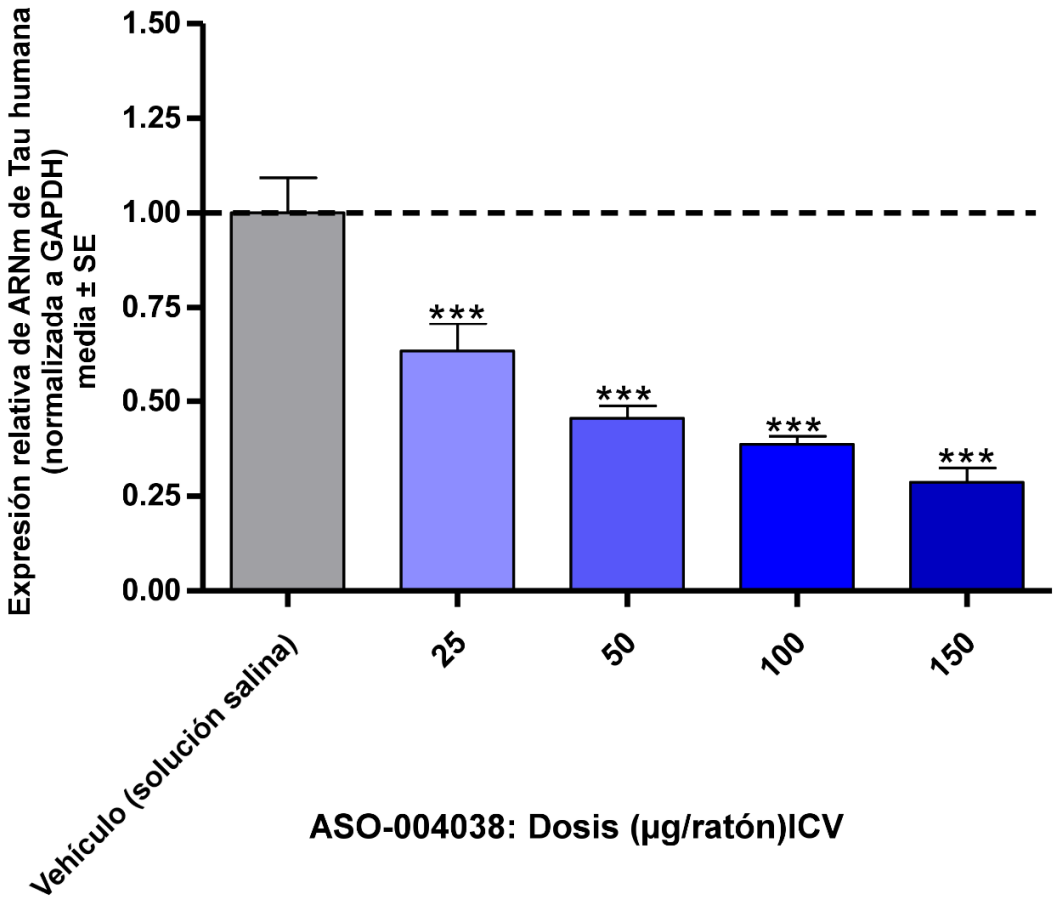
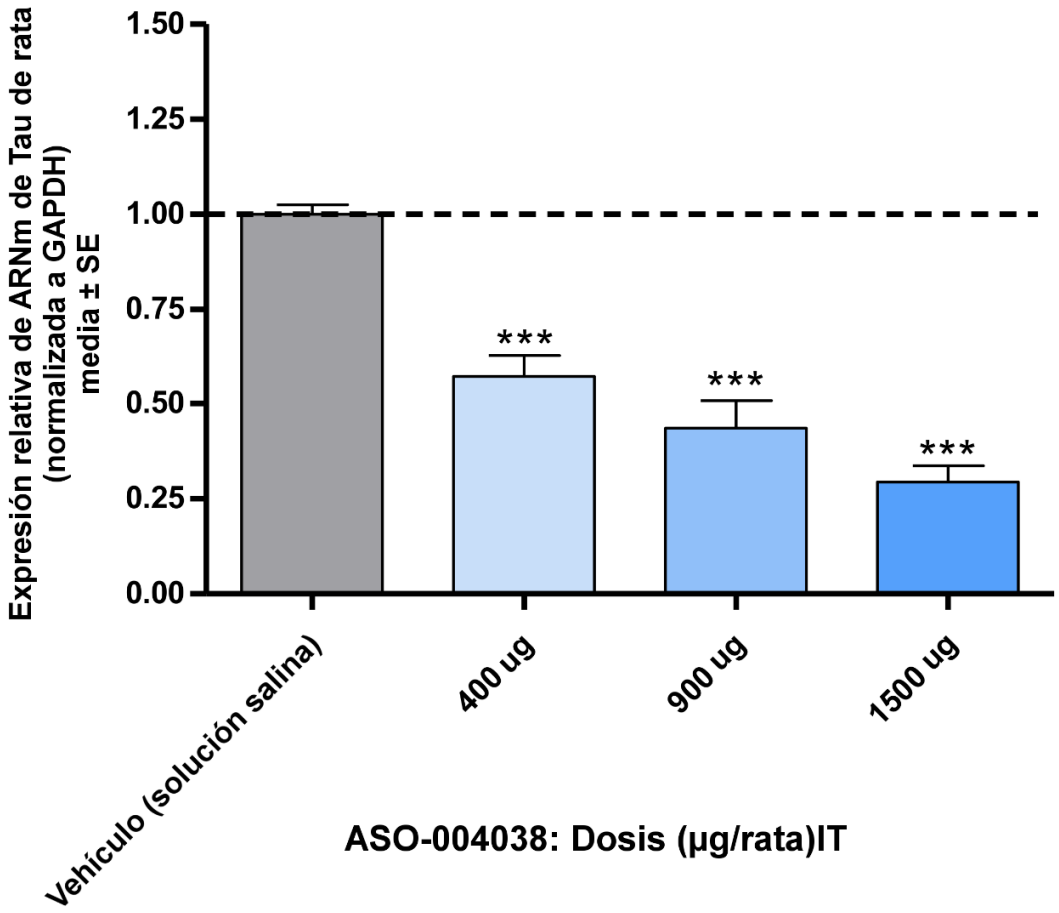

Expresión relativa de ARNm de Tau humana
(normalizada a GAPDH)
media ± SE
1.50
1.25
1.00
0.75
0.50
0.25
0.00
***
***
***
***
Vehículo (solución salina)
25
50
100
150
ASO-004038: Dosis (µg/ratón)ICV

Figura 19B


Expresión relativa de ARNm de Tau de rata
(normalizada a GAPDH)
media ± SE
1.50
1.25
1.00
0.75
0.50
0.25
0.00
***
***
***
Vehículo (solución salina)
400 ug
900 ug
1500 ug
ASO-004038: Dosis (µg/rata)IT