

MODULADORES DE LA EXPRESIÓN DE FOXP3

LISTADO DE SECUENCIAS

La presente solicitud se presenta junto con un listado de secuencias en formato electrónico. La Lista de secuencias se proporciona como un archivo titulado
5 BIOL0344WOSEQ_ST25.txt, creado el 11 de noviembre de 2019, que tiene un tamaño de 698 kb. La información en el formato electrónico de la lista de secuencias se incorpora al presente documento por referencia en su totalidad.

CAMPO

Las presentes realizaciones proporcionan métodos, compuestos y composiciones útiles
10 para inhibir la expresión de FOXP3, lo que puede ser útil para tratar, prevenir o mejorar el cáncer.

ANTECEDENTES

Foxp3 es un factor de transcripción definitorio de linaje para linfocitos T reguladores (Treg) que controla un conjunto restringido de genes asociados con la inmunosupresión. Los
15 Treg suprimen la inmunidad (incluyendo la inmunidad antitumoral) a través de múltiples mecanismos efectores. La presencia de Treg en el tumor tiene un resultado de mal pronóstico en múltiples tipos de cáncer. Los Treg no poseen un marcador de superficie o proteína de señalización único que pueda permitir el direccionamiento con agentes biológicos. FOXP3 no puede usarse como diana por anticuerpos monoclonales o con moléculas pequeñas
20 convencionales.

COMPENDIO

Determinadas realizaciones proporcionadas en el presente documento se refieren a compuestos y composiciones potentes y tolerables útiles para inhibir la expresión de FOXP3, que pueden ser útiles para tratar, prevenir, mejorar o frenar la progresión del cáncer. En algunas
25 realizaciones, el cáncer se asocia con un microambiente o estroma inmunosupresor. Determinadas realizaciones se refieren a compuestos y composiciones útiles para la inhibición de la expresión de FOXP3 en Treg, que puede ser útil para tratar, prevenir, mejorar o frenar la progresión del cáncer asociado con Treg inmunosupresores.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Se sobreentenderá que tanto la descripción general anterior como la siguiente
30 descripción detallada son meramente explicativas e ilustrativas y no limitan las reivindicaciones tal como se reivindican. En el presente documento, el uso del singular incluye el plural a menos que se indique específicamente lo contrario. El uso de "o", tal como se usa en el presente documento, significa "y/o" a menos que se indique lo contrario. Además, el uso del término
35 "incluir", así como también otras formas tales como "incluye" e "incluido", no tiene carácter limitante.

Los encabezados de las secciones que se utilizan en el presente documento tienen fines meramente organizativos y no se deben interpretar como limitantes de la materia en cuestión que se describe. Todos los documentos o porciones de documentos que se citan en esta solicitud, los cuales incluyen, pero sin limitación, patentes, solicitudes de patente, artículos, libros, tratados y registros de secuencias de referencia de GenBank y NCBI, se incorporan a la presente de forma expresa por referencia en cuanto a las porciones del documento que se comentan en el presente documento así como también en su totalidad.

Se sobreentiende que la secuencia que se expone en cada SEQ ID NO de los ejemplos contenidos en el presente documento es independiente de cualquier modificación en un resto de azúcar, una unión entre nucleósidos o una base nitrogenada. En este sentido, los compuestos definidos en una SEQ ID NO pueden comprender, independientemente, una o más modificaciones en un resto de azúcar, una unión entre nucleósidos o una base nitrogenada. Los compuestos descritos con un número ION indican una combinación de la secuencia de bases nitrogenadas, la modificación química y el motivo.

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

"2'-desoxinucleósido" se refiere a un nucleósido que comprende un resto de azúcar de tipo 2'-H(H) furanosilo, como se encuentra en los ácidos desoxirribonucleicos (ADN) de origen natural. En ciertas realizaciones, un 2'-desoxinucleósido puede comprender una base nitrogenada modificada o puede comprender una base nitrogenada de ARN (uracilo).

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

"Nucleósido 2'-MOE" (también nucleósido 2'-O-metoxietilo) se refiere a un nucleósido que comprende un resto de azúcar modificado con 2'-MOE.

"Nucleósido 2'-sustituido" o "nucleósido 2-modificado" se refiere a un nucleósido que comprende un resto de azúcar sustituido en la posición 2' o modificado en la posición 2'. "2'-Sustituido" o "2-modificado", tal como se utiliza en el presente documento, haciendo referencia a un resto de azúcar, se refiere a un resto de azúcar que comprende al menos un grupo sustituyente en la posición 2' distinto de H u OH.

"Sitio diana 3'" se refiere al nucleótido de un ácido nucleico diana que es complementario respecto al nucleótido más próximo a la posición 3' de un compuesto particular.

"Sitio diana 5'" se refiere al nucleótido de un ácido nucleico diana que es complementario respecto al nucleótido más próximo a la posición 5' de un compuesto particular.

"5-Metilcitosina" se refiere a una citosina con un grupo metilo enlazado a la posición 5.

"Aproximadamente" significa dentro de $\pm 10\%$ de un valor. Por ejemplo, si se indica que

"los compuestos ejercieron aproximadamente un 70% de inhibición de FOXP3", se deduce que los niveles de FOXP3 se inhiben dentro del intervalo del 60% al 80%.

5 "Administración" o "administrar" se refiere a las vías de introducción de un compuesto o composición que se proporciona en el presente documento en un individuo para que lleve a cabo su función deseada. Un ejemplo de una vía de administración que se puede utilizar incluye, pero sin limitación, la administración parenteral, tal como inyección o infusión subcutánea, intravenosa o intramuscular.

10 "Administrado de forma concomitante" o "coadministración" se refiere a la administración de dos o más compuestos de cualquier manera en la cual los efectos farmacológicos de ambos se manifiesten en el paciente. La administración concomitante no requiere que ambos compuestos se administren en una única composición farmacéutica, en la misma forma farmacéutica, mediante la misma vía de administración o en el mismo momento. No es necesario que los efectos de ambos compuestos se manifiesten en sí a la vez. Únicamente es necesario que los efectos se superpongan durante un periodo de tiempo y no es
15 necesario que sean coextensivos. La administración concomitante o coadministración engloba la administración en paralelo o secuencial.

"Mejora" se refiere a una mejora o disminución de al menos un indicador, signo o síntoma de una enfermedad, trastorno o afección asociada. En ciertas realizaciones, la mejora incluye un retraso o ralentización en la progresión o la gravedad de uno o más indicadores de
20 una afección o enfermedad. La progresión o la gravedad de los indicadores se puede determinar mediante medidas subjetivas u objetivas, las cuales son conocidas por los expertos en la técnica.

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

"Anticuerpo", tal como se utiliza en esta divulgación, se refiere a una inmunoglobulina o un fragmento o derivado de la misma y abarca cualquier polipéptido que comprenda un sitio de unión a antígeno, independientemente de si se produce *in vitro* o *in vivo*. El término incluye, pero sin limitación, anticuerpos policlonales, monoclonales, monoespecíficos, poliespecíficos, no
30 específicos, humanizados, monocatenarios, quiméricos, sintéticos, recombinantes, híbridos, mutados e injertados. A menos que esté modificado por el término "intacto", tal como en "anticuerpos intactos", a efectos de esta divulgación, el término "anticuerpo" también incluye fragmentos de anticuerpos tales como Fab, F(ab')₂, Fv, scFv, Fd, dAb y otros fragmentos de anticuerpos que mantienen la función de unión al antígeno, es decir, la capacidad de unirse, por
35 ejemplo, a CTLA-4 o PD-L1, específicamente. Normalmente, los fragmentos de este tipo comprenderían un dominio de unión a antígeno.

"Anticuerpo anti-CTLA-4" se refiere a un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une específicamente a un polipéptido de CTLA-4. Se describen anticuerpos anti-CTLA-4 ilustrativos, por ejemplo, en las Patentes de los Estados Unidos n.º 6,682,736; 7,109,003; 7,123,281; 7,411,057; 7,824,679; 8,143,379; 7,807,797; y 8,491,895 (Tremelimumab es 11.2.1, en la misma), que se incorporan al presente documento por referencia. Tremelimumab (Patente de los Estados Unidos n.º 6,682,736) es un anticuerpo anti-CTLA-4 ejemplar.

"Anticuerpo anti-OX40" se refiere a un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une específicamente a OX40. Los anticuerpos contra OX40 incluyen anticuerpos monoclonales y policlonales que son específicos para OX40 y fragmentos de unión a antígeno de los mismos. En determinados aspectos, los anticuerpos anti-OX40 como se describen en el presente documento son anticuerpos monoclonales (o fragmentos de unión a antígeno de los mismos), por ejemplo, anticuerpos monoclonales murinos, humanizados o completamente humanos. En una realización particular, el anticuerpo contra OX40 es un agonista del receptor de OX40, tal como el anticuerpo monoclonal de ratón anti-OX40 humano (9B12) descrito por Weinberg et al., J Immunother 29, 575-585 (2006). En otra realización, un anticuerpo contra OX40 es MEDI0562, como se describe en el documento US 2016/0137740, incorporado al presente documento por referencia. En otras realizaciones, el anticuerpo que se une específicamente a OX40 o un fragmento de unión a antígeno del mismo, se une al mismo epítipo de OX40 que el mAb 9B12.

"Anticuerpo anti-PD-L1" se refiere a un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une específicamente a un polipéptido de PD-L1. Se describen anticuerpos anti-PD-L1 ejemplares, por ejemplo, en el documento US2013/0034559, Patentes de los Estados Unidos n.º 8,779,108 y 9,493,565 que se incorporan al presente documento por referencia. Durvalumab (MEDI4736) es un anticuerpo anti-PD-L1 ilustrativo. Otros anticuerpos anti-PD-L1 incluyen BMS-936559 (Bristol-Myers Squibb) y MPDL3280A (atezolizumab) (Roche).

"Anticuerpo anti-PD-1" se refiere a un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une específicamente a un polipéptido de PD-1. Se describen anticuerpos anti-PD-1 ejemplares, por ejemplo, en las Patentes de los Estados Unidos n.º 7,521,051; 8,008,449; 8,354,509; 9,073,994; 9,393,301; 9,402,899; y 9,439,962, que se incorporan al presente documento por referencia. Los anticuerpos anti-PD-1 ejemplares incluyen, sin limitación, nivolumab, pembrolizumab, pidilizumab y AMP-514.

"Dominio de unión a antígeno", "fragmento de unión a antígeno" y "fragmento de unión" se refieren a una parte de una molécula de anticuerpo que comprende los aminoácidos responsables de la unión específica entre el anticuerpo y el antígeno. En algunos casos, cuando

un antígeno es grande, el dominio de unión a antígeno puede unirse únicamente a una parte del antígeno. Una porción de la molécula antigénica que es responsable de las interacciones específicas con el dominio de unión al antígeno se denomina "epítipo" o "determinante antigénico". Un dominio de unión a antígeno comprende normalmente una región variable de la cadena ligera del anticuerpo (VL) y una región variable de la cadena pesada del anticuerpo (VH), sin embargo, no es necesario que comprenda ambas. Por ejemplo, un denominado fragmento de anticuerpo Fd está constituido únicamente por un dominio VH, pero todavía conserva parte de la función de unión a antígeno del anticuerpo intacto. Los fragmentos de unión a antígeno de un anticuerpo se pueden producir mediante técnicas de ADN recombinante o mediante escisión enzimática o química de anticuerpos intactos. Los fragmentos de unión incluyen Fab, Fab', F(ab')₂, Fv y anticuerpos monocatenarios. Se entiende que un anticuerpo que no es un anticuerpo "biespecífico" o "bifuncional" tiene cada uno de sus sitios de unión idénticos. La digestión de anticuerpos con la enzima, papaína, da como resultado dos fragmentos de unión a antígeno idénticos, conocidos también como fragmentos "Fab", y un fragmento "Fc", que no tienen actividad de unión a antígeno pero que tienen la capacidad de cristalizar. La digestión de los anticuerpos con la enzima, pepsina, da como resultado el fragmento F(ab')₂ en el cual las dos ramas de la molécula de anticuerpo permanecen unidas y comprenden dos sitios de unión a antígeno. El fragmento F(ab')₂ tiene la capacidad de entrelazarse con el antígeno. El término "Fv", cuando se utiliza en el presente documento, se refiere al fragmento mínimo de un anticuerpo que conserva tanto los sitios de reconocimiento del antígeno como los de unión a antígeno. "Fab", cuando se utiliza en el presente documento, se refiere a un fragmento de un anticuerpo que comprende el dominio constante de la cadena ligera y el dominio CH1 de la cadena pesada.

"MAb" se refiere a un anticuerpo monoclonal. Los anticuerpos de la presente divulgación comprenden, sin limitación, anticuerpos nativos enteros, anticuerpos biespecíficos; anticuerpos quiméricos; Fab, Fab', fragmentos de región V monocatenarios (scFv), polipéptidos de fusión y anticuerpos no convencionales.

"Actividad antisentido" significa cualquier actividad medible y/o detectable que se puede atribuir a la hibridación de un compuesto antisentido con su ácido nucleico diana. En ciertas realizaciones, la actividad antisentido es una reducción en la cantidad o expresión de un ácido nucleico diana o una proteína codificada por tal ácido nucleico diana en comparación con los niveles del ácido nucleico diana o los niveles de la proteína diana en ausencia del compuesto antisentido para la diana.

"Compuesto antisentido" se refiere a un compuesto que comprende un oligonucleótido y opcionalmente una o más características adicionales, tales como un grupo conjugado o grupo terminal. Los ejemplos de compuestos antisentido incluyen compuestos monocatenarios y

bicatenarios tales como oligonucleótidos, ribozimas, ARNip, ARNhc, ARN monocatenarios y compuestos basados en la ocupación.

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

"Mecanismos antisentido" son todos aquellos mecanismos que implican la hibridación de un compuesto con un ácido nucleico diana, donde el resultado o el efecto de la hibridación es o bien la degradación de la diana o la ocupación de la diana con la paralización concomitante de la maquinaria celular involucrada, por ejemplo, la transcripción o el corte y empalme.

"Oligonucleótido antisentido" se refiere a un oligonucleótido que tiene una secuencia de bases nitrogenadas que es complementaria respecto a un ácido nucleico diana o región o segmento de este. En ciertas realizaciones, un oligonucleótido antisentido se puede hidrolizar específicamente para obtener un ácido nucleico diana o una región o segmento de este.

"Nucleósido bicíclico" o "BNA" se refiere a un nucleósido que comprende un resto de azúcar bicíclico. "Azúcar bicíclico" o "resto de azúcar bicíclico" se refiere a un resto de azúcar modificado que comprende dos anillos, donde el segundo anillo se forma mediante un puente que conecta dos de los átomos del primer anillo, de modo que se forma una estructura bicíclica. En ciertas realizaciones, el primer anillo del resto de azúcar bicíclico es un resto de furanosilo. En ciertas realizaciones, el resto de azúcar bicíclico no comprende un resto de furanosilo.

"Grupo ramificante" se refiere a un grupo de átomos que tienen al menos 3 posiciones que son capaces de formar uniones covalentes con al menos 3 grupos. En ciertas realizaciones, un grupo de ramificación proporciona una pluralidad de sitios reactivos para conectar ligandos anclados a un oligonucleótido mediante un conector conjugado y/o un resto escindible.

"Resto que tiene una célula como diana" se refiere a un grupo conjugado o una porción de un grupo conjugado que es capaz de unirse a un tipo de célula particular o tipos de células particulares.

"Etilo de movimiento restringido" o "cEt" (según la abreviatura en inglés para "constrained ethyl") se refiere a un resto de azúcar de tipo furanosilo bicíclico que comprende un puente que conecta el carbono 4' y el carbono 2', donde el puente tiene la fórmula: $4'\text{-CH}(\text{CH}_3)\text{-O-2'}$.

"Nucleósido cEt" se refiere a un nucleósido que comprende un resto de tipo azúcar modificado con cEt.

"Modificación química" en un compuesto describe las sustituciones o cambios mediante reacciones químicas de cualquiera de las unidades en el compuesto en relación con el estado original de dicha unidad. "Nucleósido modificado" se refiere a un nucleósido que contiene, independientemente, un resto de azúcar modificado y/o una base nitrogenada modificada.

"Oligonucleótido modificado" se refiere a un oligonucleótido que comprende al menos una unión entre nucleósidos modificada, un azúcar modificado y/o una base nitrogenada modificada.

"Región químicamente distinta" se refiere a una región de un compuesto que es en cierto modo químicamente diferente a otra región del mismo compuesto. Por ejemplo, una
5 región que contiene nucleótidos 2'-O-metoxietilo es químicamente distinta de una región que contiene nucleótidos sin modificaciones 2'-O-metoxietilo.

"Compuestos antisentido quiméricos" se refiere a compuestos antisentido que contienen al menos 2 regiones químicamente distintas, teniendo cada posición una pluralidad de subunidades.

10 "Población quiralmemente enriquecida" significa una pluralidad de moléculas de fórmula molecular idéntica, en donde el número o el porcentaje de moléculas en la población que contiene una configuración estereoquímica en un centro quiral particular es mayor que el número o porcentaje de moléculas que se espera que contenga la misma configuración estereoquímica en el mismo centro quiral particular en la población en caso de que el centro
15 quiral particular fuese estereoaleatorio. Las poblaciones de moléculas enriquecidas quiralmemente que tienen múltiples centros quirales en cada molécula pueden contener uno o más centros quirales estereoaleatorios. En ciertas realizaciones, las moléculas son oligonucleótidos modificados. En ciertas realizaciones, las moléculas son compuestos que comprenden oligonucleótidos modificados.

20 "Enlace escindible" se refiere a cualquier enlace químico que se pueda romper. En ciertas realizaciones, un enlace escindible se selecciona entre: una amida, una poliamida, un éster, un éter, uno o ambos ésteres de un fosfodiéster, un éster fosfato, un carbamato, un disulfuro o un péptido.

"Resto escindible" se refiere a un enlace o grupo de átomos que se escinde en
25 condiciones fisiológicas, por ejemplo, dentro de una célula, un animal o un ser humano.

"Complementario", en referencia a un oligonucleótido, significa que la secuencia de bases nitrogenadas de tal oligonucleótido o una o más regiones de esta se aparea con la secuencia de bases nitrogenadas de otro oligonucleótido o ácido nucleico o una o más regiones de esta cuando las dos secuencias de bases nitrogenadas se alinean en direcciones opuestas.
30 Los apareamientos de bases nitrogenadas o las bases nitrogenadas complementarias, tal como se describen en el presente documento, se limitan a los siguientes pares: adenina (A) y timina (T), a adenina (A) y uracilo (U), citosina (C) y guanina (G), y 5-metilcitosina (^mC) y guanina (G) a menos que se especifique de otro modo. No es necesario que los oligonucleótidos y/o ácidos nucleicos complementarios presenten complementariedad de bases nitrogenadas en cada
35 nucleósido y estos pueden incluir uno o más apareamientos erróneos de bases nitrogenadas. Por el contrario, "totalmente complementario" o "100% complementario", en referencia a los

oligonucleótidos, se refiere a que tales oligonucleótidos contienen apareamientos de bases nitrogenadas en cada nucleósido sin ningún apareamiento erróneo de bases nitrogenadas.

"Grupo conjugado" se refiere a un grupo de átomos que está unido a un oligonucleótido. Los grupos conjugados incluyen un resto conjugado y un conector conjugado que une el resto conjugado al oligonucleótido.

"Conector conjugado" significa un grupo de átomos que comprenden al menos un enlace que conecta un resto conjugado a un oligonucleótido.

"Resto conjugado" significa un grupo de átomos que está unido a un oligonucleótido a través de un conector conjugado.

"Contiguos", en el contexto de un oligonucleótido, se refiere a nucleósidos, bases nitrogenadas, restos de azúcar o uniones entre nucleósidos que están inmediatamente adyacentes entre sí. Por ejemplo, "bases nitrogenadas contiguas" se refiere a bases nitrogenadas que están inmediatamente adyacentes unas de otras en una secuencia.

"Diseñar" o "diseñado para" se refiere al proceso de diseñar un compuesto que se hibride específicamente con una molécula de ácido nucleico seleccionada.

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

"Modificado de forma diferente" se refiere a modificaciones químicas o sustituyentes químicos que son diferentes entre sí, incluida la ausencia de modificaciones. De este modo, por ejemplo, un nucleósido MOE y un nucleósido de tipo ADN no modificado están "modificados de forma diferente" incluso aunque el nucleósido de tipo ADN no esté modificado. Del mismo modo, el ADN y el ARN están "modificados de forma diferente" incluso aunque ambos son nucleósidos no modificados de origen natural. Los nucleósidos que son iguales excepto por que comprenden bases nitrogenadas diferentes no están modificados de forma diferente. Por ejemplo, un nucleósido que comprende un azúcar modificado con 2'-OMe y una base nitrogenada de adenina no modificada y un nucleósido que comprende un azúcar modificado con 2'-OMe y una base nitrogenada de timina no modificada no están modificados de forma diferente.

"Dosis" se refiere a una cantidad especificada de un compuesto o agente farmacéutico proporcionada en una administración única o en un periodo de tiempo especificado. En ciertas realizaciones, una dosis se puede administrar en dos o más bolos, comprimidos o inyecciones. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, en las que es deseable una administración subcutánea, la dosis deseada puede requerir un volumen que no se adapte fácilmente a una inyección única. En dichas realizaciones, se pueden utilizar dos o más inyecciones para conseguir la dosis deseada. En ciertas realizaciones, una dosis se puede administrar en dos o más inyecciones para minimizar la reacción en el sitio de la inyección en un individuo. En otras realizaciones, el

compuesto o agente farmacéutico se administra mediante infusión durante un periodo de tiempo prolongado o de forma continuada. Las dosis se pueden definir como la cantidad de agente farmacéutico por hora, día, semana o mes.

5 Una "pauta posológica" es una combinación de dosis diseñada para conseguir uno o más efectos deseados.

"Compuesto antisentido bicatenario" se refiere a un compuesto antisentido que comprende dos compuestos oligoméricos que son complementarios entre sí y que forman un dúplex, y donde uno de los dos compuestos oligoméricos mencionados comprende un oligonucleótido.

10 "Cantidad eficaz" se refiere a la cantidad de compuesto suficiente para ejercer un resultado fisiológico deseado en un individuo que necesite el compuesto. La cantidad eficaz puede variar entre los individuos dependiendo del estado físico y de salud del individuo que se ha de tratar, el grupo taxonómico de los individuos que se han de tratar, la formulación de la composición, la evaluación de la afección médica del individuo y otros factores relevantes.

15 "Eficacia" se refiere a la capacidad para producir un efecto deseado.

"Expresión" incluye todas las funciones mediante las cuales la información codificada de un gen se convierte en estructuras presentes en una célula y que operan en ella. Dichas estructuras incluyen, sin limitación, los productos de transcripción y traducción.

20 "Oligómero con huecos" se refiere a un oligonucleótido que comprende una región interna que contiene una pluralidad de nucleósidos que participan en la escisión por RNasa H posicionados entre regiones externas que tienen uno o más nucleósidos, en donde los nucleósidos que comprenden la región interna son químicamente distintos al nucleósido o nucleósidos que comprenden las regiones externas. La región interna se puede denominar "hueco" y las regiones externas se pueden denominar "segmentos laterales".

25 "Hibridación" se refiere a la renaturalización de oligonucleótidos y/o ácidos nucleicos. Aunque no se limita a un mecanismo concreto, el mecanismo de hibridación más habitual implica enlaces de hidrógeno, que pueden ser enlaces de hidrógeno de Watson-Crick, de Hoogsteen o de Hoogsteen inversos, entre bases nitrogenadas complementarias. En ciertas realizaciones, las moléculas de ácido nucleico complementarias incluyen, pero sin limitación, un compuesto antisentido y un ácido nucleico diana. En ciertas realizaciones, las moléculas de ácido nucleico complementarias incluyen, pero sin limitación, un oligonucleótido y un ácido nucleico diana.

30 "Inmediatamente adyacente" se refiere a que no existen elementos intermedios entre los elementos inmediatamente adyacentes del mismo tipo (por ejemplo, no existen bases nitrogenadas intermedias entre las bases nitrogenadas inmediatamente adyacentes).

"Inhibidor de punto de control inmunitario" significa un agente que inhibe la expresión o

actividad de una proteína que inhibe una respuesta inmunitaria. En una realización, un inhibidor de punto de control inmunitario es un agente que inhibe las vías de CTLA-4 o PD-1. Los inhibidores de punto de control particular incluyen anticuerpos que inhiben a PD-1, PD-L1 o CTLA-4.

5 "Agente inmunomodulador" significa un agente que potencia una respuesta inmunitaria (por ejemplo, respuesta inmunitaria antitumoral). Los agentes inmunomoduladores ejemplares de la presente divulgación incluyen anticuerpos, tales como un anticuerpo anti-CTLA-4, un anticuerpo anti-PD-L1, un anticuerpo anti-PD-1 y fragmentos antigénicos de cualquiera de estos y agonistas de OX40, incluyendo proteínas, tales como proteína de fusión de ligando de OX40,
10 anticuerpo contra OX40 o fragmentos de los mismos. En una realización, el agente inmunomodulador es un inhibidor de punto de control inmunitario.

"Individuo" se refiere a un animal humano o no humano seleccionado para el tratamiento o la terapia.

15 "Inhibir la expresión o actividad" se refiere a una reducción o bloqueo de la expresión o actividad respecto a la expresión o actividad en una muestra de control o no tratada y no indica necesariamente una eliminación total de la expresión o actividad.

"Unión entre nucleósidos" se refiere a un grupo o enlace que forma una unión covalente entre nucleósidos adyacentes en un oligonucleótido. "Unión entre nucleósidos modificada" se refiere a cualquier unión entre nucleósidos que no sea una unión entre nucleósidos de tipo
20 fosfato de origen natural. Las uniones no de tipo fosfato se citan en el presente documento como uniones entre nucleósidos modificados.

Los "oligonucleótidos alargados" son aquellos que contienen uno o más nucleósidos adicionales en comparación con un oligonucleótido descrito en el presente documento, por ejemplo, un oligonucleótido original.

25 "Nucleósidos unidos" se refiere a nucleósidos adyacentes unidos entre sí mediante una unión entre nucleósidos.

"Nucleósido conector" significa un nucleósido que une un oligonucleótido a un resto conjugado. Los nucleósidos conectores están ubicados dentro del conector conjugado de un compuesto. Los nucleósidos conectores no se consideran parte de la porción de oligonucleótido
30 de un compuesto, incluso si son contiguos al oligonucleótido.

"Apareamiento erróneo" o "no complementario" se refiere a una base nitrogenada de un primer oligonucleótido que no es complementaria respecto a la base nitrogenada correspondiente de un segundo oligonucleótido o ácido nucleico diana cuando el primer y el segundo oligonucleótido se alinean. Por ejemplo, las bases nitrogenadas que incluyen, pero sin
35 limitación, una base nitrogenada universal, inosina e hipoxantina son capaces de hibridarse con al menos una base nitrogenada, pero siguen presentando apareamientos erróneos o no son

complementarias respecto a la base nitrogenada con la cual se hibridan. Como otro ejemplo, una base nitrogenada de un primer oligonucleótido que no es capaz de hibridarse con la base nitrogenada correspondiente de un segundo oligonucleótido o ácido nucleico diana cuando el primer y el segundo oligonucleótido se alinean es una base nitrogenada con apareamiento erróneo o no complementaria.

"Modular" se refiere a cambiar o ajustar una característica en una célula, tejido, órgano u organismo. Por ejemplo, modular el ARN de FOXP3 se puede referir a incrementar o reducir el nivel de ARN de FOXP3 y/o proteína FOXP3 en una célula, tejido, órgano u organismo. Un "modulador" ejerce el cambio en la célula, tejido, órgano u organismo. Por ejemplo, un compuesto de FOXP3 puede ser un modulador que reduzca la cantidad de ARN de FOXP3 y/o proteína FOXP3 en una célula, tejido, órgano u organismo.

"MOE" significa metoxietilo.

"Monómero" se refiere a una única unidad de un oligómero. Los monómeros incluyen, pero sin limitación, nucleósidos y nucleótidos.

"Motivo" se refiere al patrón de restos de azúcares, bases nitrogenadas y/o uniones entre nucleósidos modificados y/o no modificados, en un oligonucleótido.

"Natural" o "de origen natural" se refiere a que se encuentra en la naturaleza.

"Azúcar no bicíclico modificado" o "resto de azúcar no bicíclico modificado" significa un resto de azúcar que comprende una modificación, tal como un sustituyente, que no forma un puente entre dos átomos del azúcar para formar un segundo anillo.

"Ácido nucleico" se refiere a moléculas compuestas por nucleótidos monoméricos. Un ácido nucleico incluye, pero sin limitación, ácidos ribonucleicos (ARN), ácidos desoxirribonucleicos (ADN), ácidos nucleicos monocatenarios y ácidos nucleicos bicatenarios.

"Base nitrogenada" se refiere a un resto heterocíclico capaz de aparearse con una base de otro ácido nucleico. Tal como se usa en el presente documento, una "base nitrogenada de origen natural" es adenina (A), timina (T), citosina (C), uracilo (U) y guanina (G). Una "base nitrogenada modificada" es una base nitrogenada de origen natural que está químicamente modificada. Una "base universal" o "base nitrogenada universal" es una base nitrogenada distinta de una base nitrogenada de origen natural y una base nitrogenada modificada y es capaz de emparejarse con cualquier base nitrogenada.

"Secuencia de bases nitrogenadas" significa el orden de bases nitrogenadas contiguas en un ácido nucleico u oligonucleótido independiente de cualquier azúcar o unión entre nucleósidos.

"Nucleósido" se refiere a un compuesto que comprende una base nitrogenada y un resto de azúcar. La base nitrogenada y el resto de azúcar están, cada uno independientemente, modificados o no modificados. "Nucleósido modificado" significa un nucleósido que comprende

una base nitrogenada modificada y/o un resto de azúcar modificado. Los nucleósidos modificados incluyen nucleósidos abásicos, que carecen de una base nitrogenada.

5 "Compuesto oligomérico" se refiere a un compuesto que comprende un único oligonucleótido y opcionalmente una o más características adicionales, tales como un grupo conjugado o grupo terminal.

"Oligonucleótido" se refiere a un polímero de nucleósidos unidos, cada uno de los cuales puede estar modificado o no modificado, independientemente unos de otros. A menos que se indique de otro modo, los oligonucleótidos constan de 8-80 nucleósidos enlazados. "Oligonucleótido modificado" significa un oligonucleótido en donde al menos un azúcar, una
10 base nitrogenada o una unión entre nucleósidos está modificado. "Oligonucleótido no modificado" significa un oligonucleótido que no comprende modificación alguna del azúcar, la base nitrogenada o entre nucleósidos.

"Oligonucleótido original" se refiere a un oligonucleótido cuya secuencia se utiliza como base para diseñar más oligonucleótidos de secuencia similar pero con diferentes longitudes, motivos y/o propiedades químicas. Los oligonucleótidos de nuevo diseño pueden tener la
15 misma secuencia que el oligonucleótido original o una secuencia que se solape.

"Administración parenteral" se refiere a la administración mediante inyección o infusión. La administración parenteral incluye administración subcutánea, administración intravenosa, administración intramuscular, administración intraarterial, administración intraperitoneal o
20 administración intracraneal, por ejemplo, administración intratecal o intracerebroventricular.

"Portador o diluyente farmacéuticamente aceptable" significa cualquier sustancia adecuada para su uso en la administración a un individuo. Por ejemplo, un portador farmacéuticamente aceptable puede ser una solución acuosa estéril, tal como PBS o agua para inyección.

25 "Sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales fisiológica y farmacéuticamente aceptables de compuestos, tales como compuestos oligoméricos, es decir, sales que conservan la actividad biológica deseada del compuesto original y que no le confieren efectos toxicológicos no deseados.

"Agente farmacéutico" se refiere a un compuesto que proporciona un beneficio
30 terapéutico cuando se administra a un individuo.

"Composición farmacéutica" se refiere a una mezcla de sustancias adecuada para su administración a un individuo. Por ejemplo, una composición farmacéutica puede comprender uno o más compuestos o una sal de estos y una solución acuosa estéril.

35 "Unión de fosforotioato" significa una unión de fosfato modificada en la que uno de los átomos de oxígeno que no forman puentes se reemplaza por un átomo de azufre. Una unión entre nucleósidos de tipo fosforotioato es una unión entre nucleósidos modificada.

"Resto de fósforo" se refiere a un grupo de átomos que comprende un átomo de fósforo. En ciertas realizaciones, un resto de fósforo comprende un mono-, di- o trifosfato, o fosforotioato.

5 "Porción" se refiere a un número definido de bases nitrogenadas contiguas (es decir, unidas) de un ácido nucleico. En ciertas realizaciones, una porción es un número definido de bases nitrogenadas contiguas de un ácido nucleico diana. En ciertas realizaciones, una porción es un número definido de bases nitrogenadas contiguas de un compuesto oligomérico.

10 "Prevenir" se refiere a retrasar o anticiparse a la aparición, el desarrollo o la progresión de una enfermedad, trastorno o afección durante un periodo de tiempo que oscila entre minutos a de manera indefinida.

"Profármaco" significa un compuesto en una forma fuera del cuerpo que, cuando se administra a un individuo, se metaboliza en otra forma dentro del organismo o las células del mismo. En ciertas realizaciones, la forma metabolizada es la forma activa, o más activa, del compuesto (por ejemplo, fármaco). Normalmente, la conversión de un profármaco dentro del organismo se facilita por la acción de enzimas (por ejemplo, enzimas endógenas o víricas) o agentes químicos presentes en las células o tejidos y/o por las condiciones fisiológicas.

"Reducir" significa disminuir hasta un alcance, tamaño, cantidad o número menor.

20 "N.º de RefSeq" es una combinación única de letras y números asignada a una secuencia para indicar que la secuencia es para un transcrito diana concreto (por ejemplo, gen diana). Dicha secuencia e información acerca del gen diana (de manera colectiva, el registro del gen) puede encontrarse en una base de datos de secuencias genéticas. Las bases de datos de secuencias genéticas incluyen la base de datos de Secuencias de Referencia del NCBI, GenBank, el European Nucleotide Archive y el DNA Data Bank of Japan (formando estas tres últimas la International Nucleotide Sequence Database Collaboration o INSDC).

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

30 "Compuesto de iARN" se refiere a un compuesto antisentido que actúa, al menos en parte, a través de RISC o Ago2, pero no a través de RNasa H, para modular un ácido nucleico diana y/o una proteína codificada por un ácido nucleico diana. Los compuestos de iARN incluyen, pero sin limitación, ARNip bicatenario, ARN monocatenario (ARNmc) y microARN, incluidos los miméticos de microARN.

Los "segmentos" se definen como subporciones o porciones más pequeñas de las regiones en un ácido nucleico.

35 "Efectos secundarios" se refiere a afecciones y/o enfermedades fisiológicas atribuibles a un tratamiento distintas de los efectos deseados. En ciertas realizaciones, los efectos secundarios incluyen reacciones en el sitio de la inyección, anomalías en la prueba de la función

hepática, anomalías de la función renal, toxicidad hepática, toxicidad renal, anomalías en el sistema nervioso central, miopatías y malestar. Por ejemplo, unos niveles de una aminotransferasa en suero aumentados pueden indicar toxicidad hepática o una anomalía en la función hepática. Por ejemplo, un aumento de la bilirrubina puede indicar toxicidad hepática o una anomalía en la función hepática.

"Monocatenario", en referencia a un compuesto, se refiere a que el compuesto contiene únicamente un oligonucleótido. "Autocomplementario" se refiere a un oligonucleótido que se hibrida al menos parcialmente consigo mismo. Un compuesto constituido por un oligonucleótido, donde el oligonucleótido del compuesto es autocomplementario, es un compuesto monocatenario. Un compuesto monocatenario puede ser capaz de unirse a un compuesto complementario para formar un dúplex.

Los "sitios" se definen como posiciones únicas de bases nitrogenadas en un ácido nucleico diana.

"Específicamente hibridable" se refiere a un oligonucleótido que tiene un grado suficiente de complementariedad entre el oligonucleótido y un ácido nucleico diana para inducir un efecto deseado, a la vez que exhibe efectos mínimos o nulos sobre ácidos nucleicos que no sean diana. En ciertas realizaciones, la hibridación específica se produce en condiciones fisiológicas.

"Inhibir específicamente", con referencia a un ácido nucleico diana, significa reducir o bloquear la expresión del ácido nucleico diana a la vez que se muestran efectos menores, mínimos o nulos en ácidos nucleicos no diana. La reducción no indica necesariamente una eliminación total de la expresión del ácido nucleico diana.

"Ensayo celular convencional" significa ensayos descritos en los ejemplos y variaciones razonables de estos.

"Experimento convencional in vivo" significa los procedimientos descritos en los ejemplos y variaciones razonables de estos.

"Centro quiral estereoaleatorio", en el contexto de una población de moléculas de fórmula molecular idéntica, significa un centro quiral que tiene una configuración estereoquímica aleatoria. Por ejemplo, en una población de moléculas que comprenden un centro quiral estereoaleatorio, el número de moléculas que tiene la configuración (S) del centro quiral estereoaleatorio puede ser, pero no es necesariamente igual, al número de moléculas que tiene la configuración (R) del centro quiral estereoaleatorio. La configuración estereoquímica de un centro quiral se considera aleatoria cuando es el resultado de un método sintético que no está diseñado para controlar la configuración estereoquímica. En ciertas realizaciones, un centro quiral estereoaleatorio es un enlace entre nucleósidos de tipo fosforotioato estereoaleatorio.

"Resto de azúcar" significa un resto de azúcar no modificado o un resto de azúcar

modificado. "Resto de azúcar no modificado" o "azúcar no modificado" significa un resto de 2'-OH(H) furanosilo, tal como se encuentra en el ARN (un resto de azúcar de ARN no modificado) o a un resto de 2'-H(H), tal como se encuentra en el ADN (un "resto de azúcar de ADN no modificado"). Los restos de azúcar no modificados contienen un hidrógeno en cada una de las posiciones 1', 3' y 4', un oxígeno en la posición 3' y dos hidrógenos en la posición 5'.

"Resto de azúcar modificado" o "azúcar modificado" significa un resto de azúcar de furanosilo modificado o a un sustituto de azúcar. "Resto de azúcar de furanosilo modificado" significa un azúcar de furanosilo que comprende un sustituyente no de hidrógeno en lugar de al menos un hidrógeno de un resto de azúcar no modificado. En ciertas realizaciones, un resto de azúcar de furanosilo modificado es un resto de azúcar 2'-sustituido. Dichos restos de azúcar de furanosilo modificados incluyen azúcares bicíclicos y azúcares no bicíclicos.

"Sustituto de azúcar" se refiere a un resto de azúcar modificado que contiene un resto que no sea de furanosilo que puede unir una base nitrogenada a otro grupo, tal como una unión entre nucleósidos, grupo conjugado o grupo terminal en un oligonucleótido. Pueden incorporarse nucleósidos modificados que comprenden sustitutos de azúcar en una o más posiciones dentro de un oligonucleótido y dichos oligonucleótidos tienen la capacidad de hibridar con compuestos o ácidos nucleicos complementarios.

"Sinergia" o "provocar sinergia" se refiere a un efecto de una combinación que es superior a la adición de los efectos de cada componente por separado a las mismas dosis.

"FOXP3" significa cualquier ácido nucleico o proteína de FOXP3. "Ácido nucleico de FOXP3" significa cualquier ácido nucleico que codifique FOXP3. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, un ácido nucleico de FOXP3 incluye una secuencia de ADN que codifica FOXP3, una secuencia de ARN transcrita a partir de un ADN que codifica FOXP3 (incluyendo ADN genómico que comprende intrones y exones) y una secuencia de ARNm que codifica FOXP3.

"ARNm de FOXP3" significa un ARNm que codifica una proteína FOXP3. La diana puede citarse tanto en mayúsculas como en minúsculas.

"Inhibidor específico de FOXP3" se refiere a cualquier agente capaz de inhibir específicamente la expresión o actividad del ARN de FOXP3 y/o de la proteína FOXP3 a nivel molecular. Por ejemplo, los inhibidores específicos de FOXP3 incluyen ácidos nucleicos (incluyendo compuestos antisentido), péptidos, anticuerpos, moléculas pequeñas y otros agentes capaces de inhibir la expresión del ARN de FOXP3 y/o de la proteína FOXP3.

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

"Direccionamiento" significa la hibridación específica de un compuesto a un ácido nucleico diana para inducir un efecto deseado.

"Ácido nucleico diana", "ARN diana", "transcrito de ARN diana" y "diana de ácido nucleico" significan un ácido nucleico que puede usarse como diana por los compuestos

descritos en el presente documento.

"Región diana" significa una porción de un ácido nucleico diana a la que se dirigen uno o más compuestos.

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

"Grupo terminal" se refiere a un grupo químico o grupo de átomos que está unido covalentemente a un extremo de un oligonucleótido.

10 "Cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad de un compuesto, agente farmacéutico o composición que proporciona un beneficio terapéutico a un individuo.

"Tratar" se refiere a administrar un compuesto o composición farmacéutica a un animal con el fin de ejercer una alteración o mejora de una enfermedad, trastorno o afección en el animal.

15 CIERTAS REALIZACIONES

Ciertas realizaciones proporcionan métodos, compuestos y composiciones para inhibir la expresión de FOXP3.

Ciertas realizaciones proporcionan compuestos que tienen como diana un ácido nucleico FOXP3. En ciertas realizaciones, el ácido nucleico de FOXP3 tiene la secuencia
20 expuesta en el n.º de referencia de RefSeq o GENBANK NM_014009.3 (SEQ ID NO: 1); NT_011568.12_TRUNC_11907130_11921808_COMP (SEQ ID NO: 2); NM_001114377.1 (SEQ ID NO: 3); NC_000023.11_TRUNC_49247001_49273000_COMP (SEQ ID NO: 4); o n.º de referencia de UCSC UC064ZFP.1 correspondiente a las coordenadas genómicas chrX:49,251,334-49,259,240 en el conjunto GRCh38/hg38 (SEQ ID NO: 5); cada uno de los
25 cuales se incorpora por referencia en su totalidad. En ciertas realizaciones, el compuesto es un compuesto antisentido o un compuesto oligomérico. En ciertas realizaciones, el compuesto es monocatenario. En ciertas realizaciones, el compuesto es bicatenario.

Ciertas realizaciones proporcionan un compuesto que comprende un oligonucleótido modificado de 8 a 80 nucleósidos unidos de longitud y que tiene una secuencia de bases
30 nitrogenadas que comprende al menos 8 bases nitrogenadas contiguas de cualquiera de las secuencias de bases nitrogenadas de las SEQ ID NO: 9-3246. En ciertas realizaciones, el compuesto es un compuesto antisentido o un compuesto oligomérico. En ciertas realizaciones, el compuesto es monocatenario. En ciertas realizaciones, el compuesto es bicatenario. En ciertas realizaciones, el oligonucleótido modificado tiene de 10 a 30 nucleósidos unidos de
35 longitud.

Ciertas realizaciones proporcionan un compuesto que comprende un oligonucleótido

modificado de 9 a 80 nucleósidos unidos de longitud y que tiene una secuencia de bases nitrogenadas que comprende al menos 9 bases nitrogenadas contiguas de cualquiera de las secuencias de bases nitrogenadas de las SEQ ID NO: 9-3246. En ciertas realizaciones, el compuesto es un compuesto antisentido o un compuesto oligomérico. En ciertas realizaciones, el compuesto es monocatenario. En ciertas realizaciones, el compuesto es bicatenario. En ciertas realizaciones, el oligonucleótido modificado tiene de 10 a 30 nucleósidos unidos de longitud.

Ciertas realizaciones proporcionan un compuesto que comprende un oligonucleótido modificado de 10 a 80 nucleósidos unidos de longitud y que tiene una secuencia de bases nitrogenadas que comprende al menos 10 bases nitrogenadas contiguas de cualquiera de las secuencias de bases nitrogenadas de las SEQ ID NO: 9-3246. En ciertas realizaciones, el compuesto es un compuesto antisentido o un compuesto oligomérico. En ciertas realizaciones, el compuesto es monocatenario. En ciertas realizaciones, el compuesto es bicatenario. En ciertas realizaciones, el oligonucleótido modificado tiene de 10 a 30 nucleósidos unidos de longitud.

Ciertas realizaciones proporcionan un compuesto que comprende un oligonucleótido modificado de 11 a 80 nucleósidos unidos de longitud y que tiene una secuencia de bases nitrogenadas que comprende al menos 11 bases nitrogenadas contiguas de cualquiera de las secuencias de bases nitrogenadas de las SEQ ID NO: 9-3246. En ciertas realizaciones, el compuesto es un compuesto antisentido o un compuesto oligomérico. En ciertas realizaciones, el compuesto es monocatenario. En ciertas realizaciones, el compuesto es bicatenario. En ciertas realizaciones, el oligonucleótido modificado tiene de 11 a 30 nucleósidos unidos de longitud.

Ciertas realizaciones proporcionan un compuesto que comprende un oligonucleótido modificado de 12 a 80 nucleósidos unidos de longitud y que tiene una secuencia de bases nitrogenadas que comprende al menos 12 bases nitrogenadas contiguas de cualquiera de las secuencias de bases nitrogenadas de las SEQ ID NO: 9-3246. En ciertas realizaciones, el compuesto es un compuesto antisentido o un compuesto oligomérico. En ciertas realizaciones, el compuesto es monocatenario. En ciertas realizaciones, el compuesto es bicatenario. En ciertas realizaciones, el oligonucleótido modificado tiene de 12 a 30 nucleósidos unidos de longitud.

Ciertas realizaciones proporcionan un compuesto que comprende un oligonucleótido modificado de 16 a 80 nucleósidos unidos de longitud y que tiene una secuencia de bases nitrogenadas que comprende la secuencia de bases nitrogenadas de una cualquiera de las SEQ ID NO: 9-3246. En ciertas realizaciones, el compuesto es un compuesto antisentido o un compuesto oligomérico. En ciertas realizaciones, el compuesto es monocatenario. En ciertas

realizaciones, el compuesto es bicatenario. En ciertas realizaciones, el oligonucleótido modificado tiene de 16 a 30 nucleósidos unidos de longitud.

Ciertas realizaciones proporcionan un compuesto que comprende un oligonucleótido modificado constituido por la secuencia de bases nitrogenadas de cualquiera de las SEQ ID NO: 9-3246. En ciertas realizaciones, el compuesto es un compuesto antisentido o un compuesto oligomérico. En ciertas realizaciones, el compuesto es monocatenario. En ciertas realizaciones, el compuesto es bicatenario.

En ciertas realizaciones, un compuesto comprende un oligonucleótido modificado de 8 a 80 nucleósidos unidos de longitud y que tiene una porción de 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, o 16 bases nitrogenadas contiguas complementarias a una porción de igual longitud en los nucleótidos 2269-2284 de la SEQ ID NO: 1. En ciertas realizaciones, el oligonucleótido modificado tiene de 10 a 30 nucleósidos unidos de longitud. En ciertas realizaciones, el oligonucleótido modificado tiene de 16 a 30 nucleósidos unidos de longitud.

En ciertas realizaciones, un compuesto comprende un oligonucleótido modificado de 8 a 80 nucleósidos unidos de longitud y que tiene una porción de 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, o 16 bases nitrogenadas contiguas complementarias a una porción de igual longitud en los nucleótidos 1233-1248, 2156-2171, 2735-2750, 4661-4676, 7307-7322, 7331-7346, 7980-7995, 11581-11596, o 12396-12411 de la SEQ ID NO: 2. En ciertas realizaciones, el oligonucleótido modificado tiene de 10 a 30 nucleósidos unidos de longitud. En ciertas realizaciones, el oligonucleótido modificado tiene de 16 a 30 nucleósidos unidos de longitud.

En ciertas realizaciones, un compuesto comprende un oligonucleótido modificado de 8 a 80 nucleósidos unidos de longitud y complementario a una porción de igual longitud en los nucleótidos 2269-2284 de la SEQ ID NO: 1. En ciertas realizaciones, el oligonucleótido modificado tiene de 10 a 30 nucleósidos unidos de longitud. En ciertas realizaciones, el oligonucleótido modificado tiene de 16 a 30 nucleósidos unidos de longitud.

En ciertas realizaciones, un compuesto comprende un oligonucleótido modificado de 8 a 80 nucleósidos unidos de longitud y complementario a los nucleótidos 1233-1248, 2156-2171, 2735-2750, 4661-4676, 7307-7322, 7331-7346, 7980-7995, 11581-11596, o 12396-12411 de la SEQ ID NO: 2. En ciertas realizaciones, el oligonucleótido modificado tiene de 10 a 30 nucleósidos unidos de longitud. En ciertas realizaciones, el oligonucleótido modificado tiene de 16 a 30 nucleósidos unidos de longitud.

En ciertas realizaciones, un compuesto comprende un oligonucleótido modificado de 8 a 80 nucleósidos unidos de longitud y que tiene una secuencia de bases nitrogenadas que comprende al menos una porción de 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, o 16 bases nitrogenadas contiguas de una cualquiera de las SEQ ID NO: 449, 501, 544, 794, 1293, 1307, 1511, 1755, 2492, o 2575. En ciertas realizaciones, el oligonucleótido modificado tiene de 10 a 30

nucleósidos unidos de longitud. En ciertas realizaciones, el oligonucleótido modificado tiene de 16 a 30 nucleósidos unidos de longitud.

En ciertas realizaciones, un compuesto comprende un oligonucleótido modificado de 16 a 80 nucleósidos unidos de longitud y que tiene una secuencia de bases nitrogenadas que comprende una cualquiera de las SEQ ID NO: 449, 501, 544, 794, 1293, 1307, 1511, 1755, 2492, o 2575. En ciertas realizaciones, el oligonucleótido modificado tiene de 16 a 30 nucleósidos unidos de longitud.

En ciertas realizaciones, un compuesto comprende un oligonucleótido modificado de 16 nucleósidos unidos de longitud que tiene una secuencia de bases nitrogenadas que consiste en una cualquiera de las SEQ ID NO: 449, 501, 544, 794, 1293, 1307, 1511, 1755, 2492, o 2575.

En ciertas realizaciones, un compuesto dirigido a FOXP3 es ION 1063734. De los más de 3,000 compuestos que se evaluaron como se describe en la sección de ejemplos más adelante, los ION 1062428, 1062641, 1062835, 1062937, 1063268, 1063649, 1063655, 1063734, 1064096, o 1064313 emergieron como los principales compuestos más destacados.

En ciertas realizaciones, cualquiera de los oligonucleótidos modificados anteriores comprende al menos una unión entre nucleósidos modificada, al menos un azúcar modificado y/o al menos una base nitrogenada modificada.

En ciertas realizaciones, cualquiera de los oligonucleótidos modificados anteriores comprende al menos un azúcar modificado. En ciertas realizaciones, al menos un azúcar modificado comprende un grupo 2'-O-metoxietilo. En ciertas realizaciones, al menos un azúcar modificado es un azúcar bicíclico tal como un grupo 4'-CH(CH₃)-O-2', un grupo 4'-CH₂-O-2' o un grupo 4'-(CH₂)₂-O-2'.

En ciertas realizaciones, el oligonucleótido modificado comprende al menos una unión entre nucleósidos modificada tal como una unión entre nucleósidos de tipo fosforotioato.

En ciertas realizaciones, cualquiera de los oligonucleótidos modificados anteriores comprende al menos una base nitrogenada modificada tal como 5-metilcitosina.

En ciertas realizaciones, cualquiera de los oligonucleótidos modificados anteriores comprende:

un segmento de hueco constituido por desoxinucleósidos unidos;

un segmento lateral 5' constituido por nucleósidos unidos; y

un segmento lateral 3' constituido por nucleósidos unidos;

en donde el segmento de hueco está situado entre el segmento lateral 5' y el segmento lateral 3' y donde cada nucleósido de cada segmento lateral comprende un azúcar modificado.

En ciertas realizaciones, el oligonucleótido modificado tiene de 16 a 80 nucleósidos unidos de longitud que tiene una secuencia de bases nitrogenadas que comprende la secuencia indicada en una cualquiera de las SEQ ID NO: 449, 501, 544, 794, 1293, 1307, 1511, 1755, 2492, o 2575.

En ciertas realizaciones, el oligonucleótido modificado tiene de 16 a 30 nucleósidos unidos de longitud que tiene una secuencia de bases nitrogenadas que comprende la secuencia indicada en una cualquiera de las SEQ ID NO: 449, 501, 544, 794, 1293, 1307, 1511, 1755, 2492, o 2575.

5 En ciertas realizaciones, el oligonucleótido modificado tiene 16 nucleósidos unidos de longitud que tiene una secuencia de bases nitrogenadas que consiste en la secuencia indicada en una cualquiera de las SEQ ID NO: 449, 501, 544, 794, 1293, 1307, 1511, 1755, 2492, o 2575.

En ciertas realizaciones, un compuesto comprende o consiste en un oligonucleótido modificado de 16-80 bases nitrogenadas unidas de longitud que tiene una secuencia de bases nitrogenadas que comprende la secuencia indicada en una cualquiera de las SEQ ID NO: 9-3246, donde el oligonucleótido modificado comprende:

10 un segmento de hueco constituido por desoxinucleósidos unidos;
un segmento lateral 5' constituido por nucleósidos unidos; y
un segmento lateral 3' constituido por nucleósidos unidos;
15 en donde el segmento de hueco está situado entre el segmento lateral 5' y el segmento lateral 3' y donde cada nucleósido de cada segmento lateral comprende un azúcar modificado.
En ciertas realizaciones, el oligonucleótido modificado tiene de 16-30 nucleósidos unidos de longitud. En ciertas realizaciones, el oligonucleótido modificado tiene 16 nucleósidos unidos de longitud.

En ciertas realizaciones, un compuesto comprende o consiste en un oligonucleótido modificado de 16-80 bases nitrogenadas unidas de longitud que tiene una secuencia de bases nitrogenadas que comprende la secuencia indicada en una cualquiera de las SEQ ID NO: 449, 501, 544, 794, 1293, 1307, 1511, 1755, 2492, o 2575, en donde el oligonucleótido modificado comprende:

20 un segmento de hueco constituido por desoxinucleósidos unidos;
25 un segmento lateral 5' constituido por nucleósidos unidos; y
un segmento lateral 3' constituido por nucleósidos unidos;
en donde el segmento de hueco está situado entre el segmento lateral 5' y el segmento lateral 3' y donde cada nucleósido de cada segmento lateral comprende un azúcar modificado.
En ciertas realizaciones, el oligonucleótido modificado tiene de 16-30 nucleósidos unidos de longitud. En ciertas realizaciones, el oligonucleótido modificado tiene 16 nucleósidos unidos de longitud.

En ciertas realizaciones, un compuesto comprende o consiste en un oligonucleótido modificado de 16-80 bases nitrogenadas unidas de longitud que tiene una secuencia de bases nitrogenadas que comprende la secuencia indicada en una cualquiera de las SEQ ID NO: 449, 501, 544, 794, 1293, 1307, 1511, 1755, 2492, o 2575, en donde el oligonucleótido modificado comprende:

35

un segmento de hueco constituido por diez desoxinucleósidos unidos;

un segmento lateral 5' constituido por tres nucleósidos unidos; y

un segmento lateral 3' constituido por tres nucleósidos unidos;

5 en donde el segmento de hueco está situado entre el segmento lateral 5' y el segmento lateral 3', en donde cada nucleósido de cada segmento lateral comprende un nucleósido cEt; en donde cada unión entre nucleósidos es una unión de fosforotioato; y en donde cada citosina es una 5-metilcitosina. En ciertas realizaciones, el oligonucleótido modificado tiene de 16-30 nucleósidos unidos de longitud. En ciertas realizaciones, el oligonucleótido modificado tiene 16 nucleósidos unidos de longitud.

10 En ciertas realizaciones, un compuesto comprende o consiste en un oligonucleótido modificado de 16-80 bases nitrogenadas unidas de longitud que tiene una secuencia de bases nitrogenadas que comprende la secuencia indicada en las SEQ ID NO: 449, donde el oligonucleótido modificado comprende:

un segmento de hueco constituido por diez desoxinucleósidos unidos;

15 un segmento lateral 5' constituido por tres nucleósidos unidos; y

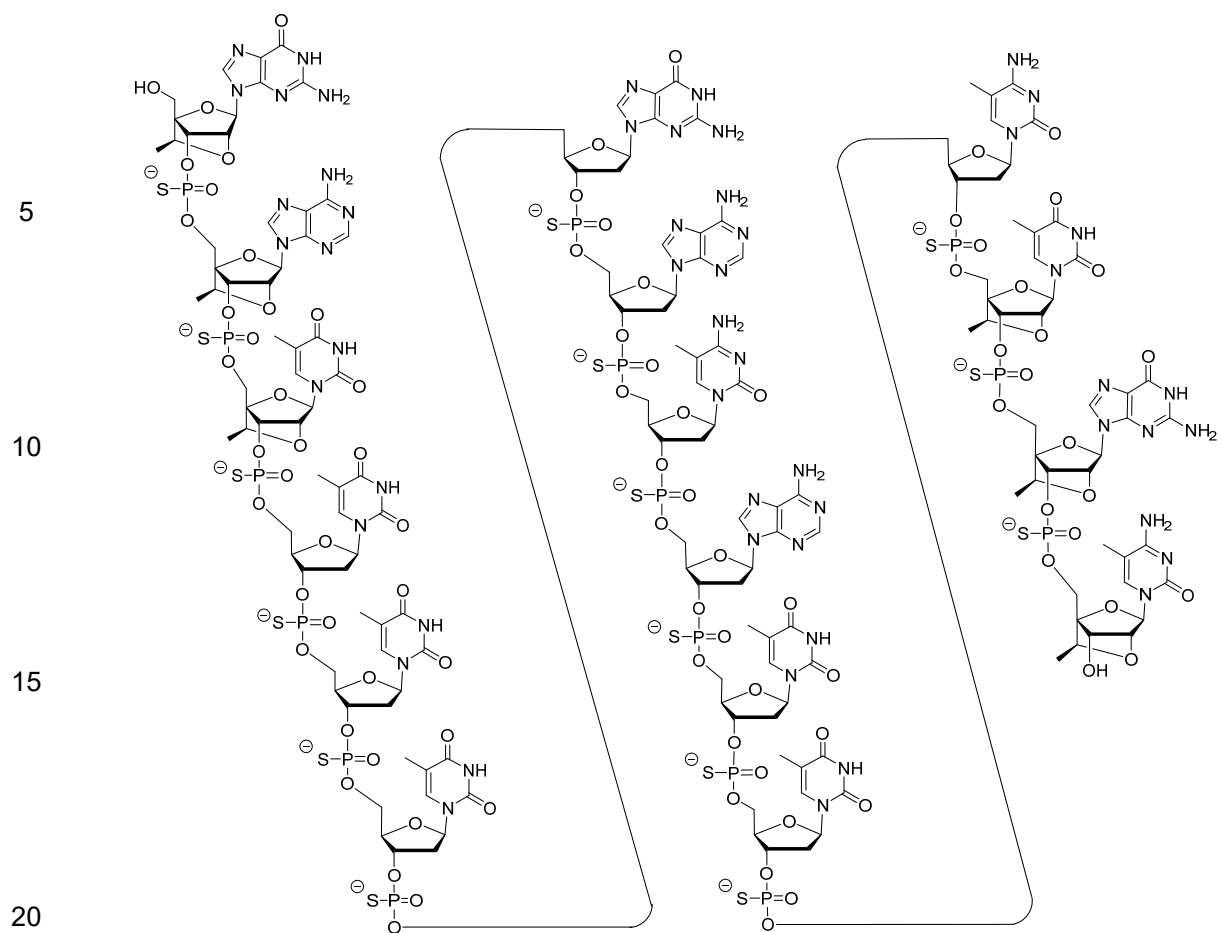
un segmento lateral 3' constituido por tres nucleósidos unidos;

20 en donde el segmento de hueco está situado entre el segmento lateral 5' y el segmento lateral 3', en donde cada nucleósido de cada segmento lateral comprende un nucleósido cEt; en donde cada unión entre nucleósidos es una unión de fosforotioato; y en donde cada citosina es una 5-metilcitosina. En ciertas realizaciones, el oligonucleótido modificado tiene de 16-30 nucleósidos unidos de longitud. En ciertas realizaciones, el oligonucleótido modificado tiene 16 nucleósidos unidos de longitud.

25 En ciertas realizaciones, un compuesto comprende o consiste en ION 1063734 o una sal del mismo que tiene la siguiente estructura química:

30

35

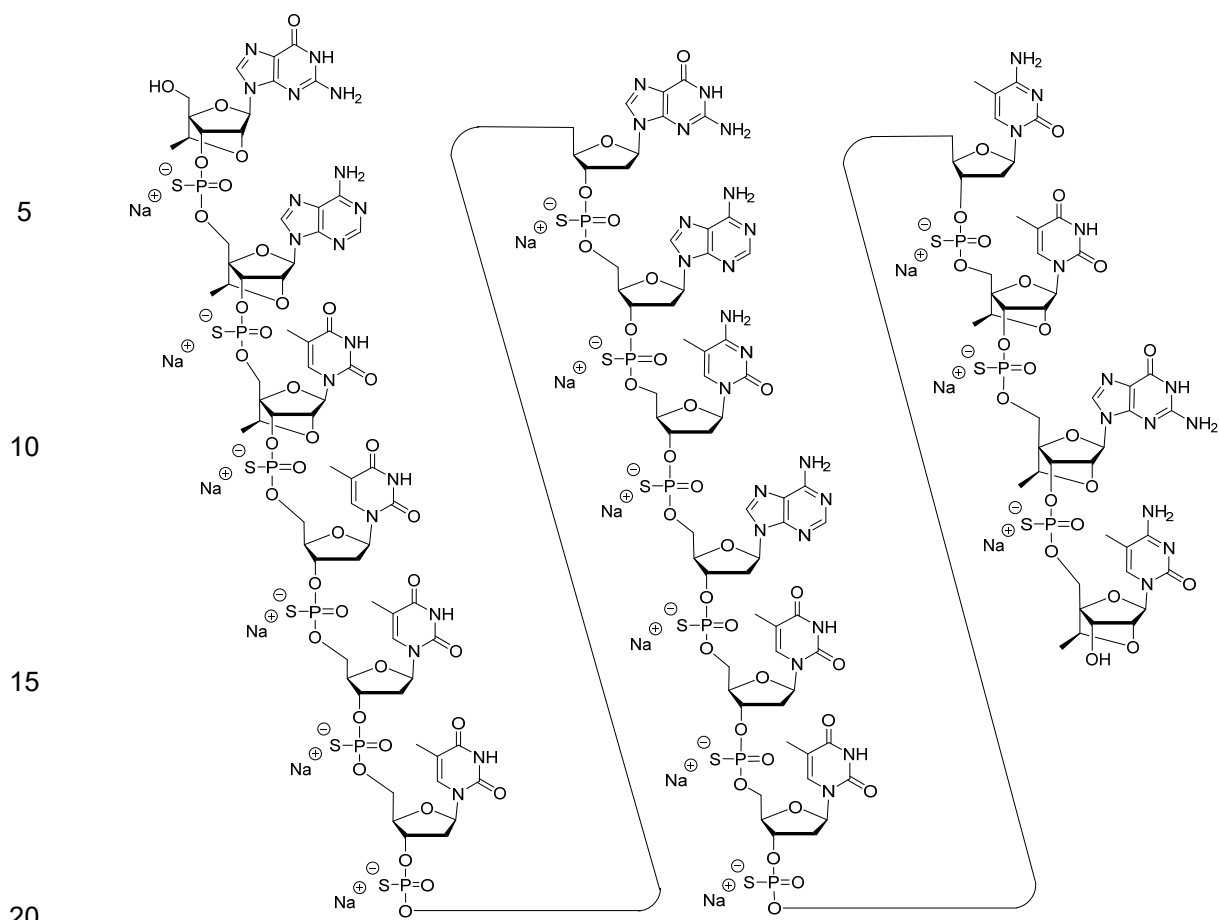


En ciertas realizaciones, un compuesto comprende o consiste en la sal de sodio de ION 1063734, que tiene la siguiente estructura química:

25

30

35



En cualquiera de las realizaciones anteriores, el compuesto u oligonucleótido puede presentar una complementariedad de al menos un 85%, al menos un 90%, al menos un 95%, al menos un 98%, al menos un 99% o un 100% respecto a un ácido nucleico que codifica FOXP3.

En cualquiera de las realizaciones anteriores, el compuesto puede ser monocatenario.

En ciertas realizaciones, el compuesto comprende desoxirribonucleótidos. En ciertas realizaciones, el compuesto es bicatenario. En ciertas realizaciones, el compuesto es bicatenario y comprende ribonucleótidos. En cualquiera de las realizaciones anteriores, el compuesto puede ser un compuesto antisentido o un compuesto oligomérico.

En cualquiera de las realizaciones anteriores, el compuesto puede tener de 8 a 80, de 10 a 30, de 12 a 50, de 13 a 30, de 13 a 50, de 14 a 30, de 14 a 50, de 15 a 30, de 15 a 50, de 16 a 30, de 16 a 50, de 17 a 30, de 17 a 50, de 18 a 22, de 18 a 24, de 18 a 30, de 18 a 50, de 19 a 22, de 19 a 30, de 19 a 50 o de 20 a 30 nucleósidos unidos de longitud. En ciertas realizaciones, el compuesto comprende o consiste en un oligonucleótido.

En ciertas realizaciones, los compuestos o composiciones que se proporcionan en la presente comprenden una sal del oligonucleótido modificado. En ciertas realizaciones, la sal es una sal de sodio. En ciertas realizaciones, la sal es una sal de potasio.

En ciertas realizaciones, los compuestos o composiciones que se describen en el

presente documento se toleran muy bien, lo cual se demuestra porque presentan al menos uno de los siguientes incrementos: un incremento del valor de alanina-transaminasa (ALT) o aspartato-transaminasa (AST) que no sea superior a 4 veces, 3 veces o 2 veces respecto a animales tratados con suero salino o un incremento del peso del hígado, el bazo o el riñón que no sea superior a un 30%, 20%, 15%, 12%, 10%, 5% o 2% en comparación con animales tratados con un control. En ciertas realizaciones, los compuestos o composiciones que se describen en el presente documento se toleran muy bien, lo cual se demuestra porque no presentan ningún incremento de ALT ni AST respecto a animales tratados con un control. En ciertas realizaciones, los compuestos o composiciones que se describen en el presente documento se toleran muy bien, como se demuestra por que no presentan ningún aumento del peso del hígado, el bazo o el riñón respecto a animales de control.

Ciertas realizaciones proporcionan una composición que comprende el compuesto de cualquiera de las realizaciones anteriormente mencionadas o una sal del mismo y al menos uno de un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. En ciertas realizaciones, la composición tiene una viscosidad de menos de aproximadamente 40 centipoise (cP), menos de aproximadamente 30 centipoise (cP), menos de aproximadamente 20 centipoise (cP), menos de aproximadamente 15 centipoise (cP) o menos de aproximadamente 10 centipoise (cP). En ciertas realizaciones, la composición que tiene cualquiera de las viscosidades anteriormente mencionadas comprende un compuesto proporcionado en el presente documento a una concentración de aproximadamente 100 mg/ml, aproximadamente 125 mg/ml, aproximadamente 150 mg/ml, aproximadamente 175 mg/ml, aproximadamente 200 mg/ml, aproximadamente 225 mg/ml, aproximadamente 250 mg/ml, aproximadamente 275 mg/ml o aproximadamente 300 mg/ml. En ciertas realizaciones, la composición que tiene cualquiera de las viscosidades y/o concentraciones de compuesto anteriormente mencionadas tiene una temperatura de temperatura ambiente o de aproximadamente 20°C, aproximadamente 21°C, aproximadamente 22°C, aproximadamente 23°C, aproximadamente 24°C, aproximadamente 25°C, aproximadamente 26°C, aproximadamente 27°C, aproximadamente 28°C, aproximadamente 29°C o aproximadamente 30°C.

CIERTAS INDICACIONES

Ciertas realizaciones proporcionadas en el presente documento se refieren a métodos para inhibir la expresión de FOXP3, que pueden ser útiles para tratar, prevenir o mejorar el cáncer en un individuo, mediante la administración de un compuesto que se dirige a FOXP3. En ciertas realizaciones, el compuesto puede ser un inhibidor específico de FOXP3. En ciertas realizaciones, el compuesto puede ser un compuesto antisentido, un compuesto oligomérico o un oligonucleótido dirigido a FOXP3.

Los ejemplos de cánceres que pueden tratarse, prevenirse y/o mejorarse con los

compuestos y los métodos proporcionados en el presente documento incluyen cánceres con Treg positivos para FOXP3 (FOXP3+) en el microambiente o el estroma o los ganglios linfáticos que drenan el tumor, cáncer de pulmón, carcinoma no microcítico de pulmón (NSCLC), carcinoma microcítico de pulmón (SCLC), carcinoma escamocelular (SCC), cáncer de cabeza y
 5 cuello, carcinoma escamocelular de cabeza y cuello (HNSCC), cáncer gastrointestinal, cáncer de intestino grueso, cáncer de intestino delgado, cáncer de estómago, cáncer de colon, cáncer colorrectal, cáncer de vejiga, cáncer de hígado, carcinoma hepatocelular (HCC), cáncer de esófago, cáncer pancreático, cáncer del conducto biliar, cáncer gástrico, cáncer urotelial, cáncer de mama, cáncer de mama triple negativo (TNBC), cáncer de ovario, cáncer de endometrio,
 10 cáncer de cuello de útero, cáncer de próstata, mesotelioma, sarcomas (por ejemplo, epitelioides, rabdoide y sinovial), cordoma, cáncer renal, carcinoma de células renales (RCC), cáncer de cerebro, neuroblastoma, glioblastoma, cáncer de piel, melanoma, carcinoma de células basales, carcinoma de células de Merkel, cáncer hematológico, cáncer hematopoyético, mieloma, mieloma múltiple (MM), neoplasias malignas de linfocitos B, linfoma, linfoma de linfocitos B, linfoma de Hodgkin, linfoma de linfocitos T, leucemia o leucemia linfocítica aguda
 15 (ALL).

En ciertas realizaciones, el linfoma de linfocitos B es un linfoma no Hodgkin de linfocitos B. Los ejemplos de linfoma no Hodgkin de linfocitos B que pueden tratarse con compuestos proporcionados en el presente documento incluyen, pero sin limitación, linfoma difuso de
 20 linfocitos B grandes (DLBCL), linfoma de linfocitos B activados (ABC-DLBCL), linfoma de linfocitos B del centro germinal (GCB-DLBCL), linfoma folicular, linfoma de tejido linfático asociado a mucosa (MALT), linfoma linfocítico de células pequeñas, leucemia linfocítica crónica, linfoma de células del manto (MCL), linfoma de Burkitt, linfoma mediastinal de linfocitos B grandes, macroglobulinemia de Waldenström, linfoma de la zona marginal nodal de linfocitos B
 25 (NMZL), linfoma de la zona marginal esplénica (SMZL), linfoma intravascular de linfocitos B grandes, linfoma de efusión primaria y granulomatosis linfomatoide.

En ciertas realizaciones, el linfoma de linfocitos T que puede tratarse con los compuestos proporcionados en el presente documento incluye, pero sin limitación, linfoma periférico de linfocitos T y linfoma anaplásico de células grandes (ALCL).

30 En ciertas realizaciones, la leucemia que puede tratarse con los compuestos proporcionados en el presente documento incluye, pero sin limitación, leucemia linfocítica aguda (ALL).

En ciertas realizaciones, el cáncer de mama tiene una o más de las siguientes características: es positivo al receptor de andrógenos, depende para su crecimiento de
 35 andrógenos; es negativo para el receptor de estrógenos (ER), no depende para su crecimiento de estrógenos; es negativo para el receptor de progesterona, no depende para su crecimiento

de progesterona; o es negativo para Her2/neu. En ciertas realizaciones, el cáncer de mama es triple negativo para ER, PR y HER2 (ER-, PR-, HER2-). En ciertas realizaciones, el cáncer de mama es triple negativo y positivo para AR (ER-, PR-, HER2-, AR+). En ciertas realizaciones, el cáncer de mama es negativo para ER y positivo para AR (ER-, AR+). En ciertas realizaciones, el

5 cáncer de mama es positivo para ER y positivo para AR (ER+, AR+). En ciertas realizaciones, el cáncer de mama es apocrino. Los cánceres de mama apocrinos normalmente son "triple negativos", lo que significa que las células no expresan los receptores ER, PR o HER2 y normalmente, pero no necesariamente, son positivos para AR. En ciertas realizaciones, un cáncer de mama apocrino es triple negativo para ER, PR y HER2 y positivo para AR (ER-, PR-,

10 HER2-, AR+). En ciertas realizaciones, un cáncer de mama apocrino es negativo para ER y positivo para AR (ER-, AR+). En ciertas realizaciones, un cáncer de mama apocrino tiene como origen la glándula sudorípara de la mama. En ciertas realizaciones, un cáncer de mama apocrino es un cáncer ductal o una célula cancerosa de la mama. En ciertas realizaciones, un cáncer de mama apocrino puede presentar una cualquiera o más de las siguientes

15 características: una gran cantidad de citoplasma granular eosinofílico, márgenes bien definidos, núcleos vesiculares grandes, una proporción nuclear frente a citoplasmática de aproximadamente 1:2, y/o acumulaciones de gránulos secretados en el citoplasma apical que se conocen como "snouts" apicales. En ciertas realizaciones, el cáncer de mama es un cáncer de mama apocrino molecular negativo para ER y positivo para AR (ER-, AR+). En ciertos

20 aspectos, un cáncer de mama apocrino molecular negativo para ER y positivo para AR (ER-, AR+) puede ser además positivo para PR, negativo para PR, negativo para HER2 o positivo para HER2. En ciertas realizaciones, el cáncer de mama es positivo para HER2. En ciertas realizaciones, el cáncer de mama es positivo para PR. En ciertas realizaciones, el cáncer de mama es positivo para ER. El cáncer de mama se puede identificar como positivo o negativo

25 respecto a receptores hormonales, tales como el ER, PR o HER2, mediante técnicas histológicas estándar. Por ejemplo, en algunas realizaciones, las muestras histológicas de cáncer de mama pueden clasificarse como "triple negativas" (ER-, PR-, HER2-) cuando menos de un 1 % de las células demuestra tinción nuclear para los receptores de estrógenos y progesterona y la tinción inmunohistoquímica para HER2 muestra una puntuación positiva de 0,

30 1 vez o 2 veces y una relación de FISH (señales de gen de HER2 a señales del cromosoma 17) de menos de 1.8 de acuerdo con las guías de ASCO y CAP relevantes. (Meyer, P. et al., PLoS ONE 7(5): e38361 (2012)).

En ciertas realizaciones, un método para tratar, prevenir o mejorar el cáncer en un individuo comprende administrar al individuo un compuesto que comprende un inhibidor

35 específico de FOXP3, tratando, previniendo o mejorando de este modo el cáncer. En ciertas realizaciones, el compuesto comprende un compuesto antisentido dirigido a FOXP3. En ciertas

realizaciones, el compuesto comprende un oligonucleótido dirigido a FOXP3. En ciertas realizaciones, un compuesto comprende un oligonucleótido modificado de 8 a 80 nucleósidos unidos de longitud y que tiene una secuencia de bases nitrogenadas que comprende al menos 8 bases nitrogenadas contiguas de cualquiera de las secuencias de bases nitrogenadas de las

5 SEQ ID NO: 9-3246. En ciertas realizaciones, un compuesto comprende un oligonucleótido modificado de 16 a 80 nucleósidos unidos de longitud y tiene una secuencia de bases nitrogenadas que comprende la secuencia de bases nitrogenadas de una cualquiera de las SEQ ID NO: 9-3246. En ciertas realizaciones, un compuesto comprende un oligonucleótido modificado que consiste en la secuencia de bases nitrogenadas de una cualquiera de las SEQ

10 ID NO: 9-3246. En ciertas realizaciones, un compuesto comprende un oligonucleótido modificado de 16 a 80 nucleósidos unidos de longitud que tiene una secuencia de bases nitrogenadas que comprende una cualquiera de las SEQ ID NO: 449, 501, 544, 794, 1293, 1307, 1511, 1755, 2492, o 2575. En ciertas realizaciones, un compuesto comprende un oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de bases nitrogenadas que consiste en una

15 cualquiera de las SEQ ID NO: 449, 501, 544, 794, 1293, 1307, 1511, 1755, 2492, o 2575. En cualquiera de las realizaciones anteriores, el oligonucleótido modificado puede tener de 10 a 30 nucleósidos unidos de longitud. En ciertas realizaciones, el compuesto es ION 1062428, 1062641, 1062835, 1062937, 1063268, 1063649, 1063655, 1063734, 1064096, o 1064313. En cualquiera de las realizaciones anteriores, el compuesto puede ser monocatenario o

20 bicatenario. En cualquiera de las realizaciones anteriores, el compuesto puede ser un compuesto antisentido o un compuesto oligomérico. En ciertas realizaciones, el compuesto se administra al individuo por vía parenteral. En ciertas realizaciones, la administración del compuesto inhibe o reduce la inmunosupresión, la actividad inmunosupresora de Treg, la proliferación de células cancerosas, el crecimiento tumoral o la metástasis. En ciertas

25 realizaciones, la administración de los compuestos induce o activa la inmunidad anticancerosa o antitumoral; la respuesta inmunitaria anticancerosa o antitumoral; la activación o infiltración de células inmunitarias; la activación o infiltración de células inflamatorias; la activación o infiltración de células inmunitarias efectoras; la activación o infiltración de linfocitos T; la activación o infiltración de linfocitos T CD8; la activación o infiltración de células NK; la

30 activación o infiltración de macrófagos y células dendríticas; la inflamación; o la expresión de citocinas o quimiocinas inflamatorias.

En ciertas realizaciones, un método para inhibir la expresión de FOXP3 en un individuo que tiene o se encuentra en riesgo de tener un cáncer comprende administrar al individuo un compuesto que comprende un inhibidor específico de FOXP3, inhibiendo de este modo la

35 expresión de FOXP3 en el individuo. En ciertas realizaciones, la administración del compuesto inhibe la expresión de FOXP3 en las células Treg, el microambiente tumoral, el estroma tumoral,

los tumores infiltrados por Treg, las células inmunitarias, el tejido linfoide, los ganglios linfáticos o células intratumorales Foxp3+. En ciertas realizaciones, el individuo tiene o se encuentra en riesgo de tener un cáncer con Treg positivos para FOXP3 (FOXP3+) en el microambiente o el estroma o los ganglios linfáticos que drenan el tumor, cáncer de pulmón, carcinoma no microcítico de pulmón (NSCLC), carcinoma microcítico de pulmón (SCLC), carcinoma escamocelular (SCC), cáncer de cabeza y cuello, carcinoma escamocelular de cabeza y cuello (HNSCC), cáncer gastrointestinal, cáncer de intestino grueso, cáncer de intestino delgado, cáncer de estómago, cáncer de colon, cáncer colorrectal, cáncer de vejiga, cáncer de hígado, carcinoma hepatocelular (HCC), cáncer de esófago, cáncer pancreático, cáncer del conducto biliar, cáncer gástrico, cáncer urotelial, cáncer de mama, cáncer de mama triple negativo (TNBC), cáncer de ovario, cáncer de endometrio, cáncer de cuello de útero, cáncer de próstata, mesotelioma, sarcomas (por ejemplo, epitelioides, rabdoide y sinovial), cordoma, cáncer renal, carcinoma de células renales (RCC), cáncer de cerebro, neuroblastoma, glioblastoma, cáncer de piel, melanoma, carcinoma de células basales, carcinoma de células de Merkel, cáncer hematológico, cáncer hematopoyético, mieloma, mieloma múltiple (MM), neoplasias malignas de linfocitos B, linfoma, linfoma de linfocitos B, linfoma de Hodgkin, linfoma de linfocitos T, leucemia o leucemia linfocítica aguda (ALL). En ciertas realizaciones, el compuesto comprende un compuesto antisentido dirigido a FOXP3. En ciertas realizaciones, el compuesto comprende un oligonucleótido dirigido a FOXP3. En ciertas realizaciones, el compuesto comprende un oligonucleótido modificado de 8 a 80 nucleósidos unidos de longitud y que tiene una secuencia de bases nitrogenadas que comprende al menos 8 bases nitrogenadas contiguas de cualquiera de las secuencias de bases nitrogenadas de las SEQ ID NO: 9-3246. En ciertas realizaciones, el compuesto comprende un oligonucleótido modificado de 16 a 80 nucleósidos unidos de longitud y tiene una secuencia de bases nitrogenadas que comprende la secuencia de bases nitrogenadas de una cualquiera de las SEQ ID NO: 9-3246. En ciertas realizaciones, el compuesto comprende un oligonucleótido modificado que consiste en la secuencia de bases nitrogenadas de una cualquiera de las SEQ ID NO: 9-3246. En ciertas realizaciones, el compuesto comprende un oligonucleótido modificado de 16 a 80 nucleósidos unidos de longitud que tiene una secuencia de bases nitrogenadas que comprende una cualquiera de las SEQ ID NO: 449, 501, 544, 794, 1293, 1307, 1511, 1755, 2492, o 2575. En ciertas realizaciones, el compuesto comprende un oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de bases nitrogenadas que consiste en una cualquiera de las SEQ ID NO: 449, 501, 544, 794, 1293, 1307, 1511, 1755, 2492, o 2575. En cualquiera de las realizaciones anteriores, el oligonucleótido modificado puede tener de 10 a 30 nucleósidos unidos de longitud. En ciertas realizaciones, el compuesto es ION 1062428, 1062641, 1062835, 1062937, 1063268, 1063649, 1063655, 1063734, 1064096, o 1064313. En cualquiera de las realizaciones anteriores, el

compuesto puede ser monocatenario o bicatenario. En cualquiera de las realizaciones anteriores, el compuesto puede ser un compuesto antisentido o un compuesto oligomérico. En ciertas realizaciones, el compuesto se administra al individuo por vía parenteral. En ciertas realizaciones, la administración del compuesto inhibe o reduce la inmunosupresión, la actividad

5 inmunosupresora de Treg, la proliferación de células cancerosas, el crecimiento tumoral o la metástasis. En ciertas realizaciones, la administración de los compuestos induce o activa la inmunidad anticancerosa o antitumoral; la respuesta inmunitaria anticancerosa o antitumoral; la activación o infiltración de células inmunitarias; la activación o infiltración de células inflamatorias; la activación o infiltración de células inmunitarias efectoras; la activación o

10 infiltración de linfocitos T; la activación o infiltración de linfocitos T CD8; la activación o infiltración de células NK; la activación o infiltración de macrófagos y células dendríticas; la inflamación; o la expresión de citocinas o quimiocinas inflamatorias. En ciertas realizaciones, se identifica que el individuo tiene, o está en riesgo de tener cáncer.

En ciertas realizaciones, un método para inhibir la expresión de FOXP3 en una célula

15 comprende poner en contacto la célula con un compuesto que comprende un inhibidor específico de FOXP3, de este modo inhibiendo la expresión de FOXP3 en la célula. En ciertas realizaciones, la célula es una célula cancerosa. En ciertas realizaciones, la célula es una célula Treg, célula del microambiente tumoral, célula del estroma tumoral, células Treg infiltrada en un tumor, célula inmunitaria, célula linfoide, célula de ganglio linfático o célula intratumoral Foxp3+.

20 En ciertas realizaciones, la célula se encuentra en el microambiente tumoral, el estroma tumoral o un ganglio linfático de un individuo que tiene o se encuentra en riesgo de tener cáncer. En ciertas realizaciones, el cáncer es un cáncer con Treg positivos para FOXP3 (FOXP3+) en el microambiente o el estroma o los ganglios linfáticos que drenan el tumor, cáncer de pulmón, carcinoma no microcítico de pulmón (NSCLC), carcinoma microcítico de pulmón (SCLC),

25 carcinoma escamocelular (SCC), cáncer de cabeza y cuello, carcinoma escamocelular de cabeza y cuello (HNSCC), cáncer gastrointestinal, cáncer de intestino grueso, cáncer de intestino delgado, cáncer de estómago, cáncer de colon, cáncer colorrectal, cáncer de vejiga, cáncer de hígado, carcinoma hepatocelular (HCC), cáncer de esófago, cáncer pancreático, cáncer del conducto biliar, cáncer gástrico, cáncer urotelial, cáncer de mama, cáncer de mama

30 triple negativo (TNBC), cáncer de ovario, cáncer de endometrio, cáncer de cuello de útero, cáncer de próstata, mesotelioma, sarcomas (por ejemplo, epitelioides, rabdoide y sinovial), cordoma, cáncer renal, carcinoma de células renales (RCC), cáncer de cerebro, neuroblastoma, glioblastoma, cáncer de piel, melanoma, carcinoma de células basales, carcinoma de células de Merkel, cáncer hematológico, cáncer hematopoyético, mieloma, mieloma múltiple (MM),

35 neoplasias malignas de linfocitos B, linfoma, linfoma de linfocitos B, linfoma de Hodgkin, linfoma de linfocitos T, leucemia o leucemia linfocítica aguda (ALL). En ciertas realizaciones, el

compuesto comprende un compuesto antisentido dirigido a FOXP3. En ciertas realizaciones, el compuesto comprende un oligonucleótido dirigido a FOXP3. En ciertas realizaciones, el compuesto comprende un oligonucleótido modificado de 8 a 80 nucleósidos unidos de longitud y que tiene una secuencia de bases nitrogenadas que comprende al menos 8 bases nitrogenadas contiguas de cualquiera de las secuencias de bases nitrogenadas de las SEQ ID NO: 9-3246.

5 En ciertas realizaciones, el compuesto comprende un oligonucleótido modificado de 16 a 80 nucleósidos unidos de longitud y tiene una secuencia de bases nitrogenadas que comprende la secuencia de bases nitrogenadas de una cualquiera de las SEQ ID NO: 9-3246. En ciertas realizaciones, el compuesto comprende un oligonucleótido modificado que consiste en la

10 secuencia de bases nitrogenadas de una cualquiera de las SEQ ID NO: 9-3246. En ciertas realizaciones, el compuesto comprende un oligonucleótido modificado de 16 a 80 nucleósidos unidos de longitud que tiene una secuencia de bases nitrogenadas que comprende una cualquiera de las SEQ ID NO: 449, 501, 544, 794, 1293, 1307, 1511, 1755, 2492, o 2575. En ciertas realizaciones, el compuesto comprende un oligonucleótido modificado que tiene una

15 secuencia de bases nitrogenadas que consiste en una cualquiera de las SEQ ID NO: 449, 501, 544, 794, 1293, 1307, 1511, 1755, 2492, o 2575. En cualquiera de las realizaciones anteriores, el oligonucleótido modificado puede tener de 10 a 30 nucleósidos unidos de longitud. En ciertas realizaciones, el compuesto es ION 1062428, 1062641, 1062835, 1062937, 1063268, 1063649, 1063655, 1063734, 1064096, o 1064313. En cualquiera de las realizaciones anteriores, el

20 compuesto puede ser monocatenario o bicatenario. En cualquiera de las realizaciones anteriores, el compuesto puede ser un compuesto antisentido o un compuesto oligomérico.

En ciertas realizaciones, un método para reducir o inhibir la inmunosupresión, la actividad inmunosupresora de Treg, la proliferación de células cancerosas, el crecimiento tumoral o la metástasis de un individuo que tiene o se encuentra en riesgo de tener un cáncer

25 comprende administrar al individuo un compuesto que comprende un inhibidor específico de FOXP3, reduciendo o inhibiendo de este modo la inmunosupresión, la actividad inmunosupresora de Treg, la proliferación de células cancerosas, el crecimiento tumoral o la metástasis en el individuo. En ciertas realizaciones, un método para inducir o activar la

30 inmunidad anticáncer o antitumoral; la respuesta inmunitaria anticáncer o antitumoral; la activación o infiltración de células inmunitarias; la activación o infiltración de células inflamatorias; la activación o infiltración de células efectoras inmunitarias; la activación o infiltración de linfocitos T; la activación o infiltración de linfocitos T CD8; la activación o infiltración de células NK; la activación o infiltración de macrófagos y células dendríticas; o la

35 expresión de citocinas o quimiocinas inflamatorias en un individuo que tiene o se encuentra en riesgo de tener cáncer comprende administrar al individuo un compuesto que comprende un inhibidor específico de FOXP3. En ciertas realizaciones, el individuo tiene o se encuentra en

riesgo de tener un cáncer con Treg positivos para FOXP3 (FOXP3+) en el microambiente o el estroma o los ganglios linfáticos que drenan el tumor, cáncer de pulmón, carcinoma no microcítico de pulmón (NSCLC), carcinoma microcítico de pulmón (SCLC), carcinoma escamocelular (SCC), cáncer de cabeza y cuello, carcinoma escamocelular de cabeza y cuello

5 (HNSCC), cáncer gastrointestinal, cáncer de intestino grueso, cáncer de intestino delgado, cáncer de estómago, cáncer de colon, cáncer colorrectal, cáncer de vejiga, cáncer de hígado, carcinoma hepatocelular (HCC), cáncer de esófago, cáncer pancreático, cáncer del conducto biliar, cáncer gástrico, cáncer urotelial, cáncer de mama, cáncer de mama triple negativo (TNBC), cáncer de ovario, cáncer de endometrio, cáncer de cuello de útero, cáncer de próstata,

10 mesotelioma, sarcomas (por ejemplo, epitelioides, rabdoide y sinovial), cordoma, cáncer renal, carcinoma de células renales (RCC), cáncer de cerebro, neuroblastoma, glioblastoma, cáncer de piel, melanoma, carcinoma de células basales, carcinoma de células de Merkel, cáncer hematológico, cáncer hematopoyético, mieloma, mieloma múltiple (MM), neoplasias malignas de linfocitos B, linfoma, linfoma de linfocitos B, linfoma de Hodgkin, linfoma de linfocitos T,

15 leucemia o leucemia linfocítica aguda (ALL). En ciertas realizaciones, el compuesto comprende un compuesto antisentido dirigido a FOXP3. En ciertas realizaciones, el compuesto comprende un oligonucleótido dirigido a FOXP3. En ciertas realizaciones, el compuesto comprende un oligonucleótido modificado de 8 a 80 nucleósidos unidos de longitud y que tiene una secuencia de bases nitrogenadas que comprende al menos 8 bases nitrogenadas contiguas de cualquiera

20 de las secuencias de bases nitrogenadas de las SEQ ID NO: 9-3246. En ciertas realizaciones, el compuesto comprende un oligonucleótido modificado de 16 a 80 nucleósidos unidos de longitud y tiene una secuencia de bases nitrogenadas que comprende la secuencia de bases nitrogenadas de una cualquiera de las SEQ ID NO: 9-3246. En ciertas realizaciones, el compuesto comprende un oligonucleótido modificado que consiste en la secuencia de bases

25 nitrogenadas de una cualquiera de las SEQ ID NO: 9-3246. En ciertas realizaciones, el compuesto comprende un oligonucleótido modificado de 16 a 80 nucleósidos unidos de longitud que tiene una secuencia de bases nitrogenadas que comprende una cualquiera de las SEQ ID NO: 449, 501, 544, 794, 1293, 1307, 1511, 1755, 2492, o 2575. En ciertas realizaciones, el compuesto comprende un oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de bases

30 nitrogenadas que consiste en una cualquiera de las SEQ ID NO: 449, 501, 544, 794, 1293, 1307, 1511, 1755, 2492, o 2575. En cualquiera de las realizaciones anteriores, el oligonucleótido modificado puede tener de 10 a 30 nucleósidos unidos de longitud. En ciertas realizaciones, el compuesto es ION 1062428, 1062641, 1062835, 1062937, 1063268, 1063649, 1063655, 1063734, 1064096, o 1064313. En cualquiera de las realizaciones anteriores, el

35 compuesto puede ser monocatenario o bicatenario. En cualquiera de las realizaciones anteriores, el compuesto puede ser un compuesto antisentido o un compuesto oligomérico. En

ciertas realizaciones, el compuesto se administra al individuo por vía parenteral. En ciertas realizaciones, se identifica que el individuo tiene, o está en riesgo de tener cáncer.

Ciertas realizaciones se refieren a un compuesto que comprende un inhibidor específico de FOXP3 para su uso en el tratamiento del cáncer. En ciertas realizaciones, el cáncer es un

5 cáncer que tiene Treg positivos para FOXP3 (FOXP3+) en el microambiente o el estroma o los ganglios linfáticos que drenan el tumor, cáncer de pulmón, carcinoma no microcítico de pulmón (NSCLC), carcinoma microcítico de pulmón (SCLC), carcinoma escamocelular (SCC), cáncer de cabeza y cuello, carcinoma escamocelular de cabeza y cuello (HNSCC), cáncer gastrointestinal, cáncer de intestino grueso, cáncer de intestino delgado, cáncer de estómago,

10 cáncer de colon, cáncer colorrectal, cáncer de vejiga, cáncer de hígado, carcinoma hepatocelular (HCC), cáncer de esófago, cáncer pancreático, cáncer del conducto biliar, cáncer gástrico, cáncer urotelial, cáncer de mama, cáncer de mama triple negativo (TNBC), cáncer de ovario, cáncer de endometrio, cáncer de cuello de útero, cáncer de próstata, mesotelioma, sarcomas (por ejemplo, epitelioides, rabdoide y sinovial), cordoma, cáncer renal, carcinoma de

15 células renales (RCC), cáncer de cerebro, neuroblastoma, glioblastoma, cáncer de piel, melanoma, carcinoma de células basales, carcinoma de células de Merkel, cáncer hematológico, cáncer hematopoyético, mieloma, mieloma múltiple (MM), neoplasias malignas de linfocitos B, linfoma, linfoma de linfocitos B, linfoma de Hodgkin, linfoma de linfocitos T, leucemia o leucemia linfocítica aguda (ALL). En ciertas realizaciones, el compuesto comprende

20 un compuesto antisentido dirigido a FOXP3. En ciertas realizaciones, el compuesto comprende un oligonucleótido dirigido a FOXP3. En ciertas realizaciones, el compuesto comprende un oligonucleótido modificado de 8 a 80 nucleósidos unidos de longitud y que tiene una secuencia de bases nitrogenadas que comprende al menos 8 bases nitrogenadas contiguas de cualquiera de las secuencias de bases nitrogenadas de las SEQ ID NO: 9-3246. En ciertas realizaciones, el

25 compuesto comprende un oligonucleótido modificado de 16 a 80 nucleósidos unidos de longitud y tiene una secuencia de bases nitrogenadas que comprende la secuencia de bases nitrogenadas de una cualquiera de las SEQ ID NO: 9-3246. En ciertas realizaciones, el compuesto comprende un oligonucleótido modificado que consiste en la secuencia de bases nitrogenadas de una cualquiera de las SEQ ID NO: 9-3246. En ciertas realizaciones, el

30 compuesto comprende un oligonucleótido modificado de 16 a 80 nucleósidos unidos de longitud que tiene una secuencia de bases nitrogenadas que comprende una cualquiera de las SEQ ID NO: 449, 501, 544, 794, 1293, 1307, 1511, 1755, 2492, o 2575. En ciertas realizaciones, el compuesto comprende un oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de bases nitrogenadas que consiste en una cualquiera de las SEQ ID NO: 449, 501, 544, 794, 1293,

35 1307, 1511, 1755, 2492, o 2575. En cualquiera de las realizaciones anteriores, el oligonucleótido modificado puede tener de 10 a 30 nucleósidos unidos de longitud. En ciertas

realizaciones, el compuesto es ION 1062428, 1062641, 1062835, 1062937, 1063268, 1063649, 1063655, 1063734, 1064096, o 1064313. En cualquiera de las realizaciones anteriores, el compuesto puede ser monocatenario o bicatenario. En cualquiera de las realizaciones anteriores, el compuesto puede ser un compuesto antisentido o un compuesto oligomérico.

5 Ciertas realizaciones se refieren a un compuesto que comprende un inhibidor específico de FOXP3 para su uso en la reducción o inhibición de la inmunosupresión, la actividad inmunosupresora de Treg, la proliferación de células cancerosas, el crecimiento tumoral o la metástasis en un individuo que tiene cáncer. Ciertas realizaciones se refieren a un compuesto que comprende un inhibidor de FOXP3 para su uso en la inducción o activación de la inmunidad
10 anticancerosa o antitumoral; la respuesta inmunitaria anticancerosa o antitumoral; la activación o infiltración de células inmunitarias; la activación o infiltración de células inflamatorias; la activación o infiltración de células inmunitarias efectoras; la activación o infiltración de linfocitos T; la activación o infiltración de linfocitos T CD8; la activación o infiltración de células NK; la activación o infiltración de macrófagos y células dendríticas; la inflamación; o la expresión de
15 citocinas o quimiocinas inflamatorias en un individuo que tiene cáncer. En ciertas realizaciones, el cáncer es un cáncer que tiene Treg positivos para FOXP3 (FOXP3+) en el microambiente o el estroma o los ganglios linfáticos que drenan el tumor, cáncer de pulmón, carcinoma no microcítico de pulmón (NSCLC), carcinoma microcítico de pulmón (SCLC), carcinoma escamocelular (SCC), cáncer de cabeza y cuello, carcinoma escamocelular de cabeza y cuello
20 (HNSCC), cáncer gastrointestinal, cáncer de intestino grueso, cáncer de intestino delgado, cáncer de estómago, cáncer de colon, cáncer colorrectal, cáncer de vejiga, cáncer de hígado, carcinoma hepatocelular (HCC), cáncer de esófago, cáncer pancreático, cáncer del conducto biliar, cáncer gástrico, cáncer urotelial, cáncer de mama, cáncer de mama triple negativo (TNBC), cáncer de ovario, cáncer de endometrio, cáncer de cuello de útero, cáncer de próstata,
25 mesotelioma, sarcomas (por ejemplo, epitelioides, rabdoide y sinovial), cordoma, cáncer renal, carcinoma de células renales (RCC), cáncer de cerebro, neuroblastoma, glioblastoma, cáncer de piel, melanoma, carcinoma de células basales, carcinoma de células de Merkel, cáncer hematológico, cáncer hematopoyético, mieloma, mieloma múltiple (MM), neoplasias malignas de linfocitos B, linfoma, linfoma de linfocitos B, linfoma de Hodgkin, linfoma de linfocitos T,
30 leucemia o leucemia linfocítica aguda (ALL). En ciertas realizaciones, el compuesto comprende un compuesto antisentido dirigido a FOXP3. En ciertas realizaciones, el compuesto comprende un oligonucleótido dirigido a FOXP3. En ciertas realizaciones, el compuesto comprende un oligonucleótido modificado de 8 a 80 nucleósidos unidos de longitud y que tiene una secuencia de bases nitrogenadas que comprende al menos 8 bases nitrogenadas contiguas de cualquiera
35 de las secuencias de bases nitrogenadas de las SEQ ID NO: 9-3246. En ciertas realizaciones, el compuesto comprende un oligonucleótido modificado de 16 a 80 nucleósidos unidos de longitud

y tiene una secuencia de bases nitrogenadas que comprende la secuencia de bases nitrogenadas de una cualquiera de las SEQ ID NO: 9-3246. En ciertas realizaciones, el compuesto comprende un oligonucleótido modificado que consiste en la secuencia de bases nitrogenadas de una cualquiera de las SEQ ID NO: 9-3246. En ciertas realizaciones, el compuesto comprende un oligonucleótido modificado de 16 a 80 nucleósidos unidos de longitud que tiene una secuencia de bases nitrogenadas que comprende una cualquiera de las SEQ ID NO: 449, 501, 544, 794, 1293, 1307, 1511, 1755, 2492, o 2575. En ciertas realizaciones, el compuesto comprende un oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de bases nitrogenadas que consiste en una cualquiera de las SEQ ID NO: 449, 501, 544, 794, 1293, 1307, 1511, 1755, 2492, o 2575. En cualquiera de las realizaciones anteriores, el oligonucleótido modificado puede tener de 10 a 30 nucleósidos unidos de longitud. En ciertas realizaciones, el compuesto es ION 1062428, 1062641, 1062835, 1062937, 1063268, 1063649, 1063655, 1063734, 1064096, o 1064313. En cualquiera de las realizaciones anteriores, el compuesto puede ser monocatenario o bicatenario. En cualquiera de las realizaciones anteriores, el compuesto puede ser un compuesto antisentido o un compuesto oligomérico.

Ciertas realizaciones se refieren al uso de un compuesto que comprende un inhibidor específico de FOXP3 para la fabricación o preparación de un medicamento para tratar el cáncer. Ciertas realizaciones se refieren al uso de un compuesto que comprende un inhibidor específico de FOXP3 para la preparación de un medicamento para tratar el cáncer. En ciertas realizaciones, el cáncer es un cáncer que tiene Treg positivos para FOXP3 (FOXP3+) en el microambiente o el estroma o los ganglios linfáticos que drenan el tumor, cáncer de pulmón, carcinoma no microcítico de pulmón (NSCLC), carcinoma microcítico de pulmón (SCLC), carcinoma escamocelular (SCC), cáncer de cabeza y cuello, carcinoma escamocelular de cabeza y cuello (HNSCC), cáncer gastrointestinal, cáncer de intestino grueso, cáncer de intestino delgado, cáncer de estómago, cáncer de colon, cáncer colorrectal, cáncer de vejiga, cáncer de hígado, carcinoma hepatocelular (HCC), cáncer de esófago, cáncer pancreático, cáncer del conducto biliar, cáncer gástrico, cáncer urotelial, cáncer de mama, cáncer de mama triple negativo (TNBC), cáncer de ovario, cáncer de endometrio, cáncer de cuello de útero, cáncer de próstata, mesotelioma, sarcomas (por ejemplo, epitelioides, rabdoide y sinovial), cordoma, cáncer renal, carcinoma de células renales (RCC), cáncer de cerebro, neuroblastoma, glioblastoma, cáncer de piel, melanoma, carcinoma de células basales, carcinoma de células de Merkel, cáncer hematológico, cáncer hematopoyético, mieloma, mieloma múltiple (MM), neoplasias malignas de linfocitos B, linfoma, linfoma de linfocitos B, linfoma de Hodgkin, linfoma de linfocitos T, leucemia o leucemia linfocítica aguda (ALL). En ciertas realizaciones, el compuesto comprende un compuesto antisentido dirigido a FOXP3. En ciertas realizaciones, el compuesto comprende un oligonucleótido dirigido a FOXP3. En ciertas realizaciones, el

compuesto comprende un oligonucleótido modificado de 8 a 80 nucleósidos unidos de longitud y que tiene una secuencia de bases nitrogenadas que comprende al menos 8 bases nitrogenadas contiguas de cualquiera de las secuencias de bases nitrogenadas de las SEQ ID NO: 9-3246. En ciertas realizaciones, el compuesto comprende un oligonucleótido modificado de 16 a 80 nucleósidos unidos de longitud y tiene una secuencia de bases nitrogenadas que comprende la secuencia de bases nitrogenadas de una cualquiera de las SEQ ID NO: 9-3246. En ciertas realizaciones, el compuesto comprende un oligonucleótido modificado que consiste en la secuencia de bases nitrogenadas de una cualquiera de las SEQ ID NO: 9-3246. En ciertas realizaciones, el compuesto comprende un oligonucleótido modificado de 16 a 80 nucleósidos unidos de longitud que tiene una secuencia de bases nitrogenadas que comprende una cualquiera de las SEQ ID NO: 449, 501, 544, 794, 1293, 1307, 1511, 1755, 2492, o 2575. En ciertas realizaciones, el compuesto comprende un oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de bases nitrogenadas que consiste en una cualquiera de las SEQ ID NO: 449, 501, 544, 794, 1293, 1307, 1511, 1755, 2492, o 2575. En cualquiera de las realizaciones anteriores, el oligonucleótido modificado puede tener de 10 a 30 nucleósidos unidos de longitud. En ciertas realizaciones, el compuesto es ION 1062428, 1062641, 1062835, 1062937, 1063268, 1063649, 1063655, 1063734, 1064096, o 1064313. En cualquiera de las realizaciones anteriores, el compuesto puede ser monocatenario o bicatenario. En cualquiera de las realizaciones anteriores, el compuesto puede ser un compuesto antisentido o un compuesto oligomérico.

Ciertas realizaciones se refieren al uso de un compuesto que comprende un inhibidor específico de FOXP3 para la fabricación o preparación de un medicamento para reducir o inhibir la inmunosupresión, la actividad inmunosupresora de Treg, la proliferación de células cancerosas, el crecimiento tumoral o la metástasis en un individuo que tiene cáncer. Ciertas realizaciones se refieren al uso de un compuesto que comprende un inhibidor de FOXP3 para la fabricación o preparación de un medicamento para inducir o activar la inmunidad anticancerosa o antitumoral; la respuesta inmunitaria anticancerosa o antitumoral; la activación o infiltración de células inmunitarias; la activación o infiltración de células inflamatorias; la activación o infiltración de células inmunitarias efectoras; la activación o infiltración de linfocitos T; la activación o infiltración de linfocitos T CD8; la activación o infiltración de células NK; la activación o infiltración de macrófagos y células dendríticas; la inflamación; o la expresión de citocinas o quimiocinas inflamatorias en un individuo que tiene cáncer. En ciertas realizaciones, el cáncer es un cáncer que tiene Treg positivos para FOXP3 (FOXP3+) en el microambiente o el estroma o los ganglios linfáticos que drenan el tumor, cáncer de pulmón, carcinoma no microcítico de pulmón (NSCLC), carcinoma microcítico de pulmón (SCLC), carcinoma escamocelular (SCC), cáncer de cabeza y cuello, carcinoma escamocelular de cabeza y cuello (HNSCC), cáncer gastrointestinal, cáncer de intestino grueso, cáncer de intestino delgado,

cáncer de estómago, cáncer de colon, cáncer colorrectal, cáncer de vejiga, cáncer de hígado, carcinoma hepatocelular (HCC), cáncer de esófago, cáncer pancreático, cáncer del conducto biliar, cáncer gástrico, cáncer urotelial, cáncer de mama, cáncer de mama triple negativo (TNBC), cáncer de ovario, cáncer de endometrio, cáncer de cuello de útero, cáncer de próstata, mesotelioma, sarcomas (por ejemplo, epitelioides, rabdoide y sinovial), cordoma, cáncer renal, carcinoma de células renales (RCC), cáncer de cerebro, neuroblastoma, glioblastoma, cáncer de piel, melanoma, carcinoma de células basales, carcinoma de células de Merkel, cáncer hematológico, cáncer hematopoyético, mieloma, mieloma múltiple (MM), neoplasias malignas de linfocitos B, linfoma, linfoma de linfocitos B, linfoma de Hodgkin, linfoma de linfocitos T, leucemia o leucemia linfocítica aguda (ALL). En ciertas realizaciones, el compuesto comprende un compuesto antisentido dirigido a FOXP3. En ciertas realizaciones, el compuesto comprende un oligonucleótido dirigido a FOXP3. En ciertas realizaciones, el compuesto comprende un oligonucleótido modificado de 8 a 80 nucleósidos unidos de longitud y que tiene una secuencia de bases nitrogenadas que comprende al menos 8 bases nitrogenadas contiguas de cualquiera de las secuencias de bases nitrogenadas de las SEQ ID NO: 9-3246. En ciertas realizaciones, el compuesto comprende un oligonucleótido modificado de 16 a 80 nucleósidos unidos de longitud y que tiene una secuencia de bases nitrogenadas que comprende la secuencia de bases nitrogenadas de una cualquiera de las SEQ ID NO: 9-3246. En ciertas realizaciones, el compuesto comprende un oligonucleótido modificado que consiste en la secuencia de bases nitrogenadas de una cualquiera de las SEQ ID NO: 9-3246. En ciertas realizaciones, el compuesto comprende un oligonucleótido modificado de 16 a 80 nucleósidos unidos de longitud que tiene una secuencia de bases nitrogenadas que comprende una cualquiera de las SEQ ID NO: 449, 501, 544, 794, 1293, 1307, 1511, 1755, 2492, o 2575. En ciertas realizaciones, el compuesto comprende un oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de bases nitrogenadas que consiste en una cualquiera de las SEQ ID NO: 449, 501, 544, 794, 1293, 1307, 1511, 1755, 2492, o 2575. En cualquiera de las realizaciones anteriores, el oligonucleótido modificado puede tener de 10 a 30 nucleósidos unidos de longitud. En ciertas realizaciones, el compuesto es ION 1062428, 1062641, 1062835, 1062937, 1063268, 1063649, 1063655, 1063734, 1064096, o 1064313. En cualquiera de las realizaciones anteriores, el compuesto puede ser monocatenario o bicatenario. En cualquiera de las realizaciones anteriores, el compuesto puede ser un compuesto antisentido o un compuesto oligomérico.

En cualquiera de los métodos o usos anteriores, el compuesto puede dirigirse a FOXP3. En ciertas realizaciones, el compuesto comprende o consiste en un oligonucleótido modificado, por ejemplo, un oligonucleótido modificado de 8 a 80 nucleósidos unidos de longitud, de 10 a 30 nucleósidos unidos de longitud, de 12 a 30 nucleósidos unidos de longitud o de 20 nucleósidos unidos de longitud. En ciertas realizaciones, el oligonucleótido modificado es al menos un 80%,

85%, 90%, 95% o 100% complementario a cualquiera de las secuencias de bases nitrogenadas indicadas en las SEQ ID NO: 1-5. En ciertas realizaciones, el oligonucleótido modificado comprende al menos una unión entre nucleósidos modificada, al menos un azúcar modificado y/o al menos una base nitrogenada modificada. En ciertas realizaciones, la unión entre nucleósidos modificada es una unión entre nucleósidos de tipo fosforotioato, el azúcar modificado es un azúcar bicíclico o de tipo 2'-O-metoxietilo y la base nitrogenada modificada es una 5-metilcitosina. En ciertas realizaciones, el oligonucleótido modificado comprende un segmento de hueco constituido por desoxinucleósidos unidos; un segmento lateral 5' constituido por nucleósidos unidos; y un segmento lateral 3' constituido por nucleósidos unidos, donde el segmento de hueco está situado inmediatamente adyacente a y entre el segmento lateral 5' y el segmento lateral 3' y donde cada nucleósido de cada segmento lateral comprende un azúcar modificado.

En cualquiera de las realizaciones anteriores, el oligonucleótido modificado puede tener de 12 a 30, de 15 a 30, de 15 a 25, de 15 a 24, de 16 a 24, de 17 a 24, de 18 a 24, de 19 a 24, de 20 a 24, de 19 a 22, de 20 a 22, de 16 a 20 o 17 o 20 nucleósidos unidos de longitud. En ciertas realizaciones, el oligonucleótido modificado es al menos un 80%, 85%, 90%, 95% o 100% complementario a cualquiera de las secuencias de bases nitrogenadas indicadas en las SEQ ID NO: 1-5. En ciertas realizaciones, el oligonucleótido modificado comprende al menos un enlace entre nucleósidos modificados, al menos un azúcar modificado y/o al menos una base nitrogenada modificada. En ciertas realizaciones, la unión entre nucleósidos modificada es una unión entre nucleósidos de tipo fosforotioato, el azúcar modificado es un azúcar bicíclico o de tipo 2'-O-metoxietilo y la base nitrogenada modificada es una 5-metilcitosina. En ciertas realizaciones, el oligonucleótido modificado comprende un segmento de hueco constituido por desoxinucleósidos unidos en 2'; un segmento lateral 5' constituido por nucleósidos unidos; y un segmento lateral 3' constituido por nucleósidos unidos, donde el segmento de hueco está situado inmediatamente adyacente a y entre el segmento lateral 5' y el segmento lateral 3' y donde cada nucleósido de cada segmento lateral comprende un azúcar modificado.

En cualquiera de los métodos o usos anteriores, el compuesto puede comprender o consistir en un oligonucleótido modificado de 16 a 80 nucleósidos unidos de longitud y que tiene una secuencia de bases nitrogenadas que comprende una cualquiera de las SEQ ID NO: 9-3246, donde el oligonucleótido modificado comprende:

- un segmento de hueco constituido por 2'-desoxinucleósidos unidos;
- un segmento lateral 5' constituido por nucleósidos unidos; y
- un segmento lateral 3' constituido por nucleósidos unidos;

en donde el segmento de hueco está situado entre el segmento lateral 5' y el segmento lateral 3' y donde cada nucleósido de cada segmento lateral comprende un azúcar modificado.

En ciertas realizaciones, el oligonucleótido modificado tiene de 16-30 nucleósidos unidos de longitud. En ciertas realizaciones, el oligonucleótido modificado tiene 16 nucleósidos unidos de longitud.

5 En cualquiera de los métodos o usos anteriores, el compuesto puede comprender o consistir en un oligonucleótido modificado de 16-80 bases nitrogenadas ligadas de longitud que tiene una secuencia de bases nitrogenadas que comprende la secuencia indicada en una cualquiera de las SEQ ID NO: 449, 501, 544, 794, 1293, 1307, 1511, 1755, 2492, o 2575, en donde el oligonucleótido modificado comprende:

10 un segmento de hueco constituido por desoxinucleósidos unidos;
un segmento lateral 5' constituido por nucleósidos unidos; y
un segmento lateral 3' constituido por nucleósidos unidos;
en donde el segmento de hueco está situado entre el segmento lateral 5' y el segmento lateral 3' y donde cada nucleósido de cada segmento lateral comprende un azúcar modificado. En ciertas realizaciones, el oligonucleótido modificado tiene de 16-30 nucleósidos unidos de longitud. En ciertas realizaciones, el oligonucleótido modificado tiene 16 nucleósidos unidos de longitud.

15 En cualquiera de los métodos o usos anteriores, el compuesto puede comprender o consistir en un oligonucleótido modificado de 16-80 bases nitrogenadas ligadas de longitud que tiene una secuencia de bases nitrogenadas que comprende la secuencia indicada en una cualquiera de las SEQ ID NO: 449, 501, 544, 794, 1293, 1307, 1511, 1755, 2492, o 2575, en donde el oligonucleótido modificado comprende:

20 un segmento de hueco constituido por diez desoxinucleósidos unidos;
un segmento lateral 5' constituido por tres nucleósidos unidos; y
un segmento lateral 3' constituido por tres nucleósidos unidos;
25 en donde el segmento de hueco está situado entre el segmento lateral 5' y el segmento lateral 3', en donde cada nucleósido de cada segmento lateral comprende un nucleósido cEt; en donde cada unión entre nucleósidos es una unión de fosforotioato; y en donde cada citosina es una 5-metilcitosina. En ciertas realizaciones, el oligonucleótido modificado tiene de 16-30 nucleósidos unidos de longitud. En ciertas realizaciones, el oligonucleótido modificado tiene 16 nucleósidos unidos de longitud.

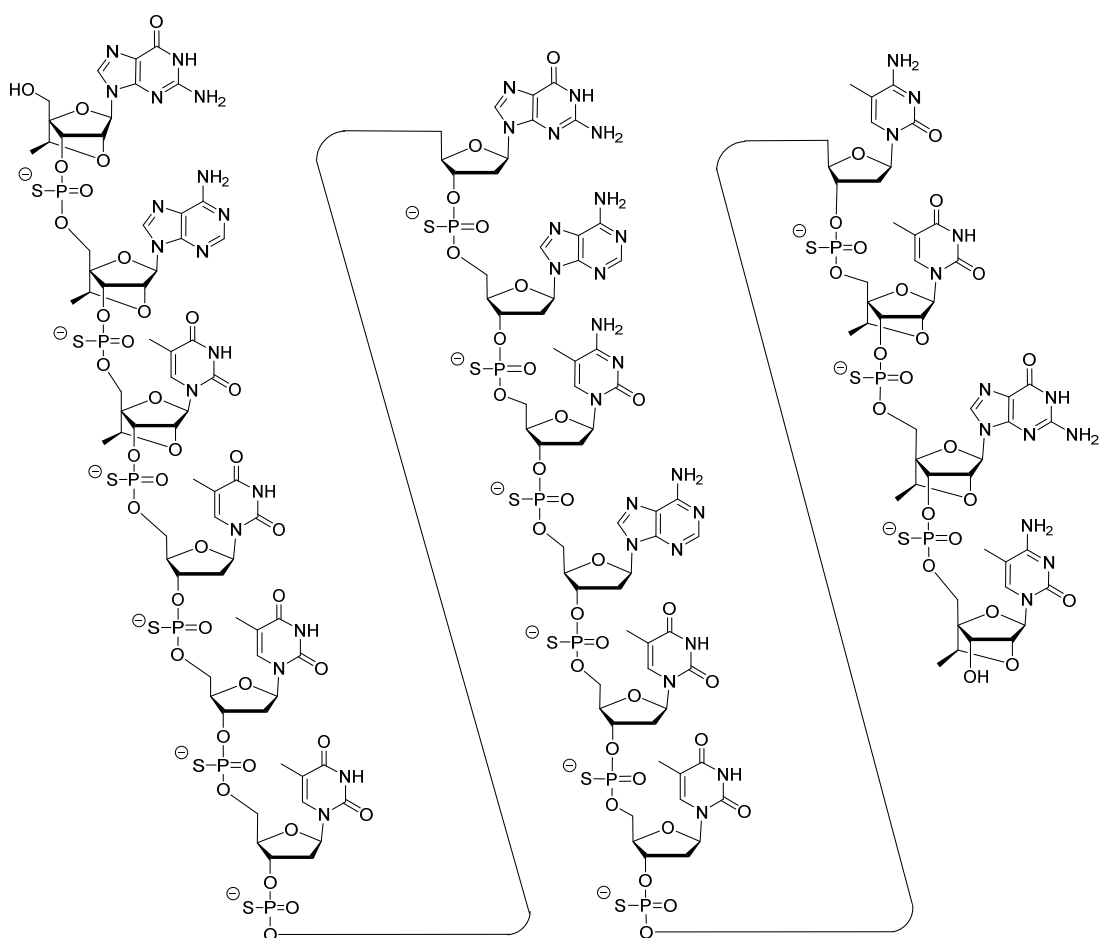
30 En ciertas realizaciones, un compuesto comprende o consiste en un oligonucleótido modificado de 16-80 bases nitrogenadas unidas de longitud que tiene una secuencia de bases nitrogenadas que comprende la secuencia indicada en las SEQ ID NO: 449, donde el oligonucleótido modificado comprende:

35 un segmento de hueco constituido por diez desoxinucleósidos unidos;
un segmento lateral 5' constituido por tres nucleósidos unidos; y

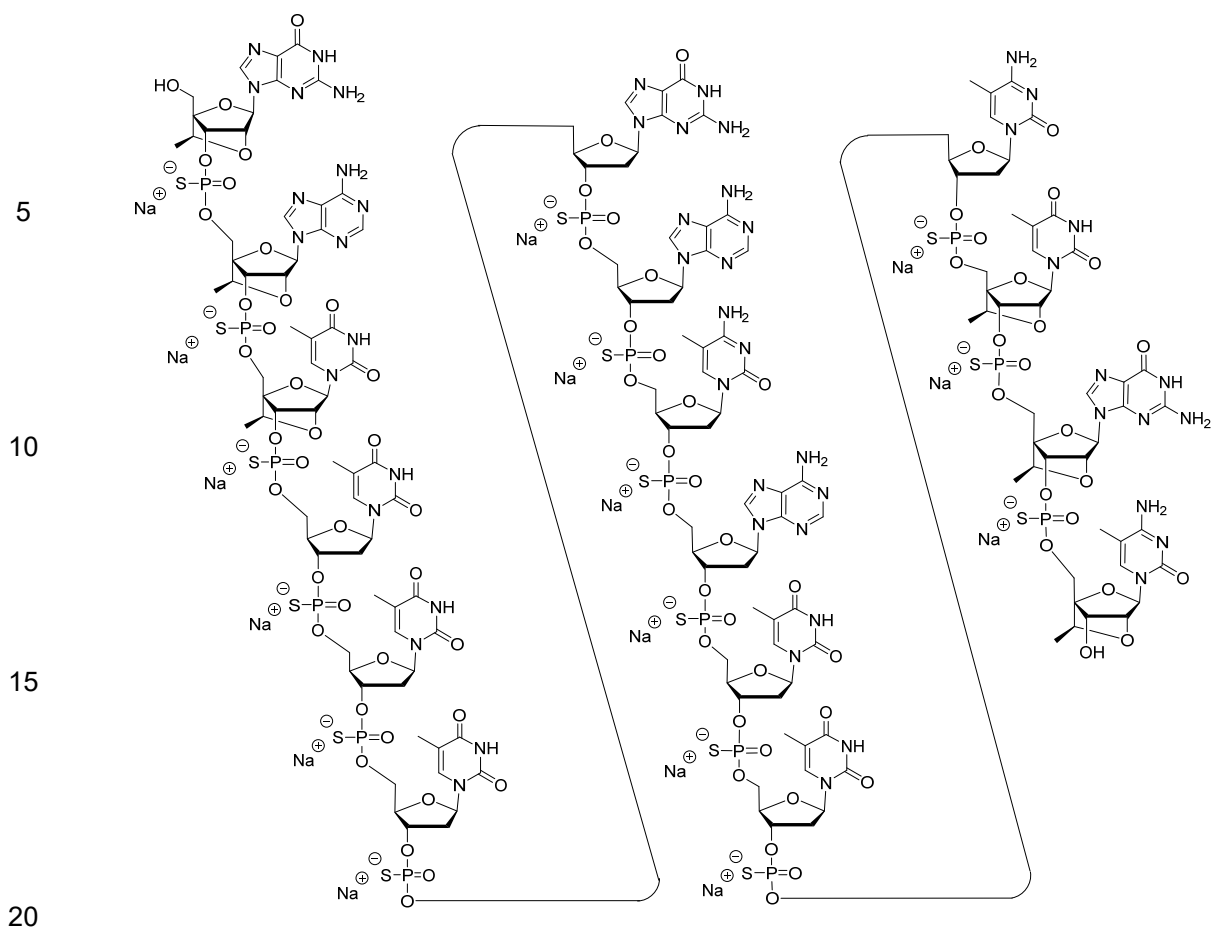
un segmento lateral 3' constituido por tres nucleósidos unidos;

en donde el segmento de hueco está situado entre el segmento lateral 5' y el segmento lateral 3', en donde cada nucleósido de cada segmento lateral comprende un nucleósido cEt; en donde cada unión entre nucleósidos es una unión de fosforotioato; y en donde cada citosina es una 5-metilcitosina. En ciertas realizaciones, el oligonucleótido modificado tiene de 16-30 nucleósidos unidos de longitud. En ciertas realizaciones, el oligonucleótido modificado tiene 16 nucleósidos unidos de longitud.

En cualquiera de los métodos o usos anteriores, el compuesto puede comprender o consistir en ION 1063734 o una sal del mismo, que tiene la siguiente estructura química:



En cualquiera de los métodos o usos anteriores, el compuesto puede comprender o consistir en ION 1063734, que tiene la siguiente estructura química:



En cualquiera de los métodos o usos anteriores, el compuesto puede administrarse por vía parenteral. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, el compuesto puede administrarse mediante inyección o infusión. La administración parenteral incluye administración subcutánea, administración intravenosa, administración intramuscular, administración intraarterial, administración intraperitoneal o administración intracraneal, por ejemplo, administración intratecal o intracerebroventricular.

CIERTAS COMBINACIONES Y TERAPIAS COMBINADAS

En ciertas realizaciones, se administra un primer agente que comprende un compuesto descrito en el presente documento junto con uno o más agentes secundarios. En ciertas realizaciones, dichos segundos agentes están diseñados para tratar la misma enfermedad, trastorno o afección que el primer agente descrito en el presente documento. En ciertas realizaciones, dichos segundos agentes están diseñados para tratar una enfermedad, trastorno o afección diferente que el primer agente que se describe en la presente. En ciertas realizaciones, un primer agente está diseñado para tratar un efecto secundario indeseado de un segundo agente. En ciertas realizaciones, los segundos agentes se administran conjuntamente con el primer agente para tratar un efecto indeseado del primer agente. En ciertas realizaciones, dichos segundos agentes están diseñados para tratar un efecto secundario indeseado de una o

más composiciones farmacéuticas que se describen en la presente. En ciertas realizaciones, los segundos agentes se administran conjuntamente con el primer agente para producir un efecto combinado. En ciertas realizaciones, los segundos agentes se administran conjuntamente con el primer agente para producir un efecto sinérgico. En ciertas realizaciones, la administración conjunta del primer y el segundo agente permite el uso de dosis más bajas de las que serían necesarias para conseguir un efecto terapéutico o profiláctico si los agentes se administraran como una terapia independiente.

En ciertas realizaciones, se administran uno o más compuestos o composiciones proporcionados en el presente documento junto con uno o más agentes secundarios. En ciertas realizaciones, se administran en momentos diferentes uno o más compuestos o composiciones proporcionados en el presente documento y uno o más agentes secundarios. En ciertas realizaciones, se preparan en una sola formulación uno o más compuestos o composiciones proporcionados en el presente documento y uno o más agentes secundarios. En ciertas realizaciones, se preparan por separado uno o más compuestos o composiciones proporcionados en el presente documento y uno o más agentes secundarios.

En ciertas realizaciones, un agente secundario se selecciona entre: activadores de células inmunitarias innatas, incluyendo, pero sin limitación, agonistas de TLR (por ejemplo, MEDI9197) y agonistas de STING (por ejemplo, MK-1454); inhibidores de mediadores inmunoinhibidores, incluyendo, pero sin limitación, inhibidores de CD39 y CD73 (por ejemplo, oleclumab), inhibidores de IDO1 (por ejemplo, epacadostat), e inhibidores de arginasa (por ejemplo, INCB001158); activadores de receptores coestimuladores de linfocitos T, incluyendo, pero sin limitación, agonistas de CD137 (por ejemplo, urelumab, utomilumab), agonistas de CD27 (por ejemplo, varlimumab), y agonistas de CD40 (por ejemplo, MEDI5083); inhibidores de receptores inhibidores de linfocitos T, incluyendo, pero sin limitación, inhibidores de LAG3 (por ejemplo, relatlimab), inhibidores de TIM3 (por ejemplo, LY3321367) e inhibidores de TIGIT (por ejemplo, tiragolumab); activadores de receptores inhibidores de Treg, incluyendo, pero sin limitación, agonistas de GITR (por ejemplo, MEDI1873); estrategias de activación de células NK, incluyendo, pero sin limitación, NKG2a (por ejemplo, monalizumab); vacunas contra el cáncer (por ejemplo, Sipuleucel-T); y eliminación inmunogénica del tumor, incluyendo, pero sin limitación, virus oncolíticos, radiación, terapia fotodinámica y quimioterapia (por ejemplo, antraciclinas, oxaliplatino, etc.).

En ciertas realizaciones, un agente secundario se selecciona entre agentes de inmunooncología (IO); inhibidores de punto de control inmunitario; agentes inmunomoduladores; inhibidores de la vía de PD1-PDL1/2; inhibidores de PD-L1, incluyendo, pero sin limitación, durvalumab, avelumab y atezolizumab; inhibidores de PD-1, incluyendo, pero sin limitación, nivolumab y pembrolizumab; inhibidores de CTLA-4, incluyendo, pero sin

limitación, ipilimumab y tremelimumab; inhibidores de STAT3, incluyendo, pero sin limitación, ARNpi para STAT3, oligonucleótidos antisentido para STAT3 y danvatirsén (AZD9150); y antagonistas del receptor 2A de adenosina (A2AR), incluyendo, pero sin limitación AZD4635.

5 Ciertas realizaciones se refieren al uso de un compuesto dirigido a FOXP3 como se describe en el presente documento, en combinación con un agente secundario. En realizaciones, particulares, dicho uso es en un método para tratar a un paciente que padece cáncer, incluyendo, pero sin limitación, un cáncer que tiene Treg positivos para FOXP3 (FOXP3+) en el microambiente o el estroma o los ganglios linfáticos que drenan el tumor, 10 cáncer de pulmón, carcinoma no microcítico de pulmón (NSCLC), carcinoma microcítico de pulmón (SCLC), carcinoma escamocelular (SCC), cáncer de cabeza y cuello, carcinoma escamocelular de cabeza y cuello (HNSCC), cáncer gastrointestinal, cáncer de intestino grueso, cáncer de intestino delgado, cáncer de estómago, cáncer de colon, cáncer colorrectal, cáncer de vejiga, cáncer de hígado, carcinoma hepatocelular (HCC), cáncer de esófago, cáncer pancreático, cáncer del conducto biliar, cáncer gástrico, cáncer urotelial, cáncer de mama, 15 cáncer de mama triple negativo (TNBC), cáncer de ovario, cáncer de endometrio, cáncer de cuello de útero, cáncer de próstata, mesotelioma, sarcomas (por ejemplo, epitelioides, rabdoide y sinovial), cordoma, cáncer renal, carcinoma de células renales (RCC), cáncer de cerebro, neuroblastoma, glioblastoma, cáncer de piel, melanoma, carcinoma de células basales, carcinoma de células de Merkel, cáncer hematológico, cáncer hematopoyético, mieloma, 20 mieloma múltiple (MM), neoplasias malignas de linfocitos B, linfoma, linfoma de linfocitos B, linfoma de Hodgkin, linfoma de linfocitos T, leucemia o leucemia linfocítica aguda (ALL). En ciertas realizaciones, un agente secundario se selecciona entre agentes de inmunooncología (IO); inhibidores de punto de control inmunitario; agentes inmunomoduladores; inhibidores de la vía de PD1-PDL1/2; inhibidores de PD-L1, incluyendo, pero sin limitación, durvalumab, 25 avelumab y atezolizumab; inhibidores de PD-1, incluyendo, pero sin limitación, nivolumab y pembrolizumab; inhibidores de CTLA-4, incluyendo, pero sin limitación, ipilimumab y tremelimumab; inhibidores de STAT3, incluyendo, pero sin limitación, ARNpi para STAT3, oligonucleótidos antisentido para STAT3 y danvatirsén (AZD9150).

Ciertas realizaciones se refieren a una combinación de un compuesto dirigido a FOXP3 30 como se describe en el presente documento y un agente secundario, tal como un agente seleccionado entre: agentes de inmunooncología (IO); inhibidores de punto de control inmunitario; agentes inmunomoduladores; inhibidores de la vía de PD1-PDL1/2; inhibidores de PD-L1, incluyendo, pero sin limitación, durvalumab, avelumab y atezolizumab; inhibidores de PD-1, incluyendo, pero sin limitación, nivolumab y pembrolizumab; inhibidores de CTLA-4, 35 incluyendo, pero sin limitación, ipilimumab y tremelimumab; inhibidores de STAT3, incluyendo, pero sin limitación, ARNpi para STAT3, oligonucleótidos antisentido para STAT3 y danvatirsén

(AZD9150).

En ciertas realizaciones, el compuesto dirigido a FOXP3 como se describe en el presente documento y el agente secundario se usan en un tratamiento de combinación mediante la administración de manera simultánea, por separado o secuencial de los dos
5 agentes. En ciertas realizaciones, los dos agentes se formulan como un producto combinado de dosis fija. En otras realizaciones, los dos agentes se proporcionan al paciente como unidades separadas, las cuales se pueden tomar de forma simultánea o en serie (secuencial).

En ciertas realizaciones, se usa un compuesto dirigido a FOXP3 como se describe en el presente documento, en combinación con un agente inmunomodulador, tal como un anticuerpo
10 anti-PD-L1 (o un fragmento de unión a antígeno del mismo), un anticuerpo anti-PD-1 (o un fragmento de unión a antígeno del mismo), un anticuerpo anti-CTLA-4 (o un fragmento de unión a antígeno del mismo) o un agonista de OX40 (por ejemplo, una proteína de fusión de ligando de OX40 o un anticuerpo agonista de OX40 o un fragmento de unión a antígeno del mismo).

En ciertas realizaciones, se usa un compuesto dirigido a FOXP3 como se describe en el presente documento, en combinación con un inhibidor de punto de control inmunitario, tal como
15 un anticuerpo anti-PD-L1 (o un fragmento de unión a antígeno del mismo), un anticuerpo anti-PD-1 (o un fragmento de unión a antígeno del mismo) o un anticuerpo anti-CTLA-4 (o un fragmento de unión a antígeno del mismo).

Se conocen en la técnica anticuerpos anti-PD-L1. Los anticuerpos anti-PD-L1
20 ejemplares incluyen: MEDI4736 (durvalumab), MPDL3280A, BMS936559, 2.7A4, AMP-714, MDX-1105 y MPDL3280A (atezolizumab).

Se conocen en la técnica anticuerpos anti-PD-1. Los anticuerpos anti-PD-1 ejemplares incluyen: nivolumab, pembrolizumab, pidilizumab y AMP-514.

Se conocen en la técnica anticuerpos anti-CTLA-4. Los anticuerpos antiCTLA-4
25 ejemplares incluyen: tremelimumab e ipilimumab, también denominado MDX-010 (o BMS-734016).

Se conocen en la técnica agonistas y anticuerpos para OX40. Los agonistas y/o anticuerpos para OX40 ejemplares incluyen: MEDI6383, 9B12 y MEDI0562.

En una realización, la combinación incluye el oligonucleótido antisentido Ionis 651987 o
30 una sal del mismo y al menos un inmunomodulador seleccionado entre el grupo que consiste en: MEDI4736, MPDL3280A, BMS936559, 2.7A4, AMP-714, MDX-1105, nivolumab, pembrolizumab, pidilizumab, MPDL3280A, tremelimumab, ipilimumab, MEDI0562 y MEDI0562.

En una realización, la combinación incluye el anticuerpo anti-PD-L1 MEDI4736 (durvalumab) e ION 1063734.

35 En una realización, la combinación incluye ION 1063734, el anticuerpo anti-PD-L1 MEDI4736 (durvalumab) y el anticuerpo anti-CTLA-4 tremelimumab.

CIERTOS ANTICUERPOS ANTI-PD-L1

Se incluyen en la presente divulgación anticuerpos que se unen específicamente e inhiben a PD-L1.

5 Durvalumab (MEDI4736) es un anticuerpo anti-PD-L1 ejemplar que es selectivo para un polipéptido PD-L1 y bloquea la unión de PD-L1 a los receptores PD-1 y CD80. Durvalumab puede aliviar la supresión mediada por PD-L1 de la activación de linfocitos T humanos in vitro e inhibe el crecimiento tumoral en un modelo de xenoinjerto mediante un mecanismo dependiente de linfocitos T.

10 Puede encontrarse información referente a durvalumab (o fragmentos del mismo) para su uso en los métodos proporcionados en el presente documento en la Patente de los Estados Unidos n.º 8,779,108, cuya divulgación se incorpora al presente documento por referencia en su totalidad. El dominio del fragmento cristizable (Fc) de durvalumab contiene una triple mutación en el dominio constante de la cadena pesada de IgG1 que reduce la unión al componente C1q del complemento y a los receptores de Fcγ responsables de mediar la citotoxicidad mediada por
15 células dependiente de anticuerpos (ADCC, por sus siglas en inglés). En ciertas realizaciones, MEDI4736 o un fragmento de unión a antígeno del mismo para su uso en los métodos proporcionados en el presente documento comprende las secuencias CDR de cadena pesada variable y de cadena ligera variable del anticuerpo 2.14H9OPT tal como se divulga en las Patentes de los Estados Unidos n.º 8,779,108 y 9,493,565, que se incorporan al presente
20 documento por referencia en su totalidad.

Hay numerosos anticuerpos anti-PD-L1 en las referencias publicadas que podrían presentarse en la presente divulgación, incluyendo compuestos en desarrollo y/o en ensayos clínicos, tales como: durvalumab (MEDI4736), MPDL3280A, BMS936559, 2.7A4, AMP-714 y MDX-1105. Las memorias descriptivas de patentes que divulgan anticuerpos anti-PD-L1 que
25 pueden ser útiles en la presente divulgación incluyen: las Patentes de los Estados Unidos n.º 7,943,743; 8,383,796; 9,102,725; 9,273,135 (BMS/Medarex), US2006/0153841 (Dana Farber), US2011/0271358 (Dana Farber), las Patentes de los Estados Unidos n.º 8,552,154 y 9,102,727 (Dana Faber), la Patente de los Estados Unidos n.º 8,217,149 (Genentech), incluyendo las Patentes concedidas de los Estados 8,217,149, US2012/0039906 (INSERM), US2016/0031990
30 (Amplimmune), las Patentes de los Estados Unidos n.º 8,779,108 (MedImmune - para durvalumab/MEDI4726 y 2.7A4), US2014/0044738 (Amplimmune - para AMP-714) y US2010/0285039 (John's Hopkins University). Cada una de estas divulgaciones se incorporan al presente documento por referencia en su totalidad.

CIERTOS ANTICUERPOS ANTI-CTLA-4

35 Los anticuerpos que se unen específicamente a CTLA-4 e inhiben la actividad de CTLA-4 son útiles para potenciar una respuesta inmunitaria antitumoral. La información

referente a tremelimumab (o sus fragmentos de unión al antígeno) para su uso en los métodos proporcionados en la presente se puede consultar en el documento US 6 682 736 (donde se cita como 11.2.1, cuya divulgación se incorpora a la presente a modo de referencia en su totalidad. Tremelimumab (también conocido como CP-675,206, CP-675, CP-675206 y ticilimumab) es un anticuerpo monoclonal IgG2 humano que es altamente selectivo para CTLA-4 y bloquea la unión de CTLA-4 a CD80 (B7.1) y a CD86 (B7.2). Se ha demostrado que da como resultado una activación inmunitaria in vitro y algunos pacientes tratados con tremelimumab han mostrado regresión tumoral. En ciertas realizaciones, tremelimumab o un fragmento de unión a antígeno del mismo para su uso en los métodos proporcionados en el presente documento comprende las secuencias de CDR de cadena pesada variable y cadena ligera variable del anticuerpo 11.2.1 como se divulga en la Patente de los Estados Unidos n.º 6,682,736, que se incorpora al presente documento por referencia en su totalidad.

Se describen otros anticuerpos anti-CTLA-4, por ejemplo, en el documento US 20070243184. En una realización, el anticuerpo anti-CTLA-4 es Ipilimumab, también denominado MDX-010; BMS-734016.

CIERTOS AGONISTAS DE OX40

Los agonistas de OX40 interactúan con el receptor de OX40 en los linfocitos T CD4+ durante o poco después del cebado por un antígeno, dando como resultado una respuesta aumentada de los linfocitos T CD4+ contra el antígeno. Un agonista de OX40 que interactúa con el receptor de OX40 sobre linfocitos T CD4+ específicos de antígeno puede aumentar la proliferación de los linfocitos T en comparación con la respuesta a solo el antígeno. La respuesta elevada contra el antígeno puede mantenerse durante un periodo de tiempo sustancialmente más prolongado que en ausencia de un agonista de OX40. Por lo tanto, la estimulación a través de un agonista de OX40 potencia la respuesta inmunitaria específica para el antígeno reforzando el reconocimiento por linfocitos T de antígenos, por ejemplo, células tumorales. Se describen agonistas de OX40, por ejemplo, en las Patentes de los Estados Unidos n.º 6,312,700, 7,504,101, 7,622,444 y 7,959,925, que se incorporan al presente documento por referencia en su totalidad. Se describen métodos de uso de dichos agonistas en el tratamiento del cáncer, por ejemplo, en los documentos US2015/0098942 y US2015/0157710, cada uno de los cuales se incorpora al presente documento por referencia en su totalidad.

Los agonistas de OX40 incluyen, pero sin limitación, moléculas de unión a OX40, por ejemplo, polipéptidos de unión, por ejemplo, ligando de OX40 ("OX40L") o un fragmento de unión a OX40, una variante o un derivado del mismo, tal como dominios de ligando extracelular soluble y proteínas de fusión de OX40L, y anticuerpos anti-OX40 (por ejemplo, anticuerpos monoclonales, tales como anticuerpos monoclonales humanizados) o un fragmento de unión a

antígeno, variante o derivado del mismo. Se describen ejemplos de anticuerpos monoclonales anti-OX40, por ejemplo, en las Patentes de los Estados Unidos n.º 5,821,332 y 6,156,878, cuyas divulgaciones se incorporan al presente documento por referencia en su totalidad. En ciertas realizaciones, el anticuerpo monoclonal anti-OX40 es 9B12 o un fragmento de unión a antígeno, variante o derivado del mismo, como se describe en Weinberg, A.D., et al. *J Immunother* 29, 575-585 (2006), que se incorpora al presente documento por referencia en su totalidad. En otra realización, un anticuerpo contra OX40 es MEDI0562, como se describe en el documento US 2016/0137740.

En otras realizaciones, el anticuerpo que se une específicamente a OX40, o un fragmento de unión a antígeno del mismo se une al mismo epítipo de OX40 que el AcM 9B12. Se describe un anticuerpo para OX40 humanizado ejemplar por Morris et al., *Mol Immunol*. May 2007; 44(12): 3112-3121. 9B12 es un mAb murino de IgG1 anti-OX40 dirigido contra el dominio extracelular de OX40 humano (CD134) (Weinberg, A.D., et al. *J Immunother* 29, 575-585 (2006)). Se seleccionó de un panel de anticuerpos monoclonales anti-OX40 debido a su capacidad para provocar una respuesta agonista para la señalización, la estabilidad y el alto nivel de producción de OX40 por el hibridoma. Para su uso en aplicaciones clínicas, el mAb 9B12 se equilibra con suero salino tamponado con fosfato a pH 7.0 y su concentración se ajusta a 5.0 mg/ml mediante diafiltración.

"Ligando de OX40" ("OX40L") (denominado también de forma variada miembro 4 de la superfamilia del ligando del factor de necrosis tumoral, gp34, glicoproteína-1 activada transcripcionalmente TAX, y CD252) se encuentra en gran medida en células presentadoras de antígenos (APC), y se puede inducir en linfocitos B activados, células dendríticas (CD), células de Langerhans, CD plasmacitoide, y macrófagos (Croft, M., (2010) *Ann Rev Immunol* 28:57-78). Otras células, incluyendo los linfocitos T activados, células NK, mastocitos, células endoteliales, y células del músculo liso pueden expresar OX40L en respuesta a las citocinas inflamatorias (Id). OX40L se une específicamente al receptor OX40. La proteína humana se describe en la Patente de los Estados Unidos 6,156,878. OX40L de ratón se describe en la Patente de los Estados Unidos 5,457,035. OX40L se expresa sobre la superficie de las células e incluye un dominio de unión a receptor intracelular, un dominio de unión a receptor transmembrana y un dominio de unión a receptor extracelular. Puede producirse una forma soluble funcionalmente activa de OX40L eliminando los dominios intracelular y transmembrana, como se describe, por ejemplo, en las Patentes de los Estados Unidos n.º 5,457,035; 6,312,700; 6,156,878; 6,242,566; 6,528,055; 6,528,623; 7,098,184; y 7,125,670, cuyas divulgaciones se incorporan al presente documento a todos los efectos. Una forma funcionalmente activa de OX40L es una forma que conserva la capacidad de unirse específicamente a OX40, es decir, que posee un "dominio de unión al receptor" OX40. Un ejemplo es los aminoácidos 51 a 183 de OX40L humano. Se

discuten a continuación los métodos de determinar la capacidad de una molécula o derivado de OX40L de unirse específicamente a OX40. Los métodos para producir y usar OX40L y sus derivados (Tales como derivados que incluyen un dominio de unión a OX40) se describen en las Patentes de los Estados Unidos n.º 6,156,878; 6,242,566; 6,528,055; 6,528,623; 7,098,184; y 7,125,670, que también describen proteínas que comprenden la forma soluble de OX40L ligada a otros péptidos, tales como regiones Fc de inmunoglobulina ("Ig") humana, que pueden producirse para facilitar la purificación del ligando de OX40 a partir de células cultivadas o para potenciar la estabilidad de la molécula después de su administración *in vivo* a un mamífero (véanse también las Patentes de los Estados Unidos n.º 5,457,035 y 7,959,925, incorporándose ambas al presente documento por referencia en su totalidad).

Se incluyen también en la definición de OX40L las variantes del ligando de OX40 que varían en la secuencia de aminoácidos de las moléculas del ligando de OX40 que se producen naturalmente pero que retienen la capacidad de unirse específicamente a un receptor de OX40. Dichas variantes se describen en las Patentes de los Estados Unidos n.º 5,457,035; 6,156,878; 6,242,566; 6,528,055; 6,528,623; 7,098,184; y 7,125,670. En una realización, se usa un mutante de OX40L que ha perdido la capacidad para unirse a OX40, por ejemplo, los aminoácidos 51 a 183, en el que se reemplaza la fenilalanina en la posición 180 del dominio de unión a receptor de OX40L humano por alanina (F180A).

Los agonistas de OX40 incluyen una proteína de fusión en la que se unen uno o más dominios de OX40L a uno o más dominios de proteína adicionales. Las proteínas de fusión de OX40L que pueden usarse como agonistas de OX40 se describen en la Patente de los Estados Unidos n.º 6,312,700, cuya divulgación se incorpora al presente documento por referencia en su totalidad. En una realización, un agonista de OX40 incluye un polipéptido de fusión de OX40L que se autoensambla en una proteína de fusión de OX40L multimérica (por ejemplo, trimérica o hexamérica). Dichas proteínas de fusión se describen, por ejemplo, en la Patente de los Estados Unidos n.º 7,959,925, que se incorpora al presente documento por referencia en su totalidad. La proteína de fusión de OX40L multimérica muestra eficacia aumentada para potenciar la respuesta inmunitaria específica de antígeno en un sujeto, en particular, un sujeto humano, debido a su capacidad para ensamblarse espontáneamente en trímeros y hexámeros altamente estables.

En otra realización, un agonista de OX40 capaz de ensamblarse en una forma multimérica incluye un polipéptido de fusión que comprende, en dirección de N-terminal a C-terminal: un dominio de inmunoglobulina, en donde el dominio de inmunoglobulina incluye un dominio Fc, un dominio de trimerización, en donde el dominio de trimerización incluye un dominio de trimerización de hélice superenrollada y un dominio de unión a receptor, en donde el dominio de unión a receptor es un dominio de unión a receptor de OX40, por ejemplo, un OX40L

o un fragmento de unión a OX40, una variante o un derivado del mismo, donde el polipéptido de fusión puede autoensamblarse en una proteína de fusión trimérica. En un aspecto, un agonista de OX40 capaz de ensamblarse en una forma multimérica es capaz de unirse al receptor de OX40 y estimular al menos una actividad mediada por OX40. En ciertos aspectos, el agonista de

5 OX40 incluye un dominio extracelular de ligando de OX40.

El dominio de trimerización de un agonista de OX40 capaz de ensamblarse en una forma multimérica sirve para promover el autoensamblaje de moléculas de polipéptido de fusión de OX40L en una proteína trimérica. De esta manera, un polipéptido de fusión de OX40L con un dominio de trimerización se autoensambla en una proteína de fusión de OX40L trimérica. En un

10 aspecto, el dominio de trimerización es un dominio de cremallera de isoleucina u otra estructura de polipéptido de hélice superenrollada. Los dominios de trimerización de hélice superenrollada incluyen: TRAF2 (n.º de referencia de GENBANK® Q12933, aminoácidos 299-348); trombospondina 1 (n.º de referencia PO7996, aminoácidos 291-314); Matrilina-4 (n.º de referencia O95460, aminoácidos 594-618); CMP (matrilina-1) (n.º de referencia NP—002370,

15 aminoácidos 463-496); HSF1 (n.º de referencia AAX42211, aminoácidos 165-191); y Cubilina (n.º de referencia NP—001072, aminoácidos 104-138). En ciertos aspectos específicos, el dominio de trimerización incluye un dominio de trimerización de TRAF2, un dominio de trimerización de Matrilina-4 o una combinación de los mismos.

OX40L FP es una proteína de fusión de ligando de OX40 IgG4P que se une

20 específicamente a y desencadena la señalización por, el receptor de OX40 humano, un miembro de la superfamilia de TNFR. OX40L FP también se divulga en el documento US2016/0024176, incorporado al presente documento por referencia en su totalidad. OX40L FP está compuesto por tres dominios distantes: (1) dominios de unión a receptor (RBD) extracelular de ligando de OX40 humano que forman homotrímeros y se unen al receptor de OX40; (2)

25 dominios de trimerización de cremallera de isoleucina procedentes del factor 2 asociado con TNFR que estabilizan la estructura homotrimérica de los RBD del ligando de OX40; y (3) dominios de fragmento cristalizable gamma (Fcγ) de IgG4 humana que facilita el apilamiento del receptor de Fcγ de la proteína de fusión cuando está unida a receptores de OX40 y que contiene una sustitución de serina a prolina en la posición 228 (de acuerdo con la numeración de EU) en

30 las regiones bisagra (IgG4P) para promover la estabilidad de dos conjuntos de homotrímeros de RBD de ligando de OX40. El dominio IgG4P Fc se fusiona directamente con un dominio de trimerización de cremallera de isoleucina derivado de los restos 310-349 del factor 2 de necrosis tumoral humano (TRAF2). Fusionados al extremo C del dominio TRAF2 están los restos aminoácido 51-183 del dominio de unión al receptor extracelular (RBD) del OX40L humano

35 (nombre del gen TNFSF4). El dominio TRAF2 estabiliza la estructura homotrimérica de los OX40L RBD para permitir la unión y la activación de OX40, mientras que el dominio IgG4P Fc

confiere estabilidad al suero, dimerización de los trímeros OX40L, y facilita el agrupamiento del receptor Fcγ de la proteína de fusión hexamérica. Una variante de OX40L FP posee una mutación de fenilalanina (F) a alanina (A) en el aminoácido correspondiente a la posición 180 en OX40L. Otra variante de OX40L FP tiene el dominio Fc de IgG4P reemplazado por un dominio Fc de IgG1 humana. En realizaciones particulares, el agonista de OX40 para su uso en la presente divulgación es una de las variantes de OX40L FP.

En realizaciones particulares, el agonista de OX40 para su uso en la presente divulgación se ha modificado para aumentar su semivida en suero. Por ejemplo, puede aumentarse la semivida en suero de un agonista de OX40 mediante su conjugación a una molécula heteróloga, tal como seroalbúmina, una región Fc de anticuerpo o PEG. En ciertas realizaciones, pueden conjugarse agonistas de OX40 a otros agentes terapéuticos o toxinas para formar inmunoconjugados y/o proteínas de fusión. En ciertas realizaciones, puede formularse el agonista de OX40 a fin de facilitar la administración y promover la estabilidad del principio activo.

DERIVADOS DE ANTICUERPOS

Los anticuerpos para su uso en la presente divulgación (por ejemplo, anti-CTLA-4, anti-PD-L1, anti-PD-1, anti-OX40) pueden incluir variantes de estas secuencias que conservan la capacidad para unirse específicamente a sus dianas. Dichas variantes pueden obtenerse a partir de la secuencia de estos anticuerpos por un experto en la materia usando técnicas bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, se pueden realizar sustituciones, deleciones o adiciones de aminoácidos en las FR y/o en las CDR. Mientras que los cambios en las FR se diseñan habitualmente para mejorar la estabilidad e inmunogenicidad del anticuerpo, los cambios en las CDR se diseñan normalmente para aumentar la afinidad del anticuerpo por su diana. Las variantes de FR también incluyen alotipos de inmunoglobulinas de origen natural. Tales cambios que aumentan la afinidad se pueden determinar empíricamente mediante técnicas habituales que conllevan alterar la CDR y estudiar la afinidad del anticuerpo por su diana. Por ejemplo, se pueden realizar sustituciones conservadoras de aminoácidos en cualquiera de las CDR divulgadas. Se pueden realizar diversas alteraciones según los métodos descritos en Antibody Engineering, 2.^a ed., Oxford University Press, ed. Borrebaeck, 1995. Estas incluyen, pero sin limitación, secuencias de nucleótidos que se alteran mediante la sustitución de diferentes codones que codifican un residuo aminoacídico equivalente desde un punto de vista funcional en la secuencia, para producir de esta manera un cambio "silencioso". Por ejemplo, los aminoácidos no polares incluyen alanina, leucina, isoleucina, valina, prolina, fenilalanina, triptófano y metionina. Los aminoácidos neutros polares incluyen glicina, serina, treonina, cisteína, tirosina, asparagina y glutamina. Los aminoácidos con carga positiva (básicos) incluyen arginina, lisina e histidina. Los aminoácidos con carga negativa (ácidos) incluyen ácido

aspártico y ácido glutámico.

Pueden producirse derivados y análogos de los anticuerpos de la presente divulgación mediante diversas técnicas bien conocidas en la técnica, incluyendo métodos de síntesis y recombinantes (Maniatis (1990) *Molecular Cloning, A Laboratory Manual*, 2.^a ed., Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, N.Y., y Bodansky et al. (1995) *The Practice of Peptide Synthesis*, 2.^a ed., Springer Verlag, Berlín, Alemania). También se divulgan técnicas de reordenamiento o combinatorias análogas por Stemmer (Nature (1994) 370: 389-391), que describe la técnica en relación con un gen de β -lactamasa pero observa que la estrategia puede utilizarse para la generación de anticuerpos.

Pueden generarse nuevas regiones VH o VL que portan una o más secuencias procedentes de las secuencias divulgadas en el presente documento usando mutagénesis aleatoria de uno o más genes de VH y/o VL seleccionados. Se describe una técnica de este tipo, PCR propensa a errores, por Gram et al. (Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A. (1992) 89: 3576-3580).

Otro método que se puede utilizar es dirigir la mutagénesis a las CDR de los genes de VH o VL. Dichas técnicas se divulgan por Barbas et al (Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A. (1994) 91: 3809-3813) y Schier et al. (J. Mol. Biol. (1996) 263: 551-567).

De manera similar, pueden insertarse una o más o las tres CDR en un repertorio de dominios VH o VL, que posteriormente se examinan para detectar un fragmento de unión a antígeno específico para CTLA-4 o PD-L1.

Un dominio de dominio variable de inmunoglobulina comprenderá al menos una de las CDR como se exponen en el presente documento y, opcionalmente, regiones marco intermedias de los fragmentos scFv, como se expone en el presente documento. La porción puede incluir al menos aproximadamente un 50% de una o las dos de FR1 y FR4, siendo un 50% el 50% C-terminal de FR1 y el 50% N-terminal de FR4. Los restos adicionales en el extremo N-terminal o C-terminal de la parte sustancial del dominio variable pueden ser aquellos no asociados normalmente con regiones de dominio variable de origen natural. Por ejemplo, la construcción de anticuerpos mediante técnicas de ADN recombinante puede dar como resultado la introducción de restos N o C-terminales codificados por enlazadores introducidos para facilitar la clonación u otras etapas de manipulación. Otras etapas de manipulación incluyen la introducción de enlazadores para unir dominios variables a secuencias de proteína adicionales que incluyen regiones constantes de cadena pesada de inmunoglobulina, otros dominios variables (por ejemplo, en la producción de diacuerpos) o marcadores proteicos, como se analiza en más detalle a continuación.

Un experto reconocerá que los anticuerpos para su uso en la presente divulgación pueden comprender fragmentos de unión a antígeno que contienen solo una CDR de un dominio VL o VH. Se puede utilizar uno cualquiera de los dominios de unión específica

monocatenarios para detectar dominios complementarios capaces formar un fragmento de unión al antígeno específico de dos dominios que sea capaz, por ejemplo, de unirse a CTLA-4 y PD-L1.

5 Los anticuerpos para su uso en la presente divulgación descrita en el presente documento pueden unirse a otra molécula funcional, por ejemplo, otro péptido o proteína (albúmina, otro anticuerpo, etc.). Por ejemplo, los anticuerpos se pueden ligar mediante reticulación química o mediante métodos recombinantes. Los anticuerpos también pueden ligarse a uno de una variedad de polímeros no proteicos, por ejemplo, polietilenglicol, polipropilenglicol o polioxialquilenos, del modo expuesto en las Patentes de los Estados Unidos
10 n.º 4,640,835; 4,496,689; 4,301,144; 4,670,417; 4,791,192; o 4,179,337. Los anticuerpos se puede modificar químicamente mediante conjugación covalente a un polímero, por ejemplo, para aumentar su semivida en circulación. También se muestran polímeros y métodos ejemplares para acoplarlos en las Patentes de los Estados Unidos n.º 4,766,106; 4,179,337; 4,495,285 y 4,609,546.

15 Los anticuerpos también pueden alterarse para que tengan un patrón de glucosilación que difiere del patrón nativo. Por ejemplo, se pueden eliminar uno o más restos de carbohidrato y/o añadir uno o más sitios de glucosilación al anticuerpo original. La adición de sitios de glucosilación a los anticuerpos divulgados en el presente documento se puede lograr alterando la secuencia de aminoácidos para que contenga secuencias consenso conocidas en la técnica
20 de sitios de glucosilación. Otro medio para aumentar el número de restos de carbohidrato en los anticuerpos es mediante acoplamiento químico o enzimático de glucósidos a los restos de aminoácido del anticuerpo. Dichos métodos se describen en el documento WO 87/05330 y en Aplin et al. (1981) CRC Crit. Rev. Biochem., 22: 259-306. La eliminación de cualquier resto de carbohidrato de los anticuerpos puede lograrse química o enzimáticamente, por ejemplo, tal
25 como se describe por Hakimuddin et al. (1987) Arch. Biochem. Biophys., 259: 52; y Edge et al. (1981) Anal. Biochem., 118: 131 y por Thotakura et al. (1987) Met. Enzymol., 138: 350. Los anticuerpos también se pueden etiquetar con una marca detectable o funcional. Las marcas detectables incluyen radiomarcadores, tales como ¹³¹I o ⁹⁹Tc, que también se pueden unir a anticuerpos utilizando química convencional. Los marcadores detectables también incluyen
30 marcadores enzimáticos, tales como peroxidasa de rábano picante o fosfatasa alcalina. Los marcadores detectables incluyen además restos químicos tales como biotina, que pueden detectarse por medio de unión a un resto detectable relacionado específico, por ejemplo, avidina marcada.

35 Los anticuerpos en los que las secuencias de CDR difieren solo de manera insustancial de los expuestos en el presente documento están abarcados en el alcance de la presente divulgación. Normalmente, se sustituye un aminoácido por un aminoácido relacionado que tiene

características similares de carga, hidrofobia o estereoquímica. Dichas sustituciones estarían dentro de las competencias habituales de un experto. A diferencia de las CDR, se pueden realizar cambios más sustanciales en las FR sin afectar de manera adversa a las propiedades de unión de un anticuerpo. Los cambios en las FR incluyen, pero sin limitación, humanizar un
5 resto de origen no humano o diseñar por ingeniería genética ciertos restos del marco que son importantes para el contacto con el antígeno o para estabilizar el sitio de unión, por ejemplo, cambiando la clase o subclase de la región constante, cambiando restos de aminoácido específicos que pueden alterar la función efectora, tal como unión a receptor de Fc, por ejemplo, como se describe en las Patentes de los Estados Unidos n.º 5.624.821 y 5.648.260 y Lund et al.
10 (1991) J. Immun. 147: 2657-2662 y Morgan et al. (1995) Immunology 86: 319-324 o cambiar la especie de la que procede la región constante.

Un experto en la materia apreciará que las modificaciones descritas anteriormente no son completamente exhaustivas y que resultarán obvias otras modificaciones para un experto en la materia en vista de las enseñanzas de la presente divulgación.

15

CIERTOS COMPUESTOS

En ciertas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento pueden ser compuestos antisentido. En ciertas realizaciones, el compuesto antisentido comprende o consiste en un compuesto oligomérico. En ciertas realizaciones, el compuesto oligomérico comprende un oligonucleótido modificado. En ciertas realizaciones, el oligonucleótido
20 modificado tiene una secuencia de bases nitrogenadas complementaria a la de un ácido nucleico diana.

En ciertas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento comprende o consiste en un oligonucleótido modificado. En ciertas realizaciones, el oligonucleótido modificado tiene una secuencia de bases nitrogenadas complementaria a la de un ácido
25 nucleico diana.

En ciertas realizaciones, un compuesto o compuesto antisentido es monocatenario. Dicho compuesto monocatenario o compuesto antisentido comprende o consiste en un compuesto oligomérico. En ciertas realizaciones, dicho compuesto oligomérico comprende o consiste en un oligonucleótido y opcionalmente un grupo conjugado. En ciertas realizaciones, el
30 oligonucleótido es un oligonucleótido antisentido. En ciertas realizaciones, el oligonucleótido está modificado. En ciertas realizaciones, el oligonucleótido de un compuesto oligomérico o compuesto antisentido monocatenario comprende una secuencia de bases nitrogenadas autocomplementaria.

En ciertas realizaciones, los compuestos son bicatenarios. Dichos compuestos
35 bicatenarios comprenden un primer oligonucleótido modificado que tiene una región complementaria a un ácido nucleico diana y un segundo oligonucleótido modificado que tiene

una región complementaria al primer oligonucleótido modificado. En ciertas realizaciones, el oligonucleótido modificado es un oligonucleótido de ARN. En dichas realizaciones, la base nitrogenada de timina en el oligonucleótido modificado se reemplaza por una base nitrogenada de uracilo. En ciertas realizaciones, el compuesto comprende un grupo conjugado. En ciertas realizaciones, uno de los oligonucleótidos modificados está conjugado. En ciertas realizaciones, los dos oligonucleótidos modificados están conjugados. En ciertas realizaciones, el primer oligonucleótido modificado está conjugado. En ciertas realizaciones, el segundo oligonucleótido modificado está conjugado. En ciertas realizaciones, el primer oligonucleótido modificado tiene 12-30 nucleósidos unidos de longitud y el segundo oligonucleótido modificado tiene 12-30 nucleósidos unidos de longitud. En ciertas realizaciones, uno de los oligonucleótidos modificados tiene una secuencia de bases nitrogenadas que comprende al menos 8 bases nitrogenadas contiguas de cualquiera de las SEQ ID NO: 9-3246.

En ciertas realizaciones, los compuestos antisentido son bicatenarios. Dichos compuestos antisentido bicatenarios comprenden un primer compuesto oligomérico que tiene una región complementaria a un ácido nucleico diana y un segundo compuesto oligomérico que tiene una región complementaria al primer compuesto oligomérico. El primer compuesto oligomérico de dichos compuestos antisentido bicatenarios comprende o consiste en un oligonucleótido modificado y opcionalmente un grupo conjugado. El oligonucleótido del segundo compuesto oligomérico de dicho compuesto antisentido bicatenario puede estar modificado o no modificado. Uno o los dos compuestos oligoméricos de un compuesto antisentido bicatenario puede comprender un grupo conjugado. Los compuestos oligoméricos de los compuestos antisentido bicatenarios pueden incluir nucleósidos salientes no complementarios.

Los ejemplos de compuestos monocatenarios y bicatenarios incluyen, sin limitación, oligonucleótidos, ARNip, oligonucleótidos que tienen microARN como diana y compuestos de iARN monocatenarios tales como ARN horquillado corto (ARNhc), ARNip monocatenarios (ARNmc) y miméticos de microARN.

En ciertas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento tiene una secuencia de bases nitrogenadas que, cuando se escribe en dirección de 5' a 3', comprende el complemento inverso del segmento diana de un ácido nucleico diana al que se dirige.

En ciertas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento comprende un oligonucleótido de 10 a 30 subunidades unidas de longitud. En ciertas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento comprende un oligonucleótido de 12 a 30 subunidades unidas de longitud. En ciertas realizaciones, un-compuesto descrito en el presente documento comprende un oligonucleótido de 12 a 22 subunidades unidas de longitud. En ciertas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento comprende un oligonucleótido de 14 a 30 subunidades unidas de longitud. En ciertas realizaciones, un

compuesto descrito en el presente documento comprende un oligonucleótido de 14 a 20 subunidades unidas de longitud. En ciertas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento comprende un oligonucleótido de 15 a 30 subunidades unidas de longitud. En ciertas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento comprende un oligonucleótido de 15 a 20 subunidades unidas de longitud. En ciertas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento comprende un oligonucleótido de 16 a 30 subunidades unidas de longitud. En ciertas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento comprende un oligonucleótido de 16 a 20 subunidades unidas de longitud. En ciertas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento comprende un oligonucleótido de 17 a 30 subunidades unidas de longitud. En ciertas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento comprende un oligonucleótido de 17 a 20 subunidades unidas de longitud. En ciertas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento comprende un oligonucleótido de 18 a 30 subunidades unidas de longitud. En ciertas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento comprende un oligonucleótido de 18 a 21 subunidades unidas de longitud. En ciertas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento comprende un oligonucleótido de 18 a 20 subunidades unidas de longitud. En ciertas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento comprende un oligonucleótido de 20 a 30 subunidades unidas de longitud. En otras palabras, dichos oligonucleótidos tienen de 12 a 30 subunidades unidas, de 14 a 30 subunidades unidas, de 14 a 20 subunidades, de 15 a 30 subunidades, de 15 a 20 subunidades, de 16 a 30 subunidades, de 16 a 20 subunidades, de 17 a 30 subunidades, de 17 a 20 subunidades, de 18 a 30 subunidades, de 18 a 20 subunidades, de 18 a 21 subunidades, de 20 a 30 subunidades o de 12 a 22 subunidades unidas de longitud, respectivamente. En ciertas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento comprende un oligonucleótido de 14 subunidades unidas de longitud. En ciertas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento comprende un oligonucleótido de 16 subunidades unidas de longitud. En ciertas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento comprende un oligonucleótido de 17 subunidades unidas de longitud. En ciertas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento comprende un oligonucleótido de 18 subunidades unidas de longitud. En ciertas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento comprende un oligonucleótido de 19 subunidades unidas de longitud. En ciertas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento comprende un oligonucleótido de 20 subunidades unidas de longitud. En otras realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento comprende un oligonucleótido de 8 a 80, de 12 a 50, de 13 a 30, de 13 a 50, de 14 a 30, de 14 a 50, de 15 a 30, de 15 a 50, de 16 a 30, de 16 a 50, de 17 a 30, de 17 a 50, de 18 a 22, de 18 a 24, de 18 a 30, de 18 a 50, de 19 a 22, de 19 a 30, de 19 a 50 o de 20 a 30 subunidades

unidas. En ciertas realizaciones de este tipo, el compuesto descrito en el presente documento comprende un oligonucleótido de 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, o 80 subunidades unidas de longitud o un intervalo definido por cualesquiera dos de los valores anteriores. En algunas realizaciones, las subunidades unidas son nucleótidos, nucleósidos o bases nitrogenadas.

En ciertas realizaciones, el compuesto puede comprender además características o elementos adicionales, tales como un grupo conjugado, que se unen al oligonucleótido. En ciertas realizaciones, dichos compuestos son compuestos antisentido. En ciertas realizaciones, dichos compuestos son compuestos oligoméricos. En realizaciones en las que un grupo conjugado comprende un nucleósido (es decir, un nucleósido que une el grupo conjugado al oligonucleótido), el nucleósido del grupo conjugado no se cuenta en la longitud del oligonucleótido.

En ciertas realizaciones, los compuestos pueden estar acortados o truncados. Por ejemplo, se puede eliminar una única subunidad del extremo 5' (truncamiento 5') o, como alternativa, del extremo 3' (truncamiento 3'). Un compuesto acortado o truncado dirigido a un ácido nucleico de FOXP3 puede tener dos subunidades eliminadas del extremo 5' o como alternativa, pueden tener dos subunidades eliminadas del extremo 3' del compuesto. Como alternativa, los nucleósidos eliminados pueden estar dispersados a lo largo del compuesto.

Cuando hay una única subunidad adicional presente en un compuesto alargado, la subunidad adicional puede estar situada en el extremo 5' o 3' del compuesto. Cuando están presentes dos o más subunidades, las dos subunidades añadidas pueden estar adyacentes entre sí, por ejemplo, en un compuesto que tiene dos subunidades añadidas al extremo 5' (adición 5') o como alternativa, al extremo 3' (adición 3') del compuesto. Como alternativa, las subunidades añadidas pueden dispersarse por todo el compuesto.

Es posible aumentar o reducir la longitud de un compuesto, tal como un oligonucleótido y/o introducir bases desapareadas sin eliminar la actividad (Woolf et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1992, 89:7305-7309; Gautschi et al. *J. Natl. Cancer Inst.* marzo de 2001, 93:463-471; Maher y Dolnick *Nuc. Acid. Res.* 1998, 16:3341-3358). Sin embargo, cambios aparentemente pequeños en la secuencia, química y motivos pueden producir grandes diferencias en una o más de las diversas propiedades necesitadas para desarrollo clínico (Seth et al. *J. Med. Chem.* 2009, 52, 10; Egli et al. *J. Am. Chem. Soc.* 2011, 133, 16642).

En ciertas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento son compuestos de ARN interferente (ARNi) que incluyen compuestos de ARN bicatenario (también denominados ARN interferente pequeño o ARNip) y compuestos de ARNi monocatenarios (o

ARNmc). Dichos compuestos actúan al menos en parte a través de la vía RISC para degradar y/o atrapar un ácido nucleico diana (por lo tanto, incluyen compuestos de microARN/miméticos de microARN). Se pretende que el término "ARNip", tal como se utiliza en el presente documento, sea equivalente a otros términos utilizados para describir moléculas de ácido nucleico que son capaces de mediar la iARN específica para una secuencia, por ejemplo, ARN interferente pequeño (ARNip), ARN bicatenario (ARNbc), microARN (miARN), ARN horquillado corto (ARNhc), un oligonucleótido interferente pequeño, ácido nucleico interferente pequeño, oligonucleótido modificado interferente pequeño, ARNip modificado químicamente, ARN silenciador de un gen tras la transcripción (ARNsgtt) y otros. Además, se pretende que el término "iARN", tal como se utiliza en el presente documento, sea equivalente a otros términos utilizados para describir la interferencia por ARN específica para una secuencia, tal como el silenciamiento de un gen tras la transcripción, la inhibición de la traducción o epigenética.

En ciertas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento puede comprender cualquiera de las secuencias de oligonucleótidos dirigidas a FOXP3 descritas en el presente documento. En ciertas realizaciones, el compuesto puede ser bicatenario. En ciertas realizaciones, el compuesto comprende una primera hebra que comprende al menos una porción de 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, o 20 bases nitrogenadas contiguas de una cualquiera de las SEQ ID NO: 9-3246 y una segunda hebra. En ciertas realizaciones, el compuesto comprende una primera hebra que comprende la secuencia de bases nitrogenadas de una cualquiera de las SEQ ID NO: 9-3246 y una segunda hebra. En ciertas realizaciones, el compuesto comprende ribonucleótidos en los que la primera hebra tiene uracilo (U) en lugar de timina (T) en una cualquiera de las SEQ ID NO: 9-3246. En ciertas realizaciones, el compuesto comprende (i) una primera hebra que comprende una secuencia de bases nitrogenadas complementaria al sitio en FOXP3 al que se dirige cualquiera de las SEQ ID NO: 9-3246 y (ii) una segunda hebra. En ciertas realizaciones, el compuesto comprende uno o más nucleótidos modificados en los que la posición 2' en el azúcar contiene un halógeno (tal como un grupo flúor; 2'-F) o contiene un grupo alcoxi (tal como un grupo metoxi; 2'-OMe). En ciertas realizaciones, el compuesto comprende al menos una modificación de azúcar de 2'-F y al menos una modificación de azúcar de 2'-OMe. En ciertas realizaciones, dicha al menos una modificación en el azúcar de tipo 2'-F y al menos una modificación en el azúcar de tipo 2'-OMe se disponen siguiendo un patrón alterno durante al menos 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, o 20 bases nitrogenadas contiguas a lo largo de una hebra del compuesto de ARNbc. En ciertas realizaciones, el compuesto comprende una o más uniones entre nucleótidos adyacentes que no son una unión de tipo fosfodiéster de origen natural. Los ejemplos de tales uniones incluyen uniones de tipo fosforamida, fosforotioato y fosforoditioato. Los compuestos también pueden ser moléculas de ácido nucleico modificadas químicamente, según se describe

en la Patente de EE. UU. 6,673,661. En otras realizaciones, el compuesto contiene una o dos hebras bloqueadas, según se describe, por ejemplo, en el documento WO 00/63364, presentado el 19 de abril de 2000.

5 En ciertas realizaciones, la primera hebra del compuesto es una hebra guía de ARNip y la segunda hebra del compuesto es una hebra pasajera de ARNip. En ciertas realizaciones, la segunda hebra del compuesto es complementaria respecto a la primera hebra. En ciertas realizaciones, cada hebra del compuesto tiene 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 o 23 nucleósidos unidos de longitud. En ciertas realizaciones, la primera o la segunda hebra del compuesto puede comprender un grupo conjugado.

10 En ciertas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento puede comprender cualquiera de las secuencias de oligonucleótidos dirigidas a FOXP3 descritas en el presente documento. En ciertas realizaciones, el compuesto es monocatenario. En ciertas realizaciones, dicho compuesto es un compuesto de iARN monocatenario (iARNmc). En ciertas realizaciones, el compuesto comprende al menos una porción de 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16,
15 17, 18, 19, o 20 bases nitrogenadas contiguas de una cualquiera de las SEQ ID NO: 9-3246. En ciertas realizaciones, el compuesto comprende la secuencia de bases nitrogenadas de cualquiera de las SEQ ID NO: 9-3246. En ciertas realizaciones, el compuesto comprende ribonucleótidos en los que hay uracilo (U) en lugar de timina (T) en cualquiera de las SEQ ID NO: 9-3246. En ciertas realizaciones, el compuesto comprende una secuencia de bases
20 nitrogenadas complementaria respecto al sitio de FOXP3 que actúa como diana para cualquiera de las SEQ ID NO: 9-3246. En ciertas realizaciones, el compuesto comprende uno o más nucleótidos modificados en los que la posición 2' en el azúcar contiene un halógeno (tal como un grupo flúor; 2'-F) o contiene un grupo alcoxi (tal como un grupo metoxi; 2'-OMe). En ciertas realizaciones, el compuesto comprende al menos una modificación de azúcar de 2'-F y al menos
25 una modificación de azúcar de 2'-OMe. En ciertas realizaciones, dicha al menos una modificación en el azúcar de tipo 2'-F y al menos una modificación en el azúcar de tipo 2'-OMe se disponen siguiendo un patrón alterno durante al menos 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, o 20 bases nitrogenadas contiguas a lo largo de una hebra del compuesto. En ciertas realizaciones, el compuesto comprende una o más uniones entre nucleótidos
30 adyacentes que no son una unión de tipo fosfodiéster de origen natural. Los ejemplos de tales uniones incluyen uniones de tipo fosforamida, fosforotioato y fosforoditioato. Los compuestos también pueden ser moléculas de ácido nucleico modificadas químicamente, según se describe en la Patente de EE. UU. 6,673,661. En otras realizaciones, el compuesto contiene una hebra bloqueada, tal como se divulga, por ejemplo, en el documento WO 00/63364, presentado el 19
35 de abril de 2000. En ciertas realizaciones, el compuesto está constituido por 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 o 23 nucleósidos unidos. En ciertas realizaciones, el compuesto puede comprender un

grupo conjugado.

En ciertas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento comprenden oligonucleótidos modificados. Ciertos oligonucleótidos modificados tienen uno o más centros asimétricos y, por lo tanto, dan lugar a enantiómeros, diastereómeros y otras configuraciones estereoisoméricas que se pueden definir, en términos de estereoquímica absoluta, como (*R*) o (*S*), como α o β por ejemplo para anómeros de azúcares, o como (*D*) o (*L*) por ejemplo para aminoácidos, etc. En los oligonucleótidos modificados proporcionados en la presente se incluyen todos estos isómeros posibles, incluidas sus formas racémicas y ópticamente puras, a menos que se especifique de otro modo. Del mismo modo, también se incluyen todos los isómeros *cis* y *trans* y las formas tautoméricas.

Los compuestos descritos en la presente incluyen variaciones en las que uno o más átomos se reemplazan por un isótopo no radiactivo o un isótopo radiactivo del elemento indicado. Por ejemplo, los compuestos de la presente que comprenden átomos de hidrógeno abarcan todas las posibles sustituciones con deuterio para cada uno de los átomos de hidrógeno ^1H . Las sustituciones isotópicas abarcadas por los compuestos de la presente incluyen, pero sin limitación: ^2H o ^3H en lugar de ^1H , ^{13}C o ^{14}C en lugar de ^{12}C , ^{15}N en lugar de ^{14}N , ^{17}O o ^{18}O en lugar de ^{16}O y ^{33}S , ^{34}S , ^{35}S o ^{36}S en lugar de ^{32}S . En ciertas realizaciones, las sustituciones isotópicas no radiactivas pueden conferir nuevas propiedades que son beneficiosas para su uso como herramienta terapéutica o de investigación. En ciertas realizaciones, las sustituciones por isótopos radiactivos pueden hacer que el compuesto sea adecuado para fines de investigación o de diagnóstico, tales como un ensayo para la obtención de imágenes.

CIERTOS MECANISMOS

En ciertas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento comprenden o consisten en oligonucleótidos modificados. En ciertas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento son compuestos antisentido. En ciertas realizaciones, los compuestos comprenden compuestos oligoméricos. En ciertas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento son capaces de hibridar con un ácido nucleico diana, dando como resultado al menos una actividad antisentido. En ciertas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento afectan de manera selectiva a uno o más ácidos nucleicos diana. Dichos compuestos comprenden una secuencia de bases nitrogenadas que hibrida con uno o más ácidos nucleico diana, dando como resultado una o más actividades antisentido deseadas y no hibrida con uno o más ácidos nucleico no diana o no hibrida con uno o más ácidos nucleico no diana de tal forma que dé como resultado una actividad antisentido no deseada significativa.

En ciertas actividades antisentido, la hibridación de un compuesto descrito en el

presente documento a un ácido nucleico diana da como resultado la captación de una proteína que escinde el ácido nucleico diana. Por ejemplo, ciertos compuestos descritos en el presente documento dan como resultado la escisión mediada por RNasa H del ácido nucleico diana. La RNasa H es una endonucleasa celular que escinde la hebra de ARN de un dúplex de ARN:ADN.

5 El ADN en un dúplex de ARN:ADN de este tipo no tiene que ser necesariamente un ADN no modificado. En ciertas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento son lo suficientemente "similares al ADN" como para desencadenar actividad de RNasa H. Además, en ciertas realizaciones, se toleran uno o más nucleósidos que no sean similares al ADN en el hueco de un oligómero con huecos.

10 En ciertas actividades antisentido, los compuestos descritos en el presente documento o una parte del compuesto se carga en un complejo de silenciamiento inducido por ARN (RISC), dando como resultado en última instancia la escisión del ácido nucleico diana. Por ejemplo, ciertos compuestos descritos en el presente documento dan como resultado la escisión del ácido nucleico diana mediante Argonaute. Los compuestos que se cargan en el RISC son
15 compuestos de iARN. Los compuestos de iARN pueden ser bicatenarios (ARNip) o monocatenarios (ARNmc).

En ciertas realizaciones, la hibridación de los compuestos descritos en el presente documento a un ácido nucleico diana no da como resultado la captación de una proteína que escinde ese ácido nucleico diana. En ciertas realizaciones de este tipo, la hibridación del
20 compuesto con el ácido nucleico diana da como resultado la alteración del corte y empalme del ácido nucleico diana. En ciertas realizaciones, la hibridación del compuesto con un ácido nucleico diana da como resultado la inhibición de una interacción de unión entre el ácido nucleico diana y una proteína u otro ácido nucleico. En ciertas realizaciones de este tipo, la hibridación del compuesto con un ácido nucleico diana da como resultado la alteración de la
25 traducción del ácido nucleico diana.

Las actividades antisentido se pueden observar directa o indirectamente. En ciertas realizaciones, la observación o detección de una actividad antisentido implica la observación o detección de un cambio en una cantidad de un ácido nucleico diana o una proteína codificada por tal ácido nucleico diana, un cambio en la relación de variantes de corte y empalme de un
30 ácido nucleico o proteína, y/o un cambio fenotípico en una célula o animal.

ÁCIDOS NUCLEICOS DIANA, REGIONES DIANA Y SECUENCIAS DE NUCLEÓTIDOS

En ciertas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento comprenden o consisten en un oligonucleótido que comprende una región que es complementaria a un ácido nucleico diana. En ciertas realizaciones, el ácido nucleico diana es
35 una molécula de ARN endógeno. En ciertas realizaciones, el ácido nucleico diana codifica una proteína. En ciertas realizaciones de este tipo, el ácido nucleico diana se selecciona entre: un

ARNm y un pre-ARNm, incluidas las regiones intrónicas, exónicas y no traducidas. En ciertas realizaciones, el ARN diana es un ARNm. En ciertas realizaciones, el ácido nucleico diana es un pre-ARNm. En ciertas realizaciones de este tipo, la región diana se encuentra completamente dentro de un intrón. En ciertas realizaciones, la región diana abarca una intersección de intrón/exón. En ciertas realizaciones, la región diana se encuentra al menos en un 50% dentro de un intrón.

Las secuencias de nucleótidos que codifican FOXP3 incluyen, sin limitación, las siguientes: n.º de RefSEQ NM_014009.3 (SEQ ID NO: 1); NT_011568.12_TRUNC_11907130_11921808_COMP (SEQ ID NO: 2); NM_001114377.1 (SEQ ID NO: 3); NC_000023.11_TRUNC_49247001_49273000_COMP (SEQ ID NO: 4); o n.º de referencia de UCSC UC064ZFP.1 correspondiente a las coordenadas genómicas chrX:49,251,334-49,259,240 en el conjunto GRCh38/hg38 (SEQ ID NO: 5); cada uno de los cuales se incorpora por referencia en su totalidad.

HIBRIDACIÓN

En algunas realizaciones, la hibridación se produce entre un compuesto divulgado en el presente documento y un ácido nucleico de FOXP3. El mecanismo de hibridación más habitual implica puentes de hidrógeno (por ejemplo, puentes de hidrógeno de Watson-Crick, Hoogsteen o Hoogsteen inverso) entre bases nitrogenadas complementarias de las moléculas de ácido nucleico.

La hibridación puede tener lugar en varias condiciones. Las condiciones de hibridación dependen de la secuencia y vienen determinadas por la naturaleza y la composición de las moléculas de ácido nucleico que se han de hibridar.

Los métodos para determinar si una secuencia se puede hibridar de forma específica con un ácido nucleico diana son muy conocidos en la técnica. En ciertas realizaciones, los compuestos proporcionados en el presente documento pueden hibridarse específicamente con un ácido nucleico de FOXP3.

COMPLEMENTARIEDAD

Se dice que un oligonucleótido es complementario respecto a otro ácido nucleico cuando la secuencia de bases nitrogenadas de tal oligonucleótido o una o más regiones de esta se aparean con la secuencia de bases nitrogenadas de otro oligonucleótido o ácido nucleico o una o más regiones de esta cuando las dos secuencias de bases nitrogenadas se alinean en direcciones opuestas. Los apareamientos de bases nitrogenadas o las bases nitrogenadas complementarias, tal como se describen en el presente documento, se limitan a los siguientes pares: adenina (A) y timina (T), a adenina (A) y uracilo (U), citosina (C) y guanina (G), y 5-metilcitosina (mC) y guanina (G) a menos que se especifique de otro modo. No es necesario que los oligonucleótidos y/o ácidos nucleicos complementarios presenten complementariedad

de bases nitrogenadas en cada nucleósido y estos pueden incluir uno o más apareamientos erróneos de bases nitrogenadas. Un oligonucleótido es totalmente complementario o 100% complementario cuando tales oligonucleótidos contienen apareamientos de bases nitrogenadas en cada nucleósido sin ningún apareamiento erróneo de bases nitrogenadas.

5 En ciertas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento comprenden o consisten en oligonucleótidos modificados. En ciertas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento son compuestos antisentido. En ciertas realizaciones, los compuestos comprenden compuestos oligoméricos. Las bases nitrogenadas no complementarias entre un compuesto y un ácido nucleico de FOXP3 pueden tolerarse,
10 siempre que el compuesto siga siendo capaz de hibridarse específicamente a un ácido nucleico diana. Además, un compuesto puede hibridarse con uno o más segmentos de un ácido nucleico de FOXP3, de tal forma que los segmentos intermedios o adyacentes no están implicados en el evento de hibridación (por ejemplo, una estructura de bucle, desapareamiento o estructura de horquilla).

15 En ciertas realizaciones, los compuestos proporcionados en el presente documento o una porción de los mismos son al menos hasta un 70%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, o 100% complementarios a un ácido nucleico de FOXP3, una región diana, segmento diana o una porción especificada del mismo. En ciertas realizaciones, los compuestos proporcionados en el presente documento o una
20 porción específica de los mismos son de un 70% a un 75%, de un 75% a un 80%, de un 80% a un 85%, de un 85% a un 90%, de un 90% a un 95%, de un 95% a un 100%, o cualquier valor intermedio en estos intervalos, complementarios a un ácido nucleico de FOXP3, una región diana, segmento diana o porción específica del mismo. El porcentaje de complementariedad de un compuesto con un ácido nucleico diana puede determinarse usando métodos rutinarias.

25 Por ejemplo, un compuesto en el que 18 de 20 bases nitrogenadas del compuesto son complementarias a una región diana y que por lo tanto, podrían hibridar específicamente, podrían representar una complementariedad del 90 por ciento. En este ejemplo, las bases nitrogenadas no complementarias restantes se pueden agrupar o intercalar con bases nitrogenadas complementarias y no tienen por qué ser contiguas unas respecto a otras ni
30 respecto a bases nitrogenadas complementarias. Como tal, un compuesto que tiene 18 bases nitrogenadas de longitud que tiene cuatro bases nitrogenadas no complementarias que están flanqueadas por dos regiones de complementariedad completa con el ácido nucleico diana tendría una complementariedad general del 77.8% con el ácido nucleico diana. El porcentaje de complementariedad de un compuesto con una región de un ácido nucleico diana se puede
35 determinar de forma rutinaria utilizando programas BLAST (herramientas básicas de búsqueda de alineamiento local) y los programas PowerBLAST conocidos en la técnica (Altschul *et al.*, J.

Mol. Biol., 1990, 215, 403-410; Zhang y Madden, *Genome Res.*, 1997, 7, 649-656). El porcentaje de homología, así como la identidad o complementariedad de las secuencias se pueden determinar, por ejemplo, con el programa Gap (paquete de análisis de secuencias de Wisconsin, Versión 8 para Unix, Grupo computacional de genética, Parque de investigación de la universidad, Madison Wis.), utilizando los parámetros por defecto, que emplean el algoritmo de Smith y Waterman (*Adv. Appl. Math.*, 1981, 2, 482-489).

En ciertas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento, o porciones específicas de estos, son totalmente complementarios (es decir, una complementariedad del 100%) respecto a un ácido nucleico diana o una porción específica de este. Por ejemplo, un compuesto puede ser completamente complementario a un ácido nucleico de FOXP3 o una región diana o un segmento diana o una secuencia diana de este. Tal como se usa en el presente documento, "completamente complementario" significa que cada base nitrogenada de un compuesto es complementaria a la base nitrogenada correspondiente de un ácido nucleico diana. Por ejemplo, un compuesto de 20 bases nitrogenadas será totalmente complementario respecto a una secuencia diana con una longitud de 400 bases nitrogenadas siempre que haya una porción correspondiente de 20 bases nitrogenadas del ácido nucleico diana que sea totalmente complementaria respecto al compuesto. La expresión "totalmente complementario" también se puede utilizar haciendo referencia a una porción específica del primer y/o el segundo ácido nucleico. Por ejemplo, una porción de 20 bases nitrogenadas de un compuesto de 30 bases nitrogenadas puede ser "totalmente complementaria" respecto a una secuencia diana con una longitud de 400 bases nitrogenadas. La porción de 20 bases nitrogenadas del compuesto de 30 bases nitrogenadas será totalmente complementaria respecto a la secuencia diana si la secuencia diana tiene una porción correspondiente de 20 bases nitrogenadas en la que cada base nitrogenada sea complementaria respecto a la porción de 20 bases nitrogenadas del compuesto. Asimismo, el compuesto entero de 30 bases nitrogenadas puede ser totalmente complementario o no respecto a la secuencia diana, dependiendo de si las 10 bases nitrogenadas restantes del compuesto también son complementarias respecto a la secuencia diana.

En ciertas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento comprenden una o más bases nitrogenadas desapareadas en relación con el ácido nucleico diana. En ciertas realizaciones de este tipo, la actividad antisentido frente a la diana se reduce debido a tal apareamiento erróneo, pero la actividad frente a un componente que no sea diana se reduce en una cantidad mayor. De este modo, en ciertas realizaciones de este tipo, se mejora la selectividad del compuesto. En ciertas realizaciones, el apareamiento erróneo se sitúa específicamente dentro de un oligonucleótido que tiene un motivo de oligómero con huecos. En ciertas realizaciones de este tipo, el apareamiento erróneo se encuentra en la posición 1, 2, 3, 4,

5, 6, 7 u 8 partiendo del extremo 5' de la región de hueco. En ciertas realizaciones de este tipo, el apareamiento erróneo se encuentra en la posición 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1 partiendo del extremo 3' de la región de hueco. En ciertas realizaciones de este tipo, el apareamiento erróneo se encuentra en la posición 1, 2, 3 o 4 partiendo del extremo 5' de la región de hueco. En ciertas realizaciones de este tipo, el apareamiento erróneo se encuentra en la posición 4, 3, 2 o 1 partiendo del extremo 3' de la región de hueco. En ciertas realizaciones, el apareamiento erróneo se sitúa específicamente dentro de un oligonucleótido que no tiene un motivo de oligómero con huecos. En ciertas realizaciones de este tipo, el desemparejamiento se encuentra en la posición 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, o 12 desde el extremo 5' del oligonucleótido. En ciertas realizaciones de este tipo, el desemparejamiento se encuentra en la posición 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, o 12 desde el extremo 3' del oligonucleótido.

La ubicación de una base nitrogenada no complementaria puede estar en el extremo 5' o el extremo 3' del compuesto. Como alternativa, la base nitrogenada o las bases nitrogenadas no complementarias pueden estar en una posición interna del compuesto. Cuando hay dos o más bases nitrogenadas no complementarias presentes, estas pueden ser contiguas (es decir, estar unidas) o no contiguas. En una realización, una base nitrogenada no complementaria está situada en el segmento lateral de un oligonucleótido de tipo oligómero con huecos.

En ciertas realizaciones, los compuestos descritos en la presente que tienen o que tienen hasta 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, o 20 bases nitrogenadas de longitud comprenden no más de 4, no más de 3, no más de 2 o no más de 1 base nitrogenada no complementaria en relación con un ácido nucleico diana, tal como un ácido nucleico de FOXP3 o una porción especificada de este.

En ciertas realizaciones, los compuestos descritos en la presente que tienen, o que tienen hasta 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, o 30 bases nitrogenadas de longitud comprenden no más de 6, no más de 5, no más de 4, no más de 3, no más de 2 o no más de 1 base nitrogenada no complementaria en relación con un ácido nucleico diana, tal como un ácido nucleico de FOXP3 o una porción especificada de este.

En ciertas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento también incluyen aquellos que son complementarios de una porción de un ácido nucleico diana. El término "porción", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un número definido de bases nitrogenadas contiguas (es decir, unidas) dentro de una región o segmento de un ácido nucleico diana. Una "porción" también puede referirse a un número definido de bases nitrogenadas contiguas de un compuesto. En ciertas realizaciones, los compuestos son complementarios respecto a al menos una porción de 8 bases nitrogenadas de un segmento diana. En ciertas realizaciones, los compuestos son complementarios respecto a al menos una porción de 9 bases nitrogenadas de un segmento diana. En ciertas realizaciones, los

compuestos son complementarios respecto a al menos una porción de 10 bases nitrogenadas de un segmento diana. En ciertas realizaciones, los compuestos son complementarios respecto a al menos una porción de 11 bases nitrogenadas de un segmento diana. En ciertas realizaciones, los compuestos son complementarios respecto a al menos una porción de 12 bases nitrogenadas de un segmento diana. En ciertas realizaciones, los compuestos son complementarios respecto a al menos una porción de 13 bases nitrogenadas de un segmento diana. En ciertas realizaciones, los compuestos son complementarios respecto a al menos una porción de 14 bases nitrogenadas de un segmento diana. En ciertas realizaciones, los compuestos son complementarios respecto a al menos una porción de 15 bases nitrogenadas de un segmento diana. En ciertas realizaciones, los compuestos son complementarios respecto a al menos una porción de 16 bases nitrogenadas de un segmento diana. También se contemplan compuestos que son complementarios respecto a al menos una porción de 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 o más bases nitrogenadas de un segmento diana o un intervalo definido por dos cualesquiera de estos valores.

IDENTIDAD

Los compuestos proporcionados en el presente documento también pueden tener un porcentaje de identidad definido respecto a una secuencia de nucleótidos, SEQ ID NO o un compuesto particular representado por un número ION específico o una porción de este. En ciertas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento son compuestos antisentido o compuestos oligoméricos. En ciertas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento son oligonucleótidos modificados. Tal como se usa en el presente documento, un compuesto es idéntico a la secuencia divulgada en el presente documento en caso de que tenga la misma capacidad de emparejamiento de bases nitrogenadas. Por ejemplo, un ARN que contenga uracilo en lugar de timidina en una secuencia de ADN descrita se consideraría idéntico a la secuencia de ADN, ya que tanto el uracilo como la timidina se aparean con la adenina. También se contemplan versiones acortadas y alargadas de los compuestos que se describen en el presente documento, así como también compuestos que contengan bases no idénticas con relación a los compuestos proporcionados en el presente documento. Las bases no idénticas pueden ser adyacentes unas respecto a otras o pueden estar dispersadas a lo largo del compuesto. El porcentaje de identidad de un compuesto se calcula de acuerdo con el número de bases que tienen un apareamiento de las bases idéntico con relación a la secuencia con la que se esté comparando.

En ciertas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento o porciones de los mismos son o son al menos un 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idénticos a uno o más compuestos o SEQ ID NO o una porción de estos, divulgados en el presente documento. En ciertas realizaciones, los

compuestos descritos en el presente documento son aproximadamente un 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, o 99% idénticos o cualquier porcentaje entre dichos valores, respecto de una secuencia de nucleótidos, SEQ ID NO o compuesto particular representado por un número ION específico o una porción del mismo en el que los compuestos comprenden un oligonucleótido que tiene una o más bases nitrogenadas no emparejadas. En ciertas realizaciones de este tipo, el desemparejamiento se encuentra en la posición 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, o 12 desde el extremo 5' del oligonucleótido. En ciertas realizaciones de este tipo, el desemparejamiento se encuentra en la posición 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, o 12 desde el extremo 3' del oligonucleótido.

En ciertas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento comprenden o consisten en compuestos antisentido. En ciertas realizaciones, una porción del compuesto antisentido se compara con una porción de la misma longitud del ácido nucleico diana. En ciertas realizaciones, se compara una porción de 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, o 25 bases nitrogenadas con una porción de igual longitud del ácido nucleico diana.

En ciertas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento comprenden o consisten en oligonucleótidos. En ciertas realizaciones, una porción del oligonucleótido se compara con una porción de la misma longitud del ácido nucleico diana. En ciertas realizaciones, se compara una porción de 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, o 25 bases nitrogenadas con una porción de igual longitud del ácido nucleico diana.

CIERTOS COMPUESTOS MODIFICADOS

En ciertas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento comprenden o consisten en oligonucleótidos que consisten en oligonucleósidos enlazados. Los oligonucleótidos pueden ser oligonucleótidos no modificados (ARN o ADN) o pueden ser oligonucleótidos modificados. Los oligonucleótidos modificados comprenden al menos una modificación en relación con ARN o ADN no modificado (es decir, comprende al menos un nucleósido modificado (que comprende un resto de azúcar modificado y/o una base nitrogenada modificada) y/o al menos una unión entre nucleósidos modificada).

A. NUCLEÓSIDOS MODIFICADOS

Los nucleósidos modificados comprenden un resto de azúcar modificado o una base nitrogenada modificada o tanto un resto de azúcar modificado y una base nitrogenada modificada.

1. RESTOS DE AZÚCAR MODIFICADOS

En ciertas realizaciones, los restos de azúcar son restos de azúcar modificados no bicíclicos. En ciertas realizaciones, los restos de azúcar modificados son restos de azúcar

bicíclicos o tricíclicos. En ciertas realizaciones, los restos de azúcar modificados son sustitutos de azúcar. Dichos sustitutos del azúcar pueden comprender una o más sustituciones correspondientes a las de otros tipos de restos de azúcar modificados.

En ciertas realizaciones, los restos de azúcar modificados son restos de azúcar no
 5 bicíclicos que comprenden un anillo de furanosilo con uno o más sustituyentes acíclicos, incluyendo, pero sin limitación, sustituyentes en las posiciones 2', 4' y/o 5'. En ciertas realizaciones, uno o más sustituyentes acíclicos de los restos de azúcar modificados no bicíclicos están ramificados. Los ejemplos de grupos sustituyentes en la posición 2' adecuados para restos de azúcar no bicíclicos modificados incluyen, sin limitación: 2'-F, 2'-OCH₃ ("OMe" u
 10 "O-metilo") y 2'-O(CH₂)₂OCH₃ ("MOE"). En ciertas realizaciones, los grupos sustituyentes en la posición 2' se seleccionan entre: halo, alilo, amino, azido, SH, CN, OCN, CF₃, OCF₃, O-alcoxi C₁-C₁₀, O-alcoxi sustituido C₁-C₁₀, O-alquilo C₁-C₁₀, O-alquilo sustituido C₁-C₁₀, S-alquilo, N(R_m)-alquilo, O-alquenilo, S-alquenilo, N(R_m)-alquenilo, O-alquinilo, S-alquinilo, N(R_m)-alquinilo, O-alquilenil-O-alquilo, alquinilo, alcarilo, aralquilo, O-alcarilo, O-aralquilo,
 15 O(CH₂)₂SCH₃, O(CH₂)₂ON(R_m)(R_n) o OCH₂C(=O)-N(R_m)(R_n), donde cada R_m y R_n es, independientemente, H, un grupo protector de amino, o alquilo C₁-C₁₀ sustituido o no sustituido y los grupos sustituyentes en la posición 2' descritos en Cook et al., documento U.S. 6,531,584; Cook et al., documento U.S. 5,859,221; y Cook et al., documento U.S. 6,005,087. Ciertas realizaciones de estos grupos sustituyentes en la posición 2' pueden estar sustituidas
 20 adicionalmente con uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente entre: hidroxilo, amino, alcoxi, carboxi, bencilo, fenilo, nitro (NO₂), tiol, tioalcoxi, tioalquilo, halógeno, alquilo, arilo, alquenilo y alquinilo. Los ejemplos de grupos sustituyentes en la posición 4' para restos de azúcar linealmente no bicíclicos modificados incluyen, pero sin limitación, alcoxi (por ejemplo, metoxi), alquilo y aquellos descritos en Manoharan et al., documento WO
 25 2015/106128. Los ejemplos de grupos sustituyentes en la posición 5' adecuados para restos de azúcar no bicíclicos modificados incluyen, sin limitación: 5'-metilo (*R* o *S*), 5'-vinilo y 5'-metoxi. En ciertas realizaciones, los azúcares modificados no bicíclicos comprenden más de un sustituyente de azúcar no puenteante, por ejemplo, restos de azúcar de 2'-F-5'-metilo y los restos de azúcar modificados y los nucleósidos modificados descritos en Migawa et al.,
 30 documento US2010/190837 y Rajeev et al., US2013/0203836.

En ciertas realizaciones, un nucleósido 2'-sustituido o un nucleósido no bicíclico modificado en la posición 2' comprende un resto de azúcar que comprende un grupo sustituyente lineal en la posición 2' seleccionado entre: F, NH₂, N₃, OCF₃, OCH₃, O(CH₂)₃NH₂, CH₂CH=CH₂, OCH₂CH=CH₂, OCH₂CH₂OCH₃, O(CH₂)₂SCH₃, O(CH₂)₂ON(R_m)(R_n),
 35 O(CH₂)₂O(CH₂)₂N(CH₃)₂, y acetamida N-sustituida (OCH₂C(=O)-N(R_m)(R_n)), donde cada R_m y R_n es, independientemente, H, un grupo protector de amino o alquilo C₁-C₁₀ sustituido o no

sustituido.

En ciertas realizaciones, un nucleósido 2'-sustituido o un nucleósido no bicíclico modificado en la posición 2' comprende un resto de azúcar que comprende un grupo sustituyente lineal en la posición 2' seleccionado entre: F, OCF₃, OCH₃, OCH₂CH₂OCH₃,
 5 O(CH₂)₂SCH₃, O(CH₂)₂ON(CH₃)₂, O(CH₂)₂O(CH₂)₂N(CH₃)₂ y OCH₂C(=O)-N(H)CH₃ ("NMA").

En ciertas realizaciones, un nucleósido 2'-sustituido o un nucleósido no bicíclico modificado en la posición 2' comprende un resto de azúcar que comprende un grupo sustituyente lineal en la posición 2' seleccionado entre: F, OCH₃ y OCH₂CH₂OCH₃.

Los nucleósidos que comprenden restos de azúcar modificados, tales como restos de
 10 azúcar no bicíclicos modificados, se denominan según la posición o posiciones de la sustitución o sustituciones en el resto de azúcar del nucleósido. Por ejemplo, los nucleósidos que comprenden restos de azúcar 2'-sustituidos o 2-modificados se denominan nucleósidos 2'-sustituidos o 2-modificados.

Ciertos restos de azúcar modificados comprenden un sustituyente del azúcar que forma
 15 un puente, el cual forma un segundo anillo que da como resultado un resto de azúcar bicíclico. En ciertas realizaciones de este tipo, el resto de azúcar bicíclico comprende un puente entre los átomos del anillo de furanosa 4' y 2'. Los ejemplos de tales sustituyentes del azúcar que forman un puente entre las posiciones 4' y 2' incluyen, sin carácter limitante: 4'-CH₂-2', 4'-(CH₂)₂-2', 4'-(CH₂)₃-2', 4'-CH₂-O-2' ("LNA"), 4'-CH₂-S-2', 4'-(CH₂)₂-O-2' ("ENA"), 4'-CH(CH₃)-O-2' (citado
 20 como "etilo restringido" o "cEt" cuando se encuentra en la configuración S), 4'-CH₂-O-CH₂-2', 4'-CH₂-N(R)-2', 4'-CH(CH₂OCH₃)-O-2' ("MOE restringido" o "cMOE") y análogos de los mismos (véase, por ejemplo, Seth *et al.*, U.S. 7,399,845, Bhat *et al.*, documento U.S. 7,569,686, Swayze *et al.*, documento U.S. 7,741,457 y Swayze *et al.*, documento U.S. 8,022,193), 4'-C(CH₃)(CH₃)-O-2' y análogos de los mismos (véase, por ejemplo, Seth *et al.*, documento U.S.
 25 8,278,283), 4'-CH₂-N(OCH₃)-2' y análogos de los mismos (véase, por ejemplo, Prakash *et al.*, documento U.S. 8,278,425), 4'-CH₂-O-N(CH₃)-2' (véase, por ejemplo, Allerson *et al.*, documento U.S. 7,696,345 y Allerson *et al.*, documento U.S. 8,124,745), 4'-CH₂-C(H)(CH₃)-2' (véase, por ejemplo, Zhou, *et al.*, *J. Org. Chem.*, 2009, 74, 118-134), 4'-CH₂-C(=CH₂)-2' y análogos de los mismos (véase, por ejemplo, Seth *et al.*, documento U.S. 8,278,426), 4'-C(R_aR_b)-N(R)-O-2',
 30 4'-C(R_aR_b)-O-N(R)-2', 4'-CH₂-O-N(R)-2' y 4'-CH₂-N(R)-O-2', en donde cada R, R_a y R_b es, independientemente, H, un grupo protector o alquilo C₁-C₁₂ (véase, por ejemplo, Imanishi *et al.*, documento U.S. 7,427,672).

En ciertas realizaciones, dichos puentes entre las posiciones 4' y 2' comprenden independientemente de 1 a 4 grupos unidos seleccionados independientemente entre:
 35 -[C(R_a)(R_b)]_n-, -[C(R_a)(R_b)]_n-O-, -C(R_a)=C(R_b)-, -C(R_a)=N-, -C(=NR_a)-, -C(=O)-, -C(=S)-, -O-, -Si(R_a)₂-, -S(=O)_x- y -N(R_a)-;

en donde:

x es 0, 1 o 2;

n es 1, 2, 3 o 4;

5 cada R_a y R_b es, independientemente, H, un grupo protector, hidroxilo, alquilo C₁-C₁₂, alquilo C₁-C₁₂ sustituido, alqueno C₂-C₁₂, alqueno C₂-C₁₂ sustituido, alquino C₂-C₁₂, alquino C₂-C₁₂ sustituido, arilo C₅-C₂₀, arilo C₅-C₂₀ sustituido, radical heterociclo, radical heterociclo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, radical alicíclico C₅-C₇, radical alicíclico C₅-C₇ sustituido, halógeno, OJ₁, NJ₁J₂, SJ₁, N₃, COOJ₁, acilo (C(=O)-H), acilo sustituido, CN, sulfonilo (S(=O)₂-J₁) o sulfoxilo (S(=O)-J₁); y cada J₁ y J₂ es, independientemente, H, alquilo C₁-C₁₂, alquilo C₁-C₁₂ sustituido, alqueno C₂-C₁₂, alqueno C₂-C₁₂ sustituido, alquino C₂-C₁₂, alquino C₂-C₁₂ sustituido, arilo C₅-C₂₀, arilo C₅-C₂₀ sustituido, acilo (C(=O)-H), acilo sustituido, un radical heterociclo, un radical heterociclo sustituido, aminoalquilo C₁-C₁₂, aminoalquilo C₁-C₁₂ sustituido o un grupo protector.

En la técnica se conocen restos de azúcar bicíclicos adicionales, véase, por ejemplo:

15 Freier *et al.*, *Nucleic Acids Research*, 1997, 25(22), 4429-4443, Albaek *et al.*, *J. Org. Chem.*, 2006, 71, 7731-7740, Singh *et al.*, *Chem. Commun.*, 1998, 4, 455-456; Koshkin *et al.*, *Tetrahedron*, 1998, 54, 3607-3630; Wahlestedt *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 2000, 97, 5633-5638; Kumar *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1998, 8, 2219-2222; Singh *et al.*, *J. Org. Chem.*, 1998, 63, 10035-10039; Srivastava *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 2007, 129, 8362-8379;

20 Elayadi *et al.*, *Curr. Opinion Invens. Drugs*, 2001, 2, 558-561; Braasch *et al.*, *Chem. Biol.*, 2001, 8, 1-7; Orum *et al.*, *Curr. Opinion Mol. Ther.*, 2001, 3, 239-243; Wengel *et al.*, documento U.S. 7,053,207, Imanishi *et al.*, documento U.S. 6,268,490, Imanishi *et al.*, documento U.S. 6,770,748, Imanishi *et al.*, documento U.S. RE44,779; Wengel *et al.*, documento U.S. 6,794,499, Wengel *et al.*, documento U.S. 6,670,461; Wengel *et al.*, documento U.S. 7,034,133, Wengel *et al.*,

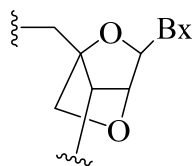
25 *et al.*, documento U.S. 8,080,644; Wengel *et al.*, documento U.S. 8,034,909; Wengel *et al.*, documento U.S. 8,153,365; Wengel *et al.*, documento U.S. 7,572,582; y Ramasamy *et al.*, documento U.S. 6,525,191, Torsten *et al.*, documento WO 2004/106356, Wengel *et al.*, documento WO 1999/014226; Seth *et al.*, documento WO 2007/134181; Seth *et al.*, documento U.S. 7,547,684; Seth *et al.*, documento U.S. 7,666,854; Seth *et al.*, documento U.S. 8,088,746;

30 Seth *et al.*, documento U.S. 7,750,131; Seth *et al.*, documento U.S. 8,030,467; Seth *et al.*, documento U.S. 8,268,980; Seth *et al.*, documento U.S. 8,546,556; Seth *et al.*, documento U.S. 8,530,640; Migawa *et al.*, documento U.S. 9,012,421; Seth *et al.*, documento U.S. 8,501,805; Allerson *et al.*, documento US2008/0039618; y Migawa *et al.*, documento US2015/0191727.

En ciertas realizaciones, los restos de azúcar bicíclicos y los nucleósidos que incorporan

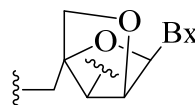
35 tales restos de azúcar bicíclicos se definen además según su configuración isomérica. Por ejemplo, un nucleósido de LNA (descrito en el presente documento) puede adoptar la

configuración α -L o la configuración β -D.



LNA (configuración β -D)

punte = 4'-CH₂-O-2'



α -L-LNA (configuración α -L)

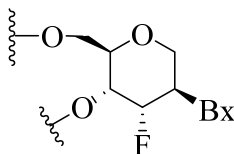
punte = 4'-CH₂-O-2'

Se han incorporado nucleósidos bicíclicos de tipo α -L-metilenoxi (4'-CH₂-O-2') o α -L-LNA en oligonucleótidos que presentaron actividad antisentido (Frieden *et al.*, *Nucleic Acids Research*, 2003, 21, 6365-6372). En la presente, las descripciones generales de nucleósidos bicíclicos incluyen ambas configuraciones isoméricas. Cuando se identifican las posiciones de nucleósidos específicos (por ejemplo, LNA o cEt) en realizaciones ilustrativas de la presente, estos adoptan la configuración β -D, a menos que se especifique de otro modo.

En ciertas realizaciones, los restos de azúcar modificados comprenden uno o más sustituyentes del azúcar que no forman ningún puente y uno o más sustituyentes del azúcar que forman un puente (por ejemplo, azúcares 5'-sustituidos y con puente entre las posiciones 4'-2').

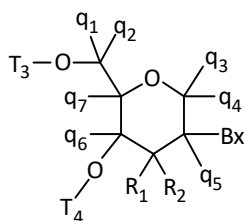
En ciertas realizaciones, los restos de azúcar modificados son sustitutos de azúcar. En ciertas realizaciones de este tipo, el átomo de oxígeno del resto de azúcar se reemplaza, por ejemplo, por un átomo de azufre, carbono o nitrógeno. En ciertas realizaciones de este tipo, tales restos de azúcar modificados comprenden además sustituyentes que forman un puente y/o que no forman ningún puente según se ha descrito en el presente documento. Por ejemplo, ciertos sustitutos del azúcar comprenden un átomo de azufre en la posición 4' y una sustitución en la posición 2' (véase, por ejemplo, Bhat *et al.*, documento U.S. 7,875,733 y Bhat *et al.*, documento U.S. 7,939,677) y/o la posición 5'.

En ciertas realizaciones, los sustitutos de azúcar comprenden anillos que contienen un número de átomos distinto de 5. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, un sustituto de azúcar comprende un tetrahidropirano ("THP") de seis miembros. Tales tetrahidropiranos pueden estar modificados o sustituidos adicionalmente. Los nucleósidos que comprenden tales tetrahidropiranos modificados incluyen, pero sin limitación, un ácido nucleico con hexitol ("HNA"), ácido nucleico con anitol ("ANA"), ácido nucleico con manitol ("MNA") (véase, por ejemplo, Leumann, C.J. *Bioorg. & Med. Chem.* 2002, 10, 841-854), fluoro HNA:



F-HNA

("F-HNA", véase, por ejemplo, Swayze et al., documento U.S. 8,088,904; Swayze et al., documento U.S. 8,440,803; y Swayze et al., documento U.S. 9,005,906, también puede hacerse referencia a F-HNA como F-THP o 3'-fluoro tetrahidropirano) y nucleósidos que comprenden compuestos de THP modificados que tienen la fórmula:



en donde, independientemente, para cada uno de dichos nucleósidos de THP modificados:

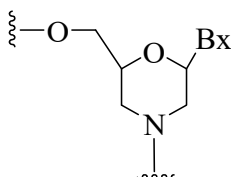
Bx es un resto de base nitrogenada;

T₃ y T₄ son cada uno, independientemente, un grupo conector entre nucleósidos que une el nucleósido de THP modificado al resto de un oligonucleótido o uno de T₃ y T₄ es un grupo conector entre nucleósidos que une el nucleósido de THP al resto de un oligonucleótido y el otro de T₃ y T₄ es H, un grupo protector de hidroxilo, un grupo conector conjugado o un grupo terminal 5' o 3'; q₁, q₂, q₃, q₄, q₅, q₆ y q₇ son cada uno, independientemente, H, alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ sustituido, alquenilo C₂-C₆, alquenilo C₂-C₆ sustituido, alquinilo C₂-C₆ o alquinilo C₂-C₆ sustituido; y cada uno de R₁ y R₂ se selecciona independientemente entre: hidrógeno, halógeno, alcoxi sustituido o no sustituido, NJ₁J₂, SJ₁, N₃, OC(=X)J₁, OC(=X)NJ₁J₂, NJ₃C(=X)NJ₁J₂, y CN, en donde X es O, S o NJ₁ y cada J₁, J₂, y J₃ es, independientemente, H o alquilo C₁-C₆.

En ciertas realizaciones, se proporcionan nucleósidos de THP modificados, en donde q₁, q₂, q₃, q₄, q₅, q₆ y q₇ son cada uno H. En ciertas realizaciones, al menos uno de los grupos q₁, q₂, q₃, q₄, q₅, q₆ y q₇ no es H. En ciertas realizaciones, al menos uno de los grupos q₁, q₂, q₃, q₄, q₅, q₆ y q₇ es metilo. En ciertas realizaciones, se proporcionan nucleósidos de THP modificados, donde uno de los grupos R₁ y R₂ es F. En ciertas realizaciones, R₁ es F y R₂ es H, en ciertas realizaciones, R₁ es metoxi y R₂ es H, y en ciertas realizaciones, R₁ es metoxietoxi y R₂ es H.

En ciertas realizaciones, los sustitutos de azúcar comprenden anillos que contienen más de 5 átomos y más de un heteroátomo. Por ejemplo, se han comunicado nucleósidos que

comprenden restos de azúcar de morfolino y su uso en oligonucleótidos (véase, por ejemplo, Braasch *et al.*, *Biochemistry*, 2002, 41, 4503-4510 y Summerton *et al.*, documento U.S. 5,698,685; Summerton *et al.*, documento U.S. 5,166,315; Summerton *et al.*, documento U.S. 5,185,444; y Summerton *et al.*, documento U.S. 5,034,506). El término "morfolino", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un sustituto de azúcar que presenta la siguiente estructura:



En ciertas realizaciones, los morfolinos se pueden modificar, por ejemplo, añadiendo o alterando varios grupos sustituyentes de la estructura de morfolino anterior. Dichos sustitutos del azúcar se citan en el presente documento como "morfolinos modificados".

En ciertas realizaciones, los sustitutos de azúcar comprenden restos acíclicos. Los ejemplos de nucleósidos y oligonucleótidos que comprenden tales sustitutos de azúcar acíclicos incluyen, sin carácter limitante: un ácido nucleico peptídico ("PNA"), ácido nucleico butílico acíclico (véase, por ejemplo, Kumar *et al.*, *Org. Biomol. Chem.*, 2013, 11, 5853-5865) y nucleósidos y oligonucleótidos descritos en Manoharan *et al.*, documento US2013/130378.

En la técnica se conocen muchos otros sistemas de anillo que son sustitutos de azúcar y azúcares bicíclicos y tricíclicos que se pueden utilizar en los nucleósidos modificados.

2. BASES NITROGENADAS MODIFICADAS

Las modificaciones o sustituciones de las bases nitrogenadas (o bases) se diferencian estructuralmente de las bases nitrogenadas no modificadas sintéticas o de origen natural, a pesar de que son intercambiables funcionalmente con estas. Tanto las bases nitrogenadas naturales como las modificadas son capaces de participar en puentes de hidrógeno. Tales modificaciones de las bases nitrogenadas pueden conferir estabilidad frente a nucleasas, afinidad de unión o algunas otras propiedades biológicas beneficiosas a los compuestos antisentido.

En ciertas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento comprenden oligonucleótidos modificados. En ciertas realizaciones, los oligonucleótidos modificados comprenden uno o más nucleósidos que comprenden una base nitrogenada no modificada. En ciertas realizaciones, los oligonucleótidos modificados comprenden uno o más nucleósidos que comprenden una base nitrogenada modificada. En ciertas realizaciones, los oligonucleótidos modificados comprenden uno o más nucleósidos que no comprenden ninguna base nitrogenada, los cuales se denominan nucleósidos abásicos.

En ciertas realizaciones, las bases nitrogenadas modificadas se seleccionan entre:

pirimidinas 5-sustituidas, 6-azapirimidinas, pirimidinas sustituidas con alquilo o alquinilo, purinas
 sustituidas con alquilo y purinas con sustitución N-2, N-6 y O-6. En ciertas realizaciones, las
 bases nitrogenadas modificadas se seleccionan entre: 2-aminopropiladenina,
 5-hidroximetilcitosina, 5-metilcitosina, xantina, hipoxantina, 2-aminoadenina, 6-N-metilguanina,
 5 6-N-metiladenina, 2-propiladenina, 2-tiouracilo, 2-tiotimina y 2-tiocitosina, 5-propinil ($C\equiv C-CH_3$)
 uracilo, 5-propinilcitosina, 6-azouracilo, 6-azocitosina, 6-azotimina, 5-ribosiluracilo
 (pseudouracilo), 4-tiouracilo, 8-halo, 8-amino, 8-tiol, 8-tioalquilo, 8-hidroxilo, 8-aza y otras
 purinas sustituidas en la posición 8, 5-halo, particularmente 5-bromo, 5-trifluorometilo,
 5-halouracilo, y 5-halocitosina, 7-metilguanina, 7-metiladenina, 2-F-adenina, 2-aminoadenina,
 10 7-desazaguanina, 7-desazaadenina, 3-desazaguanina, 3-desazaadenina, 6-N-benzoiladenina,
 2-N-isobutirilguanina, 4-N-benzoilcitosina, 4-N-benzoiluracilo, 5-metil-4-N-benzoilcitosina,
 5-metil-4-N-benzoiluracilo, bases universales, bases hidrófobas, bases promiscuas, bases de
 tamaño expandido y bases fluoradas. Otras bases nitrogenadas modificadas incluyen
 pirimidinas tricíclicas tales como 1,3-diazafenoxazin-2-ona, 1,3-diazafenotiazin-2-ona y
 15 9-(2-aminoetoxi)-1,3-diazafenoxazin-2-ona (G-clamp). Las bases nitrogenadas modificadas
 también pueden incluir aquellas en las que la base púrica o pirimidínica se ha reemplazado por
 otros heterociclos, por ejemplo, 7-desazaadenina, 7-desazaguanosina, 2-aminopiridina y
 2-piridona. Las bases nitrogenadas adicionales incluyen aquellas divulgadas en Merigan *et al.*,
 documento U.S. 3,687,808, aquellas divulgadas en The Concise Encyclopedia Of Polymer
 20 Science And Engineering, Kroschwitz, J.I., Ed., John Wiley & Sons, 1990, 858-859; Englisch *et al.*,
 Angewandte Chemie, Edición internacional, 1991, 30, 613; Sanghvi, Y.S., Capítulo 15,
 Antisense Research and Applications, Crooke, S.T. y Lebleu, B., Eds., CRC Press, 1993,
 273-288; y aquellos divulgados en los capítulos 6 y 15, Antisense Drug Technology, Crooke
 S.T., Ed., CRC Press, 2008, 163-166 y 442-443.

25 Las publicaciones que enseñan la preparación de algunas de las bases nitrogenadas
 anteriormente indicadas, así como otras bases nitrogenadas modificadas incluyen, sin
 limitación, Manoharan *et al.*, documento US2003/0158403, Manoharan *et al.*, documento
 US2003/0175906; Dinh *et al.*, documento U.S. 4,845,205; Spielvogel *et al.*, documento U.S.
 5,130,302; Rogers *et al.*, documento U.S. 5,134,066; Bischofberger *et al.*, documento U.S.
 30 5,175,273; Urdea *et al.*, documento U.S. 5,367,066; Benner *et al.*, documento U.S. 5,432,272;
 Matteucci *et al.*, documento U.S. 5,434,257; Gmeiner *et al.*, documento U.S. 5,457,187; Cook *et al.*,
 documento U.S. 5,459,255; Froehler *et al.*, documento U.S. 5,484,908; Matteucci *et al.*,
 documento U.S. 5,502,177; Hawkins *et al.*, documento U.S. 5,525,711; Haralambidis *et al.*,
 documento U.S. 5,552,540; Cook *et al.*, documento U.S. 5,587,469; Froehler *et al.*, documento
 35 U.S. 5,594,121; Switzer *et al.*, documento U.S. 5,596,091; Cook *et al.*, documento U.S.
 5,614,617; Froehler *et al.*, documento U.S. 5,645,985; Cook *et al.*, documento U.S. 5,681,941;

Cook et al., documento U.S. 5,811,534; Cook et al., documento U.S. 5,750,692; Cook et al., documento U.S. 5,948,903; Cook et al., documento U.S. 5,587,470; Cook et al., documento U.S. 5,457,191; Matteucci et al., documento U.S. 5,763,588; Froehler et al., documento U.S. 5,830,653; Cook et al., documento U.S. 5,808,027; Cook et al., documento U.S. 6,166,199; y
5 Matteucci et al., documento U.S. 6,005,096.

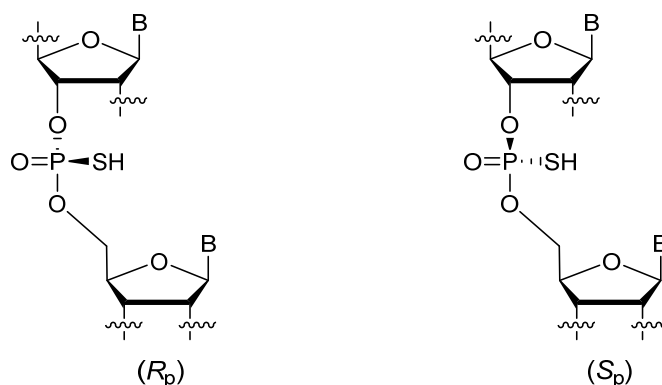
En ciertas realizaciones, los compuestos dirigidos a un ácido nucleico de FOXP3 comprenden una o más bases nitrogenadas modificadas. En ciertas realizaciones, la base nitrogenada modificada es 5-metilcitosina. En ciertas realizaciones, cada citosina es una 5-metilcitosina.

10 3. UNIONES ENTRE NUCLEÓSIDOS MODIFICADAS

El enlace entre nucleósidos de origen natural del ARN y el ADN es un enlace fosfodiéster 3' a 5'. En ciertas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento que tienen uno o más enlaces entre nucleósidos modificados, es decir, de origen no natural, se seleccionan normalmente entre compuestos que tienen enlaces entre nucleósidos de origen
15 natural debido a sus propiedades deseables, tales como, por ejemplo, captación celular potenciada, afinidad potenciada para ácidos nucleicos diana y estabilidad aumentada en presencia de nucleasas.

Las uniones entre nucleósidos representativas que tienen un centro quiral incluyen, pero sin limitación, alquilfosfonatos y fosforotioatos. Los oligonucleótidos modificados que
20 comprenden uniones entre nucleósidos que tienen un centro quiral pueden prepararse como poblaciones de oligonucleótidos modificados que comprenden uniones entre nucleósidos estereoaleatorias o como poblaciones de oligonucleótidos modificados que comprenden uniones de tipo fosforotioato en configuraciones estereoquímicas particulares. En ciertas realizaciones, las poblaciones de oligonucleótidos modificados comprenden uniones entre
25 nucleósidos de tipo fosforotioato, en donde la totalidad de las uniones entre nucleósidos de tipo fosforotioato son estereoaleatorias. Dichos oligonucleótidos modificados pueden generarse usando métodos sintéticos que dan como resultado la selección aleatoria de la configuración estereoquímica de cada unión de tipo fosforotioato. Sin embargo, como entenderán bien los expertos en la materia, cada fosforotioato individual de cada molécula de oligonucleótido
30 individual tiene una estereoconfiguración definida. En ciertas realizaciones, las poblaciones de oligonucleótidos modificados están enriquecidas respecto de oligonucleótidos modificados que comprenden una o más uniones entre nucleósidos de tipo fosforotioato en una configuración estereoquímica particular seleccionada de manera independiente. En ciertas realizaciones, la configuración particular de la unión de tipo fosforotioato particular está presente en al menos
35 65% de las moléculas en la población. En ciertas realizaciones, la configuración particular de la unión de tipo fosforotioato particular está presente en al menos 70% de las moléculas en la

población. En ciertas realizaciones, la configuración particular de la unión de tipo fosforotioato particular está presente en al menos 80% de las moléculas en la población. En ciertas realizaciones, la configuración particular de la unión de tipo fosforotioato particular está presente en al menos 90% de las moléculas en la población. En ciertas realizaciones, la configuración particular de la unión de tipo fosforotioato particular está presente en al menos 99% de las moléculas en la población. Dichas poblaciones quiralmente enriquecidas de oligonucleótidos modificados pueden generarse usando métodos sintéticos conocidos en la técnica, por ejemplo, los métodos descritos en Oka *et al.*, JACS 125, 8307 (2003), Wan *et al. Nuc. Acid. Res.* 42, 13456 (2014) y el documento WO 2017/015555. En ciertas realizaciones, una población de oligonucleótidos modificados está enriquecida respecto de oligonucleótidos modificados que tienen al menos un fosforotioato indicado en la configuración (Sp). En ciertas realizaciones, una población de oligonucleótidos modificados está enriquecida respecto de oligonucleótidos modificados que tienen al menos un fosforotioato en la configuración (Rp). En ciertas realizaciones, los oligonucleótidos modificados que comprenden fosforotioatos (Rp) y/o (Sp) comprenden una o más de las siguientes fórmulas, respectivamente, en donde "B" indica una base nitrogenada:



A menos que se indique de otro modo, las uniones entre nucleósidos quirales de oligonucleótidos modificados descritos en el presente documento pueden ser estereoaleatorias o encontrarse en una configuración estereoquímica particular.

En ciertas realizaciones, los compuestos dirigidos a un ácido nucleico de FOXP3 comprenden uno o más enlaces entre nucleósidos modificados. En ciertas realizaciones, las uniones entre nucleósidos modificadas son uniones de tipo fosforotioato. En ciertas realizaciones, cada unión entre nucleósidos de un compuesto antisentido es una unión entre nucleósidos de tipo fosforotioato.

En ciertas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento comprenden oligonucleótidos. Los oligonucleótidos con uniones entre nucleósidos modificadas incluyen uniones entre nucleósidos que conservan un átomo de fósforo, así como también uniones entre nucleósidos que no contienen ningún átomo de fósforo. Las uniones entre

nucleósidos que contienen fósforo representativas incluyen, pero sin limitación, fosfodiésteres, fosfotriésteres, metilfosfonatos, fosforamidato y fosforotioatos. Los métodos para preparar uniones que contengan fósforo y que no contengan fósforo son de uso común.

En ciertas realizaciones, los nucleósidos de los oligonucleótidos modificados se pueden unir entre sí utilizando cualquier unión entre nucleósidos. Las dos clases principales de grupos de unión entre nucleósidos se definen según la presencia o ausencia de un átomo de fósforo. Las uniones entre nucleósidos que contienen fósforo representativas incluyen, pero sin limitación, fosfatos, los cuales contienen un enlace de tipo fosfodiéster ("P=O") (también denominadas uniones de origen natural o no modificadas), fosfotriésteres, metilfosfonatos, fosforamidatos y fosforotioatos ("P=S"), y fosforoditioatos ("HS-P=S"). Los grupos de unión entre nucleósidos que no contienen fósforo representativos incluyen, pero sin limitación, metilenometilimino (-CH₂-N(CH₃)-O-CH₂-), tiodiéster, tionocarbamato (-O-C(=O)(NH)-S-); siloxano (-O-SiH₂-O-) y N,N'-dimetilhidrazina (-CH₂-N(CH₃)-N(CH₃)-). Las uniones entre nucleósidos modificadas, en comparación con las uniones de tipo fosfato de origen natural, se pueden utilizar para alterar, habitualmente incrementar, la resistencia frente a nucleasas del oligonucleótido. En ciertas realizaciones, se pueden preparar uniones entre nucleósidos que contengan un átomo quiral como una mezcla racémica o como enantiómeros por separado. Las uniones entre nucleósidos quirales representativas incluyen, pero sin limitación, alquilfosfonatos y fosforotioatos. Los expertos en la técnica estarán familiarizados con los métodos para preparar uniones entre nucleósidos que contienen fósforo y que no contienen fósforo.

Las uniones entre nucleósidos neutras incluyen, pero sin limitación, fosfotriésteres, metilfosfonatos, MMI (3'-CH₂-N(CH₃)-O-5'), amida-3 (3'-CH₂-C(=O)-N(H)-5'), amida-4 (3'-CH₂-N(H)-C(=O)-5'), formacetal (3'-O-CH₂-O-5'), metoxipropilo y tioformacetal (3'-S-CH₂-O-5'). Otras uniones entre nucleósidos neutras incluyen uniones no iónicas que comprenden siloxano (dialquilsiloxano), éster de tipo carboxilato, carboxamida, sulfuro, éster de tipo sulfonato y amidas (véase, por ejemplo: Carbohydrate Modifications in Antisense Research; Y.S. Sanghvi y P.D. Cook, Eds., ACS Symposium Series 580; Capítulos 3 y 4, 40-65). Otras uniones entre nucleósidos neutras incluyen uniones no iónicas que comprenden partes de componentes N, O, S y CH₂ mixtas.

En ciertas realizaciones, los oligonucleótidos comprenden uniones entre nucleósidos modificadas dispuestas a lo largo del oligonucleótido o una región de este siguiendo un patrón definido o un motivo de uniones entre nucleósidos modificado. En ciertas realizaciones, las uniones entre nucleósidos se disponen siguiendo un motivo de tipo hueco. En las realizaciones de este tipo, las uniones entre nucleósidos en cada una de las dos regiones laterales son diferentes de las uniones entre nucleósidos en la región de hueco. En ciertas realizaciones, las uniones entre nucleósidos en las regiones laterales son de tipo fosfodiéster y las uniones entre

nucleósidos en la región de hueco son de tipo fosforotioato. El motivo de los nucleósidos se selecciona de forma independiente, de modo que tales oligonucleótidos que tienen un motivo de uniones entre nucleósidos de tipo hueco pueden tener o no un motivo de nucleósidos de tipo hueco y, en el caso de que tengan un motivo de nucleósidos de tipo hueco, las longitudes de las regiones laterales y la región de hueco pueden ser iguales o no serlo.

En ciertas realizaciones, los oligonucleótidos comprenden una región que contiene un motivo alterno de uniones entre nucleósidos. En ciertas realizaciones, los oligonucleótidos comprenden una región de uniones entre nucleósidos modificadas uniformemente. En ciertas realizaciones de este tipo, el oligonucleótido comprende una región que está unida uniformemente mediante uniones entre nucleósidos de tipo fosforotioato. En ciertas realizaciones, el oligonucleótido está unido uniformemente mediante fosforotioato. En ciertas realizaciones, cada unión entre nucleósidos del oligonucleótido se selecciona entre fosfodiéster y fosforotioato. En ciertas realizaciones, cada unión entre nucleósidos del oligonucleótido se selecciona entre fosfodiéster y fosforotioato, y al menos una unión entre nucleósidos es de tipo fosforotioato.

En ciertas realizaciones, el oligonucleótido comprende al menos 6 uniones entre nucleósidos de tipo fosforotioato. En ciertas realizaciones, el oligonucleótido comprende al menos 8 uniones entre nucleósidos de tipo fosforotioato. En ciertas realizaciones, el oligonucleótido comprende al menos 10 uniones entre nucleósidos de tipo fosforotioato. En ciertas realizaciones, el oligonucleótido comprende al menos un bloque de al menos 6 uniones entre nucleósidos de tipo fosforotioato consecutivas. En ciertas realizaciones, el oligonucleótido comprende al menos un bloque de al menos 8 uniones entre nucleósidos de tipo fosforotioato consecutivas. En ciertas realizaciones, el oligonucleótido comprende al menos un bloque de al menos 10 uniones entre nucleósidos de tipo fosforotioato consecutivas. En ciertas realizaciones, el oligonucleótido comprende al menos un bloque de al menos 12 uniones entre nucleósidos de tipo fosforotioato consecutivas. En ciertas realizaciones de este tipo, al menos un bloque de este tipo está situado en el extremo 3' del oligonucleótido. En ciertas realizaciones de este tipo, al menos un bloque de este tipo está situado como máximo a 3 nucleósidos del extremo 3' del oligonucleótido.

En ciertas realizaciones, los oligonucleótidos comprenden una o más uniones de tipo metilfosfonato. En ciertas realizaciones, los oligonucleótidos que tienen un motivo de nucleósidos de tipo gápmo comprenden un motivo de uniones que comprende todas las uniones de tipo fosforotioato excepto una o dos uniones de tipo metilfosfonato. En ciertas realizaciones, una unión de tipo metilfosfonato se encuentra en el hueco central de un oligonucleótido que tiene un motivo de nucleósidos de tipo gápmo.

En ciertas realizaciones, resulta deseable disponer el número de uniones entre

nucleósidos de fosforotioato y uniones entre nucleósidos de fosfodiéster de modo que se mantenga la resistencia a nucleasas. En ciertas realizaciones, resulta deseable disponer el número y la posición de uniones entre nucleósidos de fosforotioato y el número y la posición de uniones entre nucleósidos de fosfodiéster de modo que se mantenga la resistencia a nucleasas.

- 5 En ciertas realizaciones, el número de uniones entre nucleósidos de fosforotioato se puede reducir y el número de uniones entre nucleósidos de fosfodiéster se puede incrementar. En ciertas realizaciones, el número de uniones entre nucleósidos de fosforotioato se puede reducir y el número de uniones entre nucleósidos de fosfodiéster se puede incrementar, manteniendo aún al mismo tiempo la resistencia a nucleasas. En ciertas realizaciones, resulta deseable
- 10 reducir el número de uniones entre nucleósidos de tipo fosforotioato a la vez que se conserva la resistencia a nucleasas. En ciertas realizaciones, resulta deseable incrementar el número de uniones entre nucleósidos de tipo fosfodiéster a la vez que se conserva la resistencia a nucleasas.

CIERTOS MOTIVOS

- 15 En ciertas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento comprenden oligonucleótidos. Los oligonucleótidos pueden tener un motivo, por ejemplo, un patrón de restos de azúcar, bases nitrogenadas y/o uniones entre nucleósidos modificados y/o no modificados. En ciertas realizaciones, los oligonucleótidos modificados comprenden uno o más nucleósidos modificados que comprenden un azúcar modificado. En ciertas realizaciones,
- 20 los oligonucleótidos modificados comprenden uno o más nucleósidos modificados que comprenden una base nitrogenada modificada. En ciertas realizaciones, los oligonucleótidos modificados comprenden una o más uniones entre nucleósidos modificadas. En dichas realizaciones, los restos de azúcar, bases nitrogenadas y/o uniones entre nucleósidos modificados, no modificados y modificados de forma diferente de un oligonucleótido modificado
- 25 definen un patrón o motivo. En ciertas realizaciones, los patrones de restos de azúcar, bases nitrogenadas y uniones entre nucleósidos son cada uno de ellos independiente de los demás. Por tanto, un oligonucleótido modificado se puede describir según su motivo de azúcares, motivo de bases nitrogenadas y/o motivo de uniones entre nucleósidos (el motivo de bases nitrogenadas, como se utiliza en el presente documento, describe las modificaciones en las
- 30 bases nitrogenadas independientes de la secuencia de bases nitrogenadas).

A. CIERTOS MOTIVOS DE AZÚCAR

- En ciertas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento comprenden oligonucleótidos. En ciertas realizaciones, los oligonucleótidos comprenden uno o más tipos de restos de azúcar modificados y/o restos de azúcar no modificados dispuestos a lo
- 35 largo del oligonucleótido o región de este siguiendo un patrón definido o un motivo de azúcares. En ciertos casos, tales motivos de azúcares incluyen, pero sin limitación, cualquiera de las

modificaciones del azúcar mencionadas en el presente documento.

En ciertas realizaciones, los oligonucleótidos modificados comprenden o están constituidos por una región que tiene un motivo de gápmero, la cual contiene dos regiones externas o "segmentos laterales" y una región central o interna o "hueco". Las tres regiones de un motivo de gápmero (el segmento lateral 5', el hueco y el segmento lateral 3') forman una secuencia contigua de nucleósidos donde al menos algunos de los restos de azúcar de los nucleósidos de cada uno de los segmentos laterales difieren de al menos algunos de los restos de azúcar de los nucleósidos del hueco. Concretamente, al menos los restos de azúcar de los nucleósidos de cada segmento lateral que están más cercanos al hueco (el nucleósido más próximo a la posición 3' del segmento lateral 5' y el nucleósido más próximo a la posición 5' del segmento lateral 3') difieren del resto de azúcar de los nucleósidos del hueco adyacentes, definiendo de este modo el límite entre los segmentos laterales y el hueco (es decir, la intersección segmento lateral/hueco). En ciertas realizaciones, los restos de azúcar dentro del hueco son iguales entre sí. En ciertas realizaciones, el hueco incluye uno o más nucleósidos que tienen un resto de azúcar que difiere del resto de azúcar de uno o más nucleósidos diferentes del hueco. En ciertas realizaciones, los motivos de azúcares de los dos segmentos laterales son iguales entre sí (oligómero con huecos simétrico). En ciertas realizaciones, el motivo de azúcares del segmento lateral 5' difiere del motivo de azúcares del segmento lateral 3' (oligómero con huecos asimétrico).

En ciertas realizaciones, los segmentos laterales de un oligómero con huecos comprenden 1-5 nucleósidos. En ciertas realizaciones, los segmentos laterales de un oligómero con huecos comprenden 2-5 nucleósidos. En ciertas realizaciones, los segmentos laterales de un oligómero con huecos comprenden 3-5 nucleósidos. En ciertas realizaciones, los nucleósidos de un oligómero con huecos son todos nucleósidos modificados.

En ciertas realizaciones, el hueco de un oligómero con huecos comprende 7-12 nucleósidos. En ciertas realizaciones, el hueco de un oligómero con huecos comprende 7-10 nucleósidos. En ciertas realizaciones, el hueco de un oligómero con huecos comprende 8-10 nucleósidos. En ciertas realizaciones, el hueco de un oligómero con huecos comprende 10 nucleósidos. En cierta realización, cada nucleósido del hueco de un gápmero es un nucleósido 2'-desoxi no modificado.

En ciertas realizaciones, el oligómero con huecos es un oligómero con huecos desoxi. En tales realizaciones, los nucleósidos de la parte del oligómero con huecos de cada intersección segmento lateral/hueco son 2'-desoxinucleósidos no modificados y los nucleósidos de las partes de los segmentos laterales de cada intersección segmento lateral/hueco son nucleósidos modificados. En ciertas realizaciones de este tipo, cada nucleósido del hueco es un 2'-desoxinucleósido no modificado. En ciertas realizaciones de este tipo, cada nucleósido de

cada segmento lateral es un nucleósido modificado.

En ciertas realizaciones, un oligonucleótido modificado tiene un motivo de azúcar completamente modificado, en donde cada nucleósido del oligonucleótido modificado comprende un resto de azúcar modificado. En ciertas realizaciones, los oligonucleótidos modificados comprenden o consisten en una región que tiene un motivo de azúcar completamente modificado, en donde cada nucleósido de la región comprende un resto de azúcar modificado. En ciertas realizaciones, los oligonucleótidos modificados comprenden o están constituidos por una región que tiene un resto de azúcar totalmente modificado, donde cada nucleósido dentro de la región totalmente modificada comprende el mismo resto de azúcar modificado, al cual se hace referencia en el presente documento como un motivo de azúcares uniformemente modificado. En ciertas realizaciones, un oligonucleótido totalmente modificado es un oligonucleótido uniformemente modificado. En ciertas realizaciones, cada nucleósido de un uniformemente modificado comprende la misma modificación 2'.

En ciertas realizaciones, un oligonucleótido modificado puede comprender un motivo de azúcar descrito en Swayze et al., documento US2010/0197762; Freier et al., documento US2014/0107330; Freier et al., documento US2015/0184153; y Seth et al., documento US2015/0267195, cada uno de los cuales se incorpora a la presente por referencia en su totalidad.

Ciertas realizaciones proporcionadas en el presente documento se refieren a compuestos oligoméricos modificados útiles para inhibir la expresión de ácidos nucleicos diana, que pueden ser útiles para tratar, prevenir, mejorar o frenar la progresión de una enfermedad asociada con dicho ácido nucleico diana. En ciertas realizaciones, los compuestos oligoméricos modificados comprenden oligonucleótidos antisentido que son gápmers que tienen ciertos motivos de azúcar. En ciertas realizaciones, los motivos de azúcar del gápmers proporcionados en el presente documento pueden combinarse con cualquier secuencia de bases nitrogenadas y cualquier motivo de enlace entre nucleósidos para formar potentes oligonucleótidos antisentido.

En ciertas realizaciones, un método comprende poner en contacto una célula o administrar a un sujeto un compuesto que comprende un oligonucleótido modificado de 16 nucleósidos enlazados de longitud que tiene el motivo: ekk-d9-kkee, en donde "d" representa un azúcar de 2'-desoxirribosa, "k" representa un nucleósido de cEt, y "e" representa un nucleósido de 2'-MOE. En ciertas realizaciones, la célula es una célula cancerosa. En ciertas realizaciones, el sujeto padece cáncer. En ciertas realizaciones, la administración del compuesto al sujeto trata el cáncer del sujeto.

En ciertas realizaciones, un método comprende poner en contacto una célula o administrar a un sujeto un compuesto que comprende un oligonucleótido modificado de 16

nucleósidos enlazados de longitud que tiene el motivo: k-d9-kekeke, en donde "d" representa un azúcar de 2'-desoxirribosa, "k" representa un nucleósido de cEt, y "e" representa un nucleósido de 2'-MOE. En ciertas realizaciones, la célula es una célula cancerosa. En ciertas realizaciones, el sujeto padece cáncer. En ciertas realizaciones, la administración del compuesto al sujeto trata el cáncer del sujeto.

5

En ciertas realizaciones, un método comprende poner en contacto una célula o administrar a un sujeto un compuesto que comprende un oligonucleótido modificado de 16 nucleósidos enlazados de longitud que tiene el motivo: kkk-d8-kekek, en donde "d" representa un azúcar de 2'-desoxirribosa, "k" representa un nucleósido de cEt, y "e" representa un nucleósido de 2'-MOE. En ciertas realizaciones, la célula es una célula cancerosa. En ciertas realizaciones, el sujeto padece cáncer. En ciertas realizaciones, la administración del compuesto al sujeto trata el cáncer del sujeto.

10

En ciertas realizaciones, un método comprende poner en contacto una célula o administrar a un sujeto un compuesto que comprende un oligonucleótido modificado de 16 nucleósidos enlazados de longitud que tiene el motivo: kkk-d9-keke, en donde "d" representa un azúcar de 2'-desoxirribosa, "k" representa un nucleósido de cEt, y "e" representa un nucleósido de 2'-MOE. En ciertas realizaciones, la célula es una célula cancerosa. En ciertas realizaciones, el sujeto padece cáncer. En ciertas realizaciones, la administración del compuesto al sujeto trata el cáncer del sujeto.

15

En ciertas realizaciones, un método comprende poner en contacto una célula o administrar a un sujeto un compuesto que comprende un oligonucleótido modificado de 16 nucleósidos enlazados de longitud que tiene el motivo: kk-d9-kdkdk, en donde "d" representa un azúcar de 2'-desoxirribosa, "k" representa un nucleósido de cEt, y "e" representa un nucleósido de 2'-MOE. En ciertas realizaciones, la célula es una célula cancerosa. En ciertas realizaciones, el sujeto padece cáncer. En ciertas realizaciones, la administración del compuesto al sujeto trata el cáncer del sujeto.

20

25

En ciertas realizaciones, un compuesto comprende un oligonucleótido modificado de 16 nucleósidos enlazados de longitud que tiene el motivo: kk-d9-eeekk, en donde "d" representa un azúcar de 2'-desoxirribosa, "k" representa un nucleósido de cEt y "e" representa un nucleósido de 2'-MOE. En ciertas realizaciones, un método comprende poner en contacto una célula o administrar a un sujeto un compuesto que comprende un oligonucleótido modificado de 16 nucleósidos enlazados de longitud que tiene el motivo: kk-d9-eeekk, en donde "d" representa un azúcar de 2'-desoxirribosa, "k" representa un nucleósido de cEt, y "e" representa un nucleósido de 2'-MOE. En ciertas realizaciones, la célula es una célula cancerosa. En ciertas realizaciones, el sujeto padece cáncer. En ciertas realizaciones, la administración del compuesto al sujeto trata el cáncer del sujeto.

30

35

En ciertas realizaciones, un método comprende poner en contacto una célula o administrar a un sujeto un compuesto que comprende un oligonucleótido modificado de 16 nucleósidos enlazados de longitud que tiene el motivo: kk-d9-ekeke, en donde "d" representa un azúcar de 2'-desoxirribosa, "k" representa un nucleósido de cEt, y "e" representa un nucleósido de 2'-MOE. En ciertas realizaciones, la célula es una célula cancerosa. En ciertas realizaciones, el sujeto padece cáncer. En ciertas realizaciones, la administración del compuesto al sujeto trata el cáncer del sujeto.

B. CIERTOS MOTIVOS DE BASES NITROGENADAS

En ciertas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento comprenden oligonucleótidos. En ciertas realizaciones, los oligonucleótidos comprenden bases nitrogenadas modificadas y/o no modificadas dispuestas a lo largo del oligonucleótido o una región de este siguiendo un motivo o patrón definido. En ciertas realizaciones, cada base nitrogenada está modificada. En ciertas realizaciones, ninguna de las bases nitrogenadas está modificada. En ciertas realizaciones, cada purina o cada pirimidina está modificada. En ciertas realizaciones, cada adenina está modificada. En ciertas realizaciones, cada guanina está modificada. En ciertas realizaciones, cada timina está modificada. En ciertas realizaciones, cada uracilo está modificado. En ciertas realizaciones, cada citosina está modificada. En ciertas realizaciones, algunas de las bases nitrogenadas de tipo citosina o todas ellas en un oligonucleótido modificado son 5-metilcitosinas.

En ciertas realizaciones, los oligonucleótidos modificados comprenden un bloque de bases nitrogenadas modificadas. En ciertas realizaciones de este tipo, el bloque está situado en el extremo 3' del oligonucleótido. En ciertas realizaciones, el bloque está situado como máximo a 3 nucleósidos del extremo 3' del oligonucleótido. En ciertas realizaciones, el bloque está situado en el extremo 5' del oligonucleótido. En ciertas realizaciones, el bloque está situado como máximo a 3 nucleósidos del extremo 5' del oligonucleótido.

En ciertas realizaciones, los oligonucleótidos que tienen un motivo de oligómero con huecos comprenden un nucleósido que comprende una base nitrogenada modificada. En ciertas realizaciones de este tipo, un nucleósido que comprende una base nitrogenada modificada está situado en el hueco central de un oligonucleótido que tiene un motivo de oligómero con huecos. En ciertas realizaciones de este tipo, el resto de azúcar de dicho nucleósido es un resto de 2'-desoxirribosilo. En ciertas realizaciones, la base nitrogenada modificada se selecciona entre: una 2-tiopirimidina y una 5-propinopirimidina.

C. CIERTOS MOTIVOS DE ENLACES ENTRE NUCLEÓSIDOS

En ciertas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento comprenden oligonucleótidos. En ciertas realizaciones, los oligonucleótidos comprenden uniones entre nucleósidos modificadas y/o no modificadas dispuestas a lo largo del

oligonucleótido o una región del mismo siguiendo un motivo o patrón definido. En ciertas realizaciones, esencialmente cada grupo de unión entre nucleósidos es una unión entre nucleósidos de fosfato ($P=O$). En ciertas realizaciones, cada grupo de unión entre nucleósidos de un oligonucleótido modificado es un fosforotioato ($P=S$). En ciertas realizaciones, cada grupo de unión entre nucleósidos de un oligonucleótido modificado se selecciona independientemente entre una unión entre nucleósidos de tipo fosforotioato y fosfato. En ciertas realizaciones, el motivo de azúcares de un oligonucleótido modificado es un oligómero con huecos y las uniones entre nucleósidos dentro del hueco están todas ellas modificadas. En ciertas realizaciones de este tipo, algunas de las uniones entre nucleósidos o todas ellas en los segmentos laterales son uniones de fosfato no modificadas. En ciertas realizaciones, las uniones entre nucleósidos terminales están modificadas.

4. CIERTOS OLIGONUCLEÓTIDOS MODIFICADOS

En ciertas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento comprenden oligonucleótidos modificados. En ciertas realizaciones, las modificaciones anteriores (azúcar, base nitrogenada, unión entre nucleósidos) se incorporan en un oligonucleótido modificado. En ciertas realizaciones, los oligonucleótidos modificados se caracterizan por su modificación, motivos y longitudes globales. En ciertas realizaciones, tales parámetros son independientes entre sí. Por lo tanto, a menos que se indique de otro modo, cada unión entre nucleósidos de un oligonucleótido que tenga un motivo de azúcar de oligómero con huecos puede estar modificada o no modificada y puede seguir o no el patrón de modificación del oligómero con huecos de las modificaciones de los azúcares. Por ejemplo, las uniones entre nucleósidos dentro de las regiones laterales de un azúcar de oligómero con huecos pueden ser iguales o diferentes entre sí y pueden ser iguales o diferentes con respecto a las uniones entre nucleósidos de la región del hueco del motivo de azúcar. Del mismo modo, tales oligonucleótidos de tipo gápmo pueden comprender una o más bases nitrogenadas modificadas independientes del patrón de gápmo de las modificaciones de los azúcares. Además, en ciertos casos, un oligonucleótido se describe por una longitud general o intervalo y por longitudes o intervalos de longitud de dos o más regiones (por ejemplo, regiones de nucleósidos que tienen modificaciones de azúcar especificados), en dichos casos, puede ser posible seleccionar números para cada intervalo que dan como resultado un oligonucleótido que tiene una longitud general que se encuentra fuera del intervalo especificado. En dichas circunstancias, han de cumplirse ambos elementos. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, un oligonucleótido modificado consiste en 15-20 nucleósidos unidos y tiene un motivo de azúcar que consiste en tres regiones, A, B y C, en donde la región A consiste en 2-6 nucleósidos unidos que tienen un motivo de azúcar modificado especificado, la región B consiste en 6-10 nucleósidos unidos que tienen un motivo de azúcar especificado y la región C consiste en 2-6

nucleósidos unidos que tienen un motivo de azúcar modificado especificado. Dichas realizaciones no incluyen oligonucleótidos modificados, donde A y C consisten cada uno en 6 nucleósidos unidos y B consiste en 10 nucleósidos unidos (aunque estos números de nucleósidos se permiten entre los requisitos para A, B y C) debido a que la longitud general de dicho oligonucleótido es de 22, lo que supera el límite superior de la longitud general del oligonucleótido modificado (20). En la presente, si una descripción de un oligonucleótido no se pronuncia acerca de uno o más parámetros, tales parámetros no están limitados. Por tanto, un oligonucleótido modificado, que se ha descrito únicamente que tiene un motivo de oligómero con huecos de azúcar sin ninguna descripción adicional, podrá tener cualquier longitud, motivo de uniones entre nucleósidos y motivo de bases nitrogenadas. A menos que se indique de otro modo, todas las modificaciones son independientes de la secuencia de bases nitrogenadas.

CIERTOS COMPUESTOS CONJUGADOS

En ciertas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento comprenden o consisten en un oligonucleótido (modificado o no modificado) y opcionalmente, uno o más grupos conjugados y/o grupos terminales. Los grupos conjugados consisten en uno o más restos conjugados y un conector conjugado que une el resto conjugado al oligonucleótido. Los grupos conjugados se pueden enlazar a cualquiera de los extremos o a ambos extremos de un oligonucleótido y/o a cualquier posición interna. En ciertas realizaciones, los grupos conjugados están enlazados a la posición 2' de un nucleósido de un oligonucleótido modificado. En ciertas realizaciones, los grupos conjugados que están enlazados a cualquiera de los extremos o ambos extremos de un oligonucleótido son grupos terminales. En ciertas realizaciones de este tipo, los grupos conjugados o grupos terminales están enlazados al extremo 3' y/o 5' de los oligonucleótidos. En ciertas realizaciones de este tipo, los grupos conjugados (o grupos terminales) están enlazados al extremo 3' de los oligonucleótidos. En ciertas realizaciones, los grupos conjugados están enlazados cerca del extremo 3' de los oligonucleótidos. En ciertas realizaciones, los grupos conjugados (o grupos terminales) están enlazados al extremo 5' de los oligonucleótidos. En ciertas realizaciones, los grupos conjugados están enlazados cerca del extremo 5' de los oligonucleótidos.

En ciertas realizaciones, el oligonucleótido está modificado. En ciertas realizaciones, el oligonucleótido de un compuesto tiene una secuencia de bases nitrogenadas que es complementaria a un ácido nucleico diana. En ciertas realizaciones, los oligonucleótidos son complementarios de un ARN mensajero (ARNm). En ciertas realizaciones, los oligonucleótidos son complementarios de un transcrito con sentido.

Los ejemplos de grupos terminales incluyen, pero sin limitación, grupos conjugados, grupos bloqueadores, restos de tipo fosfato, grupos protectores, nucleósidos modificados o no modificados, y dos o más nucleósidos que están independientemente modificados o no

modificados.

A. CIERTOS GRUPOS CONJUGADOS

En ciertas realizaciones, los oligonucleótidos están unidos covalentemente a uno o más grupos conjugados. En ciertas realizaciones, los grupos conjugados modifican una o más propiedades del nucleótido unido, incluyendo, pero sin limitación, la farmacodinámica, la farmacocinética, la estabilidad, la unión, la absorción, la distribución tisular, la distribución celular, la captación celular, la carga y la eliminación. En ciertas realizaciones, los grupos conjugados confieren una nueva propiedad al oligonucleótido unido, por ejemplo, fluoróforos o grupos indicadores que posibilitan la detección del oligonucleótido.

Se han descrito con anterioridad ciertos grupos conjugados y restos conjugados, por ejemplo: restos de colesterol (Letsinger *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1989, 86, 6553-6556), ácido cólico (Manoharan *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1994, 4, 1053-1060), un tioéter, por ejemplo, hexil-S-tritiltiol (Manoharan *et al.*, *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1992, 660, 306-309; Manoharan *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1993, 3, 2765-2770), un tiocolesterol (Oberhauser *et al.*, *Nucl. Acids Res.*, 1992, 20, 533-538), una cadena alifática, por ejemplo, restos de do-decan-diol o de undecilo (Saison-Behmoaras *et al.*, *EMBO J.*, 1991, 10, 1111-1118; Kabanov *et al.*, *FEBS Lett.*, 1990, 259, 327-330; Svinarchuk *et al.*, *Biochimie*, 1993, 75, 49-54), un fosfolípido, por ejemplo, di-hexadecil-rac-glicerol o 1,2-di-O-hexadecil-rac-glicero-3-H-fosfonato de trietil-amonio (Manoharan *et al.*, *Tetrahedron Lett.*, 1995, 36, 3651-3654; Shea *et al.*, *Nucl. Acids Res.*, 1990, 18, 3777-3783), una poliamina o una cadena de polietilenglicol (Manoharan *et al.*, *Nucleosides & Nucleotides*, 1995, 14, 969-973) o adamantano acético, un resto de palmitilo (Mishra *et al.*, *Biochim. Biophys. Acta*, 1995, 1264, 229-237), -un resto de octadecilamina o hexilamino-carbonil-oxicolesterol (Crooke *et al.*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1996, i, 923-937), un grupo tocoferol (Nishina *et al.*, *Molecular Therapy Nucleic Acids*, 2015, 4, e220; doi:10.1038/mtna.2014.72 y Nishina *et al.*, *Molecular Therapy*, 2008, 16, 734-740) o un agrupamiento de GalNAc (por ejemplo, documento WO2014/179620).

1. RESTOS CONJUGADOS

Los restos conjugados incluyen, sin limitación, intercaladores, moléculas indicadoras, poliaminas, poliamidas, péptidos, carbohidratos (por ejemplo, GalNAc), restos de vitaminas, polietilenglicoles, tioéteres, poliéteres, colesterolos, tiocolesterolos, restos de ácido cólico, folato, lípidos, fosfolípidos, biotina, fenazina, fenantridina, antraquinona, adamantano, acridina, fluoresceínas, rodaminas, cumarinas, fluoróforos y tintes.

En ciertas realizaciones, un resto conjugado comprende una sustancia farmacológica activa, por ejemplo, aspirina, warfarina, fenilbutazona, ibuprofeno, suprofeno, fenbufeno, ketoprofeno, (S)-(+)-pranoprofeno, carprofeno, dansilsarcosina, ácido 2,3,5-triyodobenzoico, fingolimod, ácido flufenámico, ácido folínico, una benzotiadiazida, clorotiazida, una diazepina,

indometicina, un barbitúrico, una cefalosporina, una sulfamida, un agente antidiabético, un agente antibacteriano o un antibiótico.

2. CONECTORES CONJUGADOS

Los restos conjugados están unidos a los oligonucleótidos a través de conectores conjugados. En ciertos compuestos, un grupo conjugado es un solo enlace químico (es decir, el resto conjugado está unido a un oligonucleótido a través de un enlazador conjugado mediante un enlace sencillo). En ciertas realizaciones, el conector conjugado comprende una estructura de cadena, tal como una cadena de hidrocarbilo, o un oligómero de unidades de repetición tales como unidades de etilenglicol, nucleósidos o aminoácidos.

En ciertas realizaciones, un conector conjugado comprende uno o más grupos seleccionados entre alquilo, amino, oxo, amida, disulfuro, polietilenglicol, éter, tioéter e hidroxilamina. En ciertas realizaciones de este tipo, el conector conjugado comprende grupos seleccionados entre grupos alquilo, amino, oxo, amida y éter. En ciertas realizaciones, el conector conjugado comprende grupos seleccionados entre grupos alquilo y amida. En ciertas realizaciones, el conector conjugado comprende grupos seleccionados entre grupos alquilo y éter. En ciertas realizaciones, el conector conjugado comprende al menos un resto de fósforo. En ciertas realizaciones, el conector conjugado comprende al menos un grupo fosfato. En ciertas realizaciones, el conector conjugado incluye al menos un grupo de unión neutro.

En ciertas realizaciones, los conectores conjugados, incluyendo los conectores conjugados descritos anteriormente, son restos conectores bifuncionales, por ejemplo, los conocidos en la técnica por ser útiles para unir grupos conjugados a compuestos originales, tales como los oligonucleótidos proporcionados en el presente documento. En general, un resto de unión bifuncional comprende al menos dos grupos funcionales. Uno de los grupos funcionales se selecciona para que se una a un sitio particular de un compuesto y el otro se selecciona para que se una a un grupo conjugado. Algunos ejemplos de grupos funcionales utilizados en un resto de unión bifuncional incluyen, pero sin limitación, electrófilos para reaccionar con grupos nucleófilos y nucleófilos para reaccionar con grupos electrófilos. En ciertas realizaciones, los restos de unión bifuncionales comprenden uno o más grupos seleccionados entre amino, hidroxilo, ácido carboxílico, tiol, alquilo, alqueno y alquino.

Los ejemplos de conectores conjugados incluyen, pero sin limitación, pirrolidina, ácido 8-amino-3,6-dioxaoctanoico (ADO), 4-(N-maleimidometil)ciclohexan-1-carboxilato de succinimidilo (SMCC) y ácido 6-aminohexanoico (AHX o AHA). Otros conectores conjugados incluyen, pero sin limitación, alquilo C₁-C₁₀ sustituido o no sustituido, alqueno C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido o alquino C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido, donde una lista no limitante de grupos sustituyentes preferidos incluye hidroxilo, amino, alcoxi, carboxi, bencilo, fenilo, nitro, tiol, tioalcoxi, halógeno, alquilo, arilo, alqueno y alquino.

En ciertas realizaciones, los conectores conjugados comprenden 1-10 nucleósidos conectores. En ciertas realizaciones, dichos nucleósidos conectores son nucleósidos modificados. En ciertas realizaciones, dichos nucleósidos enlazadores comprenden un resto de azúcar modificado. En ciertas realizaciones, los nucleósidos conectores están sin modificar. En 5 ciertas realizaciones, los nucleósidos conectores comprenden una base heterocíclica opcionalmente protegida seleccionada entre una purina, purina sustituida, pirimidina o pirimidina sustituida. En ciertas realizaciones, un resto escindible es un nucleósido seleccionado entre uracilo, timina, citosina, 4-*N*-benzoilcitosina, 5-metilcitosina, 4-*N*-benzoil-5-metilcitosina, adenina, 6-*N*-benzoiladenina, guanina y 2-*N*-isobutirilguanina. Normalmente es deseable que 10 los nucleósidos conectores se escindan del compuesto después de que este alcance un tejido diana. En consecuencia, los nucleósidos conectores están normalmente unidos entre sí y al resto del compuesto mediante enlaces escindibles. En ciertas realizaciones, dichos enlaces escindibles son enlaces fosfodiéster.

En el presente documento, los nucleósidos conectores no se consideran parte del 15 oligonucleótido. En consecuencia, en realizaciones en las que un compuesto comprende un oligonucleótido que consiste en un número o intervalo especificado de nucleósidos unidos y/o un porcentaje especificado de complementariedad con respecto a un ácido nucleico de referencia y el compuesto también comprende un grupo conjugado que comprende un conector conjugado que comprende nucleósidos conectores, los nucleósidos conectores no se tienen en 20 cuenta para la longitud del oligonucleótido y no se usan para determinar el porcentaje de complementariedad del oligonucleótido con respecto al ácido nucleico de referencia. Por ejemplo, un compuesto puede comprender (1) un oligonucleótido modificado que consiste en 8-30 nucleósidos y (2) un grupo conjugado que comprende 1-10 nucleósidos conectores que son contiguos a los nucleósidos del oligonucleótido modificado. El número total de nucleósidos 25 contiguos unidos en dicho compuesto es mayor de 30. Como alternativa, un compuesto puede comprender un oligonucleótido modificado que consiste en 8-30 nucleósidos y ningún grupo conjugado. El número total de nucleósidos contiguos unidos en dicho compuesto no es mayor de 30. A menos que se indique de otro modo, los enlazadores conjugados comprenden no más de 10 nucleósidos enlazadores. En ciertas realizaciones, los conjugados conectores 30 comprenden no más de 5 nucleósidos conectores. En ciertas realizaciones, los conjugados conectores comprenden no más de 3 nucleósidos conectores. En ciertas realizaciones, los conjugados conectores comprenden no más de 2 nucleósidos conectores. En ciertas realizaciones, los conjugados conectores comprenden no más de 1 nucleósido conector.

En ciertas realizaciones, es deseable que un grupo conjugado se escinda del 35 oligonucleótido. Por ejemplo, en ciertas circunstancias, los compuestos que comprenden un resto conjugado particular se captan mejor por un tipo de célula concreto, pero una vez que se

ha captado el compuesto, es deseable que el grupo conjugado se escinda para liberar el oligonucleótido no conjugado u original. Por lo tanto, ciertos conjugados pueden comprender uno o más restos escindibles, típicamente dentro del enlazador conjugado. En ciertas realizaciones, un resto escindible es un enlace escindible. En ciertas realizaciones, un resto escindible es un grupo de átomos que comprende al menos un enlace escindible. En ciertas realizaciones, un resto escindible comprende un grupo de átomos que tiene uno, dos, tres, cuatro o más de cuatro enlaces escindibles. En ciertas realizaciones, un resto escindible se escinde selectivamente dentro de una célula o compartimento subcelular tal como un lisosoma. En ciertas realizaciones, un resto escindible es escindido selectivamente por enzimas endógenas tales como nucleasas.

En ciertas realizaciones, un enlace escindible se selecciona entre: una amida, un éster, un éter, uno o ambos ésteres de un fosfodiéster, un éster fosfato, un carbamato o un disulfuro. En ciertas realizaciones, un enlace escindible es uno o ambos de los ésteres de un fosfodiéster. En ciertas realizaciones, un resto escindible comprende un fosfato o fosfodiéster. En ciertas realizaciones, el resto escindible es una unión de tipo fosfato entre un oligonucleótido y un resto conjugado o grupo conjugado.

En ciertas realizaciones, un resto escindible comprende o consiste en uno o más nucleósidos conectores. En ciertas realizaciones de este tipo, se unen uno o más nucleósidos conectores entre sí y/o al resto del compuesto mediante enlaces escindibles. En ciertas realizaciones, dichos enlaces escindibles son enlaces fosfodiéster no modificados. En ciertas realizaciones, un resto escindible es un 2'-desoxinucleósido que está unido al nucleósido 3' o 5'-terminal de un oligonucleótido mediante una unión entre nucleósidos de fosfato y está unido covalentemente al resto del conector conjugado o resto conjugado mediante una unión de fosfato o fosforotioato. En ciertas realizaciones de este tipo, el resto escindible es 2'-desoxiadenosina.

COMPOSICIONES Y MÉTODOS PARA FORMULAR COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS

Los compuestos descritos en el presente documento pueden mezclarse con sustancias activas o inertes farmacéuticamente aceptables para la preparación de composiciones o formulaciones farmacéuticas. Las composiciones y los métodos para formular las composiciones farmacéuticas dependen de una serie de criterios, que incluyen, pero sin limitación, la vía de administración, el grado de la enfermedad o la dosis que se ha de administrar.

Ciertas realizaciones proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos o una sal de estos. En ciertas realizaciones, los compuestos son compuestos antisentido o compuestos oligoméricos. En ciertas realizaciones, los compuestos comprenden o consisten en un oligonucleótido modificado. En ciertas realizaciones de este tipo,

la composición farmacéutica comprende un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable adecuado. En ciertas realizaciones, una composición farmacéutica comprende una solución salina estéril y uno o más compuestos. En ciertas realizaciones, tal composición farmacéutica está constituida por una solución salina estéril y uno o más compuestos. En ciertas realizaciones, la solución salina estéril es solución salina de grado farmacéutico. En ciertas realizaciones, una composición farmacéutica comprende uno o más compuestos y agua estéril. En ciertas realizaciones, una composición farmacéutica está constituida por un compuesto y agua estéril. En ciertas realizaciones, el agua estéril es agua de grado farmacéutico. En ciertas realizaciones, una composición farmacéutica comprende uno o más compuestos y solución salina tamponada con fosfato (PBS). En ciertas realizaciones, una composición farmacéutica está constituida por uno o más compuestos y PBS estéril. En ciertas realizaciones, la PBS estéril es PBS de grado farmacéutico. Las composiciones y los métodos para formular las composiciones farmacéuticas dependen de una serie de criterios, que incluyen, pero sin limitación, la vía de administración, el grado de la enfermedad o la dosis que se ha de administrar.

Un compuesto descrito en el presente documento dirigido a un ácido nucleico de FOXP3 puede utilizarse en composiciones farmacéuticas combinando el compuesto con un diluyente o portador adecuado farmacéuticamente aceptable. En ciertas realizaciones, un diluyente farmacéuticamente aceptable es agua, tal como agua estéril adecuada para inyección. Por consiguiente, en una realización, en los métodos que se describen en el presente documento se emplea una composición farmacéutica que comprende un compuesto que tiene como diana un ácido nucleico de FOXP3 y un diluyente farmacéuticamente aceptable. En ciertas realizaciones, el diluyente farmacéuticamente aceptable es agua. En ciertas realizaciones, el compuesto comprende o consiste en un oligonucleótido modificado proporcionado en el presente documento.

Las composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos proporcionados en el presente documento engloban cualesquiera sales, ésteres o sales de tales ésteres farmacéuticamente aceptables, o cualquier otro oligonucleótido que, cuando se administre a un animal, incluido un ser humano, sea capaz de proporcionar (directa o indirectamente) el metabolito biológicamente activo o un residuo de este. En ciertas realizaciones, los compuestos son compuestos antisentido o compuestos oligoméricos. En ciertas realizaciones, el compuesto comprende o consiste en un oligonucleótido modificado. Por consiguiente, por ejemplo, la descripción también se refiere a sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos, profármacos, sales farmacéuticamente aceptables de tales profármacos y otros equivalentes biológicos. Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas incluyen, pero sin limitación, sales de sodio y potasio.

Un profármaco puede incluir la incorporación de nucleósidos adicionales en uno o ambos extremos de un compuesto, los cuales son escindidos por nucleasas endógenas en el cuerpo, para formar el compuesto activo.

En ciertas realizaciones, los compuestos o composiciones comprenden además un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

EJEMPLOS

Los siguientes Ejemplos describen el proceso de cribado para identificar los compuestos más destacados que tienen FOXP3 como diana. De los más de 3,000 oligonucleótidos que se evaluaron, los ION 1062428, 1062641, 1062835, 1062937, 1063268, 1063649, 1063655, 1063734, 1064096, o 1064313 emergieron como los principales compuestos más destacados.

DESCRIPCIÓN NO LIMITANTE E INCORPORACIÓN POR REFERENCIA

Aunque la lista de secuencias que acompaña a esta presentación identifica cada secuencia como "ARN" o "ADN" según sea necesario, en realidad, estas secuencias se pueden modificar con cualquier combinación de modificaciones químicas. El experto en la técnica comprenderá fácilmente que tal designación como "ARN" o "ADN" para describir los oligonucleótidos modificados es, en ciertos casos, arbitraria. Por ejemplo, un oligonucleótido que comprende un nucleósido que comprende un resto de azúcar 2'-OH y una base de timina se podría describir como ADN que tiene un azúcar modificado (2'-OH en lugar del 2'-H natural del ADN) o como un ARN que tiene una base modificada (timina (uracilo metilado) en lugar del uracilo natural del ARN).

Por consiguiente, se pretende que las secuencias de ácido nucleico que se proporcionan en el presente documento incluidas, pero sin limitación, las de la lista de secuencias, engloben los ácidos nucleicos que contienen cualquier combinación de ARN y/o ADN natural o modificado incluidos, pero sin limitación, los ácidos nucleicos de este tipo que tienen bases nitrogenadas modificadas. A modo de ejemplo adicional y sin carácter limitante, un oligonucleótido que tiene la secuencia de bases nitrogenadas "ATCGATCG" engloba cualesquiera oligonucleótidos que tienen tal secuencia de bases nitrogenadas, ya sean modificados o no modificados incluidos, pero sin limitación, los compuestos de este tipo que comprenden bases de ARN, tales como los que tienen la secuencia "AUCGAUCG" y los que tienen algunas bases de ADN y algunas bases de ARN tales como "AUCGATCG" y los compuestos que tienen otras bases nitrogenadas modificadas, tales como "AT^mCGAUCG," donde ^mC indica una base de citosina que comprende un grupo metilo en la posición 5.

Aunque ciertos compuestos, composiciones y métodos descritos en el presente documento se han descrito específicamente en relación con ciertas realizaciones, los siguientes ejemplos sirven únicamente para ilustrar los compuestos descritos en el presente documento y no se pretende que limiten a la misma. Cada una de las referencias enumeradas en la presente

solicitud se incorporan en su totalidad a la presente por referencia.

EJEMPLO 1: INHIBICIÓN ANTISENTIDO DE FOXP3 HUMANO EN CÉLULAS LNCAP POR PARTE DE GÁPMEROS CET

Se diseñaron oligonucleótidos modificados que tenían como diana un ácido nucleico de Foxp3 y se evaluó su efecto a nivel de ARNm de Foxp3 *in vitro*. Los oligonucleótidos modificados se evaluaron en una serie de experimentos que tenían unas condiciones de cultivo similares. Los resultados para cada experimento se presentan en las tablas por separado que se muestran a continuación. Las células LNCaP cultivadas con una densidad de 30,000 células por pocillo se transfectaron mediante electroporación con 3,000 nM de oligonucleótido modificado. Después de un periodo de tratamiento de aproximadamente 24 horas, se aisló ARN de las células y se midieron los niveles de ARNm de Foxp3 mediante RT-PCR cuantitativa en tiempo real. Se utilizó el conjunto de sonda y cebador humano RTS35925 (secuencia directa CTACTTCAAGTTCCACAACATGC, denominada en el presente documento como SEQ ID NO: 6; secuencia inversa CCAGTGGTAGATCTCATTGAGTG, denominada en el presente documento como SEQ ID NO: 7; secuencia de la sonda CCTTTCACCTACGCCACGCTCAT, denominada en el presente documento como SEQ ID NO: 8) para cuantificar los niveles de ARNm. Se ajustaron los niveles de ARNm de Foxp3 de acuerdo con el contenido total de ARN, cuantificado mediante RIBOGREEN®. Los resultados se presentan en las tablas a continuación como porcentaje de control de la cantidad de ARNm de Foxp3 en relación a las células de control no tratadas (% de UTC). Los oligonucleótidos con valores de porcentaje de control marcados con un asterisco (*) se dirigen a la región de amplicón del conjunto de cebador y sonda. Pueden usarse ensayos adicionales para medir la potencia y eficacia de los oligonucleótidos modificados que se dirigen a la región de amplicón.

Los oligonucleótidos recién diseñados en las tablas a continuación se diseñaron como gápmers 3-10-3 cEt. Los gápmers tienen una longitud de 16 nucleósidos, donde el segmento de hueco central comprende diez 2'-desoxinucleósidos y está flanqueado por segmentos laterales en la dirección 5' y en la dirección 3' que comprenden tres nucleósidos cada uno. Cada nucleósido en el segmento lateral 5' y cada nucleósido en el segmento lateral 3' posee una modificación en el azúcar de tipo cEt. Las uniones entre nucleósidos a lo largo de cada oligómero con huecos son uniones de fosforotioato (P=S). Todos los restos de citosina a lo largo de cada oligómero con huecos son 5-metilcitosinas.

El "sitio de inicio" indica el nucleósido más próximo a la posición 5' que el oligómero con huecos tiene como diana en la secuencia génica humana. El "sitio de terminación" indica el nucleósido más próximo a la posición 3' que el oligómero con huecos tiene como diana en la secuencia génica humana. Cada gápmero listado en las tablas a continuación se dirige a la SEQ ID NO: 1 (n.º de referencia de GENBANK NM_014009.3) o a la SEQ ID NO: 2 (el complemento

del n.º de referencia de GENBANK NT_011568.12 truncado entre los nucleótidos 11907130 a 11921808) o la SEQ ID NO: 3 (n.º de referencia de GENBANK NM_001114377.1) o la SEQ ID NO: 4 (el complemento del n.º de referencia de GENBANK NC_000023.11 truncado entre los nucleótidos 49247001 a 49273000) o la SEQ ID NO: 5 (n.º de referencia de UCSC UC064ZFP.1 correspondiente a las coordenadas genómicas chrX:49,251,334-49,259,240 o el conjunto GRCh38/hg38). "N/A" indica que el oligonucleótido antisentido no tiene como diana esa secuencia génica particular con un 100% de complementariedad. "N.D." indica que el % de UTC no se ha definido para ese oligonucleótido modificado particular en ese experimento particular. La actividad de ese oligonucleótido modificado puede definirse en un experimento diferente.

TABLA 1

INHIBICIÓN DE ARNM DE FOXP3 POR PARTE DE GÁPMEROS 3-10-3 CET QUE TIENEN COMO DIANA LAS SEQ ID NO: 1 Y 2

Número de compuest	SEQ ID NO: 1 Sitio de inicio	SEQ ID NO: 1 Sitio de terminación	SEQ ID NO: 2 Sitio de inicio	SEQ ID NO: 2 Sitio de terminación	Secuencia (5' a 3')	FOXP3 (% de UTC)	SEQ ID NO
895287	1168	1183	12038	12053	TTGAAGTAGTCCATGT	58*	9
910921	7	22	407	422	ATTTTTTTCGATGAGT	49	10
910925	77	92	477	492	TTTTATACCGAGAAGA	45	11
910929	376	391	6914	6929	TGCGATGGTGGCATGG	44	12
910933	564	579	7727	7742	GGCTGATCATGGCTGG	35	13
910937	765	780	8411	8426	CACCATTGCGCAGCAG	50	14
910941	1000	1015	N/A	N/A	TCGGATGATGCCACAG	42	15
910945	1144	1159	N/A	N/A	AACTCTGGGAATGTGC	72	16
910949	1416	1431	13826	13841	TGCGGAAGTCCAGCTC	127	17
910953	1591	1606	14001	14016	GTGGAAACCTCACTTC	62	18
910957	1802	1817	14212	14227	GAAGTAATCTGTGCGA	37	19
910961	2114	2129	14524	14539	GAATTCTAACAGGCCG	36	20
910965	2216	2231	14626	14641	GGTATTTTTGGCAAGG	23	21
910969	2336	2351	N/A	N/A	CGGTACTGTGGGTTGG	19	22
910973	1851	1866	14261	14276	AGGGACAGGATTGTGA	54	23
910977	726	741	N/A	N/A	CCGAAAGGGTGCTGTC	81	24

5

10

15

20

25

30

35

910981	164	179	N/A	N/A	GTCCAAGGGCAGGCTT	44	25
910985	618	633	7781	7796	GGCCAGGCCGGGCCTT	88	26
910989	63	78	463	478	GAAAAACCACGCTGTA	65	27
910993	772	787	8418	8433	TTGCAGACACCATTG	88	28
911000	1267	1282	13497	13512	TGGTAGATCTCATTGA	69*	29
911004	2108	2123	14518	14533	TAACAGGCCGTGTGTG	72	30
911008	1859	1874	14269	14284	GTTGAGTGAGGGACAG	54	31
911012	2272	2287	N/A	N/A	AGGCATGGATCAGGGC	32	32
911016	57	72	457	472	CCACGCTGTACGGTGT	39	33
911020	1257	1272	13487	13502	CATTGAGTGTCCGCTG	65*	34
911024	382	397	6920	6935	TGCAGCTGCGATGGTG	59	35
911028	1741	1756	14151	14166	GGCTGCAGGGCTCGAC	25	36
911032	55	70	455	470	ACGCTGTACGGTGTGG	17	37
911036	898	913	9488	9503	AGAGACTGTACCATCT	121	38
911040	2112	2127	14522	14537	ATTCTAACAGGCCGTG	55	39
911044	2110	2125	14520	14535	TCTAACAGGCCGTGTG	56	40
911048	770	785	8416	8431	GCAGACACCATTGCGC	95	41
911052	163	178	N/A	N/A	TCCAAGGGCAGGCTTG	76	42
911056	2282	2297	N/A	N/A	GTCTAAGCTGAGGCAT	51	43
911060	133	148	533	548	CAGAAAAGGATCAGCC	63	44
911064	900	915	9490	9505	CCAGAGACTGTACCAT	90	45
911068	N/A	N/A	8373	8388	GCCGAAAGGGTGCTGG	73	46
911072	N/A	N/A	13638	13653	TGCCTATGAGCCCAGA	106	47
911076	N/A	N/A	13697	13712	CGTCAACCTCTGAGGC	111	48
911080	N/A	N/A	658	673	GTACATCCCACTGTAC	90	49
911084	N/A	N/A	1386	1401	GACAATGGTGTGAAGT	36	50
911088	N/A	N/A	1569	1584	CTAATTTGGTTACAGA	39	51
911092	N/A	N/A	2137	2152	GTTAATAACCATTCCA	50	52
911096	N/A	N/A	2390	2405	CTCTATAGTAAATGGA	78	53
911100	N/A	N/A	2663	2678	TAAAATGCCCAGATCC	54	54
911104	N/A	N/A	3219	3234	TGACAATTGCCCTCT	115	55
911108	N/A	N/A	3358	3373	TGCATTTCCGTGAGGC	44	56
911112	N/A	N/A	4082	4097	AGATTTAAAGGATCCT	60	57
911116	N/A	N/A	4291	4306	TGACATGGGTGCTGGT	45	58
911120	N/A	N/A	5167	5182	GGTATTAAGTTCTTAG	21	59

5

10

15

20

25

911124	N/A	N/A	5704	5719	GCTCATGCTACACCCC	37	60
911128	N/A	N/A	5966	5981	TGGATTGGGTGCAAAA	60	61
911132	N/A	N/A	6111	6126	GACTTAATCTGAAGCT	50	62
911136	N/A	N/A	6376	6391	CACTTGAGAGCTGTTT	70	63
911140	N/A	N/A	6642	6657	TGAGATACTCGACCAC	95	64
911144	N/A	N/A	7355	7370	TGCTATGATCATCCCC	24	65
911148	N/A	N/A	7644	7659	GCACATGTGGGCTGTG	69	66
911152	N/A	N/A	7964	7979	ATCTTTAAGGTTCTGC	23	67
911156	N/A	N/A	8561	8576	CTACTTATTGGGATGA	50	68
911160	N/A	N/A	8686	8701	CTTATTATACATACGA	77	69
911164	N/A	N/A	8824	8839	GATTCTAGAGCCTGGC	39	70
911168	N/A	N/A	9505	9520	GCATTACCTGCTGCTC	85	71
911172	N/A	N/A	9603	9618	CTTTATACCAGCCCTC	68	72
911176	N/A	N/A	9878	9893	CCTGAATGTGAGGTTA	51	73
911180	N/A	N/A	10317	10332	TGCTTTAACAACCTCAG	16	74
911184	N/A	N/A	10546	10561	TACATTCGCATCATGA	33	75
911188	N/A	N/A	10690	10705	GTATTTATTAGAGCAC	59	76
911192	N/A	N/A	11343	11358	AGGATTAGGAGCTTGG	33	77
911196	N/A	N/A	11615	11630	GAATTACTTAGCAGGG	47	78
911200	N/A	N/A	11825	11840	CCAAAATAGTTCTCCC	49	79
911204	N/A	N/A	11885	11900	AGGTACTGTTTGCTGA	65	80
911208	N/A	N/A	12242	12257	CACATTTGAGGCACGG	42	81
911212	N/A	N/A	12289	12304	AGGTTTGGATTTGCGG	45	82
911216	N/A	N/A	12398	12413	GGCTATTTTATGGGTC	64	83
911220	N/A	N/A	12706	12721	GGGAATATCTGGTATC	62	84
911224	N/A	N/A	12812	12827	GATCAGTTTGGATTCA	63	85
911228	N/A	N/A	12898	12913	GGACATGGTTAGGTGG	61	86

TABLA 2

30

INHIBICIÓN DE ARNM DE FOXP3 POR PARTE DE GÁPMEROS 3-10-3 CET QUE TIENEN
COMO DIANA LAS SEQ ID NO: 1 Y 2

35

Número de compue-sto	SEQ ID NO: 1 Sitio	SEQ ID NO: 1 Sitio de terminación	SEQ ID NO: 2 Sitio de	SEQ ID NO: 2 Sitio de terminación	Secuencia (5' a 3')	FOXP3 (% de UTC)	SEQ ID NO
----------------------	--------------------	-----------------------------------	-----------------------	-----------------------------------	---------------------	------------------	-----------

		de inicio		inicio			
5	910922	11	26	411	426	CCAAATTTTTTTCGAT	61 87
	910926	80	95	480	495	TGCTTTTATACCGAGA	11 88
	910930	485	500	7550	7565	GTGCATGAAATGTGGC	25 89
	910934	694	709	8271	8286	GGATTTGGGAAGGTGC	59 90
	910938	873	888	9463	9478	GGAGACATTGTGCCCT	45 91
10	910942	1022	1037	11178	11193	TACGATGCAGCAGGAG	59 92
	910946	1174	1189	12044	12059	TGGAACTTGAAGTAGT	24* 93
	910950	1434	1449	13844	13859	GCCTCTGGCTCCGTTT	126 94
	910954	1656	1671	14066	14081	CAAAGGATATGATGGG	76 95
	910958	1896	1911	14306	14321	GTGTACTGAGGCAGGC	13 96
15	910962	2116	2131	14526	14541	GTGAATTCTAACAGGC	25 97
	910966	2217	2232	14627	14642	GGGTATTTTTTGCAAG	46 98
	910970	2360	2375	N/A	N/A	AGCTCGGCTGCAGTTT	41 99
	910974	434	449	7499	7514	GCCCAGCCGTGCCCCG	64 100
	910978	69	84	469	484	CGAGAAGAAAAACCAC	30 101
20	910982	1464	1479	13874	13889	GGCCAGGTGTAGGGTT	75 102
	910986	1310	1325	13540	13555	GGCAGGATGGTTTCTG	99 103
	910990	500	515	7663	7678	CACCGTTGAGAGCTGG	39 104
	910994	768	783	8414	8429	AGACACCATTTGCCAG	62 105
	910997	148	163	548	563	GGTGAAGTGGACTGAC	25 106
25	911001	1400	1415	13810	13825	ATCCACGGTCCACACA	96 107
	911005	1219	1234	N/A	N/A	GCCCAGCGGATGAGCG	33* 108
	911009	1657	1672	14067	14082	GCAAAGGATATGATGG	59 109
	911013	2277	2292	N/A	N/A	AGCTGAGGCATGGATC	62 110
	911017	1739	1754	14149	14164	CTGCAGGGCTCGACTG	50 111
30	911021	902	917	9492	9507	CTCCAGAGACTGTACC	82 112
	911025	38	53	438	453	AGCCGCAGACCTCTCT	39 113
	911029	65	80	465	480	AAGAAAAACCACGCTG	70 114
	911033	2111	2126	14521	14536	TTCTAACAGGCCGTGT	57 115
	911037	818	833	8464	8479	GAGGAAGTCCTCTGGC	43 116
35	911041	875	890	9465	9480	GAGGAGACATTGTGCC	43 117
	911045	879	894	9469	9484	TCTGGAGGAGACATTG	62 118

5

10

15

20

25

30

35

911049	327	342	6865	6880	CTCGAAGATCTCGGCC	69	119
911053	64	79	464	479	AGAAAAACCACGCTGT	46	120
911057	2109	2124	14519	14534	CTAACAGGCCGTGTGT	49	121
911061	1850	1865	14260	14275	GGGACAGGATTGTGAC	53	122
911065	1598	1613	14008	14023	CAAGACAGTGGAACC	45	123
911069	N/A	N/A	13585	13600	GGCCATCCCAGTCACC	72	124
911073	N/A	N/A	13670	13685	ACCAACAACCCACATC	107	125
911077	N/A	N/A	13663	13678	ACCCACATCCCGTTCC	55	126
911081	N/A	N/A	745	760	ATTAAGTACTTCACCT	75	127
911085	N/A	N/A	1447	1462	ATATGGACTCTGGTCA	34	128
911089	N/A	N/A	1828	1843	AAAAATGCACGCCCCC	62	129
911093	N/A	N/A	2163	2178	GCTATATATGTAATGG	16	130
911097	N/A	N/A	2522	2537	ATAACCATTGCAGTAC	33	131
911101	N/A	N/A	2734	2749	GTGAATAGTCAGTCCA	21	132
911105	N/A	N/A	3246	3261	TCATTAGGTGTCTGCA	17	133
911109	N/A	N/A	3711	3726	CAATCAAGGTTTTTCGG	35	134
911113	N/A	N/A	4083	4098	TAGATTTAAAGGATCC	45	135
911117	N/A	N/A	4442	4457	CCAGATTTTTCCGCCA	48	136
911121	N/A	N/A	5275	5290	AGTATAGAAGGGTTCT	38	137
911125	N/A	N/A	5819	5834	CAGCATGGCAAGTGAC	66	138
911129	N/A	N/A	6042	6057	AGTGACATGGGTTTTA	34	139
911133	N/A	N/A	6197	6212	GCTATTGTAACAGTCC	20	140
911137	N/A	N/A	6497	6512	GTACATGTACATACCC	59	141
911141	N/A	N/A	6992	7007	ACAGTAAAGGTCGGCA	49	142
911145	N/A	N/A	7422	7437	GGCCATCCTGATCCTC	59	143
911149	N/A	N/A	7866	7881	GCCTACACTGCTCACA	44	144
911153	N/A	N/A	8186	8201	CACCTATGGAGGCTGT	86	145
911157	N/A	N/A	8565	8580	CTTACTACTTATTGGG	78	146
911161	N/A	N/A	8687	8702	TCTTATTATACATACG	61	147
911165	N/A	N/A	8859	8874	TGGCATGAGGAGTAGC	57	148
911169	N/A	N/A	9506	9521	GGCATTACCTGCTGCT	78	149
911173	N/A	N/A	9604	9619	CCTTTATACCAGCCCT	59	150
911177	N/A	N/A	9921	9936	GGGCATGTTTGGAGCT	58	151
911181	N/A	N/A	10330	10345	GGCTATTTGCATTTGC	28	152
911185	N/A	N/A	10551	10566	ATCTGTACATTTCGCAT	28	153

5

10

911189	N/A	N/A	10691	10706	CGTATTTATTAGAGCA	41	154
911193	N/A	N/A	11446	11461	GCGGATGCATTTTCCC	32	155
911197	N/A	N/A	11617	11632	TGGAATTACTTAGCAG	47	156
911201	N/A	N/A	11826	11841	GCCAAAATAGTTCTCC	42	157
911205	N/A	N/A	11909	11924	GTCAACACCCGTGTCC	57	158
911209	N/A	N/A	12243	12258	TCACATTTGAGGCACG	38	159
911213	N/A	N/A	12295	12310	TGGTTTAGGTTTGGAT	68	160
911217	N/A	N/A	12406	12421	TAGCTTTAGGCTATTT	72	161
911221	N/A	N/A	12771	12786	GATGATTGCAGTGAGG	40	162
911225	N/A	N/A	12820	12835	GGGAATTTGATCAGTT	79	163
911229	N/A	N/A	12928	12943	GTTTGAATTATCGAGT	59	164

TABLA 3

INHIBICIÓN DE ARNM DE FOXP3 POR PARTE DE GÁPMEROS 3-10-3 CET QUE TIENEN
COMO DIANA LAS SEQ ID NO: 1 Y 2

15

20

25

30

35

Número de compue-sto	SEQ ID NO: 1 Sitio de inicio	SEQ ID NO: 1 Sitio de terminación	SEQ ID NO: 2 Sitio de inicio	SEQ ID NO: 2 Sitio de terminación	Secuencia (5' a 3')	FOXP3 (% de UTC)	SEQ ID NO
910923	12	27	412	427	TCCAAATTTTTTTTCGA	52	165
910927	178	193	6716	6731	GGCATCGGGTCCTTGT	51	166
910931	507	522	7670	7685	GGGCATCCACCGTTGA	57	167
910935	709	724	8286	8301	TTCCTGGGTGCACTGG	56	168
910939	944	959	9739	9754	CTGCATGGCACTCAGC	33	169
910943	1024	1039	11180	11195	GCTACGATGCAGCAGG	29	170
910947	1260	1275	13490	13505	TCTCATTGAGTGTCCG	27*	171
910951	1552	1567	13962	13977	GGCCTATCATCCCTGC	96	172
910955	1799	1814	14209	14224	GTAATCTGTGCGAGCA	19	173
910959	1922	1937	14332	14347	GATGATGCAGCTTTGA	19	174
910963	2117	2132	14527	14542	GGTGAATTCTAACAGG	26	175
910967	2303	2318	N/A	N/A	TAAATGAGTAGTTCCT	37	176
910971	992	1007	N/A	N/A	TGCCACAGATGAAGCC	63	177
910975	72	87	472	487	TACCGAGAAGAAAAAC	56	178
910979	1855	1870	14265	14280	AGTGAGGGACAGGATT	36	179

5

10

15

20

25

30

35

910983	2072	2087	14482	14497	CCTCAGATCCTGAGGG	81	180
910987	421	436	7486	7501	CCGGAGGGTGCCACCA	52	181
910991	1092	1107	11248	11263	CAAACAGGCTGTCAGG	65	182
910995	78	93	478	493	CTTTTATACCGAGAAG	38	183
910998	1374	1389	13784	13799	CGCTCTCCACCCGCAC	41	184
911002	42	57	442	457	TGGAAGCCGCAGACCT	28	185
911006	2287	2302	N/A	N/A	CTGCAGTCTAAGCTGA	63	186
911010	423	438	7488	7503	CCCCGGAGGGTGCCAC	62	187
911014	1892	1907	14302	14317	ACTGAGGCAGGCTCTC	16	188
911018	1458	1473	13868	13883	GTGTAGGGTTGGAACA	84	189
911022	599	614	7762	7777	GGAGAAGACCCCACTG	55	190
911026	66	81	466	481	GAAGAAAAACCACGCT	56	191
911030	2355	2370	N/A	N/A	GGCTGCAGTTTATTGG	36	192
911034	132	147	532	547	AGAAAAGGATCAGCCT	65	193
911038	1459	1474	13869	13884	GGTGTAGGGTTGGAAC	70	194
911042	59	74	459	474	AACCACGCTGTACGGT	44	195
911046	131	146	531	546	GAAAAGGATCAGCCTG	52	196
911050	326	341	6864	6879	TCGAAGATCTCGGCCC	94	197
911054	1517	1532	13927	13942	CACCAGTTTGGCCCCT	39	198
911058	52	67	452	467	CTGTACGGTGTGGAAG	51	199
911062	76	91	476	491	TTTATACCGAGAAGAA	38	200
911070	N/A	N/A	13594	13609	GGCACTTGAGGCCATC	74	201
911074	N/A	N/A	13661	13676	CCACATCCCGTTTCTC	62	202
911078	N/A	N/A	13570	13585	CGCCACCTCAGAGGAG	104	203
911082	N/A	N/A	1258	1273	AACTGATGCTCACTCT	66	204
911086	N/A	N/A	1495	1510	TGCAGAATCGAGCTCA	27	205
911090	N/A	N/A	1923	1938	CATAATAATACTCACC	63	206
911094	N/A	N/A	2189	2204	CAAATGATGAATTGGG	23	207
911098	N/A	N/A	2610	2625	GGGTTTATTGTGTGTC	13	208
911102	N/A	N/A	2766	2781	TGAGATAATTAGGGAG	25	209
911106	N/A	N/A	3269	3284	CCCTTCTACGCTGTCT	39	210
911110	N/A	N/A	3753	3768	GCCAATACAGAGCCCA	9	211
911114	N/A	N/A	4155	4170	ACAGATACTGGGACCC	34	212
911118	N/A	N/A	4660	4675	GCATAGATACATTCTC	15	213
911122	N/A	N/A	5541	5556	GGCTTTTCAGGATCCT	57	214

5

10

15

20

25

911126	N/A	N/A	5937	5952	TAGACATGAAGAGTCT	69	215
911130	N/A	N/A	6108	6123	TTAATCTGAAGCTGGA	64	216
911134	N/A	N/A	6271	6286	TCCTATTTTGCCCCAG	48	217
911138	N/A	N/A	6498	6513	GGTACATGTACATACC	59	218
911142	N/A	N/A	7068	7083	TGCATAAGTCACAGAC	45	219
911146	N/A	N/A	7561	7576	GTCCATACCTGGTGCA	51	220
911150	N/A	N/A	7886	7901	GAGTACTGCAATTCAG	45	221
911154	N/A	N/A	8495	8510	GTAGACTGGCACAGGC	72	222
911158	N/A	N/A	8581	8596	AGTTTAGCTCTTGCA	36	223
911162	N/A	N/A	8710	8725	GGGTAAATAACAGCAC	17	224
911166	N/A	N/A	9385	9400	GGTGACCACGACAGGC	62	225
911170	N/A	N/A	9538	9553	CACTATCCCTATCCCT	50	226
911174	N/A	N/A	9646	9661	CCAGGCTACGGTCTTC	64	227
911178	N/A	N/A	10311	10326	AACAACCTCAGGATCAC	28	228
911182	N/A	N/A	10378	10393	GGTTACATAGCTGGTC	19	229
911186	N/A	N/A	10625	10640	TTGAATAGGGCTCTTT	51	230
911190	N/A	N/A	10692	10707	CCGTATTTATTAGAGC	49	231
911194	N/A	N/A	11447	11462	AGCGGATGCATTTTCC	21	232
911198	N/A	N/A	11683	11698	TGGATAGGTGAGCTCG	34	233
911202	N/A	N/A	11846	11861	TTATTCTTTGCACCAC	33	234
911206	N/A	N/A	11921	11936	TGAGATCTCACCGTCA	83	235
911210	N/A	N/A	12245	12260	GGTCACATTTGAGGCA	49	236
911214	N/A	N/A	12303	12318	CTGGATGGTGGTTTAG	82	237
911218	N/A	N/A	12528	12543	GTATTGACATACTGGG	35	238
911222	N/A	N/A	12777	12792	AGCGATGATGATTGCA	64	239
911226	N/A	N/A	12821	12836	AGGGAATTTGATCAGT	43	240
911230	N/A	N/A	13042	13057	CCAACCTAAGGGTCAG	42	241

TABLA 4

30

INHIBICIÓN DE ARNM DE FOXP3 POR PARTE DE GÁPMEROS 3-10-3 CET QUE TIENEN
COMO DIANA LAS SEQ ID NO: 1 Y 2

35

Número de compu-esto	SEQ ID NO: 1 Sitio de	SEQ ID NO: 1 Sitio de	SEQ ID NO: 2 Sitio de	SEQ ID NO: 2 Sitio de	Secuencia (5' a 3')	FOXP3 (% de UTC)	SEQ ID NO
		termi-nación	termi-nación				

		inicio		inicio				
5	910924	54	69	454	469	CGCTGTACGGTGTGGA	13	242
	910928	269	284	6807	6822	GGCTTTGGGTGCAGCC	96	243
	910932	560	575	7723	7738	GATCATGGCTGGGCTC	28	244
	910936	749	764	8395	8410	TGGGTAGGAGCTCTGG	27	245
	910940	946	961	9741	9756	GCCTGCATGGCACTCA	43	246
10	910944	1028	1043	11184	11199	AGCAGCTACGATGCAG	53	247
	910948	1309	1324	13539	13554	GCAGGATGGTTTCTGA	99	248
	910952	1562	1577	13972	13987	GCACATCCAGGGCCTA	25	249
	910956	1800	1815	14210	14225	AGTAATCTGTGCGAGC	10	250
	910960	2113	2128	14523	14538	AATTCTAACAGGCCGT	25	251
15	910964	2180	2195	14590	14605	GTCTGCACGGGACTCA	33	252
	910968	2304	2319	N/A	N/A	ATAAATGAGTAGTTCC	28	253
	910972	324	339	6862	6877	GAAGATCTCGGCCCTG	47	254
	910976	2301	2316	N/A	N/A	AATGAGTAGTTCCTCT	35	255
	910980	71	86	471	486	ACCGAGAAGAAAAACC	18	256
20	910984	385	400	N/A	N/A	AGCTGCAGCTGCGATG	44	257
	910988	75	90	475	490	TTATACCGAGAAGAAA	68	258
	910992	1893	1908	14303	14318	TACTGAGGCAGGCTCT	27	259
	910996	36	51	436	451	CCGCAGACCTCTCTCT	36	260
	910999	2302	2317	N/A	N/A	AAATGAGTAGTTCCTC	50	261
25	911003	413	428	7478	7493	TGCCACCATGACTAGG	62	262
	911007	985	1000	9780	9795	GATGAAGCCTTGGTCA	50	263
	911011	1901	1916	14311	14326	TTTGAGTGTACTGAGG	12	264
	911015	1849	1864	14259	14274	GGACAGGATTGTGACA	56	265
	911019	1792	1807	14202	14217	GTGCGAGCAGCTGAGG	13	266
30	911023	79	94	479	494	GCTTTTATACCGAGAA	5	267
	911027	725	740	N/A	N/A	CGAAAGGGTGCTGTCC	78	268
	911031	727	742	N/A	N/A	GCCGAAAGGGTGCTGT	48	269
	911035	147	162	547	562	GTGAAGTGGA CTGACA	43	270
	911039	62	77	462	477	AAAAACCACGCTGTAC	61	271
35	911043	2280	2295	N/A	N/A	CTAAGCTGAGGCATGG	35	272
	911047	659	674	8236	8251	GGACACCCATTCCAGG	59	273

5	911051	116	131	516	531	GGCTTGTGGGAAACTG	17	274
	911055	158	173	N/A	N/A	GGGCAGGCTTGGTGAA	82	275
	911059	43	58	443	458	GTGGAAGCCGCAGACC	23	276
	911063	1169	1184	12039	12054	CTTGAAGTAGTCCATG	49*	277
	911067	N/A	N/A	8302	8317	GTCCACTGACCTGTCC	111	278
10	911071	N/A	N/A	13600	13615	TGCGATGGCACTTGAG	51	279
	911075	N/A	N/A	13564	13579	CTCAGAGGAGCTCACC	87	280
	911079	N/A	N/A	13595	13610	TGGCACTTGAGGCCAT	119	281
	911083	N/A	N/A	1275	1290	GCTACTAGGGTGAACA	22	282
	911087	N/A	N/A	1547	1562	AATAGCTAACACTTCG	32	283
15	911091	N/A	N/A	2068	2083	GGAGTAAGGACATGAC	27	284
	911095	N/A	N/A	2233	2248	ATCATAAGCATCACAA	49	285
	911099	N/A	N/A	2639	2654	TATAAGTTTTAACACC	62	286
	911103	N/A	N/A	2941	2956	TGTATTGCAAAGCAAC	38	287
	911107	N/A	N/A	3357	3372	GCATTTCCGGTGAGGCC	39	288
20	911111	N/A	N/A	3802	3817	TGCCTTTGGTCTGGGC	56	289
	911115	N/A	N/A	4248	4263	CACTATGACAAGCCCC	29	290
	911119	N/A	N/A	4945	4960	TCCCTTATGGCCCCCA	25	291
	911123	N/A	N/A	5629	5644	TTCTATTGTCCTCACC	68	292
	911127	N/A	N/A	5938	5953	ATAGACATGAAGAGTC	50	293
25	911131	N/A	N/A	6109	6124	CTTAATCTGAAGCTGG	22	294
	911135	N/A	N/A	6309	6324	CATCTTGCCGGAGCTG	26	295
	911139	N/A	N/A	6564	6579	CCCATAGTTGCACCCC	44	296
	911143	N/A	N/A	7174	7189	ACTACAATACGGCCTC	44	297
	911147	N/A	N/A	7572	7587	GCCCATTACCGTCCA	48	298
30	911151	N/A	N/A	7963	7978	TCTTTAAGGTTCTGCA	40	299
	911155	N/A	N/A	8496	8511	GGTAGACTGGCACAGG	33	300
	911159	N/A	N/A	8684	8699	TATTATACATACGAGA	81	301
	911163	N/A	N/A	8767	8782	AGATTTTGATCAAGAC	25	302
	911167	N/A	N/A	9399	9414	GAAGATTCCATGCAGG	75	303
35	911171	N/A	N/A	9540	9555	CGCACTATCCCTATCC	12	304
	911175	N/A	N/A	9868	9883	AGGTTAGGTTCCCTGC	34	305
	911179	N/A	N/A	10316	10331	GCTTTAACAACCTCAGG	10	306
	911183	N/A	N/A	10451	10466	GGTTATGTGGCACCCCT	21	307
	911187	N/A	N/A	10686	10701	TTATTAGAGCACAGGT	72	308

5

10

911191	N/A	N/A	10716	10731	TGGAATCCCACAAAAC	61	309
911195	N/A	N/A	11611	11626	TACTTAGCAGGGTCCC	37	310
911199	N/A	N/A	11684	11699	GTGGATAGGTGAGCTC	29	311
911203	N/A	N/A	11864	11879	TGACATAAGTTGTATC	46	312
911207	N/A	N/A	11994	12009	ATGAATCAAGCCCCAT	95	313
911211	N/A	N/A	12284	12299	TGGATTTGCGGACAGG	33	314
911215	N/A	N/A	12324	12339	CAGAATTTGGCATGCT	51	315
911219	N/A	N/A	12530	12545	GTGTATTGACATACTG	67	316
911223	N/A	N/A	12790	12805	GGATTACAGAGTCAGC	36	317
911227	N/A	N/A	12893	12908	TGGTTAGGTGGTTAGG	59	318
911231	N/A	N/A	13242	13257	GGGTATGGTTGTTCTG	38	319

TABLA 5

INHIBICIÓN DE ARNM DE FOXP3 POR PARTE DE GÁPMEROS 3-10-3 CET QUE TIENEN
COMO DIANA LAS SEQ ID NO: 1 Y 2

15

20

25

30

35

Número de compue-sto	SEQ ID NO: 1 Sitio de inicio	SEQ ID NO: 1 Sitio de terminación	SEQ ID NO: 2 Sitio de inicio	SEQ ID NO: 2 Sitio de terminación	Secuencia (5' a 3')	FOXP3 (% de UTC)	SEQ ID NO
911144	N/A	N/A	7355	7370	TGCTATGATCATCCCC	32	65
1062005	1	16	401	416	TTCGATGAGTGTGTGC	43	320
1062037	118	133	518	533	CTGGCTTGTGGGAAAC	30	321
1062069	310	325	6848	6863	TGGAAGGTTCCCCCTG	110	322
1062101	422	437	7487	7502	CCCGGAGGGTGCCACC	212	323
1062133	594	609	7757	7772	AGACCCCAGTGGCGGT	69	324
1062165	752	767	8398	8413	CAGTGGGTAGGAGCTC	150	325
1062197	869	884	9459	9474	ACATTGTGCCCTGCCC	24	326
1062229	1049	1064	11205	11220	GACGACAGGGCCTTGG	53	327
1062261	1181	1196	12051	12066	CATGTTGTGGAACCTTG	65*	328
1062293	1423	1438	13833	13848	CGTTTCTTGCGGAAC	105	329
1062325	1592	1607	14002	14017	AGTGGAAACCTCACTT	86	330
1062357	1848	1863	14258	14273	GACAGGATTGTGACAT	43	331
1062389	2026	2041	14436	14451	GCACACCCCTGTGTTG	61	332
1062421	2208	2223	14618	14633	TGGCAAGGCAGTGTGT	68	333

5	1062453	N/A	N/A	8298	8313	ACTGACCTGTCCTTCC	318	334
	1062485	N/A	N/A	13599	13614	GCGATGGCACTTGAGG	143	335
	1062549	N/A	N/A	684	699	TACCTGGCTGGAATCA	64	336
	1062581	N/A	N/A	866	881	ACAGCATTTCAAGTTG	113	337
	1062613	N/A	N/A	1108	1123	GATCGATGGAGTGTGG	104	338
10	1062645	N/A	N/A	1237	1252	AATGTAAAGGTCCTCG	23	339
	1062678	N/A	N/A	1337	1352	AAAGCGATACAAGCAA	30	340
	1062710	N/A	N/A	1475	1490	AGCCCTGAACAACCTG	67	341
	1062742	N/A	N/A	1721	1736	CGGCACTTGGTCAAAT	102	342
	1062774	N/A	N/A	1877	1892	ATAGGACAACCTTTTG	40	343
15	1062806	N/A	N/A	2074	2089	CTATTAGGAGTAAGGA	172	344
	1062838	N/A	N/A	2159	2174	TATATGTAATGGCTGA	11	345
	1062870	N/A	N/A	2391	2406	CCTCTATAGTAAATGG	62	346
	1062902	N/A	N/A	2585	2600	GCTAAGTATTTACTGT	68	347
	1062934	N/A	N/A	2731	2746	AATAGTCAGTCCATTA	46	348
20	1062966	N/A	N/A	2866	2881	GAAAGCTTGGACATGG	34	349
	1062998	N/A	N/A	3067	3082	GCGAGAGGAGGATTGC	65	350
	1063030	N/A	N/A	3244	3259	ATTAGGTGTCTGCAGG	74	351
	1063062	N/A	N/A	3389	3404	GAGATCTAGGCTTGGA	21	352
	1063094	N/A	N/A	3641	3656	ATCACCACGCTCTGGC	31	353
25	1063126	N/A	N/A	3863	3878	CCAAATACATGGCCAC	133	354
	1063158	N/A	N/A	4102	4117	ATCATAGAACAGCATT	19	355
	1063190	N/A	N/A	4223	4238	AGACCTGGCCCTTCTT	122	356
	1063222	N/A	N/A	4402	4417	CCGGGCTTCATCGACA	99	357
	1063253	N/A	N/A	4555	4570	TCCCTTTCTGACTGGG	198	358
30	1063285	N/A	N/A	4710	4725	AGAGCTAAGAATTCTC	65	359
	1063317	N/A	N/A	5080	5095	CTGGGAGAGCACTGGT	62	360
	1063349	N/A	N/A	5274	5289	GTATAGAAGGGTTCTG	43	361
	1063381	N/A	N/A	5482	5497	CAGCCAACCCCATTAT	134	362
	1063413	N/A	N/A	5655	5670	CTGTCCAAGCCACGCA	96	363
35	1063445	N/A	N/A	5855	5870	AGGAGGCGAGTCCAGG	65	364
	1063477	N/A	N/A	6012	6027	AAGGACCGAGCTGACA	39	365
	1063509	N/A	N/A	6133	6148	GCGAGAAGTGGGTAGA	47	366
	1063541	N/A	N/A	6280	6295	TCCTCGGAGTCCTATT	163	367
	1063573	N/A	N/A	6449	6464	GGCTTGCCTGCCACG	65	368

5

10

15

20

25

1063605	N/A	N/A	6969	6984	GTCCAGGTACCCCACC	100	369
1063637	N/A	N/A	7171	7186	ACAATACGGCCTCCTC	127	370
1063669	N/A	N/A	7376	7391	ACTGCAAGCCCACATG	84	371
1063701	N/A	N/A	7802	7817	CTGAGGTGTTACCAGG	35	372
1063733	N/A	N/A	7968	7983	CTGCATCTTTAAGGTT	60	373
1063765	N/A	N/A	8045	8060	GCTTAAAGACGGCCAT	88	374
1063796	N/A	N/A	8559	8574	ACTTATTGGGATGAAG	92	375
1063828	N/A	N/A	8848	8863	GTAGCAGGGCAAAGCA	69	376
1063860	N/A	N/A	9051	9066	TAAGGGTTGTGTGTAG	318	377
1063892	N/A	N/A	9413	9428	TGCCTAAGTAGGGAGA	78	378
1063924	N/A	N/A	9644	9659	AGGCTACGGTCTTCCC	68	379
1063956	N/A	N/A	9960	9975	AGAGGGTTTGTAAAGTA	155	380
1063988	N/A	N/A	10527	10542	ATAAATTACCACCAGC	55	381
1064020	N/A	N/A	10757	10772	TTTCAAAGCAAGGACG	113	382
1064052	N/A	N/A	11379	11394	ATGGAGCTCCTTTGCA	219	383
1064084	N/A	N/A	11550	11565	AGGCATGGCCCCAATC	109	384
1064118	N/A	N/A	11622	11637	GCTCCTGGAATTACTT	38	385
1064150	N/A	N/A	11717	11732	GCTAAGCCCACAGGCC	215	386
1064182	N/A	N/A	11803	11818	TGAAAAGAAGCGGAGT	98	387
1064214	N/A	N/A	11910	11925	CGTCAACACCCGTGTC	93	388
1064246	N/A	N/A	11978	11993	GCAGGACCTCCTAGCT	203	389
1064278	N/A	N/A	12199	12214	GGAATGGAGGAACCCA	256	390
1064310	N/A	N/A	12384	12399	TCCAGGAGAGGGTTAG	123	391
1064342	N/A	N/A	12578	12593	ATCAAATGGGTGTTAC	102	392
1064374	N/A	N/A	12781	12796	AGTCAGCGATGATGAT	64	393
1064406	N/A	N/A	12924	12939	GAATTATCGAGTATCT	57	394
1064438	N/A	N/A	13217	13232	AAGGGATCAGGACTGA	188	395

TABLA 6

30

INHIBICIÓN DE ARNM DE FOXP3 POR PARTE DE GÁPMEROS 3-10-3 CET QUE TIENEN
COMO DIANA LAS SEQ ID NO: 1 Y 2

35

Número de compue-sto	SEQ ID NO: 1 Sitio de	SEQ ID NO: 1 Sitio de	SEQ ID NO: 2 Sitio de	SEQ ID NO: 2 Sitio de	Secuencia (5' a 3')	FOXP3 (% de UTC)	SEQ ID NO

	inicio		inicio				
5	911144	N/A	N/A	7355	7370	TGCTATGATCATCCCC	60 65
	1062006	2	17	402	417	TTTCGATGAGTGTGTG	38 396
	1062038	119	134	519	534	CCTGGCTTGTGGGAAA	67 397
	1062070	311	326	6849	6864	CTGGAAGGTTCCCCCT	109 398
	1062102	424	439	7489	7504	GCCCCGGAGGGTGCCA	202 399
10	1062134	595	610	7758	7773	AAGACCCCAGTGGCGG	47 400
	1062166	754	769	8400	8415	AGCAGTGGGTAGGAGC	77 401
	1062198	876	891	9466	9481	GGAGGAGACATTGTGC	119 402
	1062230	1050	1065	11206	11221	GGACGACAGGGCCTTG	164 403
	1062262	1183	1198	12053	12068	CGCATGTTGTGGAAC	27* 404
15	1062294	1426	1441	13836	13851	CTCCGTTTCTTGCGGA	136 405
	1062326	1593	1608	14003	14018	CAGTGGAAACCTCACT	117 406
	1062358	1852	1867	14262	14277	GAGGGACAGGATTGTG	134 407
	1062390	2028	2043	14438	14453	GGGCACACCCCTGTGT	194 408
	1062422	2209	2224	14619	14634	TTGGCAAGGCAGTGTG	20 409
20	1062454	N/A	N/A	8299	8314	CACTGACCTGTCCTTC	117 410
	1062486	N/A	N/A	13601	13616	CTGCGATGGCACTTGA	115 411
	1062550	N/A	N/A	685	700	TTACCTGGCTGGAATC	91 412
	1062582	N/A	N/A	867	882	GACAGCATTTCAAGTT	139 413
	1062614	N/A	N/A	1109	1124	AGATCGATGGAGTGTG	107 414
25	1062646	N/A	N/A	1238	1253	AAATGTAAAGGTCCTC	28 415
	1062679	N/A	N/A	1338	1353	TAAAGCGATACAAGCA	100 416
	1062711	N/A	N/A	1476	1491	CAGCCCTGAACAACCT	83 417
	1062743	N/A	N/A	1723	1738	ATCGGCACTTGGTCAA	63 418
	1062775	N/A	N/A	1878	1893	AATAGGACAACCTTTT	143 419
30	1062807	N/A	N/A	2075	2090	CCTATTAGGAGTAAGG	140 420
	1062839	N/A	N/A	2160	2175	ATATATGTAATGGCTG	31 421
	1062871	N/A	N/A	2392	2407	ACCTCTATAGTAAATG	67 422
	1062903	N/A	N/A	2609	2624	GGTTTATTGTGTGTCA	14 423
	1062935	N/A	N/A	2732	2747	GAATAGTCAGTCCATT	54 424
35	1062967	N/A	N/A	2868	2883	TAGAAAGCTTGGACAT	156 425
	1062999	N/A	N/A	3069	3084	GTGCGAGAGGAGGATT	111 426

5	1063031	N/A	N/A	3245	3260	CATTAGGTGTCTGCAG	37	427
	1063063	N/A	N/A	3390	3405	TGAGATCTAGGCTTGG	41	428
	1063095	N/A	N/A	3642	3657	CATCACCACGCTCTGG	110	429
	1063127	N/A	N/A	3864	3879	CCCAAATACATGGCCA	77	430
	1063159	N/A	N/A	4104	4119	GAATCATAGAACAGCA	20	431
10	1063191	N/A	N/A	4228	4243	TCTGAAGACCTGGCCC	90	432
	1063223	N/A	N/A	4406	4421	TGCGCCGGGCTTCATC	87	433
	1063254	N/A	N/A	4575	4590	CTGCACTGTCTGTTGG	176	434
	1063286	N/A	N/A	4712	4727	CCAGAGCTAAGAATTC	81	435
	1063318	N/A	N/A	5083	5098	GGCCTGGGAGAGCACT	153	436
15	1063350	N/A	N/A	5276	5291	GAGTATAGAAGGGTTC	68	437
	1063382	N/A	N/A	5496	5511	TGGAAGGGACTGCCCA	145	438
	1063414	N/A	N/A	5656	5671	CCTGTCCAAGCCACGC	19	439
	1063446	N/A	N/A	5856	5871	AAGGAGGCGAGTCCAG	103	440
	1063478	N/A	N/A	6013	6028	GAAGGACCGAGCTGAC	163	441
20	1063510	N/A	N/A	6135	6150	AGGCGAGAAGTGGGTA	53	442
	1063542	N/A	N/A	6281	6296	CTCCTCGGAGTCTTAT	95	443
	1063574	N/A	N/A	6455	6470	GCACCTGGCTTGCTTG	67	444
	1063606	N/A	N/A	6981	6996	CGGCACCTGTAGGTCC	141	445
	1063638	N/A	N/A	7172	7187	TACAATACGGCCTCCT	86	446
25	1063670	N/A	N/A	7377	7392	CACTGCAAGCCCACAT	66	447
	1063702	N/A	N/A	7803	7818	GCTGAGGTGTTACCAG	109	448
	1063734	N/A	N/A	7980	7995	GATTTTGACATTCTGC	11	449
	1063766	N/A	N/A	8046	8061	AGCTTAAAGACGGCCA	147	450
	1063797	N/A	N/A	8560	8575	TACTTATTGGGATGAA	75	451
30	1063829	N/A	N/A	8850	8865	GAGTAGCAGGGCAAAG	183	452
	1063861	N/A	N/A	9052	9067	CTAAGGGTTGTGTGTA	235	453
	1063893	N/A	N/A	9414	9429	GTGCCTAAGTAGGGAG	105	454
	1063925	N/A	N/A	9645	9660	CAGGCTACGGTCTTCC	62	455
	1063957	N/A	N/A	9961	9976	CAGAGGGTTTGTAAGT	102	456
35	1063989	N/A	N/A	10541	10556	TCGCATCATGAGAAAT	82	457
	1064021	N/A	N/A	11113	11128	GCTTAAACTTCCCCT	106	458
	1064053	N/A	N/A	11380	11395	CATGGAGCTCCTTTGC	182	459
	1064085	N/A	N/A	11551	11566	GAGGCATGGCCCCAAT	211	460
	1064119	N/A	N/A	11633	11648	GGAAAGGAGGTGCTCC	92	461

5

10

1064151	N/A	N/A	11719	11734	CTGCTAAGCCCACAGG	140	462
1064183	N/A	N/A	11804	11819	TTGAAAAGAAGCGGAG	141	463
1064215	N/A	N/A	11913	11928	CACCGTCAACACCCGT	63	464
1064247	N/A	N/A	11980	11995	ATGCAGGACCTCCTAG	244	465
1064279	N/A	N/A	12200	12215	GGAATGGAGGAACCC	112	466
1064311	N/A	N/A	12385	12400	GTCCAGGAGAGGGTTA	241	467
1064343	N/A	N/A	12579	12594	GATCAAATGGGTGTTA	84	468
1064375	N/A	N/A	12784	12799	CAGAGTCAGCGATGAT	77	469
1064407	N/A	N/A	12925	12940	TGAATTATCGAGTATC	53	470
1064439	N/A	N/A	13219	13234	GTAAGGGATCAGGACT	136	471

TABLA 7

INHIBICIÓN DE ARNM DE FOXP3 POR PARTE DE GÁPMEROS 3-10-3 CET QUE TIENEN
COMO DIANA LAS SEQ ID NO: 1 Y 2

15

20

25

30

35

Número de compuest o	SEQ ID NO: 1 Sitio de inicio	SEQ ID NO: 1 Sitio de terminación	SEQ ID NO: 2 Sitio de inicio	SEQ ID NO: 2 Sitio de terminación	Secuencia (5' a 3')	FOXP 3 (% de UTC)	SEQ ID NO
911144	N/A	N/A	7355	7370	TGCTATGATCATCCCC	20	65
1062008	4	19	404	419	TTTTTCGATGAGTGTG	9	472
1062040	128	143	528	543	AAGGATCAGCCTGGCT	67	473
1062072	313	328	6851	6866	CCCTGGAAGGTTCCCC	49	474
1062104	459	474	7524	7539	GGAGTGCCTGTAAGTG	13	475
1062136	597	612	7760	7775	AGAAGACCCCAGTGGC	47	476
1062168	766	781	8412	8427	ACACCATTGTCAGCA	59	477
1062200	878	893	9468	9483	CTGGAGGAGACATTGT	62	478
1062232	1091	1106	11247	11262	AAACAGGCTGTCAGGG	101	479
1062264	1185	1200	12055	12070	GTCGCATGTTGTGGAA	10*	480
1062296	1430	1445	13840	13855	CTGGCTCCGTTTCTTG	130	481

5	1062328	1595	1610	1400 5	14020	GACAGTGGAAACCTCA	15	482
	1062360	1854	1869	1426 4	14279	GTGAGGGACAGGATTG	58	483
	1062392	2040	2055	1445 0	14465	GTGTAGGCCTCTGGGC	45	484
	1062424	2212	2227	1462 2	14637	TTTTTGGCAAGGCAGT	61	485
	1062456	N/A	N/A	8301	8316	TCCACTGACCTGTCT	73	486
10	1062488	N/A	N/A	1360 3	13618	AGCTGCGATGGCACTT	116	487
	1062520	N/A	N/A	553	568	ACCTTGGTGAAGTGA	63	488
	1062552	N/A	N/A	687	702	CCTTACCTGGCTGGAA	187	489
	1062584	N/A	N/A	879	894	CAGTTGCACCTGGACA	111	490
	1062616	N/A	N/A	1111	1126	GGAGATCGATGGAGTG	37	491
15	1062648	N/A	N/A	1259	1274	GAAGTATGCTCACTC	26	492
	1062681	N/A	N/A	1340	1355	TCTAAAGCGATACAAG	97	493
	1062713	N/A	N/A	1490	1505	AATCGAGCTCACCCCA	76	494
	1062745	N/A	N/A	1726	1741	ACAATCGGCACTTGGT	34	495
	1062777	N/A	N/A	1886	1901	GAGCATAAAATAGGAC	57	496
20	1062809	N/A	N/A	2077	2092	ACCCTATTAGGAGTAA	144	497
	1062841	N/A	N/A	2234	2249	CATCATAAGCATCACA	19	498
	1062873	N/A	N/A	2396	2411	CTTAACCTCTATAGTA	51	499
	1062905	N/A	N/A	2616	2631	GATCTTGGGTTTATTG	81	500
	1062937	N/A	N/A	2735	2750	AGTGAATAGTCAGTCC	17	501
25	1062969	N/A	N/A	2905	2920	CCTGGTATAAGAACAG	23	502
	1063001	N/A	N/A	3100	3115	GGACACATGCATGGAG	73	503
	1063033	N/A	N/A	3248	3263	AGTCATTAGGTGTCTG	23	504
	1063065	N/A	N/A	3392	3407	CCTGAGATCTAGGCTT	48	505
	1063097	N/A	N/A	3658	3673	ACTGACATGCCTCCAT	54	506
30	1063129	N/A	N/A	3884	3899	GTCCACTCTGGAACAA	91	507
	1063161	N/A	N/A	4123	4138	GTATAACACCAGGACC	63	508
	1063193	N/A	N/A	4236	4251	CCCCTAGCTCTGAAGA	69	509
	1063225	N/A	N/A	4414	4429	CGGCCGGATGCGCCG G	120	510

5	1063256	N/A	N/A	4584	4599	GCCGGCTTCCTGCACT	100	511
	1063288	N/A	N/A	4714	4729	GGCCAGAGCTAAGAAT	71	512
	1063320	N/A	N/A	5094	5109	CTCCGAACAAGGGCCT	30	513
	1063352	N/A	N/A	5313	5328	CTGAGTTGGGCACACA	58	514
	1063384	N/A	N/A	5521	5536	TCCTGGTCTGAGAGGA	76	515
10	1063416	N/A	N/A	5686	5701	GCCTCAAATGCCCACT	61	516
	1063448	N/A	N/A	5858	5873	GCAAGGAGGCGAGTCC	55	517
	1063480	N/A	N/A	6015	6030	TGGAAGGACCGAGCTG	101	518
	1063512	N/A	N/A	6139	6154	GAGAAGGCGAGAAGTG	150	519
	1063544	N/A	N/A	6293	6308	GTCTCGGACTTTCTCC	57	520
15	1063576	N/A	N/A	6483	6498	CCACACATGCCCCACG	102	521
	1063608	N/A	N/A	6983	6998	GTCGGCACCTGTAGGT	50	522
	1063640	N/A	N/A	7175	7190	GACTACAATACGGCCT	52	523
	1063672	N/A	N/A	7382	7397	CTCTGCACTGCAAGCC	30	524
	1063704	N/A	N/A	7867	7882	AGCCTACACTGCTCAC	60	525
20	1063736	N/A	N/A	8001	8016	TGTAAAGCTCTGTGGT	43	526
	1063768	N/A	N/A	8048	8063	GAAGCTTAAAGACGGC	42	527
	1063799	N/A	N/A	8563	8578	TACTACTTATTGGGAT	52	528
	1063831	N/A	N/A	8852	8867	AGGAGTAGCAGGGCAA	60	529
	1063863	N/A	N/A	9054	9069	TGCTAAGGGTTGTGTG	37	530
25	1063895	N/A	N/A	9425	9440	TCCGCCTGGCAGTGCC	40	531
	1063927	N/A	N/A	9687	9702	ACATGAGGCCTCAGCC	91	532
	1063959	N/A	N/A	9963	9978	GTCAGAGGGTTTGTA	64	533
	1063991	N/A	N/A	1054 3	10558	ATTCGCATCATGAGAA	33	534
	1064023	N/A	N/A	1111 5	11130	AGGCTTAAACTTCCCA	60	535
30	1064055	N/A	N/A	1138 3	11398	CAGCATGGAGCTCCTT	27	536
	1064087	N/A	N/A	1155 4	11569	GGTGAGGCATGGCCCC	57	537
	1064121	N/A	N/A	1165 3	11668	GATTTTCCTTGGTCAG	119	538
35	1064153	N/A	N/A	1172 8	11743	CTCTGATCCCTGCTAA	84	539

5

10

15

1064185	N/A	N/A	1181 0	11825	CCGAGGTTGAAAAGAA	87	540
1064217	N/A	N/A	1191 9	11934	AGATCTCACCGTCAAC	107	541
1064249	N/A	N/A	1198 4	11999	CCCCATGCAGGACCTC	129	542
1064281	N/A	N/A	1220 2	12217	TTGGGAATGGAGGAAC	106	543
1064313	N/A	N/A	1239 6	12411	CTATTTTATGGGTCCA	14	544
1064345	N/A	N/A	1258 4	12599	TTAAGGATCAAATGGG	74	545
1064377	N/A	N/A	1278 6	12801	TACAGAGTCAGCGATG	60	546
1064409	N/A	N/A	1292 7	12942	TTTGAATTATCGAGTA	66	547
1064441	N/A	N/A	1322 1	13236	AGGTAAGGGATCAGGA	83	548

TABLA 8

20

INHIBICIÓN DE ARNM DE FOXP3 POR PARTE DE GÁPMEROS 3-10-3 CET QUE TIENEN
COMO DIANA LAS SEQ ID NO: 1 Y 2

25

30

35

Número de compue-sto	SEQ ID NO: 1 Sitio de inicio	SEQ ID NO: 1 Sitio de termi-nación	SEQ ID NO: 2 Sitio de inicio	SEQ ID NO: 2 Sitio de termi-nación	Secuencia (5' a 3')	FOXP3 (% de UTC)	SEQ ID NO
911144	N/A	N/A	7355	7370	TGCTATGATCATCCCC	24	65
1062009	5	20	405	420	TTTTTTCGATGAGTGT	29	549
1062041	143	158	543	558	AGTGGACTGACAGAAA	39	550
1062073	314	329	6852	6867	GCCCTGGAAGGTTCCC	114	551
1062105	461	476	7526	7541	GAGGAGTGCCTGTAAG	61	552
1062137	600	615	7763	7778	GGGAGAAGACCCCACT	86	553
1062169	771	786	8417	8432	TGCAGACACCATTTGC	75	554
1062201	895	910	9485	9500	GACTGTACCATCTCTC	87	555

5

10

15

20

25

30

35

1062233	1098	1113	11254	11269	GGACAGCAAACAGGCT	87	556
1062265	1186	1201	12056	12071	GGTCGCATGTTGTGGA	10*	557
1062297	1433	1448	13843	13858	CCTCTGGCTCCGTTTC	95	558
1062329	1596	1611	14006	14021	AGACAGTGGAACCTC	85	559
1062361	1856	1871	14266	14281	GAGTGAGGGACAGGAT	16	560
1062393	2041	2056	14451	14466	TGTGTAGGCCTCTGGG	23	561
1062425	2215	2230	14625	14640	GTATTTTTGGCAAGGC	19	562
1062457	N/A	N/A	8304	8319	CTGTCCACTGACCTGT	39	563
1062489	N/A	N/A	13609	13624	ACTTTGAGCTGCGATG	64	564
1062521	N/A	N/A	554	569	CACCTTGGTGAAGTGG	70	565
1062553	N/A	N/A	688	703	ACCTTACCTGGCTGGA	58	566
1062585	N/A	N/A	880	895	TCAGTTGCACCTGGAC	48	567
1062617	N/A	N/A	1112	1127	AGGAGATCGATGGAGT	67	568
1062649	N/A	N/A	1260	1275	AGAACTGATGCTCACT	41	569
1062682	N/A	N/A	1341	1356	CTCTAAAGCGATACAA	94	570
1062714	N/A	N/A	1491	1506	GAATCGAGCTCACCCC	56	571
1062746	N/A	N/A	1727	1742	AACAATCGGCACCTTGG	31	572
1062778	N/A	N/A	1887	1902	GGAGCATAAAATAGGA	116	573
1062810	N/A	N/A	2078	2093	CACCCTATTAGGAGTA	94	574
1062842	N/A	N/A	2235	2250	CCATCATAAGCATCAC	24	575
1062874	N/A	N/A	2397	2412	TCTTAACCTCTATAGT	46	576
1062906	N/A	N/A	2618	2633	CTGATCTTGGGTTTAT	63	577
1062938	N/A	N/A	2736	2751	GAGTGAATAGTCAGTC	10	578
1062970	N/A	N/A	2920	2935	GCAAAACAGTGTGGCC	65	579
1063002	N/A	N/A	3125	3140	GATAGTGAGAGACATT	98	580
1063034	N/A	N/A	3249	3264	AAGTCATTAGGTGTCT	28	581
1063066	N/A	N/A	3393	3408	TCCTGAGATCTAGGCT	83	582
1063098	N/A	N/A	3666	3681	CCTGACTGACTGACAT	113	583
1063130	N/A	N/A	3886	3901	CTGTCCACTCTGGAAC	69	584
1063162	N/A	N/A	4124	4139	AGTATAACACCAGGAC	36	585
1063194	N/A	N/A	4243	4258	TGACAAGCCCCTAGCT	112	586
1063226	N/A	N/A	4418	4433	ATGGCGGCCGGATGCG	147	587
1063257	N/A	N/A	4586	4601	CAGCCGGCTTCCTGCA	122	588
1063289	N/A	N/A	4719	4734	CACTTGGCCAGAGCTA	29	589
1063321	N/A	N/A	5095	5110	GCTCCGAACAAGGGCC	59	590

5	1063353	N/A	N/A	5314	5329	ACTGAGTTGGGCACAC	63	591
	1063385	N/A	N/A	5522	5537	ATCCTGGTCTGAGAGG	52	592
	1063417	N/A	N/A	5727	5742	CCAATTTCTGGCCCTC	51	593
	1063449	N/A	N/A	5859	5874	GGCAAGGAGGCGAGTC	29	594
	1063481	N/A	N/A	6016	6031	CTGGAAGGACCGAGCT	80	595
10	1063513	N/A	N/A	6140	6155	GGAGAAGGCGAGAAGT	46	596
	1063545	N/A	N/A	6303	6318	GCCGGAGCTGGTCTCG	85	597
	1063577	N/A	N/A	6563	6578	CCATAGTTGCACCCCA	37	598
	1063609	N/A	N/A	6985	7000	AGGTCGGCACCTGTAG	56	599
	1063641	N/A	N/A	7176	7191	GGACTACAATACGGCC	47	600
15	1063673	N/A	N/A	7387	7402	AAATACTCTGCACTGC	101	601
	1063705	N/A	N/A	7868	7883	TAGCCTACACTGCTCA	72	602
	1063737	N/A	N/A	8006	8021	AGCTTTGTAAAGCTCT	30	603
	1063769	N/A	N/A	8049	8064	AGAAGCTTAAAGACGG	68	604
	1063800	N/A	N/A	8564	8579	TTACTACTTATTGGGA	124	605
20	1063832	N/A	N/A	8854	8869	TGAGGAGTAGCAGGGC	47	606
	1063864	N/A	N/A	9055	9070	CTGCTAAGGGTTGTGT	88	607
	1063896	N/A	N/A	9503	9518	ATTACCTGCTGCTCCA	72	608
	1063928	N/A	N/A	9688	9703	AACATGAGGCCTCAGC	80	609
	1063960	N/A	N/A	10283	10298	TCTTAGAGTCAGAGGG	30	610
25	1063992	N/A	N/A	10545	10560	ACATTCGCATCATGAG	60	611
	1064024	N/A	N/A	11116	11131	GAGGCTTAACTTCCC	34	612
	1064056	N/A	N/A	11386	11401	GGGCAGCATGGAGCTC	83	613
	1064088	N/A	N/A	11560	11575	AGAGTGGGTGAGGCAT	94	614
	1064122	N/A	N/A	11654	11669	CGATTTTCCTTGGTCA	26	615
30	1064154	N/A	N/A	11729	11744	TCTCTGATCCCTGCTA	94	616
	1064186	N/A	N/A	11811	11826	CCCGAGGTTGAAAAGA	63	617
	1064218	N/A	N/A	11920	11935	GAGATCTCACCGTCAA	69	618
	1064250	N/A	N/A	11987	12002	AAGCCCCATGCAGGAC	80	619
	1064282	N/A	N/A	12240	12255	CATTTGAGGCACGGCT	105	620
35	1064314	N/A	N/A	12399	12414	AGGCTATTTTATGGGT	70	621
	1064346	N/A	N/A	12585	12600	GTTAAGGATCAAATGG	78	622
	1064378	N/A	N/A	12787	12802	TTACAGAGTCAGCGAT	105	623
	1064410	N/A	N/A	12936	12951	CAGAGATGGTTTGAAT	75	624
	1064442	N/A	N/A	13222	13237	TAGGTAAGGGATCAGG	76	625

EJEMPLO 2: INHIBICIÓN ANTISENTIDO DE FOXP3 HUMANO EN CÉLULAS SUP-M2 POR PARTE DE GÁPMEROS CET

Se diseñaron oligonucleótidos modificados que tenían como diana un ácido nucleico de Foxp3 y se evaluó su efecto a nivel de ARNm de Foxp3 *in vitro*. Los oligonucleótidos modificados se evaluaron en una serie de experimentos que tenían unas condiciones de cultivo similares. Los resultados para cada experimento se presentan en las tablas por separado que se muestran a continuación. Se trataron células SUP-M2 cultivadas a una densidad de 60,000 células por pocillo usando captación libre con 3,000 nM de oligonucleótido modificado. Después de un periodo de tratamiento de aproximadamente 24 horas, se aisló ARN de las células y se midieron los niveles de ARNm de Foxp3 mediante RT-PCR cuantitativa en tiempo real. Se utilizó el conjunto de sonda y cebador humano RTS35925 para cuantificar los niveles de ARNm. Se ajustaron los niveles de ARNm de Foxp3 de acuerdo con el contenido total de ARN, cuantificado mediante RIBOGREEN®. Los resultados se presentan en las tablas a continuación como porcentaje de control de la cantidad de ARNm de Foxp3 en relación a las células de control no tratadas (% de UTC). Los oligonucleótidos con valores de porcentaje de control marcados con un asterisco (*) se dirigen a la región de amplicón del conjunto de cebador y sonda. Pueden usarse ensayos adicionales para medir la potencia y eficacia de los oligonucleótidos modificados que se dirigen a la región de amplicón.

Los oligonucleótidos recién diseñados en las tablas a continuación se diseñaron como gápmers 3-10-3 cEt. Los gápmers tienen una longitud de 16 nucleósidos, donde el segmento de hueco central comprende diez 2'-desoxinucleósidos y está flanqueado por segmentos laterales en la dirección 5' y en la dirección 3' que comprenden tres nucleósidos cada uno. Cada nucleósido en el segmento lateral 5' y cada nucleósido en el segmento lateral 3' posee una modificación en el azúcar de tipo cEt. Las uniones entre nucleósidos a lo largo de cada oligómero con huecos son uniones de fosforotioato (P=S). Todos los restos de citosina a lo largo de cada oligómero con huecos son 5-metilcitosinas. El "sitio de inicio" indica el nucleósido más próximo a la posición 5' que el oligómero con huecos tiene como diana en la secuencia génica humana. El "sitio de terminación" indica el nucleósido más próximo a la posición 3' que el oligómero con huecos tiene como diana en la secuencia génica humana. Cada gápmero listado en las tablas a continuación se dirige a la SEQ ID NO: 1 o SEQ ID NO.: 2. "N/A" indica que el oligonucleótido antisentido no tiene como diana esa secuencia génica particular con un 100% de complementariedad. "N.D." indica que el % de UTC no se define para ese oligonucleótido modificado específico en ese experimento específico. La actividad de ese oligonucleótido modificado puede definirse en un experimento diferente.

TABLA 9

INHIBICIÓN DE ARNM DE FOXP3 POR PARTE DE GÁPMEROS 3-10-3 CET QUE TIENEN

COMO DIANA LAS SEQ ID NO: 1 Y 2

	Número de compue-sto	SEQ ID NO: 1 Sitio de inicio	SEQ ID NO: 1 Sitio de terminación	SEQ ID NO: 2 Sitio de inicio	SEQ ID NO: 2 Sitio de terminación	Secuencia (5' a 3')	FOXP3 (% de UTC)	SEQ ID NO
5	910956	1800	1815	14210	14225	AGTAATCTGTGCGAGC	21	250
	911144	N/A	N/A	7355	7370	TGCTATGATCATCCCC	37	65
10	1062005	1	16	401	416	TTCGATGAGTGTGTGC	20	320
	1062037	118	133	518	533	CTGGCTTGTGGGAAAC	63	321
	1062069	310	325	6848	6863	TGGAAGGTTCCCCCTG	142	322
	1062101	422	437	7487	7502	CCCGGAGGGTGCCACC	135	323
	1062133	594	609	7757	7772	AGACCCCAGTGGCGGT	85	324
15	1062165	752	767	8398	8413	CAGTGGGTAGGAGCTC	66	325
	1062197	869	884	9459	9474	ACATTGTGCCCTGCCC	101	326
	1062229	1049	1064	11205	11220	GACGACAGGGCCTTGG	78	327
	1062261	1181	1196	12051	12066	CATGTTGTGGAACCTG	111*	328
	1062293	1423	1438	13833	13848	CGTTTCTTGCGGAAC	105	329
20	1062325	1592	1607	14002	14017	AGTGGAAACCTCACTT	67	330
	1062357	1848	1863	14258	14273	GACAGGATTGTGACAT	101	331
	1062389	2026	2041	14436	14451	GCACACCCCTGTGTTG	84	332
	1062421	2208	2223	14618	14633	TGGCAAGGCAGTGTGT	66	333
25	1062453	N/A	N/A	8298	8313	ACTGACCTGTCCTTCC	133	334
	1062485	N/A	N/A	13599	13614	GCGATGGCACTTGAGG	68	335
	1062517	N/A	N/A	N/A	N/A	GGCGAGGCTCCTGAGA	92	626
	1062549	N/A	N/A	684	699	TACCTGGCTGGAATCA	101	336
	1062581	N/A	N/A	866	881	ACAGCATTTCAAGTTG	132	337
30	1062613	N/A	N/A	1108	1123	GATCGATGGAGTGTGG	65	338
	1062645	N/A	N/A	1237	1252	AATGTAAAGGTCCTCG	27	339
	1062678	N/A	N/A	1337	1352	AAAGCGATAACAAGCAA	87	340
	1062710	N/A	N/A	1475	1490	AGCCCTGAACAACCTG	85	341
	1062742	N/A	N/A	1721	1736	CGGCACTTGGTCAAAT	96	342
35	1062774	N/A	N/A	1877	1892	ATAGGACAACCTTTTG	113	343
	1062806	N/A	N/A	2074	2089	CTATTAGGAGTAAGGA	70	344

5	1062838	N/A	N/A	2159	2174	TATATGTAATGGCTGA	25	345
	1062870	N/A	N/A	2391	2406	CCTCTATAGTAAATGG	108	346
	1062902	N/A	N/A	2585	2600	GCTAAGTATTTACTGT	52	347
	1062934	N/A	N/A	2731	2746	AATAGTCAGTCCATTA	78	348
	1062966	N/A	N/A	2866	2881	GAAAGCTTGGACATGG	47	349
10	1062998	N/A	N/A	3067	3082	GCGAGAGGAGGATTGC	103	350
	1063030	N/A	N/A	3244	3259	ATTAGGTGTCTGCAGG	45	351
	1063062	N/A	N/A	3389	3404	GAGATCTAGGCTTGGA	26	352
	1063094	N/A	N/A	3641	3656	ATCACCACGCTCTGGC	38	353
	1063126	N/A	N/A	3863	3878	CCAAATACATGGCCAC	73	354
15	1063158	N/A	N/A	4102	4117	ATCATAGAACAGCATT	26	355
	1063190	N/A	N/A	4223	4238	AGACCTGGCCCTTCTT	125	356
	1063222	N/A	N/A	4402	4417	CCGGGCTTCATCGACA	108	357
	1063253	N/A	N/A	4555	4570	TCCCTTTCTGACTGGG	108	358
	1063285	N/A	N/A	4710	4725	AGAGCTAAGAATTCTC	108	359
20	1063317	N/A	N/A	5080	5095	CTGGGAGAGCACTGGT	111	360
	1063349	N/A	N/A	5274	5289	GTATAGAAGGGTTCTG	64	361
	1063381	N/A	N/A	5482	5497	CAGCCAACCCCATTAT	139	362
	1063413	N/A	N/A	5655	5670	CTGTCCAAGCCACGCA	79	363
	1063445	N/A	N/A	5855	5870	AGGAGGCGAGTCCAGG	92	364
25	1063477	N/A	N/A	6012	6027	AAGGACCGAGCTGACA	53	365
	1063509	N/A	N/A	6133	6148	GCGAGAAGTGGGTAGA	47	366
	1063541	N/A	N/A	6280	6295	TCCTCGGAGTCCTATT	116	367
	1063573	N/A	N/A	6449	6464	GGCTTGCCTGCCCACG	134	368
	1063605	N/A	N/A	6969	6984	GTCCAGGTACCCCACC	65	369
30	1063637	N/A	N/A	7171	7186	ACAATACGGCCTCCTC	92	370
	1063669	N/A	N/A	7376	7391	ACTGCAAGCCCACATG	56	371
	1063701	N/A	N/A	7802	7817	CTGAGGTGTTACCAGG	78	372
	1063733	N/A	N/A	7968	7983	CTGCATCTTTAAGGTT	56	373
	1063765	N/A	N/A	8045	8060	GCTTAAAGACGGCCAT	96	374
35	1063796	N/A	N/A	8559	8574	ACTTATTGGGATGAAG	70	375
	1063828	N/A	N/A	8848	8863	GTAGCAGGGCAAAGCA	156	376
	1063860	N/A	N/A	9051	9066	TAAGGGTTGTGTGTAG	136	377
	1063892	N/A	N/A	9413	9428	TGCCTAAGTAGGGAGA	103	378
	1063924	N/A	N/A	9644	9659	AGGCTACGGTCTTCCC	67	379

5

10

15

1063956	N/A	N/A	9960	9975	AGAGGGTTTGTAAAGTA	78	380
1063988	N/A	N/A	10527	10542	ATAAATTACCACCAGC	41	381
1064020	N/A	N/A	10757	10772	TTTCAAAGCAAGGACG	81	382
1064052	N/A	N/A	11379	11394	ATGGAGCTCCTTTGCA	89	383
1064084	N/A	N/A	11550	11565	AGGCATGGCCCCAATC	168	384
1064118	N/A	N/A	11622	11637	GCTCCTGGAATTACTT	91	385
1064150	N/A	N/A	11717	11732	GCTAAGCCACAGGCC	81	386
1064182	N/A	N/A	11803	11818	TGAAAAGAAGCGGAGT	80	387
1064214	N/A	N/A	11910	11925	CGTCAACACCCGTGTC	114	388
1064246	N/A	N/A	11978	11993	GCAGGACCTCCTAGCT	104	389
1064278	N/A	N/A	12199	12214	GGAATGGAGGAACCCA	133	390
1064310	N/A	N/A	12384	12399	TCCAGGAGAGGGTTAG	45	391
1064342	N/A	N/A	12578	12593	ATCAAATGGGTGTTAC	89	392
1064374	N/A	N/A	12781	12796	AGTCAGCGATGATGAT	64	393
1064406	N/A	N/A	12924	12939	GAATTATCGAGTATCT	99	394
1064438	N/A	N/A	13217	13232	AAGGGATCAGGACTGA	112	395

TABLA 10

INHIBICIÓN DE ARNM DE FOXP3 POR PARTE DE GÁPMEROS 3-10-3 CET QUE TIENEN
COMO DIANA LAS SEQ ID NO: 1 Y 2

20

25

30

35

Número de compue-sto	SEQ ID NO: 1 Sitio de inicio	SEQ ID NO: 1 Sitio de terminación	SEQ ID NO: 2 Sitio de inicio	SEQ ID NO: 2 Sitio de terminación	Secuencia (5' a 3')	FOXP3 (% de UTC)	SEQ ID NO
910956	1800	1815	14210	14225	AGTAATCTGTGCGAGC	19	250
911144	N/A	N/A	7355	7370	TGCTATGATCATCCCC	41	65
1062006	2	17	402	417	TTTCGATGAGTGTGTG	31	396
1062038	119	134	519	534	CCTGGCTTGTGGGAAA	86	397
1062070	311	326	6849	6864	CTGGAAGGTTCCCCCT	131	398
1062102	424	439	7489	7504	GCCCCGGAGGGTGCCA	99	399
1062134	595	610	7758	7773	AAGACCCCAGTGGCGG	57	400
1062166	754	769	8400	8415	AGCAGTGGGTAGGAGC	37	401
1062198	876	891	9466	9481	GGAGGAGACATTGTGC	107	402
1062230	1050	1065	11206	11221	GGACGACAGGGCCTTG	81	403

5	1062262	1183	1198	12053	12068	CGCATGTTGTGGAAC	66*	404
	1062294	1426	1441	13836	13851	CTCCGTTTCTTGCGGA	115	405
	1062326	1593	1608	14003	14018	CAGTGGAACCTCACT	118	406
	1062358	1852	1867	14262	14277	GAGGGACAGGATTGTG	68	407
	1062390	2028	2043	14438	14453	GGGCACACCCCTGTGT	128	408
10	1062422	2209	2224	14619	14634	TTGGCAAGGCAGTGTG	19	409
	1062454	N/A	N/A	8299	8314	CACTGACCTGTCCTTC	70	410
	1062486	N/A	N/A	13601	13616	CTGCGATGGCACTTGA	114	411
	1062550	N/A	N/A	685	700	TTACCTGGCTGGAATC	129	412
	1062582	N/A	N/A	867	882	GACAGCATTTCAGTT	42	413
15	1062614	N/A	N/A	1109	1124	AGATCGATGGAGTGTG	59	414
	1062646	N/A	N/A	1238	1253	AAATGTAAAGGTCCTC	40	415
	1062679	N/A	N/A	1338	1353	TAAAGCGATACAAGCA	82	416
	1062711	N/A	N/A	1476	1491	CAGCCCTGAACAACCT	123	417
	1062743	N/A	N/A	1723	1738	ATCGGCACTTGGTCAA	44	418
20	1062775	N/A	N/A	1878	1893	AATAGGACAACCTTTT	74	419
	1062807	N/A	N/A	2075	2090	CCTATTAGGAGTAAGG	127	420
	1062839	N/A	N/A	2160	2175	ATATATGTAATGGCTG	24	421
	1062871	N/A	N/A	2392	2407	ACCTCTATAGTAAATG	103	422
	1062903	N/A	N/A	2609	2624	GGTTTATTGTGTGTCA	5	423
25	1062935	N/A	N/A	2732	2747	GAATAGTCAGTCCATT	64	424
	1062967	N/A	N/A	2868	2883	TAGAAAGCTTGGACAT	100	425
	1062999	N/A	N/A	3069	3084	GTGCGAGAGGAGGATT	71	426
	1063031	N/A	N/A	3245	3260	CATTAGGTGTCTGCAG	59	427
	1063063	N/A	N/A	3390	3405	TGAGATCTAGGCTTGG	23	428
30	1063095	N/A	N/A	3642	3657	CATCACCACGCTCTGG	117	429
	1063127	N/A	N/A	3864	3879	CCCAAATACATGGCCA	40	430
	1063159	N/A	N/A	4104	4119	GAATCATAGAACAGCA	39	431
	1063191	N/A	N/A	4228	4243	TCTGAAGACCTGGCCC	61	432
	1063223	N/A	N/A	4406	4421	TGCGCCGGGCTTCATC	78	433
35	1063254	N/A	N/A	4575	4590	CTGCACTGTCTGTTGG	93	434
	1063286	N/A	N/A	4712	4727	CCAGAGCTAAGAATTC	69	435
	1063318	N/A	N/A	5083	5098	GGCCTGGGAGAGCACT	71	436
	1063350	N/A	N/A	5276	5291	GAGTATAGAAGGGTTC	70	437
	1063382	N/A	N/A	5496	5511	TGGAAGGGACTGCCCA	119	438

5

10

15

20

25

30

35

1063414	N/A	N/A	5656	5671	CCTGTCCAAGCCACGC	51	439
1063446	N/A	N/A	5856	5871	AAGGAGGCGAGTCCAG	127	440
1063478	N/A	N/A	6013	6028	GAAGGACCGAGCTGAC	104	441
1063510	N/A	N/A	6135	6150	AGGCGAGAAGTGGGTA	43	442
1063542	N/A	N/A	6281	6296	CTCCTCGGAGTCTTAT	33	443
1063574	N/A	N/A	6455	6470	GCACCTGGCTTGCCTG	59	444
1063606	N/A	N/A	6981	6996	CGGCACCTGTAGGTCC	113	445
1063638	N/A	N/A	7172	7187	TACAATACGGCCTCCT	54	446
1063670	N/A	N/A	7377	7392	CACTGCAAGCCCACAT	48	447
1063702	N/A	N/A	7803	7818	GCTGAGGTGTTACCAG	76	448
1063734	N/A	N/A	7980	7995	GATTTTGACATTCTGC	3	449
1063766	N/A	N/A	8046	8061	AGCTTAAAGACGGCCA	116	450
1063797	N/A	N/A	8560	8575	TACTTATTGGGATGAA	42	451
1063829	N/A	N/A	8850	8865	GAGTAGCAGGGCAAAG	112	452
1063861	N/A	N/A	9052	9067	CTAAGGGTTGTGTGTA	69	453
1063893	N/A	N/A	9414	9429	GTGCCTAAGTAGGGAG	48	454
1063925	N/A	N/A	9645	9660	CAGGCTACGGTCTTCC	113	455
1063957	N/A	N/A	9961	9976	CAGAGGGTTTGTAAGT	75	456
1063989	N/A	N/A	10541	10556	TCGCATCATGAGAAAT	58	457
1064021	N/A	N/A	11113	11128	GCTTAACTTCCCCT	118	458
1064053	N/A	N/A	11380	11395	CATGGAGCTCCTTTGC	122	459
1064085	N/A	N/A	11551	11566	GAGGCATGGCCCCAAT	143	460
1064119	N/A	N/A	11633	11648	GGAAAGGAGGTGCTCC	125	461
1064151	N/A	N/A	11719	11734	CTGCTAAGCCCACAGG	86	462
1064183	N/A	N/A	11804	11819	TTGAAAAGAAGCGGAG	55	463
1064215	N/A	N/A	11913	11928	CACCGTCAACACCCGT	58	464
1064247	N/A	N/A	11980	11995	ATGCAGGACCTCCTAG	131	465
1064279	N/A	N/A	12200	12215	GGGAATGGAGGAACCC	113	466
1064311	N/A	N/A	12385	12400	GTCCAGGAGAGGGTTA	88	467
1064343	N/A	N/A	12579	12594	GATCAAATGGGTGTTA	81	468
1064375	N/A	N/A	12784	12799	CAGAGTCAGCGATGAT	98	469
1064407	N/A	N/A	12925	12940	TGAATTATCGAGTATC	86	470
1064439	N/A	N/A	13219	13234	GTAAGGGATCAGGACT	66	471

TABLA 11

INHIBICIÓN DE ARNM DE FOXP3 POR PARTE DE GÁPMEROS 3-10-3 CET QUE TIENEN

COMO DIANA LAS SEQ ID NO: 1 Y 2

	Número de compuest o	SEQ ID NO: 1 Sitio de inici o	SEQ ID NO: 1 Sitio de termi-nació n	SEQ ID NO: 2 Sitio de inicio	SEQ ID NO: 2 Sitio de termi-nació n	Secuencia (5' a 3')	FOXP 3 (% de UTC)	SE Q ID NO
5								
10	910956	1800	1815	14210	14225	AGTAATCTGTGCGAGC	18	250
	911144	N/A	N/A	7355	7370	TGCTATGATCATCCCC	36	65
	1062008	4	19	404	419	TTTTTCGATGAGTGTG	13	472
	1062040	128	143	528	543	AAGGATCAGCCTGGCT	111	473
15	1062072	313	328	6851	6866	CCCTGGAAGGTTCCCC	92	474
	1062104	459	474	7524	7539	GGAGTGCCTGTAAGTG	78	475
	1062136	597	612	7760	7775	AGAAGACCCCAGTGGC	98	476
	1062168	766	781	8412	8427	ACACCATTGTCAGCA	119	477
	1062200	878	893	9468	9483	CTGGAGGAGACATTGT	64	478
20	1062232	1091	1106	11247	11262	AAACAGGCTGTCAGGG	129	479
	1062264	1185	1200	12055	12070	GTCGCATGTTGTGGAA	5*	480
25	1062296	1430	1445	13840	13855	CTGGCTCCGTTTCTTG	91	481
	1062328	1595	1610	14005	14020	GACAGTGGAAACCTCA	71	482
	1062360	1854	1869	14264	14279	GTGAGGGACAGGATTG	76	483
30	1062392	2040	2055	14450	14465	GTGTAGGCCTCTGGGC	201	484
	1062424	2212	2227	14622	14637	TTTTTGGCAAGGCAGT	154	485
	1062456	N/A	N/A	8301	8316	TCCACTGACCTGTCCT	74	486
35	1062488	N/A	N/A	1360	13618	AGCTGCGATGGCACTT	123	487

			3				
	1062520	N/A	N/A	553	568	ACCTTGGTGAAGTGA	60 488
	1062552	N/A	N/A	687	702	CCTTACCTGGCTGGAA	130 489
	1062584	N/A	N/A	879	894	CAGTTGCACCTGGACA	81 490
5	1062616	N/A	N/A	1111	1126	GGAGATCGATGGAGTG	93 491
	1062648	N/A	N/A	1259	1274	GAAGTATGCTCACTC	78 492
	1062681	N/A	N/A	1340	1355	TCTAAAGCGATACAAG	104 493
	1062713	N/A	N/A	1490	1505	AATCGAGCTCACCCCA	208 494
	1062745	N/A	N/A	1726	1741	ACAATCGGCACTTGGT	84 495
10	1062777	N/A	N/A	1886	1901	GAGCATAAAATAGGAC	93 496
	1062809	N/A	N/A	2077	2092	ACCCTATTAGGAGTAA	133 497
	1062841	N/A	N/A	2234	2249	CATCATAAGCATCACA	101 498
	1062873	N/A	N/A	2396	2411	CTTAACCTCTATAGTA	106 499
	1062905	N/A	N/A	2616	2631	GATCTTGGGTTTATTG	207 500
15	1062937	N/A	N/A	2735	2750	AGTGAATAGTCAGTCC	76 501
	1062969	N/A	N/A	2905	2920	CCTGGTATAAGAACAG	86 502
	1063001	N/A	N/A	3100	3115	GGACACATGCATGGAG	95 503
	1063033	N/A	N/A	3248	3263	AGTCATTAGGTGTCTG	49 504
	1063065	N/A	N/A	3392	3407	CCTGAGATCTAGGCTT	77 505
20	1063097	N/A	N/A	3658	3673	ACTGACATGCCTCCAT	32 506
	1063129	N/A	N/A	3884	3899	GTCCACTCTGGAACAA	123 507
	1063161	N/A	N/A	4123	4138	GTATAACACCAGGACC	135 508
	1063193	N/A	N/A	4236	4251	CCCCTAGCTCTGAAGA	106 509
25	1063225	N/A	N/A	4414	4429	CGGCCGGATGCGCCG G	158 510
	1063256	N/A	N/A	4584	4599	GCCGGCTTCCTGCACT	145 511
	1063288	N/A	N/A	4714	4729	GGCCAGAGCTAAGAAT	52 512
	1063320	N/A	N/A	5094	5109	CTCCGAACAAGGGCCT	41 513
30	1063352	N/A	N/A	5313	5328	CTGAGTTGGGCACACA	93 514
	1063384	N/A	N/A	5521	5536	TCCTGGTCTGAGAGGA	170 515
	1063416	N/A	N/A	5686	5701	GCCTCAAATGCCCACT	91 516
	1063448	N/A	N/A	5858	5873	GCAAGGAGGCGAGTCC	57 517
	1063480	N/A	N/A	6015	6030	TGGAAGGACCGAGCTG	101 518
35	1063512	N/A	N/A	6139	6154	GAGAAGGCGAGAAGTG	109 519
	1063544	N/A	N/A	6293	6308	GTCTCGGACTTTCTCC	217 520

5

10

15

20

25

30

35

1063576	N/A	N/A	6483	6498	CCACACATGCCCCACG	95	521
1063608	N/A	N/A	6983	6998	GTCGGCACCTGTAGGT	122	522
1063640	N/A	N/A	7175	7190	GACTACAATACGGCCT	83	523
1063672	N/A	N/A	7382	7397	CTCTGCACTGCAAGCC	91	524
1063704	N/A	N/A	7867	7882	AGCCTACACTGCTCAC	69	525
1063736	N/A	N/A	8001	8016	TGTAAAGCTCTGTGGT	61	526
1063768	N/A	N/A	8048	8063	GAAGCTTAAAGACGGC	34	527
1063799	N/A	N/A	8563	8578	TACTACTTATTGGGAT	158	528
1063831	N/A	N/A	8852	8867	AGGAGTAGCAGGGCAA	76	529
1063863	N/A	N/A	9054	9069	TGCTAAGGGTTGTGTG	108	530
1063895	N/A	N/A	9425	9440	TCCGCCTGGCAGTGCC	25	531
1063927	N/A	N/A	9687	9702	ACATGAGGCCTCAGCC	111	532
1063959	N/A	N/A	9963	9978	GTCAGAGGGTTTGTAA	63	533
1063991	N/A	N/A	1054 3	10558	ATTCGCATCATGAGAA	188	534
1064023	N/A	N/A	1111 5	11130	AGGCTTAAACTTCCCA	119	535
1064055	N/A	N/A	1138 3	11398	CAGCATGGAGCTCCTT	98	536
1064087	N/A	N/A	1155 4	11569	GGTGAGGCATGGCCCC	86	537
1064121	N/A	N/A	1165 3	11668	GATTTTCCTTGGTCAG	51	538
1064153	N/A	N/A	1172 8	11743	CTCTGATCCCTGCTAA	139	539
1064185	N/A	N/A	1181 0	11825	CCGAGGTTGAAAAGAA	150	540
1064217	N/A	N/A	1191 9	11934	AGATCTCACCGTCAAC	142	541
1064249	N/A	N/A	1198 4	11999	CCCCATGCAGGACCTC	96	542
1064281	N/A	N/A	1220 2	12217	TTGGGAATGGAGGAAC	151	543
1064313	N/A	N/A	1239 6	12411	CTATTTTATGGGTCCA	13	544

1064345	N/A	N/A	1258 4	12599	TTAAGGATCAAATGGG	65	545
1064377	N/A	N/A	1278 6	12801	TACAGAGTCAGCGATG	82	546
1064409	N/A	N/A	1292 7	12942	TTTGAATTATCGAGTA	83	547
1064441	N/A	N/A	1322 1	13236	AGGTAAGGGATCAGGA	150	548

TABLA 12

INHIBICIÓN DE ARNM DE FOXP3 POR PARTE DE GÁPMEROS 3-10-3 CET QUE TIENEN
COMO DIANA LAS SEQ ID NO: 1 Y 2

Número de compue-sto	SEQ ID NO: 1 Sitio de inicio	SEQ ID NO: 1 Sitio de termi-nación	SEQ ID NO: 2 Sitio de inicio	SEQ ID NO: 2 Sitio de termi-nación	Secuencia (5' a 3')	FOXP3 (% de UTC)	SEQ ID NO
910956	1800	1815	14210	14225	AGTAATCTGTGCGAGC	17	250
911144	N/A	N/A	7355	7370	TGCTATGATCATCCCC	53	65
1062009	5	20	405	420	TTTTTTCGATGAGTGT	35	549
1062041	143	158	543	558	AGTGGACTGACAGAAA	117	550
1062073	314	329	6852	6867	GCCCTGGAAGGTTCCC	94	551
1062105	461	476	7526	7541	GAGGAGTGCCTGTAAG	103	552
1062137	600	615	7763	7778	GGGAGAAGACCCCAGT	107	553
1062169	771	786	8417	8432	TGCAGACACCATTTGC	159	554
1062201	895	910	9485	9500	GACTGTACCATCTCTC	126	555
1062233	1098	1113	11254	11269	GGACAGCAAACAGGCT	122	556
1062265	1186	1201	12056	12071	GGTCGCATGTTGTGGA	1*	557
1062297	1433	1448	13843	13858	CCTCTGGCTCCGTTTC	110	558
1062329	1596	1611	14006	14021	AGACAGTGGAACCTC	117	559
1062361	1856	1871	14266	14281	GAGTGAGGGACAGGAT	95	560
1062393	2041	2056	14451	14466	TGTGTAGGCCTCTGGG	32	561
1062425	2215	2230	14625	14640	GTATTTTGGCAAGGC	14	562
1062457	N/A	N/A	8304	8319	CTGTCCACTGACCTGT	160	563
1062489	N/A	N/A	13609	13624	ACTTTGAGCTGCGATG	63	564

5	1062521	N/A	N/A	554	569	CACCTTGGTGAAGTGG	144	565
	1062553	N/A	N/A	688	703	ACCTTACCTGGCTGGA	141	566
	1062585	N/A	N/A	880	895	TCAGTTGCACCTGGAC	118	567
	1062617	N/A	N/A	1112	1127	AGGAGATCGATGGAGT	100	568
	1062649	N/A	N/A	1260	1275	AGAACTGATGCTCACT	82	569
10	1062682	N/A	N/A	1341	1356	CTCTAAAGCGATACAA	125	570
	1062714	N/A	N/A	1491	1506	GAATCGAGCTCACCCC	112	571
	1062746	N/A	N/A	1727	1742	AACAATCGGCACTTGG	56	572
	1062778	N/A	N/A	1887	1902	GGAGCATAAAATAGGA	97	573
	1062810	N/A	N/A	2078	2093	CACCCTATTAGGAGTA	95	574
15	1062842	N/A	N/A	2235	2250	CCATCATAAGCATCAC	76	575
	1062874	N/A	N/A	2397	2412	TCTTAACCTCTATAGT	105	576
	1062906	N/A	N/A	2618	2633	CTGATCTTGGGTTTAT	63	577
	1062938	N/A	N/A	2736	2751	GAGTGAATAGTCAGTC	21	578
	1062970	N/A	N/A	2920	2935	GCAAAACAGTGTGGCC	112	579
20	1063002	N/A	N/A	3125	3140	GATAGTGAGAGACATT	73	580
	1063034	N/A	N/A	3249	3264	AAGTCATTAGGTGTCT	77	581
	1063066	N/A	N/A	3393	3408	TCCTGAGATCTAGGCT	101	582
	1063098	N/A	N/A	3666	3681	CCTGACTGACTGACAT	148	583
	1063130	N/A	N/A	3886	3901	CTGTCCACTCTGGAAC	121	584
25	1063162	N/A	N/A	4124	4139	AGTATAACACCAGGAC	54	585
	1063194	N/A	N/A	4243	4258	TGACAAGCCCCTAGCT	121	586
	1063226	N/A	N/A	4418	4433	ATGGCGGCCGGATGCG	103	587
	1063257	N/A	N/A	4586	4601	CAGCCGGCTTCCTGCA	124	588
	1063289	N/A	N/A	4719	4734	CACTTGGCCAGAGCTA	88	589
30	1063321	N/A	N/A	5095	5110	GCTCCGAACAAGGGCC	177	590
	1063353	N/A	N/A	5314	5329	ACTGAGTTGGGCACAC	62	591
	1063385	N/A	N/A	5522	5537	ATCCTGGTCTGAGAGG	138	592
	1063417	N/A	N/A	5727	5742	CCAATTTCTGGCCCTC	115	593
	1063449	N/A	N/A	5859	5874	GGCAAGGAGGCGAGTC	65	594
35	1063481	N/A	N/A	6016	6031	CTGGAAGGACCGAGCT	75	595
	1063513	N/A	N/A	6140	6155	GGAGAAGGCGAGAAGT	95	596
	1063545	N/A	N/A	6303	6318	GCCGGAGCTGGTCTCG	108	597
	1063577	N/A	N/A	6563	6578	CCATAGTTGCACCCCA	135	598
	1063609	N/A	N/A	6985	7000	AGGTCGGCACCTGTAG	126	599

5

10

15

20

25

1063641	N/A	N/A	7176	7191	GGACTACAATACGGCC	118	600
1063673	N/A	N/A	7387	7402	AAATACTCTGCACTGC	105	601
1063705	N/A	N/A	7868	7883	TAGCCTACACTGCTCA	118	602
1063737	N/A	N/A	8006	8021	AGCTTTGTAAAGCTCT	117	603
1063769	N/A	N/A	8049	8064	AGAAGCTTAAAGACGG	11	604
1063800	N/A	N/A	8564	8579	TTACTACTTATTGGGA	103	605
1063832	N/A	N/A	8854	8869	TGAGGAGTAGCAGGGC	72	606
1063864	N/A	N/A	9055	9070	CTGCTAAGGGTTGTGT	104	607
1063896	N/A	N/A	9503	9518	ATTACCTGCTGCTCCA	142	608
1063928	N/A	N/A	9688	9703	AACATGAGGCCTCAGC	80	609
1063960	N/A	N/A	10283	10298	TCTTAGAGTCAGAGGG	45	610
1063992	N/A	N/A	10545	10560	ACATTCGCATCATGAG	57	611
1064024	N/A	N/A	11116	11131	GAGGCTTAAACTTCCC	104	612
1064056	N/A	N/A	11386	11401	GGGCAGCATGGAGCTC	157	613
1064088	N/A	N/A	11560	11575	AGAGTGGGTGAGGCAT	133	614
1064122	N/A	N/A	11654	11669	CGATTTTCCTTGGTCA	42	615
1064154	N/A	N/A	11729	11744	TCTCTGATCCCTGCTA	71	616
1064186	N/A	N/A	11811	11826	CCCGAGGTTGAAAAGA	118	617
1064218	N/A	N/A	11920	11935	GAGATCTCACCGTCAA	71	618
1064250	N/A	N/A	11987	12002	AAGCCCCATGCAGGAC	154	619
1064282	N/A	N/A	12240	12255	CATTTGAGGCACGGCT	140	620
1064314	N/A	N/A	12399	12414	AGGCTATTTTATGGGT	102	621
1064346	N/A	N/A	12585	12600	GTTAAGGATCAAATGG	117	622
1064378	N/A	N/A	12787	12802	TTACAGAGTCAGCGAT	125	623
1064410	N/A	N/A	12936	12951	CAGAGATGGTTTGAAT	67	624
1064442	N/A	N/A	13222	13237	TAGGTAAGGGATCAGG	79	625

TABLA 13

INHIBICIÓN DE ARNM DE FOXP3 POR PARTE DE GÁPMEROS 3-10-3 CET QUE TIENEN

COMO DIANA LAS SEQ ID NO: 1 Y 2

30

35

Número de compue-sto	SEQ ID NO: 1 Sitio de inicio	SEQ ID NO: 1 Sitio de terminación	SEQ ID NO: 2 Sitio de inicio	SEQ ID NO: 2 Sitio de terminación	Secuencia (5' a 3')	FOXP3 (% de UTC)	SEQ ID NO
----------------------	------------------------------	-----------------------------------	------------------------------	-----------------------------------	---------------------	------------------	-----------

5	910956	1800	1815	14210	14225	AGTAATCTGTGCGAGC	40	250
	911144	N/A	N/A	7355	7370	TGCTATGATCATCCCC	28	65
	1062010	6	21	406	421	TTTTTTTCGATGAGTG	22	627
	1062042	145	160	545	560	GAAGTGGACTGACAGA	58	628
	1062074	316	331	6854	6869	CGGCCCTGGAAGGTTTC	149	629
10	1062106	462	477	7527	7542	GGAGGAGTGCCTGTAA	89	630
	1062138	614	629	7777	7792	AGGCCGGGCCTTGAGG	138	631
	1062170	793	808	8439	8454	ACCTTCTCACATCCGG	61	632
	1062202	896	911	9486	9501	AGACTGTACCATCTCT	135	633
	1062234	1100	1115	11256	11271	CCGGACAGCAAACAGG	105	634
15	1062266	1248	1263	13478	13493	TCCGCTGCTTCTCTGG	7*	635
	1062298	1449	1464	13859	13874	TGGAACACCTGCTGGG	231	636
	1062330	1599	1614	14009	14024	GCAAGACAGTGGAAC	88	637
	1062362	1887	1902	14297	14312	GGCAGGCTCTCTGTGT	84	638
	1062394	2042	2057	14452	14467	CTGTGTAGGCCTCTGG	50	639
20	1062426	2245	2260	14655	14670	GAGTGAGGTGAGTGGC	43	640
	1062458	N/A	N/A	8321	8336	GAGGATCCTTCCCAGC	156	641
	1062490	N/A	N/A	13610	13625	CACTTTGAGCTGCGAT	185	642
	1062522	N/A	N/A	555	570	TCACCTTGGTGAAGTG	137	643
	1062554	N/A	N/A	689	704	GACCTTACCTGGCTGG	105	644
25	1062586	N/A	N/A	884	899	ATTTTCAGTTGCACCT	123	645
	1062618	N/A	N/A	1113	1128	AAGGAGATCGATGGAG	140	646
	1062650	N/A	N/A	1261	1276	CAGAACTGATGCTCAC	53	647
	1062683	N/A	N/A	1342	1357	CCTCTAAAGCGATACA	70	648
	1062715	N/A	N/A	1492	1507	AGAATCGAGCTCACCC	67	649
30	1062747	N/A	N/A	1728	1743	CAACAATCGGCACTTG	117	650
	1062779	N/A	N/A	1889	1904	AGGGAGCATAAAATAG	135	651
	1062811	N/A	N/A	2079	2094	ACACCCTATTAGGAGT	101	652
	1062843	N/A	N/A	2237	2252	AACCATCATAAGCATC	78	653
	1062875	N/A	N/A	2398	2413	CTCTTAACCTCTATAG	133	654
35	1062907	N/A	N/A	2619	2634	GCTGATCTTGGGTTTA	38	655
	1062939	N/A	N/A	2737	2752	TGAGTGAATAGTCAGT	59	656
	1062971	N/A	N/A	2940	2955	GTATTGCAAAGCAACA	217	657
	1063003	N/A	N/A	3133	3148	GAACAAGAGATAGTGA	118	658
	1063035	N/A	N/A	3251	3266	TTAAGTCATTAGGTGT	56	659

5	1063067	N/A	N/A	3395	3410	AGTCCTGAGATCTAGG	55	660
	1063099	N/A	N/A	3668	3683	AGCCTGACTGACTGAC	52	661
	1063131	N/A	N/A	3905	3920	CCCTAGGGCCTCAGTC	144	662
	1063163	N/A	N/A	4125	4140	TAGTATAACACCAGGA	44	663
	1063195	N/A	N/A	4245	4260	TATGACAAGCCCCTAG	156	664
10	1063227	N/A	N/A	4421	4436	GTCATGGCGGCCGGAT	121	665
	1063258	N/A	N/A	4589	4604	GGGCAGCCGGCTTCCT	209	666
	1063290	N/A	N/A	4720	4735	ACACTTGGCCAGAGCT	102	667
	1063322	N/A	N/A	5117	5132	ACAGGAGTGTGGGTCT	164	668
	1063354	N/A	N/A	5318	5333	CAGCACTGAGTTGGGC	106	669
15	1063386	N/A	N/A	5524	5539	TAATCCTGGTCTGAGA	113	670
	1063418	N/A	N/A	5728	5743	CCCAATTTCTGGCCCT	95	671
	1063450	N/A	N/A	5860	5875	GGGCAAGGAGGCGAGT	76	672
	1063482	N/A	N/A	6017	6032	GCTGGAAGGACCGAGC	199	673
	1063514	N/A	N/A	6158	6173	GAATGGGCTGGTGGCA	103	674
20	1063546	N/A	N/A	6363	6378	TTTCAAGCCTCAGGCC	169	675
	1063578	N/A	N/A	6565	6580	CCCCATAGTTGCACCC	48	676
	1063610	N/A	N/A	6986	7001	AAGGTCGGCACCTGTA	162	677
	1063642	N/A	N/A	7195	7210	ACACATAGCTATGCTC	125	678
	1063674	N/A	N/A	7388	7403	CAAATACTCTGCACTG	104	679
25	1063706	N/A	N/A	7869	7884	ATAGCCTACACTGCTC	219	680
	1063738	N/A	N/A	8009	8024	ACTAGCTTTGTAAAGC	150	681
	1063770	N/A	N/A	8056	8071	CTGGCAGAGAAGCTTA	207	682
	1063801	N/A	N/A	8566	8581	TCTTACTACTTATTGG	88	683
	1063833	N/A	N/A	8856	8871	CATGAGGAGTAGCAGG	291	684
30	1063865	N/A	N/A	9056	9071	GCTGCTAAGGGTTGTG	176	685
	1063897	N/A	N/A	9504	9519	CATTACCTGCTGCTCC	120	686
	1063929	N/A	N/A	9689	9704	AAACATGAGGCCTCAG	214	687
	1063961	N/A	N/A	10285	10300	GATCTTAGAGTCAGAG	111	688
	1063993	N/A	N/A	10547	10562	GTACATTTCGCATCATG	80	689
35	1064025	N/A	N/A	11117	11132	AGAGGCTTAAACTTCC	131	690
	1064057	N/A	N/A	11445	11460	CGGATGCATTTTCCCA	250	691
	1064089	N/A	N/A	11564	11579	GTCCAGAGTGGGTGAG	78	692
	1064123	N/A	N/A	11655	11670	CCGATTTTCCTTGGTC	111	693
	1064155	N/A	N/A	11735	11750	TCAAGGTCTCTGATCC	96	694

5

10

1064187	N/A	N/A	11813	11828	TCCCCGAGGTTGAAAA	173	695
1064219	N/A	N/A	11922	11937	CTGAGATCTCACCGTC	121	696
1064251	N/A	N/A	11990	12005	ATCAAGCCCCATGCAG	144	697
1064283	N/A	N/A	12241	12256	ACATTTGAGGCACGGC	86	698
1064315	N/A	N/A	12430	12445	TAGGGCAAGGTGCAGA	86	699
1064347	N/A	N/A	12586	12601	AGTTAAGGATCAAATG	172	700
1064379	N/A	N/A	12788	12803	ATTACAGAGTCAGCGA	105	701
1064411	N/A	N/A	12937	12952	CCAGAGATGGTTTGAA	186	702
1064443	N/A	N/A	13223	13238	TTAGGTAAGGGATCAG	113	703

TABLA 14

INHIBICIÓN DE ARNM DE FOXP3 POR PARTE DE GÁPMEROS 3-10-3 CET QUE TIENEN
COMO DIANA LAS SEQ ID NO: 1 Y 2

15

20

25

30

35

Número de compue-sto	SEQ ID NO: 1 Sitio de inicio	SEQ ID NO: 1 Sitio de terminación	SEQ ID NO: 2 Sitio de inicio	SEQ ID NO: 2 Sitio de terminación	Secuencia (5' a 3')	FOXP3 (% de UTC)	SEQ ID NO
895475	N/A	N/A	4422	4437	CGTCATGGCGGCCGGA	96	704
910956	1800	1815	14210	14225	AGTAATCTGTGCGAGC	27	250
911144	N/A	N/A	7355	7370	TGCTATGATCATCCCC	42	65
1062011	8	23	408	423	AATTTTTTTTCGATGAG	80	705
1062043	146	161	546	561	TGAAGTGGACTGACAG	83	706
1062075	318	333	6856	6871	CTCGGCCCTGGAAGGT	106	707
1062107	463	478	7528	7543	TGGAGGAGTGCCTGTA	64	708
1062139	615	630	7778	7793	CAGGCCGGGCCTTGAG	95	709
1062171	796	811	8442	8457	AAGACCTTCTCACATC	80	710
1062203	897	912	9487	9502	GAGACTGTACCATCTC	145	711
1062235	1101	1116	11257	11272	TCCGGACAGCAAACAG	120	712
1062267	1251	1266	13481	13496	GTGTCCGCTGCTTCTC	3*	713
1062299	1450	1465	13860	13875	TTGGAACACCTGCTGG	48	714
1062331	1738	1753	14148	14163	TGCAGGGCTCGACTGG	42	715
1062363	1894	1909	14304	14319	GTAAGGAGGCAGGCTC	57	716
1062395	2043	2058	14453	14468	TCTGTGTAGGCCTCTG	11	717
1062427	2268	2283	N/A	N/A	ATGGATCAGGGCTCAG	28	718

5	1062459	N/A	N/A	8322	8337	CGAGGATCCTTCCCAG	144	719
	1062491	N/A	N/A	13611	13626	CCACTTTGAGCTGCGA	98	720
	1062523	N/A	N/A	556	571	CTCACCTTGGTGAAGT	131	721
	1062555	N/A	N/A	690	705	AGACCTTACCTGGCTG	108	722
	1062587	N/A	N/A	885	900	AATTTTCAGTTGCACC	96	723
10	1062619	N/A	N/A	1114	1129	AAAGGAGATCGATGGA	80	724
	1062651	N/A	N/A	1263	1278	AACAGAACTGATGCTC	77	725
	1062684	N/A	N/A	1343	1358	TCCTCTAAAGCGATAC	99	726
	1062716	N/A	N/A	1493	1508	CAGAATCGAGCTCACC	58	727
	1062748	N/A	N/A	1730	1745	TCCAACAATCGGCACT	78	728
15	1062780	N/A	N/A	1894	1909	AGTAGAGGGAGCATAA	100	729
	1062812	N/A	N/A	2080	2095	AACACCCTATTAGGAG	77	730
	1062844	N/A	N/A	2253	2268	CTATTTGACTGTATAA	134	731
	1062876	N/A	N/A	2407	2422	GTACCCACACTCTTAA	100	732
	1062908	N/A	N/A	2623	2638	TAATGCTGATCTTGGG	36	733
20	1062940	N/A	N/A	2739	2754	ATTGAGTGAATAGTCA	69	734
	1062972	N/A	N/A	2943	2958	ATTGTATTGCAAAGCA	62	735
	1063004	N/A	N/A	3144	3159	CGAGCAAGAGAGAACA	126	736
	1063036	N/A	N/A	3252	3267	GTTAAGTCATTAGGTG	27	737
	1063068	N/A	N/A	3396	3411	GAGTCCTGAGATCTAG	62	738
25	1063100	N/A	N/A	3710	3725	AATCAAGGTTTTCGGG	69	739
	1063132	N/A	N/A	3906	3921	TCCCTAGGGCCTCAGT	81	740
	1063164	N/A	N/A	4126	4141	ATAGTATAACACCAGG	31	741
	1063196	N/A	N/A	4246	4261	CTATGACAAGCCCCTA	96	742
	1063259	N/A	N/A	4591	4606	CTGGGCAGCCGGCTTC	104	743
30	1063291	N/A	N/A	4721	4736	GACACTTGGCCAGAGC	100	744
	1063323	N/A	N/A	5118	5133	AACAGGAGTGTGGGTC	61	745
	1063355	N/A	N/A	5321	5336	TCACAGCACTGAGTTG	82	746
	1063387	N/A	N/A	5526	5541	TATAATCCTGGTCTGA	100	747
	1063419	N/A	N/A	5729	5744	CCCCAATTTCTGGCCC	54	748
35	1063451	N/A	N/A	5862	5877	CAGGGCAAGGAGGCGA	77	749
	1063483	N/A	N/A	6018	6033	AGCTGGAAGGACCGAG	79	750
	1063515	N/A	N/A	6161	6176	ACAGAATGGGCTGGTG	118	751
	1063547	N/A	N/A	6367	6382	GCTGTTTCAAGCCTCA	67	752
	1063579	N/A	N/A	6582	6597	GGACATGTCCCGAGGG	51	753

5

10

15

20

25

1063611	N/A	N/A	6987	7002	AAAGGTCGGCACCTGT	190	754
1063643	N/A	N/A	7196	7211	GACACATAGCTATGCT	116	755
1063675	N/A	N/A	7390	7405	TTCAAATACTCTGCAC	107	756
1063707	N/A	N/A	7870	7885	AATAGCCTACACTGCT	205	757
1063739	N/A	N/A	8010	8025	GACTAGCTTTGTAAAG	94	758
1063771	N/A	N/A	8106	8121	CGAAAACCCTGACTCC	147	759
1063802	N/A	N/A	8567	8582	ATCTTACTACTTATTG	93	760
1063834	N/A	N/A	8857	8872	GCATGAGGAGTAGCAG	85	761
1063866	N/A	N/A	9098	9113	GTGCAAAGGCCTGGCT	167	762
1063898	N/A	N/A	9507	9522	TGGCATTACCTGCTGC	128	763
1063930	N/A	N/A	9690	9705	CAAACATGAGGCCTCA	127	764
1063962	N/A	N/A	10301	10316	GATCACAGTGTTTGGG	30	765
1063994	N/A	N/A	10578	10593	TAAACCCCCCTGGCCT	65	766
1064026	N/A	N/A	11119	11134	CCAGAGGCTTAACTT	120	767
1064058	N/A	N/A	11448	11463	GAGCGGATGCATTTTC	69	768
1064090	N/A	N/A	11573	11588	GTAGCTGGAGTCCAGA	61	769
1064124	N/A	N/A	11656	11671	CCCGATTTTCCTTGGT	154	770
1064156	N/A	N/A	11736	11751	GTCAAGGTCTCTGATC	100	771
1064188	N/A	N/A	11821	11836	AATAGTTCTCCCCGAG	95	772
1064220	N/A	N/A	11923	11938	CCTGAGATCTCACCGT	153	773
1064252	N/A	N/A	11991	12006	AATCAAGCCCCATGCA	133	774
1064284	N/A	N/A	12278	12293	TGCGGACAGGTTTGGG	30	775
1064316	N/A	N/A	12432	12447	TTTAGGGCAAGGTGCA	85	776
1064348	N/A	N/A	12587	12602	AAGTTAAGGATCAAAT	122	777
1064380	N/A	N/A	12789	12804	GATTACAGAGTCAGCG	102	778
1064412	N/A	N/A	12950	12965	TTTAGGTCAGAAGCCA	171	779
1064444	N/A	N/A	13224	13239	ATTAGGTAAGGGATCA	122	780

TABLA 15

30

INHIBICIÓN DE ARNM DE FOXP3 POR PARTE DE GÁPMEROS 3-10-3 CET QUE TIENEN
COMO DIANA LAS SEQ ID NO: 1 Y 2

35

Número de compue-sto	SEQ ID NO: 1 Sitio de	SEQ ID NO: 1 Sitio de	SEQ ID NO: 2 Sitio de	SEQ ID NO: 2 Sitio de	Secuencia (5' a 3')	FOXP3 (% de UTC)	SEQ ID NO

	inicio		inicio				
5	911144	N/A	N/A	7355	7370	TGCTATGATCATCCCC	9 65
	1062012	10	25	410	425	CAAATTTTTTTTCGATG	65 781
	1062044	149	164	549	564	TGGTGAAGTGGACTGA	25 782
	1062076	319	334	6857	6872	TCTCGGCCCTGGAAGG	89 783
10	1062108	464	479	7529	7544	CTGGAGGAGTGCCTGT	74 784
	1062140	633	648	N/A	N/A	TGATCCCAGGTGGGAG	92 785
	1062172	798	813	8444	8459	CGAAGACCTTCTCACA	106 786
	1062204	901	916	9491	9506	TCCAGAGACTGTACCA	76 787
15	1062236	1102	1117	11258	11273	CTCCGGACAGCAAACA	92 788
	1062268	1253	1268	13483	13498	GAGTGTCCGCTGCTTC	5* 789
	1062300	1453	1468	13863	13878	GGGTTGGAACACCTGC	85 790
	1062332	1740	1755	14150	14165	GCTGCAGGGCTCGACT	60 791
20	1062364	1895	1910	14305	14320	TGTACTGAGGCAGGCT	42 792
	1062396	2050	2065	14460	14475	CGCTGCTTCTGTGTAG	31 793
	1062428	2269	2284	N/A	N/A	CATGGATCAGGGCTCA	28 794
	1062460	N/A	N/A	8323	8338	GCGAGGATCCTTCCCA	73 795
25	1062492	N/A	N/A	13612	13627	CCCACCTTGAGCTGCG	55 796
	1062524	N/A	N/A	557	572	ACTCACCTTGGTGAAG	112 797
	1062556	N/A	N/A	691	706	AAGACCTTACCTGGCT	72 798
	1062588	N/A	N/A	928	943	CATCAAGAGCTAAGAG	96 799
30	1062620	N/A	N/A	1115	1130	GAAAGGAGATCGATGG	72 800
	1062652	N/A	N/A	1265	1280	TGAACAGAACTGATGC	36 801
	1062685	N/A	N/A	1350	1365	AAGGGTCTCCTCTAAA	62 802
	1062717	N/A	N/A	1494	1509	GCAGAATCGAGCTCAC	53 803
35	1062749	N/A	N/A	1731	1746	GTCCAACAATCGGCAC	57 804
	1062781	N/A	N/A	1895	1910	AAGTAGAGGGAGCATA	41 805
	1062813	N/A	N/A	2081	2096	GAACACCCTATTAGGA	63 806
	1062845	N/A	N/A	2255	2270	ACCTATTTGACTGTAT	56 807
	1062877	N/A	N/A	2408	2423	AGTACCCACACTCTTA	52 808
	1062909	N/A	N/A	2624	2639	CTAATGCTGATCTTGG	22 809
	1062941	N/A	N/A	2741	2756	TTATTGAGTGAATAGT	54 810
	1062973	N/A	N/A	2945	2960	GAATTGTATTGCAAAG	45 811

5	1063005	N/A	N/A	3145	3160	GCGAGCAAGAGAGAAC	58	812
	1063037	N/A	N/A	3253	3268	GGTTAAGTCATTAGGT	19	813
	1063069	N/A	N/A	3398	3413	TAGAGTCCTGAGATCT	95	814
	1063101	N/A	N/A	3713	3728	CACAATCAAGGTTTTTC	21	815
	1063133	N/A	N/A	3946	3961	TAGGGCCTCTTGCCTA	110	816
10	1063165	N/A	N/A	4127	4142	AATAGTATAACACCAG	35	817
	1063197	N/A	N/A	4249	4264	CCACTATGACAAGCCC	29	818
	1063228	N/A	N/A	4438	4453	ATTTTTCCGCCATTGA	76	819
	1063260	N/A	N/A	4608	4623	GGACCTAGAGGGCCGG	69	820
	1063292	N/A	N/A	4722	4737	GGACACTTGGCCAGAG	53	821
15	1063324	N/A	N/A	5125	5140	CGTGAGAAACAGGAGT	20	822
	1063356	N/A	N/A	5331	5346	CCGTTCCACCTCACAG	38	823
	1063388	N/A	N/A	5527	5542	CTATAATCCTGGTCTG	64	824
	1063420	N/A	N/A	5739	5754	TCAGAGTTCACCCCAA	48	825
	1063452	N/A	N/A	5863	5878	TCAGGGCAAGGAGGCG	61	826
20	1063484	N/A	N/A	6019	6034	CAGCTGGAAGGACCGA	87	827
	1063516	N/A	N/A	6162	6177	CACAGAATGGGCTGGT	46	828
	1063548	N/A	N/A	6374	6389	CTTGAGAGCTGTTTCA	59	829
	1063580	N/A	N/A	6584	6599	TGGGACATGTCCCGAG	59	830
	1063612	N/A	N/A	6988	7003	TAAAGGTCGGCACCTG	84	831
25	1063644	N/A	N/A	7197	7212	GGACACATAGCTATGC	43	832
	1063676	N/A	N/A	7424	7439	GAGGCCATCCTGATCC	52	833
	1063708	N/A	N/A	7871	7886	GAATAGCCTACACTGC	75	834
	1063740	N/A	N/A	8012	8027	TTGACTAGCTTTGTAA	34	835
	1063772	N/A	N/A	8107	8122	TCGAAAACCCTGACTC	75	836
30	1063803	N/A	N/A	8580	8595	GTTTAGCTCTTGATC	41	837
	1063835	N/A	N/A	8860	8875	TTGGCATGAGGAGTAG	61	838
	1063867	N/A	N/A	9107	9122	GGACGGCCTGTGCAAA	81	839
	1063899	N/A	N/A	9508	9523	CTGGCATTACCTGCTG	91	840
	1063931	N/A	N/A	9691	9706	ACAAACATGAGGCCTC	74	841
35	1063963	N/A	N/A	10305	10320	TCAGGATCACAGTGTT	19	842
	1063995	N/A	N/A	10579	10594	CTAAACCCCCCTGGCC	71	843
	1064027	N/A	N/A	11120	11135	CCCAGAGGCTTAAACT	87	844
	1064059	N/A	N/A	11449	11464	TGAGCGGATGCATTTT	59	845
	1064091	N/A	N/A	11575	11590	TAGTAGCTGGAGTCCA	16	846

5

10

1064125	N/A	N/A	11657	11672	CCCCGATTTTCCTTGG	32	847
1064157	N/A	N/A	11737	11752	AGTCAAGGTCTCTGAT	75	848
1064189	N/A	N/A	11822	11837	AAATAGTTCTCCCCGA	42	849
1064221	N/A	N/A	11924	11939	GCCTGAGATCTCACCG	42	850
1064253	N/A	N/A	11992	12007	GAATCAAGCCCCATGC	75	851
1064285	N/A	N/A	12282	12297	GATTTGCGGACAGGTT	67	852
1064317	N/A	N/A	12433	12448	GTTTAGGGCAAGGTGC	77	853
1064349	N/A	N/A	12589	12604	TGAAGTTAAGGATCAA	69	854
1064381	N/A	N/A	12793	12808	ATGGGATTACAGAGTC	40	855
1064413	N/A	N/A	12951	12966	CTTTAGGTCAGAAGCC	72	856
1064445	N/A	N/A	13225	13240	GATTAGGTAAGGGATC	104	857

TABLA 16

INHIBICIÓN DE ARNM DE FOXP3 POR PARTE DE GÁPMEROS 3-10-3 CET QUE TIENEN
COMO DIANA LAS SEQ ID NO: 1 Y 2

15

20

25

30

35

Número de compuest o	SEQ ID NO: 1 Sitio de inici o	SEQ ID NO: 1 Sitio de termi-nació n	SEQ ID NO: 2 Sitio de inicio	SEQ ID NO: 2 Sitio de termi-nació n	Secuencia (5' a 3')	FOXP 3 (% de UTC)	SE Q ID NO
911144	N/A	N/A	7355	7370	TGCTATGATCATCCCC	29	65
1062007	3	18	403	418	TTTTCGATGAGTGTGT	12	858
1062039	121	136	521	536	AGCCTGGCTTGTGGGA	68	859
1062071	312	327	6850	6865	CCTGGAAGGTTCCCCC	65	860
1062103	425	440	7490	7505	TGCCCCGGAGGGTGCC	87	861
1062135	596	611	7759	7774	GAAGACCCCAGTGGCG	47	862
1062167	762	777	8408	8423	CATTTGCCAGCAGTGG	76	863
1062199	877	892	9467	9482	TGGAGGAGACATTGTG	63	864
1062231	1060	1075	1121 6	11231	GACCAGGCTGGGACGA	42	865
1062263	1184	1199	1205 4	12069	TCGCATGTTGTGGAAC	2*	866
1062295	1428	1443	1383	13853	GGCTCCGTTTCTTGCG	214	867

			8				
	1062327	1594	1609	1400 4	14019	ACAGTGGAAACCTCAC	48 868
5	1062359	1853	1868	1426 3	14278	TGAGGGACAGGATTGT	75 869
	1062391	2037	2052	1444 7	14462	TAGGCCTCTGGGCACA	67 870
	1062423	2211	2226	1462 1	14636	TTTTGGCAAGGCAGTG	54 871
10	1062455	N/A	N/A	8300	8315	CCACTGACCTGTCCTT	114 872
	1062487	N/A	N/A	1360 2	13617	GCTGCGATGGCACTTG	74 873
	1062551	N/A	N/A	686	701	CTTACCTGGCTGGAAT	78 874
15	1062583	N/A	N/A	868	883	GGACAGCATTTC AAGT	60 875
	1062615	N/A	N/A	1110	1125	GAGATCGATGGAGTGT	61 876
	1062647	N/A	N/A	1251	1266	GCTCACTCTCATAAAA	67 877
	1062680	N/A	N/A	1339	1354	CTAAAGCGATACAAGC	43 878
	1062712	N/A	N/A	1489	1504	ATCGAGCTCACCCCAG	11 879
20	1062744	N/A	N/A	1725	1740	CAATCGGCACTTGGTC	46 880
	1062776	N/A	N/A	1879	1894	AAATAGGACAACCTTT	74 881
	1062808	N/A	N/A	2076	2091	CCCTATTAGGAGTAAG	58 882
	1062840	N/A	N/A	2162	2177	CTATATATGTAATGGC	14 883
	1062872	N/A	N/A	2395	2410	TTAACCTCTATAGTAA	58 884
25	1062904	N/A	N/A	2615	2630	ATCTTGGGTTTATTGT	21 885
	1062936	N/A	N/A	2733	2748	TGAATAGTCAGTCCAT	34 886
	1062968	N/A	N/A	2873	2888	CAGAATAGAAAGCTTG	60 887
	1063000	N/A	N/A	3088	3103	GGAGAGCCAGAGTGCA	81 888
	1063032	N/A	N/A	3247	3262	GTCATTAGGTGTCTGC	3 889
30	1063064	N/A	N/A	3391	3406	CTGAGATCTAGGCTTG	46 890
	1063096	N/A	N/A	3645	3660	CATCATCACCACGCTC	60 891
	1063128	N/A	N/A	3865	3880	TCCCAAATACATGGCC	70 892
	1063160	N/A	N/A	4122	4137	TATAACACCAGGACCT	66 893
	1063192	N/A	N/A	4235	4250	CCCTAGCTCTGAAGAC	71 894
35	1063224	N/A	N/A	4412	4427	GCCGGATGCGCCGGG C	84 895

5	1063255	N/A	N/A	4582	4597	CGGCTTCCTGCACTGT	85	896
	1063287	N/A	N/A	4713	4728	GCCAGAGCTAAGAATT	64	897
	1063319	N/A	N/A	5093	5108	TCCGAACAAGGGCCTG	25	898
	1063351	N/A	N/A	5277	5292	GGAGTATAGAAGGGTT	35	899
	1063383	N/A	N/A	5497	5512	CTGGAAGGGACTGCCC	67	900
10	1063415	N/A	N/A	5685	5700	CCTCAAATGCCCCACTC	65	901
	1063447	N/A	N/A	5857	5872	CAAGGAGGCGAGTCCA	74	902
	1063479	N/A	N/A	6014	6029	GGAAGGACCGAGCTGA	40	903
	1063511	N/A	N/A	6136	6151	AAGGCGAGAAGTGGGT	24	904
	1063543	N/A	N/A	6290	6305	TCGGACTTTCTCCTCG	45	905
15	1063575	N/A	N/A	6466	6481	GCAGAGGTCCAGCACC	70	906
	1063607	N/A	N/A	6982	6997	TCGGCACCTGTAGGTC	87	907
	1063639	N/A	N/A	7173	7188	CTACAATACGGCCTCC	62	908
	1063671	N/A	N/A	7378	7393	GCACTGCAAGCCCACA	40	909
	1063703	N/A	N/A	7804	7819	GGCTGAGGTGTTACCA	46	910
20	1063735	N/A	N/A	8000	8015	GTAAAGCTCTGTGGTT	19	911
	1063767	N/A	N/A	8047	8062	AAGCTTAAAGACGGCC	59	912
	1063798	N/A	N/A	8562	8577	ACTACTTATTGGGATG	90	913
	1063830	N/A	N/A	8851	8866	GGAGTAGCAGGGCAAA	50	914
	1063862	N/A	N/A	9053	9068	GCTAAGGGTTGTGTGT	58	915
25	1063894	N/A	N/A	9417	9432	GCAGTGCCTAAGTAGG	87	916
	1063926	N/A	N/A	9685	9700	ATGAGGCCTCAGCCTG	100	917
	1063958	N/A	N/A	9962	9977	TCAGAGGGTTTGTAAAG	49	918
	1063990	N/A	N/A	1054 2	10557	TTCGCATCATGAGAAA	101	919
	1064022	N/A	N/A	1111 4	11129	GGCTTAAACTTCCCAC	91	920
30	1064054	N/A	N/A	1138 2	11397	AGCATGGAGCTCCTTT	38	921
	1064086	N/A	N/A	1155 2	11567	TGAGGCATGGCCCCAA	106	922
	1064120	N/A	N/A	1165 2	11667	ATTTTCCTTGGTCAGG	30	923
	1064152	N/A	N/A	1172 7	11742	TCTGATCCCTGCTAAG	74	924

5

10

15

1064184	N/A	N/A	1180 5	11820	GTTGAAAAGAAGCGGA	30	925
1064216	N/A	N/A	1191 6	11931	TCTCACCGTCAACACC	81	926
1064248	N/A	N/A	1198 1	11996	CATGCAGGACCTCCTA	59	927
1064280	N/A	N/A	1220 1	12216	TGGGAATGGAGGAACC	68	928
1064312	N/A	N/A	1239 4	12409	ATTTTATGGGTCCAGG	27	929
1064344	N/A	N/A	1258 2	12597	AAGGATCAAATGGGTG	70	930
1064376	N/A	N/A	1278 5	12800	ACAGAGTCAGCGATGA	75	931
1064408	N/A	N/A	1292 6	12941	TTGAATTATCGAGTAT	83	932
1064440	N/A	N/A	1322 0	13235	GGTAAGGGATCAGGAC	70	933

TABLA 17

20

INHIBICIÓN DE ARNM DE FOXP3 POR PARTE DE GÁPMEROS 3-10-3 CET QUE TIENEN
COMO DIANA LAS SEQ ID NO: 1 Y 2

25

30

35

Número de compue-sto	SEQ ID NO: 1 Sitio de inicio	SEQ ID NO: 1 Sitio de terminación	SEQ ID NO: 2 Sitio de inicio	SEQ ID NO: 2 Sitio de terminación	Secuencia (5' a 3')	FOXP3 (% de UTC)	SEQ ID NO
910956	1800	1815	14210	14225	AGTAATCTGTGCGAGC	18	250
911144	N/A	N/A	7355	7370	TGCTATGATCATCCCC	35	65
1062013	13	28	413	428	ATCCAAATTTTTTCG	83	934
1062045	150	165	550	565	TTGGTGAAGTGGACTG	84	935
1062077	320	335	6858	6873	ATCTCGGCCCTGGAAG	114	936
1062109	466	481	7531	7546	TCCTGGAGGAGTGCCT	91	937
1062141	635	650	N/A	N/A	GTTGATCCCAGGTGGG	45	938
1062173	799	814	8445	8460	TCGAAGACCTTCTCAC	105	939

5	1062205	945	960	9740	9755	CCTGCATGGCACTCAG	104	940
	1062237	1103	1118	11259	11274	CCTCCGGACAGCAAAC	133	941
	1062269	1256	1271	13486	13501	ATTGAGTGTCCGCTGC	34*	942
	1062301	1454	1469	13864	13879	AGGGTTGGAACACCTG	160	943
	1062333	1742	1757	14152	14167	TGGCTGCAGGGCTCGA	57	944
10	1062365	1897	1912	14307	14322	AGTGTACTGAGGCAGG	25	945
	1062397	2063	2078	14473	14488	CTGAGGGTACTGACGC	13	946
	1062429	2270	2285	N/A	N/A	GCATGGATCAGGGCTC	69	947
	1062461	N/A	N/A	8324	8339	GGCGAGGATCCTTCCC	117	948
	1062493	N/A	N/A	13613	13628	GCCCACTTTGAGCTGC	122	949
15	1062525	N/A	N/A	559	574	ACACTCACCTTGGTGA	152	950
	1062557	N/A	N/A	692	707	AAAGACCTTACCTGGC	41	951
	1062589	N/A	N/A	929	944	GCATCAAGAGCTAAGA	109	952
	1062621	N/A	N/A	1116	1131	GGAAAGGAGATCGATG	120	953
	1062653	N/A	N/A	1267	1282	GGTGAACAGAACTGAT	77	954
20	1062686	N/A	N/A	1351	1366	CAAGGGTCTCCTCTAA	114	955
	1062718	N/A	N/A	1496	1511	CTGCAGAATCGAGCTC	54	956
	1062750	N/A	N/A	1747	1762	GAGAAACAACCGGAAT	91	957
	1062782	N/A	N/A	1896	1911	TAAGTAGAGGGAGCAT	39	958
	1062814	N/A	N/A	2083	2098	ATGAACACCCTATTAG	96	959
25	1062846	N/A	N/A	2256	2271	AACCTATTTGACTGTA	93	960
	1062878	N/A	N/A	2409	2424	CAGTACCCACACTCTT	100	961
	1062910	N/A	N/A	2625	2640	CCTAATGCTGATCTTG	72	962
	1062942	N/A	N/A	2742	2757	GTTATTGAGTGAATAG	74	963
	1062974	N/A	N/A	2952	2967	GGGTATTGAATTGTAT	69	964
30	1063006	N/A	N/A	3151	3166	CAAAGAGCGAGCAAGA	85	965
	1063038	N/A	N/A	3254	3269	TGGTTAAGTCATTAGG	6	966
	1063070	N/A	N/A	3399	3414	CTAGAGTCCTGAGATC	82	967
	1063102	N/A	N/A	3714	3729	CCACAATCAAGGTTTT	47	968
	1063134	N/A	N/A	3947	3962	ATAGGGCCTCTTGCCT	117	969
35	1063166	N/A	N/A	4129	4144	CAAATAGTATAACACC	101	970
	1063198	N/A	N/A	4338	4353	CCGAGAACTGGCTGCC	51	971
	1063229	N/A	N/A	4439	4454	GATTTTTCCGCCATTG	120	972
	1063261	N/A	N/A	4610	4625	GAGGACCTAGAGGGCC	100	973
	1063293	N/A	N/A	4725	4740	CCTGGACACTTGGCCA	142	974

5	1063325	N/A	N/A	5139	5154	TTAGAACATTACTGCG	46	975
	1063357	N/A	N/A	5370	5385	TAAACTCTCTGGTGTG	88	976
	1063389	N/A	N/A	5528	5543	CCTATAATCCTGGTCT	43	977
	1063421	N/A	N/A	5744	5759	CCCCATCAGAGTTCAC	59	978
	1063453	N/A	N/A	5870	5885	CTGGATCTCAGGGCAA	93	979
10	1063485	N/A	N/A	6020	6035	GCAGCTGGAAGGACCG	78	980
	1063517	N/A	N/A	6192	6207	TGTAACAGTCCTGGCA	118	981
	1063549	N/A	N/A	6377	6392	CCACTTGAGAGCTGTT	46	982
	1063581	N/A	N/A	6585	6600	CTGGGACATGTCCCGA	159	983
	1063613	N/A	N/A	6989	7004	GTAAAGGTCGGCACCT	113	984
15	1063645	N/A	N/A	7240	7255	ACCTACTTGGCCCCAG	67	985
	1063677	N/A	N/A	7427	7442	TGAGAGGCCATCCTGA	93	986
	1063709	N/A	N/A	7872	7887	AGAATAGCCTACACTG	88	987
	1063741	N/A	N/A	8013	8028	TTTGACTAGCTTTGTA	65	988
	1063773	N/A	N/A	8109	8124	CCTCGAAAACCCTGAC	39	989
20	1063804	N/A	N/A	8582	8597	GAGTTTAGCTCTTGCA	20	990
	1063836	N/A	N/A	8863	8878	ATGTTGGCATGAGGAG	70	991
	1063868	N/A	N/A	9108	9123	GGGACGGCCTGTGCAA	104	992
	1063900	N/A	N/A	9524	9539	CTTACCCTCCACCGCC	83	993
	1063932	N/A	N/A	9692	9707	CACAAACATGAGGCCT	45	994
25	1063964	N/A	N/A	10306	10321	CTCAGGATCACAGTGT	47	995
	1063996	N/A	N/A	10580	10595	CCTAAACCCCCCTGGC	124	996
	1064028	N/A	N/A	11121	11136	ACCCAGAGGCTTAAAC	111	997
	1064060	N/A	N/A	11450	11465	GTGAGCGGATGCATTT	60	998
	1064092	N/A	N/A	11577	11592	TATAGTAGCTGGAGTC	65	999
30	1064126	N/A	N/A	11658	11673	ACCCCGATTTTCCTTG	74	1000
	1064158	N/A	N/A	11741	11756	TGACAGTCAAGGTCTC	113	1001
	1064190	N/A	N/A	11823	11838	AAAATAGTTCTCCCCG	41	1002
	1064222	N/A	N/A	11926	11941	AGGCCTGAGATCTCAC	70	1003
	1064254	N/A	N/A	11993	12008	TGAATCAAGCCCCATG	125	1004
35	1064286	N/A	N/A	12283	12298	GGATTTGCGGACAGGT	16	1005
	1064318	N/A	N/A	12434	12449	CGTTTAGGGCAAGGTG	97	1006
	1064350	N/A	N/A	12616	12631	TGAGATGAAGGAGTTG	142	1007
	1064382	N/A	N/A	12795	12810	GAATGGGATTACAGAG	92	1008
	1064414	N/A	N/A	12952	12967	GCTTTAGGTCAGAAGC	105	1009

1064446	N/A	N/A	13226	13241	GGATTAGGTAAGGGAT	105	1010
---------	-----	-----	-------	-------	------------------	-----	------

TABLA 18

**INHIBICIÓN DE ARNM DE FOXP3 POR PARTE DE GÁPMEROS 3-10-3 CET QUE TIENEN
COMO DIANA LAS SEQ ID NO: 1 Y 2**

5		SEQ ID NO: 1 Sitio de inicio	SEQ ID NO: 1 Sitio de terminación	SEQ ID NO: 2 Sitio de inicio	SEQ ID NO: 2 Sitio de terminación	Secuencia (5' a 3')	FOXP 3 (% de UTC)	SEQ ID NO
	910956	1800	1815	14210	14225	AGTAATCTGTGCGAGC	18	250
15	911144	N/A	N/A	7355	7370	TGCTATGATCATCCCC	42	65
	1062014	35	50	435	450	CGCAGACCTCTCTCTT	57	1011
	1062046	151	166	551	566	CTTGGTGAAGTGGACT	67	1012
	1062078	321	336	6859	6874	GATCTCGGCCCTGGAA	33	1013
20	1062110	467	482	7532	7547	GTCCTGGAGGAGTGCC	69	1014
	1062142	658	673	8235	8250	GACACCCATTCCAGGC	78	1015
	1062174	800	815	8446	8461	TTCGAAGACCTTCTCA	131	1016
	1062206	979	994	9774	9789	GCCTTGGTCAGTGCCA	36	1017
25	1062238	1104	1119	11260	11275	GCCTCCGGACAGCAAA	98	1018
	1062270	1258	1273	13488	13503	TCATTGAGTGTCCGCT	75*	1019
	1062302	1455	1470	13865	13880	TAGGGTTGGAACACCT	82	1020
30	1062334	1743	1758	14153	14168	TTGGCTGCAGGGCTCG	30	1021
	1062366	1898	1913	14308	14323	GAGTGTAAGGAGGCAG	12	1022
	1062398	2064	2079	14474	14489	CCTGAGGGTACTGACG	49	1023
35	1062430	2271	2286	N/A	N/A	GGCATGGATCAGGGCT	75	1024

5	1062462	N/A	N/A	8325	8340	GGGCGAGGATCCTTCC	53	1025
	1062494	N/A	N/A	1363 4	13649	TATGAGCCCAGACCCA	95	1026
	1062526	N/A	N/A	560	575	GACACTCACCTTGGTG	96	1027
	1062558	N/A	N/A	693	708	TAAAGACCTTACCTGG	87	1028
	1062590	N/A	N/A	931	946	AGGCATCAAGAGCTAA	107	1029
10	1062622	N/A	N/A	1117	1132	AGGAAAGGAGATCGAT	107	1030
	1062654	N/A	N/A	1268	1283	GGGTGAACAGAACTGA	56	1031
	1062687	N/A	N/A	1352	1367	CCAAGGGTCTCCTCTA	95	1032
	1062719	N/A	N/A	1497	1512	CCTGCAGAATCGAGCT	68	1033
	1062751	N/A	N/A	1748	1763	CGAGAAACAACCGGAA	69	1034
15	1062783	N/A	N/A	1897	1912	TTAAGTAGAGGGAGCA	25	1035
	1062815	N/A	N/A	2084	2099	GATGAACACCCTATTA	126	1036
	1062847	N/A	N/A	2258	2273	CTAACCTATTTGACTG	70	1037
	1062879	N/A	N/A	2410	2425	CCAGTACCCACACTCT	85	1038
	1062911	N/A	N/A	2626	2641	ACCTAATGCTGATCTT	72	1039
20	1062943	N/A	N/A	2748	2763	GATAAAGTTATTGAGT	79	1040
	1062975	N/A	N/A	2953	2968	TGGGTATTGAATTGTA	43	1041
	1063007	N/A	N/A	3152	3167	ACAAAGAGCGAGCAAG	136	1042
	1063039	N/A	N/A	3255	3270	CTGGTTAAGTCATTAG	26	1043
	1063071	N/A	N/A	3401	3416	ACCTAGAGTCCTGAGA	132	1044
25	1063103	N/A	N/A	3716	3731	CCCCACAATCAAGGTT	78	1045
	1063135	N/A	N/A	3949	3964	TCATAGGGCCTCTTGC	92	1046
	1063167	N/A	N/A	4132	4147	CTTCAAATAGTATAAC	101	1047
	1063199	N/A	N/A	4339	4354	TCCGAGAACTGGCTGC	62	1048
	1063230	N/A	N/A	4440	4455	AGATTTTTCCGCCATT	102	1049
30	1063262	N/A	N/A	4611	4626	AGAGGACCTAGAGGGC	66	1050
	1063294	N/A	N/A	4726	4741	GCCTGGACACTTGGCC	41	1051
	1063326	N/A	N/A	5140	5155	CTTAGAACATTACTGC	33	1052
	1063358	N/A	N/A	5398	5413	TAGGAAGTGTTTCCGT	82	1053
	1063390	N/A	N/A	5529	5544	TCCTATAATCCTGGTC	103	1054
35	1063422	N/A	N/A	5765	5780	GTAGAAGCTTCTCTAC	100	1055
	1063454	N/A	N/A	5923	5938	CTGGCATTAAATATGT	94	1056
	1063486	N/A	N/A	6030	6045	TTTAGCTTGAGCAGCT	100	1057
	1063518	N/A	N/A	6193	6208	TTGTAACAGTCCTGGC	44	1058

5	1063550	N/A	N/A	6378	6393	TCCACTTGAGAGCTGT	52	1059
	1063582	N/A	N/A	6586	6601	GCTGGGACATGTCCCG	84	1060
	1063614	N/A	N/A	6990	7005	AGTAAAGGTCGGCACC	98	1061
	1063646	N/A	N/A	7244	7259	CCTCACCTACTTGGCC	32	1062
	1063678	N/A	N/A	7428	7443	GTGAGAGGCCATCCTG	85	1063
10	1063710	N/A	N/A	7873	7888	CAGAATAGCCTACACT	85	1064
	1063742	N/A	N/A	8015	8030	ATTTTGACTAGCTTTG	53	1065
	1063774	N/A	N/A	8110	8125	GCCTCGAAAACCCTGA	30	1066
	1063805	N/A	N/A	8587	8602	TCTCAGAGTTTAGCTC	60	1067
	1063837	N/A	N/A	8864	8879	CATGTTGGCATGAGGA	40	1068
15	1063869	N/A	N/A	9110	9125	GAGGGACGGCCTGTG C	108	1069
	1063901	N/A	N/A	9525	9540	CCTTACCCTCCACCGC	35	1070
	1063933	N/A	N/A	9693	9708	GCACAAACATGAGGCC	111	1071
	1063965	N/A	N/A	1030 7	10322	ACTCAGGATCACAGTG	77	1072
	1063997	N/A	N/A	1058 1	10596	ACCTAAACCCCCCTGG	75	1073
20	1064029	N/A	N/A	1112 4	11139	GTGACCCAGAGGCTTA	105	1074
	1064061	N/A	N/A	1145 1	11466	TGTGAGCGGATGCATT	80	1075
	1064093	N/A	N/A	1157 8	11593	ATATAGTAGCTGGAGT	71	1076
	1064127	N/A	N/A	1165 9	11674	CACCCCGATTTTCCTT	66	1077
	1064159	N/A	N/A	1174 3	11758	GATGACAGTCAAGGTC	70	1078
30	1064191	N/A	N/A	1182 4	11839	CAAAATAGTTCTCCCC	30	1079
	1064223	N/A	N/A	1192 9	11944	TACAGGCCTGAGATCT	69	1080
	1064255	N/A	N/A	1199 5	12010	GATGAATCAAGCCCCA	55	1081
	1064287	N/A	N/A	1229	12311	GTGGTTTAGGTTTGGA	13	1082

5

10

			6				
1064319	N/A	N/A	1245 3	12468	TAGAGTAAGAGCTGGG	64	1083
1064351	N/A	N/A	1263 8	12653	TCTGAGAAGGCATTGG	73	1084
1064383	N/A	N/A	1280 9	12824	CAGTTTGGATTTCAGGA	55	1085
1064415	N/A	N/A	1295 3	12968	GGCTTTAGGTCAGAAG	133	1086
1064447	N/A	N/A	1322 9	13244	CTGGGATTAGGTAAGG	110	1087

TABLA 19

INHIBICIÓN DE ARNM DE FOXP3 POR PARTE DE GÁPMEROS 3-10-3 CET QUE TIENEN
COMO DIANA LAS SEQ ID NO: 1 Y 2

15

20

25

30

35

Número de compuest o	SEQ ID NO: 1 Sitio de inicio	SEQ ID NO: 1 Sitio de terminación	SEQ ID NO: 2 Sitio de inicio	SEQ ID NO: 2 Sitio de terminación	Secuencia (5' a 3')	FOXP 3 (% de UTC)	SEQ ID NO
910956	1800	1815	1421 0	14225	AGTAATCTGTGCGAGC	33	250
911144	N/A	N/A	7355	7370	TGCTATGATCATCCCC	36	65
1062015	37	52	437	452	GCCGCAGACCTCTCTC	32	108 8
1062047	153	168	N/A	N/A	GGCTTGGTGAAGTGGA	48	108 9
1062079	322	337	6860	6875	AGATCTCGGCCCTGGA	122	109 0
1062111	483	498	7548	7563	GCATGAAATGTGGCCT	120	109 1
1062143	661	676	8238	8253	CTGGACACCCATTCCA	126	109 2

5

10

15

20

25

30

35

1062175	801	816	8447	8462	CTTCGAAGACCTTCTC	103	109 3
1062207	980	995	9775	9790	AGCCTTGGTCAGTGCC	125	109 4
1062239	1111	1126	1126 7	11282	CACAGGTGCCTCCGGA	165	109 5
1062271	1259	1274	1348 9	13504	CTCATTGAGTGTCCGC	79*	109 6
1062303	1456	1471	1386 6	13881	GTAGGGTTGGAACACC	140	109 7
1062335	1744	1759	1415 4	14169	TTTGGCTGCAGGGCTC	35	109 8
1062367	1899	1914	1430 9	14324	TGAGTGTACTGAGGCA	31	109 9
1062399	2065	2080	1447 5	14490	TCCTGAGGGTACTGAC	108	110 0
1062431	2273	2288	N/A	N/A	GAGGCATGGATCAGGG	42	110 1
1062463	N/A	N/A	8326	8341	AGGGCGAGGATCCTTC	106	110 2
1062495	N/A	N/A	1363 6	13651	CCTATGAGCCCAGACC	144	110 3
1062527	N/A	N/A	561	576	GGACACTCACCTTGGT	113	110 4
1062559	N/A	N/A	694	709	TTAAAGACCTTACCTG	116	110 5
1062591	N/A	N/A	932	947	GAGGCATCAAGAGCTA	90	110 6
1062623	N/A	N/A	1119	1134	GGAGGAAAGGAGATCG	149	110 7
1062655	N/A	N/A	1271	1286	CTAGGGTGAACAGAAC	55	110 8
1062688	N/A	N/A	1358	1373	CCCGCCCCAAGGGTCT	56	110 9
1062720	N/A	N/A	1503	1518	GCTAAGCCTGCAGAAT	96	111

5								0
	1062752	N/A	N/A	1749	1764	ACGAGAAACAACCGGA	130	111 1
	1062784	N/A	N/A	1907	1922	TAGGGTTAGCTTAAGT	46	111 2
	1062816	N/A	N/A	2085	2100	AGATGAACACCCTATT	72	111 3
10	1062848	N/A	N/A	2259	2274	ACTAACCTATTTGACT	89	111 4
	1062880	N/A	N/A	2411	2426	TCCAGTACCCACACTC	83	111 5
	1062912	N/A	N/A	2627	2642	CACCTAATGCTGATCT	63	111 6
15	1062944	N/A	N/A	2761	2776	TAATTAGGGAGAAGAT	101	111 7
	1062976	N/A	N/A	2954	2969	CTGGGTATTGAATTGT	57	111 8
	1063008	N/A	N/A	3153	3168	CACAAAGAGCGAGCAA	108	111 9
20	1063040	N/A	N/A	3256	3271	TCTGGTTAAGTCATTA	76	112 0
	1063072	N/A	N/A	3402	3417	CACCTAGAGTCCTGAG	130	112 1
	1063104	N/A	N/A	3739	3754	CATCATCAGACTCTCT	114	112 2
25	1063136	N/A	N/A	3950	3965	TTCATAGGGCCTCTTG	74	112 3
	1063168	N/A	N/A	4151	4166	ATACTGGGACCCCTGG	123	112 4
	1063200	N/A	N/A	4340	4355	TTCCGAGAACTGGCTG	48	112 5
30	1063231	N/A	N/A	4441	4456	CAGATTTTTCCGCCAT	84	112 6
	1063263	N/A	N/A	4613	4628	GTAGAGGACCTAGAGG	50	112 7

5

10

15

20

25

30

35

1063295	N/A	N/A	4742	4757	GGTCACTTCTGAAGCT	71	112 8
1063327	N/A	N/A	5142	5157	GGCTTAGAACATTACT	98	112 9
1063359	N/A	N/A	5399	5414	TTAGGAAGTGTTTCCG	109	113 0
1063391	N/A	N/A	5530	5545	ATCCTATAATCCTGGT	128	113 1
1063423	N/A	N/A	5768	5783	CCTGTAGAAGCTTCTC	82	113 2
1063455	N/A	N/A	5930	5945	GAAGAGTCTGGCATT	73	113 3
1063487	N/A	N/A	6031	6046	TTTTAGCTTGAGCAGC	174	113 4
1063519	N/A	N/A	6194	6209	ATTGTAACAGTCCTGG	54	113 5
1063551	N/A	N/A	6379	6394	CTCCACTTGAGAGCTG	81	113 6
1063583	N/A	N/A	6587	6602	GGCTGGGACATGTCCC	147	113 7
1063615	N/A	N/A	6991	7006	CAGTAAAGGTCGGCAC	188	113 8
1063647	N/A	N/A	7305	7320	TCGAGTAACTTTTTAA	44	113 9
1063679	N/A	N/A	7429	7444	GGTGAGAGGCCATCCT	108	114 0
1063711	N/A	N/A	7874	7889	TCAGAATAGCCTACAC	121	114 1
1063743	N/A	N/A	8017	8032	ACATTTTGACTAGCTT	40	114 2
1063775	N/A	N/A	8111	8126	AGCCTCGAAAACCCTG	145	114 3
1063806	N/A	N/A	8597	8612	GAACCCACAGTCTCAG	110	114 4
1063838	N/A	N/A	8875	8890	AATAAGGCTGGCATGT	110	114

5						GTGGAGGGACGGCCT G		5
	1063870	N/A	N/A	9113	9128		92	114 6
	1063902	N/A	N/A	9535	9550	TATCCCTATCCCTTAC	180	114 7
	1063934	N/A	N/A	9694	9709	GGCACAAACATGAGGC	117	114 8
10	1063966	N/A	N/A	1031 0	10325	ACAACTCAGGATCACA	62	114 9
	1063998	N/A	N/A	1058 2	10597	CACCTAAACCCCCCTG	114	115 0
	1064030	N/A	N/A	1115 7	11172	GTCGGATGATGCCTGG	81	115 1
15	1064062	N/A	N/A	1145 2	11467	TTGTGAGCGGATGCAT	91	115 2
	1064094	N/A	N/A	1157 9	11594	AATATAGTAGCTGGAG	43	115 3
	1064128	N/A	N/A	1166 0	11675	CCACCCCGATTTTCCT	125	115 4
20	1064160	N/A	N/A	1174 4	11759	GGATGACAGTCAAGGT	50	115 5
	1064192	N/A	N/A	1182 7	11842	TGCCAAAATAGTTCTC	88	115 6
	1064224	N/A	N/A	1193 0	11945	CTACAGGCCTGAGATC	114	115 7
25	1064256	N/A	N/A	1199 6	12011	GGATGAATCAAGCCCC	97	115 8
	1064288	N/A	N/A	1231 8	12333	TTGGCATGCTCTGGCC	118	115 9
	1064320	N/A	N/A	1245 5	12470	GTTAGAGTAAGAGCTG	101	116 0
30	1064352	N/A	N/A	1263 9	12654	TTCTGAGAAGGCATTG	118	116 1
	1064384	N/A	N/A	1282 2	12837	CAGGGAATTTGATCAG	92	116 2

1064416	N/A	N/A	1296 1	12976	GATGACTTGGCTTTAG	83	116 3
1064448	N/A	N/A	1324 0	13255	GTATGGTTGTTCTGGG	101	116 4

5

TABLA 20

INHIBICIÓN DE ARNM DE FOXP3 POR PARTE DE GÁPMEROS 3-10-3 CET QUE TIENEN
COMO DIANA LAS SEQ ID NO: 1 Y 2

10

15

20

25

30

35

Número de compue-sto	SEQ ID NO: 1 Sitio de inicio	SEQ ID NO: 1 Sitio de terminación	SEQ ID NO: 2 Sitio de inicio	SEQ ID NO: 2 Sitio de terminación	Secuencia (5' a 3')	FOXP3 (% de UTC)	SEQ ID NO
910956	1800	1815	14210	14225	AGTAATCTGTGCGAGC	23	250
911144	N/A	N/A	7355	7370	TGCTATGATCATCCCC	40	65
1062016	40	55	440	455	GAAGCCGCAGACCTCT	53	1165
1062048	156	171	N/A	N/A	GCAGGCTTGGTGAAGT	48	1166
1062080	323	338	6861	6876	AAGATCTCGGCCCTGG	131	1167
1062112	484	499	7549	7564	TGCATGAAATGTGGCC	39	1168
1062144	662	677	8239	8254	CCTGGACACCCATTCC	42	1169
1062176	802	817	8448	8463	TCTTCGAAGACCTTCT	76	1170
1062208	981	996	9776	9791	AAGCCTTGGTCAGTGC	92	1171
1062240	1112	1127	11268	11283	CCACAGGTGCCTCCGG	49	1172
1062272	1261	1276	13491	13506	ATCTCATTGAGTGTCC	74*	1173
1062304	1460	1475	13870	13885	AGGTGTAGGGTTGGAA	41	1174
1062336	1746	1761	14156	14171	TGTTTGGCTGCAGGGC	19	1175
1062368	1900	1915	14310	14325	TTGAGTGTACTGAGGC	3	1176
1062400	2068	2083	14478	14493	AGATCCTGAGGGTACT	72	1177
1062432	2274	2289	N/A	N/A	TGAGGCATGGATCAGG	54	1178
1062464	N/A	N/A	8327	8342	GAGGGCGAGGATCCTT	40	1179
1062496	N/A	N/A	13637	13652	GCCTATGAGCCCAGAC	67	1180
1062528	N/A	N/A	567	582	GAGCAGGGACACTCAC	210	1181
1062560	N/A	N/A	728	743	TAAGTCTTCTGCCATT	23	1182
1062592	N/A	N/A	937	952	GATGAGAGGCATCAAG	140	1183
1062624	N/A	N/A	1142	1157	CAAGAAAAGAGAGCGG	39	1184

5	1062656	N/A	N/A	1273	1288	TACTAGGGTGAACAGA	77	1185
	1062689	N/A	N/A	1393	1408	TACGGTTGACAATGGT	36	1186
	1062721	N/A	N/A	1533	1548	CGTGAGCACTTACTTT	80	1187
	1062753	N/A	N/A	1750	1765	AACGAGAAACAACCGG	26	1188
	1062785	N/A	N/A	1908	1923	CTAGGGTTAGCTTAAG	81	1189
10	1062817	N/A	N/A	2086	2101	AAGATGAACACCCTAT	78	1190
	1062849	N/A	N/A	2260	2275	GACTAACCTATTTGAC	66	1191
	1062881	N/A	N/A	2419	2434	AGTCTGGCTCCAGTAC	89	1192
	1062913	N/A	N/A	2628	2643	ACACCTAATGCTGATC	95	1193
	1062945	N/A	N/A	2763	2778	GATAATTAGGGAGAAG	30	1194
15	1062977	N/A	N/A	2955	2970	GCTGGGTATTGAATTG	75	1195
	1063009	N/A	N/A	3154	3169	ACACAAAGAGCGAGCA	119	1196
	1063041	N/A	N/A	3257	3272	GTCTGGTTAAGTCATT	67	1197
	1063073	N/A	N/A	3405	3420	TCCCACCTAGAGTCCT	78	1198
	1063105	N/A	N/A	3742	3757	GCCCATCATCAGACTC	34	1199
20	1063137	N/A	N/A	3951	3966	CTTCATAGGGCCTCTT	35	1200
	1063169	N/A	N/A	4152	4167	GATACTGGGACCCCTG	38	1201
	1063201	N/A	N/A	4356	4371	CACCCCACAGGTTTCG	46	1202
	1063232	N/A	N/A	4443	4458	CCCAGATTTTTCCGCC	70	1203
	1063264	N/A	N/A	4631	4646	GAGATGATCTGTCTGG	47	1204
25	1063296	N/A	N/A	4800	4815	ATTTCCGGTGCAAATGG	54	1205
	1063328	N/A	N/A	5143	5158	GGGCTTAGAACATTAC	65	1206
	1063360	N/A	N/A	5416	5431	GAACTCCACTTCTTTC	52	1207
	1063392	N/A	N/A	5592	5607	TCCGGGCCCCCTGCTG	65	1208
	1063424	N/A	N/A	5769	5784	GCCTGTAGAAGCTTCT	97	1209
30	1063456	N/A	N/A	5931	5946	TGAAGAGTCTGGCATT	179	1210
	1063488	N/A	N/A	6032	6047	GTTTTAGCTTGAGCAG	31	1211
	1063520	N/A	N/A	6195	6210	TATTGTAACAGTCCTG	30	1212
	1063552	N/A	N/A	6381	6396	CCCTCCACTTGAGAGC	33	1213
	1063584	N/A	N/A	6589	6604	TTGGCTGGGACATGTC	39	1214
35	1063616	N/A	N/A	6993	7008	CACAGTAAAGGTCGGC	71	1215
	1063648	N/A	N/A	7306	7321	ATCGAGTAACTTTTAA	14	1216
	1063680	N/A	N/A	7430	7445	GGGTGAGAGGCCATCC	229	1217
	1063712	N/A	N/A	7876	7891	ATTCAGAATAGCCTAC	105	1218
	1063744	N/A	N/A	8018	8033	GACATTTTGA TAGCT	5	1219

5

10

15

20

1063776	N/A	N/A	8115	8130	CCTGAGCCTCGAAAAC	72	1220
1063807	N/A	N/A	8599	8614	TTGAACCCACAGTCTC	44	1221
1063839	N/A	N/A	8876	8891	GAATAAGGCTGGCATG	90	1222
1063871	N/A	N/A	9172	9187	TTGGAAGTGTGGTGAG	49	1223
1063903	N/A	N/A	9536	9551	CTATCCCTATCCCTTA	56	1224
1063935	N/A	N/A	9695	9710	TGGCACAAACATGAGG	131	1225
1063967	N/A	N/A	10312	10327	TAACAACTCAGGATCA	28	1226
1063999	N/A	N/A	10583	10598	TCACCTAAACCCCCCT	34	1227
1064031	N/A	N/A	11159	11174	TTGTCGGATGATGCCT	33	1228
1064063	N/A	N/A	11455	11470	CTTTTGTGAGCGGATG	50	1229
1064095	N/A	N/A	11580	11595	GAATATAGTAGCTGGA	12	1230
1064129	N/A	N/A	11661	11676	TCCACCCCGATTTTCC	177	1231
1064161	N/A	N/A	11747	11762	CCAGGATGACAGTCAA	26	1232
1064193	N/A	N/A	11848	11863	ATTTATTCTTTGCACC	75	1233
1064225	N/A	N/A	11931	11946	TCTACAGGCCTGAGAT	77	1234
1064257	N/A	N/A	12017	12032	AGGAACTCTGTCAGAG	39	1235
1064289	N/A	N/A	12321	12336	AATTTGGCATGCTCTG	186	1236
1064321	N/A	N/A	12456	12471	AGTTAGAGTAAGAGCT	160	1237
1064353	N/A	N/A	12647	12662	GATGAAGGTTCTGAGA	39	1238
1064385	N/A	N/A	12824	12839	GTCAGGGAATTTGATC	89	1239
1064417	N/A	N/A	12965	12980	ATGGGATGACTTGGCT	81	1240
1064449	N/A	N/A	13243	13258	TGGGTATGGTTGTTCT	42	1241

TABLA 21

25

INHIBICIÓN DE ARNM DE FOXP3 POR PARTE DE GÁPMEROS 3-10-3 CET QUE TIENEN
COMO DIANA LAS SEQ ID NO: 1 Y 2

30

35

Número de compue-sto	SEQ ID NO: 1 Sitio de inicio	SEQ ID NO: 1 Sitio de terminación	SEQ ID NO: 2 Sitio de inicio	SEQ ID NO: 2 Sitio de terminación	Secuencia (5' a 3')	FOXP3 (% de UTC)	SEQ ID NO
910950	1434	1449	13844	13859	GCCTCTGGCTCCGTTT	109	94
911144	N/A	N/A	7355	7370	TGCTATGATCATCCCC	12	65
1062017	44	59	444	459	TGTGGAAGCCGCAGAC	32	1242
1062049	161	176	N/A	N/A	CAAGGGCAGGCTTGGT	120	1243

5	1062081	325	340	6863	6878	CGAAGATCTCGGCCCT	52	1244
	1062113	486	501	7551	7566	GGTGCATGAAATGTGG	34	1245
	1062145	663	678	8240	8255	CCCTGGACACCCATTC	57	1246
	1062177	803	818	8449	8464	CTCTTCGAAGACCTTC	127	1247
	1062209	982	997	9777	9792	GAAGCCTTGGTGAGTG	35	1248
10	1062241	1116	1131	11272	11287	TACCCACAGGTGCCT	53	1249
	1062273	1268	1283	13498	13513	GTGGTAGATCTCATTG	61*	1250
	1062305	1461	1476	13871	13886	CAGGTGTAGGGTTGGA	18	1251
	1062337	1756	1771	14166	14181	GTGAAGGCTCTGTTTG	37	1252
	1062369	1902	1917	14312	14327	GTTTGAGTGTACTGAG	23	1253
15	1062401	2070	2085	14480	14495	TCAGATCCTGAGGGTA	123	1254
	1062433	2275	2290	N/A	N/A	CTGAGGCATGGATCAG	36	1255
	1062465	N/A	N/A	8328	8343	GGAGGGCGAGGATCCT	100	1256
	1062497	N/A	N/A	13642	13657	AATGTGCCTATGAGCC	136	1257
	1062529	N/A	N/A	624	639	CCCGCCGTGCCTACCT	21	1258
20	1062561	N/A	N/A	740	755	GTACTTCACCTTTAAG	33	1259
	1062593	N/A	N/A	938	953	GGATGAGAGGCATCAA	54	1260
	1062625	N/A	N/A	1143	1158	GCAAGAAAAGAGAGCG	127	1261
	1062657	N/A	N/A	1274	1289	CTACTAGGGTGAACAG	60	1262
	1062690	N/A	N/A	1394	1409	CTACGGTTGACAATGG	44	1263
25	1062722	N/A	N/A	1570	1585	TCTAATTTGGTTACAG	55	1264
	1062754	N/A	N/A	1751	1766	AAACGAGAAACAACCG	40	1265
	1062786	N/A	N/A	1910	1925	ACCTAGGGTTAGCTTA	93	1266
	1062818	N/A	N/A	2087	2102	TAAGATGAACACCCTA	125	1267
	1062850	N/A	N/A	2261	2276	AGACTAACCTATTTGA	41	1268
30	1062882	N/A	N/A	2436	2451	CTGGGTTTGTCCCAGA	119	1269
	1062914	N/A	N/A	2630	2645	TAACACCTAATGCTGA	128	1270
	1062946	N/A	N/A	2767	2782	CTGAGATAATTAGGGA	52	1271
	1062978	N/A	N/A	2956	2971	GGCTGGGTATTGAATT	36	1272
	1063010	N/A	N/A	3155	3170	CACACAAAGAGCGAGC	45	1273
35	1063042	N/A	N/A	3267	3282	CTTCTACGCTGTCTGG	57	1274
	1063074	N/A	N/A	3425	3440	GGAGAGAGCCAGAACC	30	1275
	1063106	N/A	N/A	3748	3763	TACAGAGCCCATCATC	52	1276
	1063138	N/A	N/A	3968	3983	AGTCAGGCAGCTTGCT	42	1277
	1063170	N/A	N/A	4153	4168	AGATACTGGGACCCCT	69	1278

5	1063202	N/A	N/A	4363	4378	GATACCCACCCACACA	142	1279
	1063233	N/A	N/A	4444	4459	GCCCAGATTTTCCGC	51	1280
	1063265	N/A	N/A	4632	4647	GGAGATGATCTGTCTG	72	1281
	1063297	N/A	N/A	4801	4816	GATTCGGTGCAAATG	95	1282
	1063329	N/A	N/A	5159	5174	GTTCTTAGTCTCCTGG	20	1283
10	1063361	N/A	N/A	5418	5433	GAGAACTCCACTTCTT	121	1284
	1063393	N/A	N/A	5602	5617	CCACAATGGCTCCGGG	51	1285
	1063425	N/A	N/A	5818	5833	AGCATGGCAAGTGACA	41	1286
	1063457	N/A	N/A	5932	5947	ATGAAGAGTCTGGCAT	130	1287
	1063489	N/A	N/A	6033	6048	GGTTTTAGCTTGAGCA	63	1288
15	1063521	N/A	N/A	6196	6211	CTATTGTAACAGTCCT	86	1289
	1063553	N/A	N/A	6395	6410	CAATGGTTGTTTCCCC	33	1290
	1063585	N/A	N/A	6592	6607	GCATTGGCTGGGACAT	93	1291
	1063617	N/A	N/A	6994	7009	CCACAGTAAAGGTCGG	46	1292
	1063649	N/A	N/A	7307	7322	GATCGAGTAACTTTTT	16	1293
20	1063681	N/A	N/A	7555	7570	ACCTGGTGCAATGAAAT	50	1294
	1063713	N/A	N/A	7878	7893	CAATTCAGAATAGCCT	53	1295
	1063745	N/A	N/A	8019	8034	TGACATTTTGACTIONAGC	25	1296
	1063777	N/A	N/A	8134	8149	ATTTTGAGCTTCCCAC	146	1297
	1063808	N/A	N/A	8600	8615	TTTGAACCCACAGTCT	160	1298
25	1063840	N/A	N/A	8877	8892	GGAATAAGGCTGGCAT	46	1299
	1063872	N/A	N/A	9181	9196	GAGATAATGTTGGAAG	97	1300
	1063904	N/A	N/A	9537	9552	ACTATCCCTATCCCTT	95	1301
	1063936	N/A	N/A	9787	9802	CACCACAGATGAAGCC	48	1302
	1063968	N/A	N/A	10313	10328	TTAACAACCTCAGGATC	145	1303
30	1064000	N/A	N/A	10585	10600	AGTCACCTAAACCCCC	87	1304
	1064032	N/A	N/A	11300	11315	TTACCTGGGAATGTGC	50	1305
	1064064	N/A	N/A	11456	11471	GCTTTTGTGAGCGGAT	27	1306
	1064096	N/A	N/A	11581	11596	CGAATATAGTAGCTGG	21	1307
	1064130	N/A	N/A	11662	11677	ATCCACCCCGATTTTC	111	1308
35	1064162	N/A	N/A	11769	11784	TGCAAGAGGTTAAATG	129	1309
	1064194	N/A	N/A	11861	11876	CATAAGTTGTATCATT	116	1310
	1064226	N/A	N/A	11932	11947	GTCTACAGGCCTGAGA	51	1311
	1064258	N/A	N/A	12018	12033	GAGGAACTCTGTCAGA	122	1312
	1064290	N/A	N/A	12322	12337	GAATTTGGCATGCTCT	50	1313

5

1064322	N/A	N/A	12457	12472	GAGTTAGAGTAAGAGC	51	1314
1064354	N/A	N/A	12648	12663	GGATGAAGGTTCTGAG	89	1315
1064386	N/A	N/A	12825	12840	GGTCAGGGAATTTGAT	134	1316
1064418	N/A	N/A	13014	13029	TTAAGAGTCAGGCTGG	59	1317
1064450	N/A	N/A	13244	13259	GTGGGTATGGTTGTTC	90	1318

TABLA 22

INHIBICIÓN DE ARNM DE FOXP3 POR PARTE DE GÁPMEROS 3-10-3 CET QUE TIENEN
COMO DIANA LAS SEQ ID NO: 1 Y 2

10

15

20

25

30

35

Número de compuest o	SEQ ID NO: 1 Sitio de inicio	SEQ ID NO: 1 Sitio de terminación	SEQ ID NO: 2 Sitio de inicio	SEQ ID NO: 2 Sitio de terminación	Secuencia (5' a 3')	FOXP 3 (% de UTC)	SEQ ID NO
910950	1434	1449	13844	13859	GCCTCTGGCTCCGTTT	109	94
911144	N/A	N/A	7355	7370	TGCTATGATCATCCCC	21	65
1062018	46	61	446	461	GGTGTGGAAGCCGCAG	49	1319
1062050	172	187	6710	6725	GGGTCCTTGTCCAAGG	43	1320
1062082	328	343	6866	6881	CCTCGAAGATCTCGGC	112	1321
1062114	487	502	7552	7567	TGGTGCATGAAATGTG	137	1322
1062146	664	679	8241	8256	TCCCTGGACACCCATT	37	1323
1062178	804	819	8450	8465	GCTCTTCGAAGACCTT	35	1324
1062210	984	999	9779	9794	ATGAAGCCTTGGTCAG	52	1325
1062242	1117	1132	11273	11288	CTACCCACAGGTGCC	80	1326
1062274	1293	1308	13523	13538	AGAAGGCAAACATGCG	41	1327
1062306	1463	1478	13873	13888	GCCAGGTGTAGGGTTG	35	1328
1062338	1757	1772	14167	14182	TGTGAAGGCTCTGTTT	86	1329
1062370	1903	1918	1431	14328	TGTTTGAGTGTACTGA	46	1330

			3				
	1062402	2071	2086	1448 1	14496	CTCAGATCCTGAGGGT	88 1331
5	1062434	2276	2291	N/A	N/A	GCTGAGGCATGGATCA	41 1332
	1062466	N/A	N/A	8329	8344	AGGAGGGCGAGGATC C	43 1333
	1062498	N/A	N/A	1364 5	13660	CCCAATGTGCCTATGA	55 1334
10	1062530	N/A	N/A	643	658	CCAGAGGGCCCCTGAC	52 1335
	1062562	N/A	N/A	741	756	AGTACTTCACCTTTAA	17 1336
	1062594	N/A	N/A	940	955	AAGGATGAGAGGCATC	158 1337
	1062626	N/A	N/A	1180	1195	TAGGCTGGATGCTGGC	167 1338
	1062658	N/A	N/A	1276	1291	TGCTACTAGGGTGAAC	126 1339
15	1062691	N/A	N/A	1395	1410	ACTACGGTTGACAATG	39 1340
	1062723	N/A	N/A	1576	1591	CATGATTCTAATTTGG	21 1341
	1062755	N/A	N/A	1773	1788	AGTCAGGGATGTTTAT	50 1342
	1062787	N/A	N/A	1911	1926	CACCTAGGGTTAGCTT	134 1343
	1062819	N/A	N/A	2088	2103	ATAAGATGAACACCCT	42 1344
20	1062851	N/A	N/A	2262	2277	AAGACTAACCTATTTG	48 1345
	1062883	N/A	N/A	2437	2452	GCTGGGTTTGTCCCAG	71 1346
	1062915	N/A	N/A	2632	2647	TTTAACACCTAATGCT	98 1347
	1062947	N/A	N/A	2768	2783	TCTGAGATAATTAGGG	101 1348
	1062979	N/A	N/A	2958	2973	ATGGCTGGGTATTGAA	24 1349
25	1063011	N/A	N/A	3178	3193	GGATACATAGAGACAA	57 1350
	1063043	N/A	N/A	3276	3291	GCCAGGGCCCTTCTAC	114 1351
	1063107	N/A	N/A	3750	3765	AATACAGAGCCCATCA	50 1352
	1063139	N/A	N/A	3971	3986	GAAAGTCAGGCAGCTT	43 1353
	1063171	N/A	N/A	4156	4171	CACAGATACTGGGACC	60 1354
30	1063203	N/A	N/A	4366	4381	GCAGATACCCCACCCC	24 1355
	1063234	N/A	N/A	4449	4464	GACTTGCCCAGATTTT	28 1356
	1063266	N/A	N/A	4633	4648	TGGAGATGATCTGTCT	48 1357
	1063298	N/A	N/A	4802	4817	CGATTTCCGGTGCAAAT	37 1358
	1063330	N/A	N/A	5160	5175	AGTTCTTAGTCTCCTG	9 1359
35	1063362	N/A	N/A	5420	5435	TTGAGAACTCCACTTC	70 1360
	1063394	N/A	N/A	5606	5621	CCCTCCACAATGGCTC	28 1361

5	1063426	N/A	N/A	5820	5835	CCAGCATGGCAAGTGA	46	1362
	1063458	N/A	N/A	5933	5948	CATGAAGAGTCTGGCA	32	1363
	1063490	N/A	N/A	6034	6049	GGGTTTTAGCTTGAGC	35	1364
	1063522	N/A	N/A	6198	6213	GGCTATTGTAACAGTC	112	1365
	1063554	N/A	N/A	6398	6413	GGGCAATGGTTGTTTC	82	1366
10	1063586	N/A	N/A	6593	6608	GGCATTGGCTGGGACA	110	1367
	1063618	N/A	N/A	6996	7011	TGCCACAGTAAAGGTC	47	1368
	1063650	N/A	N/A	7308	7323	AGATCGAGTAACTTTT	8	1369
	1063682	N/A	N/A	7556	7571	TACCTGGTGCATGAAA	58	1370
	1063714	N/A	N/A	7879	7894	GCAATTCAGAATAGCC	49	1371
15	1063746	N/A	N/A	8020	8035	CTGACATTTTGACTAG	35	1372
	1063778	N/A	N/A	8146	8161	ACAAGGCCTCTCATTT	58	1373
	1063809	N/A	N/A	8623	8638	GCCAGTCAGGGATGGA	55	1374
	1063841	N/A	N/A	8878	8893	TGGAATAAGGCTGGCA	37	1375
	1063873	N/A	N/A	9203	9218	CTTGAGCCTGGCCAGA	87	1376
20	1063905	N/A	N/A	9539	9554	GCACTATCCCTATCCC	16	1377
	1063937	N/A	N/A	9789	9804	CTCACCACAGATGAAG	62	1378
	1063969	N/A	N/A	1031 4	10329	TTTAACAACCTCAGGAT	72	1379
	1064001	N/A	N/A	1058 8	10603	GAAAGTCACCTAAACC	35	1380
	1064033	N/A	N/A	1130 2	11317	TCTTACCTGGGAATGT	145	1381
25	1064065	N/A	N/A	1145 7	11472	AGCTTTTGTGAGCGGA	54	1382
	1064097	N/A	N/A	1158 2	11597	CCGAATATAGTAGCTG	54	1383
	1064131	N/A	N/A	1166 4	11679	GAATCCACCCCGATTT	56	1384
	1064163	N/A	N/A	1177 1	11786	GATGCAAGAGGTTAAA	43	1385
	1064195	N/A	N/A	1186 3	11878	GACATAAGTTGTATCA	87	1386
35	1064227	N/A	N/A	1193 4	11949	GAGTCTACAGGCCTGA	38	1387

5

10

15

1064259	N/A	N/A	1201 9	12034	GGAGGAACTCTGTCAG	41	1388
1064291	N/A	N/A	1232 3	12338	AGAATTTGGCATGCTC	43	1389
1064323	N/A	N/A	1245 8	12473	GGAGTTAGAGTAAGAG	76	1390
1064355	N/A	N/A	1264 9	12664	AGGATGAAGGTTCTGA	77	1391
1064387	N/A	N/A	1284 7	12862	TTCGGTGTGGAGTGAG	82	1392
1064419	N/A	N/A	1301 6	13031	GGTTAAGAGTCAGGCT	40	1393
1064451	N/A	N/A	1324 5	13260	TGTGGGTATGGTTGTT	35	1394

TABLA 23

INHIBICIÓN DE ARNM DE FOXP3 POR PARTE DE GÁPMEROS 3-10-3 CET QUE TIENEN
COMO DIANA LAS SEQ ID NO: 1 Y 2

20

25

30

35

Número de compue-st o	SEQ ID NO: 1 Sitio de inici o	SEQ ID NO: 1 Sitio de termi-nació n	SEQ ID NO: 2 Sitio de inicio	SEQ ID NO: 2 Sitio de termi-nació n	Secuencia (5' a 3')	FOXP 3 (% de UTC)	SEQ ID NO
910950	1434	1449	1384 4	13859	GCCTCTGGCTCCGTTT	200	94
911144	N/A	N/A	7355	7370	TGCTATGATCATCCCC	14	65
1062019	49	64	449	464	TACGGTGTGGAAGCCG	65	1395
1062051	174	189	6712	6727	TCGGGTCCTTGTCCTAA	38	1396
1062083	329	344	6867	6882	GCCTCGAAGATCTCGG	67	1397
1062115	488	503	7553	7568	CTGGTGCATGAAATGT	62	1398
1062147	669	684	8246	8261	CCGGCTCCCTGGACAC	61	1399
1062179	810	825	8456	8471	CCTCTGGCTCTTCGAA	148	1400
1062211	987	1002	9782	9797	CAGATGAAGCCTTGGT	39	1401

5	1062243	1118	1133	1127 4	11289	GCTACCCACAGGTGC	108	1402
	1062275	1312	1327	1354 2	13557	GTGGCAGGATGGTTTC	52	1403
	1062307	1482	1497	1389 2	13907	CTTGATCTTGAGGTCA	59	1404
	1062339	1764	1779	1417 4	14189	GGCTGGTTGTGAAGGC	40	1405
	1062371	1904	1919	1431 4	14329	TTGTTTGAGTGTACTG	64	1406
10	1062403	2076	2091	1448 6	14501	GGGACCTCAGATCCTG	78	1407
	1062435	2283	2298	N/A	N/A	AGTCTAAGCTGAGGCA	68	1408
	1062467	N/A	N/A	8330	8345	TAGGAGGGCGAGGATC	90	1409
	1062499	N/A	N/A	1364 6	13661	CCCCAATGTGCCTATG	93	1410
	1062531	N/A	N/A	644	659	ACCAGAGGGCCCCTGA	95	1411
15	1062563	N/A	N/A	742	757	AAGTACTTCACCTTTA	50	1412
	1062595	N/A	N/A	1002	1017	CGGGAGAAAGAGAGG C	38	1413
	1062627	N/A	N/A	1183	1198	CTCTAGGCTGGATGCT	65	1414
	1062659	N/A	N/A	1287	1302	TGCAATCCTCCTGCTA	117	1415
	1062692	N/A	N/A	1397	1412	AAACTACGGTTGACAA	71	1416
20	1062724	N/A	N/A	1577	1592	GCATGATTCTAATTTG	5	1417
	1062756	N/A	N/A	1784	1799	TCCAAGGAAGCAGTCA	78	1418
	1062788	N/A	N/A	1914	1929	ACTCACCTAGGGTTAG	92	1419
	1062820	N/A	N/A	2089	2104	AATAAGATGAACACCC	73	1420
	1062852	N/A	N/A	2305	2320	GGACTTTCTAAGCACA	48	1421
25	1062884	N/A	N/A	2438	2453	CGCTGGGTTTGTCCCA	65	1422
	1062916	N/A	N/A	2634	2649	GTTTTAACACCTAATG	65	1423
	1062948	N/A	N/A	2790	2805	GGAGTATGGTTTAACA	38	1424
	1062980	N/A	N/A	2961	2976	CCCATGGCTGGGTATT	109	1425
	1063012	N/A	N/A	3179	3194	GGGATACATAGAGACA	78	1426
30	1063044	N/A	N/A	3277	3292	GGCCAGGGCCCTTCTA	100	1427
	1063076	N/A	N/A	3491	3506	GAATGGTAGCCCAGGT	64	1428

5	1063108	N/A	N/A	3751	3766	CAATACAGAGCCCATC	73	1429
	1063140	N/A	N/A	3972	3987	TGAAAGTCAGGCAGCT	73	1430
	1063172	N/A	N/A	4157	4172	CCACAGATACTGGGAC	97	1431
	1063204	N/A	N/A	4367	4382	GGCAGATACCCACCC	73	1432
	1063235	N/A	N/A	4450	4465	CGACTTGCCCAGATTT	59	1433
10	1063267	N/A	N/A	4659	4674	CATAGATACATTCTCA	65	1434
	1063299	N/A	N/A	4804	4819	ACCGATTTTCGGTGCAA	65	1435
	1063331	N/A	N/A	5161	5176	AAGTTCTTAGTCTCCT	19	1436
	1063363	N/A	N/A	5421	5436	CTTGAGAACTCCACTT	69	1437
	1063395	N/A	N/A	5609	5624	AAGCCCTCCACAATGG	53	1438
15	1063427	N/A	N/A	5821	5836	TCCAGCATGGCAAGTG	74	1439
	1063459	N/A	N/A	5934	5949	ACATGAAGAGTCTGGC	37	1440
	1063491	N/A	N/A	6036	6051	ATGGGTTTTAGCTTGA	21	1441
	1063523	N/A	N/A	6199	6214	AGGCTATTGTAACAGT	52	1442
	1063555	N/A	N/A	6399	6414	AGGGCAATGGTTGTTT	132	1443
20	1063587	N/A	N/A	6603	6618	GGTCAAAGCAGGCATT	30	1444
	1063619	N/A	N/A	7005	7020	CCCGCCCAGTGCCACA	23	1445
	1063651	N/A	N/A	7309	7324	GAGATCGAGTAACTTT	27	1446
	1063683	N/A	N/A	7557	7572	ATACCTGGTG CATGAA	72	1447
	1063715	N/A	N/A	7880	7895	TGCAATTCAGAATAGC	59	1448
25	1063747	N/A	N/A	8021	8036	GCTGACATTTTGACTA	63	1449
	1063779	N/A	N/A	8147	8162	CACAAGGCCTCTCATT	78	1450
	1063810	N/A	N/A	8658	8673	CGAGAGAAGCTAAGTA	71	1451
	1063842	N/A	N/A	8879	8894	GTGGAATAAGGCTGGC	50	1452
	1063874	N/A	N/A	9210	9225	CTCACC ACTTGAGCCT	70	1453
30	1063906	N/A	N/A	9541	9556	GCGCACTATCCCTATC	74	1454
	1063938	N/A	N/A	9790	9805	GCTCACCACAGATGAA	88	1455
	1063970	N/A	N/A	1031 5	10330	CTTTAACA ACTCAGGA	57	1456
	1064002	N/A	N/A	1061 5	10630	CTCTTTACCACCCAAC	96	1457
	1064034	N/A	N/A	1130 4	11319	ATTCTTACCTGGGAAT	110	1458
35	1064066	N/A	N/A	1145 8	11473	AAGCTTTTGTGAGCGG	79	1459

5

10

15

20

25

1064098	N/A	N/A	1158 3	11598	GCCGAATATAGTAGCT	70	1460
1064132	N/A	N/A	1166 5	11680	CGAATCCACCCCGATT	114	1461
1064164	N/A	N/A	1177 3	11788	AGGATGCAAGAGGTTA	45	1462
1064196	N/A	N/A	1186 5	11880	CTGACATAAGTTGTAT	117	1463
1064228	N/A	N/A	1193 6	11951	GTGAGTCTACAGGCCT	46	1464
1064260	N/A	N/A	1202 1	12036	GTGGAGGAACTCTGTC	78*	1465
1064292	N/A	N/A	1232 5	12340	TCAGAATTTGGCATGC	59	1466
1064324	N/A	N/A	1245 9	12474	AGGAGTTAGAGTAAGA	97	1467
1064356	N/A	N/A	1265 0	12665	TAGGATGAAGGTTCTG	84	1468
1064388	N/A	N/A	1284 8	12863	GTTCGGTGTGGAGTGA	82	1469
1064420	N/A	N/A	1301 7	13032	GGGTAAAGAGTCAGGC	12	1470
1064452	N/A	N/A	1324 6	13261	GTGTGGGTATGGTTGT	66	1471

TABLA 24

INHIBICIÓN DE ARNM DE FOXP3 POR PARTE DE GÁPMEROS 3-10-3 CET QUE TIENEN
COMO DIANA LAS SEQ ID NO: 1 Y 2

30

35

Número de compue-sto	SEQ ID NO: 1 Sitio de inicio	SEQ ID NO: 1 Sitio de terminación	SEQ ID NO: 2 Sitio de inicio	SEQ ID NO: 2 Sitio de terminación	Secuencia (5' a 3')	FOXP3 (% de UTC)	SEQ ID NO
910950	1434	1449	13844	13859	GCCTCTGGCTCCGTTT	202	94
911144	N/A	N/A	7355	7370	TGCTATGATCATCCCC	30	65

5	1062020	50	65	450	465	GTACGGTGTGGAAGCC	41	1472
	1062052	175	190	6713	6728	ATCGGGTCCTTGTCCA	37	1473
	1062084	330	345	6868	6883	CGCCTCGAAGATCTCG	80	1474
	1062116	490	505	N/A	N/A	AGCTGGTGCATGAAAT	104	1475
	1062148	670	685	8247	8262	GCCGGCTCCCTGGACA	96	1476
10	1062180	811	826	8457	8472	TCCTCTGGCTCTTCGA	100	1477
	1062212	999	1014	N/A	N/A	CGGATGATGCCACAGA	101	1478
	1062244	1120	1135	11276	11291	TGGCTACCCACAGGT	90	1479
	1062276	1367	1382	13777	13792	CACCCGCACAAAGCAC	111	1480
	1062308	1484	1499	13894	13909	TCCTTGATCTTGAGGT	113	1481
15	1062340	1790	1805	14200	14215	GCGAGCAGCTGAGGCA	70	1482
	1062372	1906	1921	14316	14331	GGTTGTTTGAGTGTAC	9	1483
	1062404	2077	2092	14487	14502	TGGGACCTCAGATCCT	72	1484
	1062436	2284	2299	N/A	N/A	CAGTCTAAGCTGAGGC	42	1485
	1062468	N/A	N/A	8331	8346	ATAGGAGGGCGAGGAT	114	1486
20	1062500	N/A	N/A	13647	13662	TCCCCAATGTGCCTAT	111	1487
	1062532	N/A	N/A	645	660	TACCAGAGGGCCCCTG	99	1488
	1062564	N/A	N/A	744	759	TTAAGTACTTCACCTT	56	1489
	1062596	N/A	N/A	1006	1021	ATGGCGGGAGAAAGAG	36	1490
	1062628	N/A	N/A	1184	1199	GCTCTAGGCTGGATGC	107	1491
25	1062660	N/A	N/A	1294	1309	GGCACCTTGCAATCCT	36	1492
	1062693	N/A	N/A	1398	1413	TAAACTACGGTTGACA	114	1493
	1062725	N/A	N/A	1587	1602	CCAATATATAGCATGA	22	1494
	1062757	N/A	N/A	1785	1800	ATCCAAGGAAGCAGTC	88	1495
	1062789	N/A	N/A	1917	1932	AATACTCACCTAGGGT	79	1496
30	1062821	N/A	N/A	2107	2122	GCAAATCAATAAGGGA	40	1497
	1062853	N/A	N/A	2313	2328	GTAGGAAAGGACTTTC	76	1498
	1062885	N/A	N/A	2459	2474	CACACATAGGGCTTGG	26	1499
	1062917	N/A	N/A	2638	2653	ATAAGTTTTAACACCT	56	1500
	1062949	N/A	N/A	2803	2818	ACTGGAGGACCATGGA	115	1501
35	1062981	N/A	N/A	2987	3002	TAAAGAAGGGCAAGGT	81	1502
	1063013	N/A	N/A	3180	3195	AGGGATACATAGAGAC	88	1503
	1063045	N/A	N/A	3288	3303	GAGTAGACAAGGGCCA	82	1504
	1063077	N/A	N/A	3540	3555	GTCCAACCTGTGGGAA	118	1505
	1063109	N/A	N/A	3752	3767	CCAATACAGAGCCCAT	74	1506

5	1063141	N/A	N/A	3986	4001	TCCTTGGAACCATCTG	48	1507
	1063173	N/A	N/A	4159	4174	CTCCACAGATACTGGG	65	1508
	1063205	N/A	N/A	4368	4383	GGGCAGATACCCCACC	92	1509
	1063236	N/A	N/A	4452	4467	CCCGACTTGCCCAGAT	67	1510
	1063268	N/A	N/A	4661	4676	AGCATAGATACATTCT	32	1511
10	1063300	N/A	N/A	4805	4820	TACCGATTTTCGGTGCA	71	1512
	1063332	N/A	N/A	5162	5177	TAAGTTCTTAGTCTCC	24	1513
	1063364	N/A	N/A	5422	5437	ACTTGAGAACTCCACT	100	1514
	1063396	N/A	N/A	5611	5626	GAAAGCCCTCCACAAT	98	1515
	1063428	N/A	N/A	5822	5837	ATCCAGCATGGCAAGT	79	1516
15	1063460	N/A	N/A	5935	5950	GACATGAAGAGTCTGG	58	1517
	1063492	N/A	N/A	6037	6052	CATGGGTTTTAGCTTG	78	1518
	1063524	N/A	N/A	6200	6215	GAGGCTATTGTAACAG	53	1519
	1063556	N/A	N/A	6400	6415	GAGGGCAATGGTTGTT	38	1520
	1063588	N/A	N/A	6635	6650	CTCGACCACCTGAGCC	133	1521
20	1063620	N/A	N/A	7036	7051	AACCACTTCCTGTGCC	85	1522
	1063652	N/A	N/A	7310	7325	GGAGATCGAGTAACTT	22	1523
	1063684	N/A	N/A	7558	7573	CATACCTGGTGCATGA	97	1524
	1063716	N/A	N/A	7881	7896	CTGCAATTCAGAATAG	66	1525
	1063748	N/A	N/A	8028	8043	CGCAGGTGCTGACATT	56	1526
25	1063780	N/A	N/A	8148	8163	CCACAAGGCCTCTCAT	149	1527
	1063811	N/A	N/A	8659	8674	TCGAGAGAAGCTAAGT	112	1528
	1063843	N/A	N/A	8887	8902	TGGGAACAGTGGGAATA	66	1529
	1063875	N/A	N/A	9211	9226	ACTCACCCTTGAGCC	101	1530
	1063907	N/A	N/A	9542	9557	TGCGCACTATCCCTAT	92	1531
30	1063939	N/A	N/A	9793	9808	GTCGCTCACCACAGAT	66	1532
	1063971	N/A	N/A	10341	10356	CTGGCAAGTCTGGCTA	61	1533
	1064003	N/A	N/A	10616	10631	GCTCTTTACCACCCAA	63	1534
	1064035	N/A	N/A	11305	11320	CATTCTTACCTGGGAA	99	1535
	1064067	N/A	N/A	11460	11475	GGAAGCTTTTGTGAGC	56	1536
35	1064099	N/A	N/A	11584	11599	GGCCGAATATAGTAGC	98	1537
	1064133	N/A	N/A	11666	11681	GCGAATCCACCCCGAT	63	1538
	1064165	N/A	N/A	11774	11789	AAGGATGCAAGAGGTT	78	1539
	1064197	N/A	N/A	11866	11881	CCTGACATAAGTTGTA	86	1540
	1064229	N/A	N/A	11941	11956	ACAAGGTGAGTCTACA	144	1541

1064261	N/A	N/A	12089	12104	ACCCAGCGGATGAGCG	39*	1542
1064293	N/A	N/A	12326	12341	GTCAGAATTTGGCATG	75	1543
1064325	N/A	N/A	12460	12475	AAGGAGTTAGAGTAAG	171	1544
1064357	N/A	N/A	12651	12666	CTAGGATGAAGGTTCT	55	1545
1064389	N/A	N/A	12849	12864	GGTTCGGTGTGGAGTG	98	1546
1064421	N/A	N/A	13018	13033	TGGGTAAAGAGTCAGG	32	1547
1064453	N/A	N/A	13256	13271	GGTTAGATGGGTGTGG	82	1548

TABLA 25

INHIBICIÓN DE ARNM DE FOXP3 POR PARTE DE GÁPMEROS 3-10-3 CET QUE TIENEN
COMO DIANA LAS SEQ ID NO: 1 Y 2

Número de compuest o	SEQ ID NO: 1 Sitio de inicio	SEQ ID NO: 1 Sitio de terminación	SEQ ID NO: 2 Sitio de inicio	SEQ ID NO: 2 Sitio de terminación	Secuencia (5' a 3')	FOXP 3 (% de UTC)	SEQ ID NO
910950	1434	1449	13844	13859	GCCTCTGGCTCCGTTT	93	94
911144	N/A	N/A	7355	7370	TGCTATGATCATCCCC	49	65
1062021	51	66	451	466	TGTACGGTGTGGAAGC	40	1549
1062053	176	191	6714	6729	CATCGGGTCCTTGTC	81	1550
1062085	331	346	6869	6884	CCGCCTCGAAGATCTC	67	1551
1062117	494	509	N/A	N/A	TGAGAGCTGGTGCATG	129	1552
1062149	672	687	8249	8264	GTGCCGGCTCCCTGGA	83	1553
1062181	816	831	8462	8477	GGAAGTCCTCTGGCTC	98	1554
1062213	1001	1016	N/A	N/A	GTCGGATGATGCCACA	85	1555
1062245	1124	1139	11280	11295	TCCATGGCTACCCAC	115	1556
1062277	1368	1383	13778	13793	CCACCCGCACAAAGCA	114	1557
1062309	1485	1500	13895	13910	TTCCTTGATCTTGAGG	89	1558
1062341	1791	1806	1420	14216	TGCGAGCAGCTGAGGC	72	1559

			1				
	1062373	1907	1922	1431 7	14332	AGGTTGTTTGAGTGTA	8 1560
5	1062405	2078	2093	1448 8	14503	TTGGGACCTCAGATCC	72 1561
	1062437	2285	2300	N/A	N/A	GCAGTCTAAGCTGAGG	66 1562
	1062469	N/A	N/A	8332	8347	GATAGGAGGGCGAGG A	128 1563
10	1062501	N/A	N/A	1364 8	13663	CTCCCCAATGTGCCTA	87 1564
	1062533	N/A	N/A	663	678	GCTGGGTACATCCCAC	127 1565
	1062565	N/A	N/A	746	761	CATTAAGTACTTCACC	104 1566
	1062597	N/A	N/A	1007	1022	GATGGCGGGAGAAAGA	96 1567
15	1062629	N/A	N/A	1185	1200	AGCTCTAGGCTGGATG	108 1568
	1062661	N/A	N/A	1297	1312	CCCGGCACCTTGCAAT	87 1569
	1062694	N/A	N/A	1399	1414	CTAAACTACGGTTGAC	107 1570
	1062726	N/A	N/A	1613	1628	GTTAATTGAATAAAGC	113 1571
	1062758	N/A	N/A	1797	1812	CCCTTTTCAGGAATCC	81 1572
20	1062790	N/A	N/A	1918	1933	TAATACTCACCTAGGG	99 1573
	1062822	N/A	N/A	2109	2124	TGGCAAATCAATAAGG	95 1574
	1062854	N/A	N/A	2316	2331	CAAGTAGGAAAGGACT	101 1575
	1062886	N/A	N/A	2460	2475	TCACACATAGGGCTTG	59 1576
	1062918	N/A	N/A	2649	2664	CCATTCAAGATATAAG	50 1577
25	1062950	N/A	N/A	2804	2819	AACTGGAGGACCATGG	115 1578
	1062982	N/A	N/A	3017	3032	TCAACTGATGCTGCCT	53 1579
	1063014	N/A	N/A	3181	3196	TAGGGATACATAGAGA	121 1580
	1063046	N/A	N/A	3308	3323	ACTGAGCACGGAGAGG	100 1581
	1063078	N/A	N/A	3562	3577	CCCCACACTGTGATCG	76 1582
30	1063110	N/A	N/A	3754	3769	CGCCAATACAGAGCCC	109 1583
	1063142	N/A	N/A	3987	4002	CTCCTTGGAACCATCT	56 1584
	1063174	N/A	N/A	4163	4178	CAGGCTCCACAGATAC	85 1585
	1063206	N/A	N/A	4369	4384	AGGGCAGATACCCAC	158 1586
	1063237	N/A	N/A	4454	4469	CCCCCGACTTGCCAG	32 1587
35	1063269	N/A	N/A	4662	4677	AAGCATAGATACATTC	69 1588
	1063301	N/A	N/A	4806	4821	ATACCGATTTCGGTGC	119 1589

5	1063333	N/A	N/A	5163	5178	TTAAGTTCTTAGTCTC	39	1590
	1063365	N/A	N/A	5423	5438	GACTTGAGAACTCCAC	110	1591
	1063397	N/A	N/A	5613	5628	TTGAAAGCCCTCCACA	119	1592
	1063429	N/A	N/A	5826	5841	ACGGATCCAGCATGGC	35	1593
	1063461	N/A	N/A	5936	5951	AGACATGAAGAGTCTG	114	1594
10	1063493	N/A	N/A	6048	6063	AGTCAAAGTGACATGG	71	1595
	1063525	N/A	N/A	6202	6217	AGGAGGCTATTGTAAC	85	1596
	1063557	N/A	N/A	6401	6416	TGAGGGCAATGGTTGT	79	1597
	1063589	N/A	N/A	6636	6651	ACTCGACCACCTGAGC	140	1598
	1063621	N/A	N/A	7043	7058	ACCCAGAAACCACTTC	112	1599
15	1063653	N/A	N/A	7311	7326	TGGAGATCGAGTAACT	23	1600
	1063685	N/A	N/A	7559	7574	CCATACCTGGTGCATG	117	1601
	1063717	N/A	N/A	7888	7903	CAGAGTACTGCAATTC	73	1602
	1063749	N/A	N/A	8029	8044	TCGCAGGTGCTGACAT	97	1603
	1063781	N/A	N/A	8185	8200	ACCTATGGAGGCTGTG	78	1604
20	1063812	N/A	N/A	8662	8677	AGGTCGAGAGAAGCTA	131	1605
	1063844	N/A	N/A	8888	8903	TTGGGAACAGTGGAAT	119	1606
	1063876	N/A	N/A	9228	9243	CTGCATGTCAGGCCTG	85	1607
	1063908	N/A	N/A	9543	9558	TTGCGCACTATCCCTA	51	1608
	1063940	N/A	N/A	9794	9809	GGTCGCTCACCACAGA	73	1609
25	1063972	N/A	N/A	1037 3	10388	CATAGCTGGTCCTGCT	61	1610
	1064004	N/A	N/A	1062 1	10636	ATAGGGCTCTTTACCA	83	1611
	1064036	N/A	N/A	1130 6	11321	CCATTCTTACCTGGGA	110	1612
	1064068	N/A	N/A	1146 5	11480	CGAAAGGAAGCTTTTG	152	1613
	1064100	N/A	N/A	1158 5	11600	TGGCCGAATATAGTAG	90	1614
30	1064134	N/A	N/A	1166 7	11682	GGCGAATCCACCCCGA	96	1615
	1064166	N/A	N/A	1177 7	11792	CCAAAGGATGCAAGAG	115	1616
	1064198	N/A	N/A	1186	11882	ACCTGACATAAGTTGT	119	1617

5

10

15

			7				
1064230	N/A	N/A	1194 2	11957	TACAAGGTGAGTCTAC	140	1618
1064262	N/A	N/A	1209 2	12107	CTTACCCAGCGGATGA	62	1619
1064294	N/A	N/A	1233 0	12345	TAGGGTCAGAATTTGG	60	1620
1064326	N/A	N/A	1246 1	12476	GAAGGAGTTAGAGTAA	140	1621
1064358	N/A	N/A	1265 2	12667	GCTAGGATGAAGGTTC	87	1622
1064390	N/A	N/A	1285 0	12865	GGGTTCGGTGTGGAGT	81	1623
1064422	N/A	N/A	1301 9	13034	GTGGGTTAAGAGTCAG	127	1624
1064454	N/A	N/A	1332 9	13344	CAGGACTAGATGTGGG	100	1625

TABLA 26

20

INHIBICIÓN DE ARNM DE FOXP3 POR PARTE DE GÁPMEROS 3-10-3 CET QUE TIENEN
COMO DIANA LAS SEQ ID NO: 1 Y 2

25

30

35

Número de compuest o	SEQ ID NO: 1 Sitio de inici o	SEQ ID NO: 1 Sitio de termi-nació n	SEQ ID NO: 2 Sitio de inicio	SEQ ID NO: 2 Sitio de termi-nació n	Secuencia (5' a 3')	FOXP 3 (% de UTC)	SEQ ID NO
910950	1434	1449	1384 4	13859	GCCTCTGGCTCCGTTT	179	94
911144	N/A	N/A	7355	7370	TGCTATGATCATCCCC	51	65
1062022	53	68	453	468	GCTGTACGGTGTGGAA	59	162 6
1062054	177	192	6715	6730	GCATCGGGTCCTTGTC	112	162 7

5

10

15

20

25

30

35

1062086	332	347	6870	6885	CCCGCCTCGAAGATCT	31	162 8
1062118	495	510	N/A	N/A	TTGAGAGCTGGTGCAT	153	162 9
1062150	675	690	8252	8267	GCAGTGCCGGCTCCCT	45	163 0
1062182	819	834	8465	8480	TGAGGAAGTCCTCTGG	124	163 1
1062214	1002	1017	N/A	N/A	TGTCGGATGATGCCAC	56	163 2
1062246	1141	1156	N/A	N/A	TCTGGGAATGTGCTGT	43	163 3
1062278	1369	1384	1377 9	13794	TCCACCCGCACAAAGC	76	163 4
1062310	1513	1528	1392 3	13938	AGTTTGGCCCCTGTTC	23	163 5
1062342	1793	1808	1420 3	14218	TGTGCGAGCAGCTGAG	36	163 6
1062374	1910	1925	1432 0	14335	TTGAGGTTGTTTGAGT	51	163 7
1062406	2081	2096	1449 1	14506	GTGTTGGGACCTCAGA	42	163 8
1062438	2296	2311	N/A	N/A	GTAGTTCCTCTGCAGT	59	163 9
1062470	N/A	N/A	8333	8348	GGATAGGAGGGCGAG G	31	164 0
1062502	N/A	N/A	1364 9	13664	CCTCCCCAATGTGCCT	56	164 1
1062534	N/A	N/A	664	679	AGCTGGGTACATCCCA	106	164 2
1062566	N/A	N/A	747	762	GCATTAAGTACTTCAC	22	164 3
1062598	N/A	N/A	1009	1024	CAGATGGCGGGAGAAA	165	164 4
1062630	N/A	N/A	1188	1203	CAAAGCTCTAGGCTGG	87	164

5								5
	1062662	N/A	N/A	1299	1314	GCCCCGGGCACCTTGCA	46	164 6
	1062695	N/A	N/A	1400	1415	GCTAAACTACGGTTGA	40	164 7
	1062727	N/A	N/A	1630	1645	GCTTCAAAAACACTAC	104	164 8
10	1062759	N/A	N/A	1803	1818	GCAACTCCCTTTTCAG	54	164 9
	1062791	N/A	N/A	1919	1934	ATAATACTCACCTAGG	49	165 0
	1062823	N/A	N/A	2110	2125	GTGGCAAATCAATAAG	32	165 1
15	1062855	N/A	N/A	2337	2352	GGTGAACATTTATCTC	62	165 2
	1062887	N/A	N/A	2462	2477	AATCACACATAGGGCT	145	165 3
	1062919	N/A	N/A	2655	2670	CCAGATCCATTCAAGA	47	165 4
20	1062951	N/A	N/A	2805	2820	AAACTGGAGGACCATG	95	165 5
	1062983	N/A	N/A	3018	3033	TTCAACTGATGCTGCC	72	165 6
25	1063015	N/A	N/A	3182	3197	ATAGGGATACATAGAG	86	165 7
	1063047	N/A	N/A	3316	3331	CCTTCTACACTGAGCA	40	165 8
30	1063079	N/A	N/A	3584	3599	GCCCAGCTCTTGTGAG	117	165 9
	1063111	N/A	N/A	3755	3770	TCGCCAATACAGAGCC	90	166 0
	1063143	N/A	N/A	3991	4006	CAAACCTCCTTGGAACC	58	166 1
35	1063175	N/A	N/A	4181	4196	AGCTCTGAGAGTGCCA	125	166 2

5	1063207	N/A	N/A	4370	4385	GAGGGCAGATACCCCA	29	166 3
	1063238	N/A	N/A	4455	4470	GCCCCCGACTTGCCCA	16	166 4
	1063270	N/A	N/A	4665	4680	GCAAAGCATAGATACA	35	166 5
	1063302	N/A	N/A	4807	4822	AATACCGATTTCGGTG	129	166 6
10	1063334	N/A	N/A	5164	5179	ATTAAGTTCTTAGTCT	82	166 7
	1063366	N/A	N/A	5424	5439	TGACTTGAGAACTCCA	136	166 8
	1063398	N/A	N/A	5614	5629	CTTGAAAGCCCTCCAC	133	166 9
15	1063430	N/A	N/A	5827	5842	CACGGATCCAGCATGG	135	167 0
	1063462	N/A	N/A	5939	5954	GATAGACATGAAGAGT	65	167 1
20	1063494	N/A	N/A	6075	6090	AGCTTGGATGTAGTGG	88	167 2
	1063526	N/A	N/A	6203	6218	GAGGAGGCTATTGTAA	87	167 3
	1063558	N/A	N/A	6402	6417	ATGAGGGCAATGGTTG	42	167 4
25	1063590	N/A	N/A	6637	6652	TACTCGACCACCTGAG	101	167 5
	1063622	N/A	N/A	7056	7071	AGACTTGCCTGGGACC	135	167 6
30	1063654	N/A	N/A	7312	7327	ATGGAGATCGAGTAAC	13	167 7
	1063686	N/A	N/A	7560	7575	TCCATACCTGGTGCAT	73	167 8
35	1063718	N/A	N/A	7906	7921	CCTGACACCTTTGACC	49	167 9
	1063750	N/A	N/A	8030	8045	TTCGCAGGTGCTGACA	64	168

5								0
	1063782	N/A	N/A	8212	8227	GTTGATCCCTGTGGGT	54	168 1
	1063813	N/A	N/A	8680	8695	ATACATACGAGAAAAC	59	168 2
	1063845	N/A	N/A	8892	8907	AACTTTGGGAACAGTG	71	168 3
10	1063877	N/A	N/A	9251	9266	TAACACATGCCCCTCA	98	168 4
	1063909	N/A	N/A	9545	9560	TTTTGCGCACTATCCC	86	168 5
	1063941	N/A	N/A	9820	9835	TCTGAGTCTGCCACCA	35	168 6
15	1063973	N/A	N/A	1037 4	10389	ACATAGCTGGTCCTGC	35	168 7
	1064005	N/A	N/A	1062 2	10637	AATAGGGCTCTTTACC	55	168 8
	1064037	N/A	N/A	1130 8	11323	GACCATTCTTACCTGG	58	168 9
20	1064069	N/A	N/A	1146 6	11481	CCGAAAGGAAGCTTTT	95	169 0
	1064102	N/A	N/A	1159 2	11607	CTTCTGATGGCCGAAT	86	169 1
	1064135	N/A	N/A	1166 8	11683	GGGCGAATCCACCCCG	81	169 2
25	1064167	N/A	N/A	1177 8	11793	ACCAAAGGATGCAAGA	136	169 3
	1064199	N/A	N/A	1186 8	11883	CACCTGACATAAGTTG	195	169 4
	1064231	N/A	N/A	1194 3	11958	CTACAAGGTGAGTCTA	56	169 5
30	1064263	N/A	N/A	1209 3	12108	GCTTACCCAGCGGATG	165*	169 6
	1064295	N/A	N/A	1233 1	12346	TTAGGGTCAGAATTTG	155	169 7

5

10

1064327	N/A	N/A	1246 2	12477	GGAAGGAGTTAGAGTA	129	169 8
1064359	N/A	N/A	1265 3	12668	CGCTAGGATGAAGGTT	126	169 9
1064391	N/A	N/A	1286 4	12879	TGAGGTTAGTTGTGGG	22	170 0
1064423	N/A	N/A	1302 0	13035	GGTGGGTTAAGAGTCA	141	170 1
1064455	N/A	N/A	1333 0	13345	ACAGGACTAGATGTGG	65	170 2

TABLA 27

INHIBICIÓN DE ARNM DE FOXP3 POR PARTE DE GÁPMEROS 3-10-3 CET QUE TIENEN
COMO DIANA LAS SEQ ID NO: 1 Y 2

15

20

25

30

35

Número de compuest o	SEQ ID NO: 1 Sitio de inici o	SEQ ID NO: 1 Sitio de terminación	SEQ ID NO: 2 Sitio de inici o	SEQ ID NO: 2 Sitio de terminación	Secuencia (5' a 3')	FOXP 3 (% de UTC)	SEQ ID NO
582998	N/A	N/A	8468	8483	ACTTGAGGAAGTCCTC	105	1703
910950	1434	1449	1384 4	13859	GCCTCTGGCTCCGTTT	90	94
911144	N/A	N/A	7355	7370	TGCTATGATCATCCCC	28	65
1062023	56	71	456	471	CACGCTGTACGGTGTG	104	1704
1062055	204	219	6742	6757	CCGAGGGCTTGCCAGG	94	1705
1062087	333	348	6871	6886	CCCCGCCTCGAAGATC	28	1706
1062119	496	511	N/A	N/A	GTTGAGAGCTGGTGCA	82	1707
1062151	680	695	8257	8272	GCAGAGCAGTGCCGG C	82	1708
1062183	820	835	8466	8481	TTGAGGAAGTCCTCTG	56	1709
1062215	1003	1018	N/A	N/A	TTGTCGGATGATGCCA	75	1710
1062247	1151	1166	N/A	N/A	GTGGAGGAACTCTGGG	26	1711
1062279	1370	1385	1378	13795	CTCCACCCGCACAAAG	54	1712

			0				
	1062311	1514	1529	1392 4	13939	CAGTTTGGCCCCTGTT	59 1713
5	1062343	1794	1809	1420 4	14219	CTGTGCGAGCAGCTGA	57 1714
	1062375	1913	1928	1432 3	14338	GCTTTGAGGTTGTTTG	22 1715
	1062407	2082	2097	1449 2	14507	CGTGTTGGGACCTCAG	22 1716
10	1062439	2298	2313	N/A	N/A	GAGTAGTTCCTCTGCA	32 1717
	1062471	N/A	N/A	8354	8369	GACAGAGGGTGTGAGG	114 1718
	1062503	N/A	N/A	1365 0	13665	TCCTCCCCAATGTGCC	57 1719
	1062535	N/A	N/A	666	681	GTAGCTGGGTACATCC	46 1720
15	1062567	N/A	N/A	753	768	GCCCATGCATTAAGTA	83 1721
	1062599	N/A	N/A	1010	1025	ACAGATGGCGGGAGAA	123 1722
	1062631	N/A	N/A	1189	1204	ACAAAGCTCTAGGCTG	92 1723
	1062663	N/A	N/A	1312	1327	AAGTGCTCAGCTTGCC	70 1724
20	1062696	N/A	N/A	1401	1416	AGCTAAACTACGGTTG	76 1725
	1062728	N/A	N/A	1683	1698	GAGGACAGTCTTGTC	96 1726
	1062760	N/A	N/A	1821	1836	CACGCCCCCTTTGCC	27 1727
	1062792	N/A	N/A	1920	1935	AATAATACTCACCTAG	111 1728
	1062824	N/A	N/A	2113	2128	GCTGTGGCAAATCAAT	59 1729
25	1062856	N/A	N/A	2341	2356	CATAGGTGAACATTTA	47 1730
	1062888	N/A	N/A	2478	2493	TAAGTGCCTGGCTAAA	70 1731
	1062920	N/A	N/A	2656	2671	CCCAGATCCATTCAAG	48 1732
	1062952	N/A	N/A	2806	2821	CAAACCTGGAGGACCAT	113 1733
	1062984	N/A	N/A	3019	3034	GTTCAACTGATGCTGC	41 1734
30	1063016	N/A	N/A	3183	3198	GATAGGGATACATAGA	92 1735
	1063048	N/A	N/A	3317	3332	CCCTTCTACACTGAGC	48 1736
	1063080	N/A	N/A	3591	3606	TCACCTAGCCCAGCTC	75 1737
	1063112	N/A	N/A	3756	3771	TTCGCCAATACAGAGC	47 1738
	1063144	N/A	N/A	3994	4009	GTCCAAACTCCTTGGA	104 1739
35	1063176	N/A	N/A	4189	4204	AGGTTTGAAGCTCTGA	33 1740
	1063208	N/A	N/A	4371	4386	AGAGGGCAGATACCCC	83 1741

5	1063239	N/A	N/A	4456	4471	AGCCCCCGACTTGCCC	44	1742
	1063271	N/A	N/A	4666	4681	AGCAAAGCATAGATAC	49	1743
	1063303	N/A	N/A	4808	4823	TAATACCGATTTTCGGT	110	1744
	1063335	N/A	N/A	5165	5180	TATTAAGTTCTTAGTC	47	1745
	1063367	N/A	N/A	5426	5441	AGTGACTTGAGAACTC	67	1746
10	1063399	N/A	N/A	5616	5631	ACCTTGAAAGCCCTCC	28	1747
	1063431	N/A	N/A	5828	5843	GCACGGATCCAGCATG	85	1748
	1063463	N/A	N/A	5942	5957	GTAGATAGACATGAAG	59	1749
	1063495	N/A	N/A	6076	6091	CAGCTTGGATGTAGTG	55	1750
	1063527	N/A	N/A	6235	6250	AGATTCATCTGGCTGC	46	1751
15	1063559	N/A	N/A	6403	6418	TATGAGGGCAATGGTT	77	1752
	1063591	N/A	N/A	6638	6653	ATACTCGACCACCTGA	76	1753
	1063623	N/A	N/A	7060	7075	TCACAGACTTGCCTGG	83	1754
	1063655	N/A	N/A	7331	7346	CGTATGGAAACTGAGG	19	1755
	1063687	N/A	N/A	7562	7577	CGTCCATACCTGGTGC	94	1756
20	1063719	N/A	N/A	7907	7922	ACCTGACACCTTTGAC	89	1757
	1063751	N/A	N/A	8031	8046	ATTCGCAGGTGCTGAC	64	1758
	1063814	N/A	N/A	8682	8697	TTATACATACGAGAAA	108	1759
	1063846	N/A	N/A	8895	8910	TAGAACTTTGGGAACA	73	1760
	1063878	N/A	N/A	9253	9268	CTTAACACATGCCCT	82	1761
25	1063910	N/A	N/A	9551	9566	AGAAGGTTTTGCGCAC	20	1762
	1063942	N/A	N/A	9866	9881	GTTAGGTTCCCTGCAC	68	1763
	1063974	N/A	N/A	1037 5	10390	TACATAGCTGGTCCTG	34	1764
	1064006	N/A	N/A	1062 3	10638	GAATAGGGCTCTTTAC	87	1765
	1064038	N/A	N/A	1130 9	11324	GGACCATTCTTACCTG	104	1766
30	1064070	N/A	N/A	1146 7	11482	CCCGAAAGGAAGCTTT	65	1767
	1064103	N/A	N/A	1159 4	11609	CCCTTCTGATGGCCGA	28	1768
	1064136	N/A	N/A	1166 9	11684	CGGGCGAATCCACCCC	110	1769
	1064168	N/A	N/A	1177	11794	CACCAAAGGATGCAAG	109	1770

5

10

15

20

			9				
1064200	N/A	N/A	1186 9	11884	GCACCTGACATAAGTT	77	1771
1064232	N/A	N/A	1194 4	11959	CCTACAAGGTGAGTCT	100	1772
1064264	N/A	N/A	1209 4	12109	TGCTTACCCAGCGGAT	107*	1773
1064296	N/A	N/A	1233 3	12348	GTTTAGGGTCAGAATT	105	1774
1064328	N/A	N/A	1246 3	12478	GGGAAGGAGTTAGAGT	107	1775
1064360	N/A	N/A	1265 4	12669	GCGCTAGGATGAAGGT	102	1776
1064392	N/A	N/A	1286 6	12881	GATGAGGTTAGTTGTG	93	1777
1064424	N/A	N/A	1304 1	13056	CAACTTAAGGGTCAGG	86	1778
1064456	N/A	N/A	1333 1	13346	GACAGGACTAGATGTG	91	1779

TABLA 28

INHIBICIÓN DE ARNM DE FOXP3 POR PARTE DE GÁPMEROS 3-10-3 CET QUE TIENEN
COMO DIANA LAS SEQ ID NO: 1 Y 2

25

30

35

Número de compue-sto	SEQ ID NO: 1 Sitio de inicio	SEQ ID NO: 1 Sitio de terminación	SEQ ID NO: 2 Sitio de inicio	SEQ ID NO: 2 Sitio de terminación	Secuencia (5' a 3')	FOXP3 (% de UTC)	SEQ ID NO
910950	1434	1449	13844	13859	GCCTCTGGCTCCGTTT	90	94
911144	N/A	N/A	7355	7370	TGCTATGATCATCCCC	39	65
1062024	58	73	458	473	ACCACGCTGTACGGTG	92	1780
1062056	205	220	6743	6758	GCCGAGGGCTTGCCAG	103	1781
1062088	334	349	6872	6887	GCCCCGCCTCGAAGAT	56	1782
1062120	498	513	N/A	N/A	CCGTTGAGAGCTGGTG	68	1783
1062152	682	697	8259	8274	GTGCAGAGCAGTGCCG	78	1784

5	1062184	822	837	N/A	N/A	GCTTGAGGAAGTCCTC	79	1785
	1062216	1004	1019	11160	11175	CTTGTCGGATGATGCC	49	1786
	1062248	1157	1172	12027	12042	CATGTTGTGGAGGAAC	69	1787
	1062280	1372	1387	13782	13797	CTCTCCACCCGCACAA	67	1788
	1062312	1515	1530	13925	13940	CCAGTTTGGCCCCTGT	88	1789
10	1062344	1795	1810	14205	14220	TCTGTGCGAGCAGCTG	43	1790
	1062376	1915	1930	14325	14340	CAGCTTTGAGGTTGTT	30	1791
	1062408	2105	2120	14515	14530	CAGGCCGTGTGTGTGA	64	1792
	1062440	2299	2314	N/A	N/A	TGAGTAGTTCCTCTGC	56	1793
	1062472	N/A	N/A	13560	13575	GAGGAGCTCACCTTCC	106	1794
15	1062504	N/A	N/A	13655	13670	CCCGTTCCTCCCCAAT	34	1795
	1062536	N/A	N/A	668	683	CGGTAGCTGGGTACAT	36	1796
	1062568	N/A	N/A	755	770	CTGCCCATGCATTAAG	70	1797
	1062600	N/A	N/A	1011	1026	GACAGATGGCGGGAGA	98	1798
	1062632	N/A	N/A	1190	1205	TACAAAGCTCTAGGCT	82	1799
20	1062664	N/A	N/A	1314	1329	TTAAGTGCTCAGCTTG	77	1800
	1062697	N/A	N/A	1402	1417	CAGCTAAACTACGGTT	86	1801
	1062729	N/A	N/A	1684	1699	TGAGGACAGTCTTGTC	69	1802
	1062761	N/A	N/A	1827	1842	AAAATGCACGCCCCCT	36	1803
	1062793	N/A	N/A	1997	2012	GTAATCACAAGATGCA	56	1804
25	1062825	N/A	N/A	2120	2135	ATAAAGAGCTGTGGCA	81	1805
	1062857	N/A	N/A	2345	2360	CCAACATAGGTGAACA	2	1806
	1062889	N/A	N/A	2479	2494	TTAAGTGCCTGGCTAA	73	1807
	1062921	N/A	N/A	2668	2683	TACCCTAAAATGCCCA	55	1808
	1062953	N/A	N/A	2807	2822	TCAAACCTGGAGGACCA	112	1809
30	1062985	N/A	N/A	3024	3039	GGCTGGTTCAACTGAT	50	1810
	1063017	N/A	N/A	3184	3199	AGATAGGGATACATAG	89	1811
	1063049	N/A	N/A	3318	3333	GCCCTTCTACACTGAG	32	1812
	1063081	N/A	N/A	3592	3607	CTCACCTAGCCCAGCT	103	1813
	1063113	N/A	N/A	3757	3772	CTTCGCCAATACAGAG	74	1814
35	1063145	N/A	N/A	4023	4038	CTCAGTATGTGTAGGC	35	1815
	1063177	N/A	N/A	4190	4205	CAGGTTTGAAGCTCTG	73	1816
	1063209	N/A	N/A	4372	4387	AAGAGGGCAGATACCC	81	1817
	1063240	N/A	N/A	4457	4472	CAGCCCCCGACTTGCC	65	1818
	1063272	N/A	N/A	4668	4683	TCAGCAAAGCATAGAT	77	1819

5	1063304	N/A	N/A	4809	4824	CTAATACCGATTTCGG	93	1820
	1063336	N/A	N/A	5166	5181	GTATTAAGTTCTTAGT	71	1821
	1063368	N/A	N/A	5428	5443	ATAGTGACTTGAGAAC	101	1822
	1063400	N/A	N/A	5617	5632	CACCTTGAAAGCCCTC	35	1823
	1063432	N/A	N/A	5829	5844	TGCACGGATCCAGCAT	123	1824
10	1063464	N/A	N/A	5943	5958	TGTAGATAGACATGAA	67	1825
	1063496	N/A	N/A	6094	6109	GATCAGGAGCAGTGCT	93	1826
	1063528	N/A	N/A	6251	6266	TAGGCATGGACTCAAA	78	1827
	1063560	N/A	N/A	6404	6419	CTATGAGGGCAATGGT	82	1828
	1063592	N/A	N/A	6639	6654	GATACTCGACCACCTG	66	1829
15	1063624	N/A	N/A	7066	7081	CATAAGTCACAGACTT	93	1830
	1063656	N/A	N/A	7352	7367	TATGATCATCCCCCTT	73	1831
	1063688	N/A	N/A	7563	7578	CCGTCCATACCTGGTG	89	1832
	1063720	N/A	N/A	7908	7923	GACCTGACACCTTTGA	60	1833
	1063752	N/A	N/A	8032	8047	CATTTCGCAGGTGCTGA	70	1834
20	1063783	N/A	N/A	8469	8484	CACTTGAGGAAGTCCT	92	1835
	1063815	N/A	N/A	8683	8698	ATTATACATACGAGAA	90	1836
	1063847	N/A	N/A	8899	8914	GAGCTAGAACTTTGGG	80	1837
	1063879	N/A	N/A	9254	9269	CCTTAACACATGCCCC	59	1838
	1063911	N/A	N/A	9553	9568	ACAGAAGGTTTTGCGC	57	1839
25	1063943	N/A	N/A	9867	9882	GGTTAGGTTCCCTGCA	56	1840
	1063975	N/A	N/A	10376	10391	TTACATAGCTGGTCCT	36	1841
	1064007	N/A	N/A	10624	10639	TGAATAGGGCTCTTTA	84	1842
	1064039	N/A	N/A	11311	11326	AAGGACCATTCTTACC	135	1843
	1064071	N/A	N/A	11468	11483	TCCCGAAAGGAAGCTT	64	1844
30	1064105	N/A	N/A	11602	11617	GGGTCCCTCCCTTCTG	69	1845
	1064137	N/A	N/A	11670	11685	TCGGGCGAATCCACCC	88	1846
	1064169	N/A	N/A	11782	11797	GCACACCAAAGGATGC	110	1847
	1064201	N/A	N/A	11870	11885	AGCACCTGACATAAGT	81	1848
	1064233	N/A	N/A	11945	11960	CCCTACAAGGTGAGTC	79	1849
35	1064265	N/A	N/A	12095	12110	CTGCTTACCCAGCGGA	93*	1850
	1064297	N/A	N/A	12334	12349	GGTTTAGGGTCAGAAAT	51	1851
	1064329	N/A	N/A	12477	12492	TGGCATAAAGGCTGGG	48	1852
	1064361	N/A	N/A	12682	12697	GTGAGGTTTCAGTTTG	54	1853
	1064393	N/A	N/A	12867	12882	GGATGAGGTTAGTTGT	98	1854

1064425	N/A	N/A	13043	13058	GCCAACTTAAGGGTCA	68	1855
1064457	N/A	N/A	13332	13347	GGACAGGACTAGATGT	91	1856

TABLA 29

INHIBICIÓN DE ARNM DE FOXP3 POR PARTE DE GÁPMEROS 3-10-3 CET QUE TIENEN

5

COMO DIANA LAS SEQ ID NO: 1 Y 2

10

15

20

25

30

35

Número de compue-sto	SEQ ID NO: 1 Sitio de inicio	SEQ ID NO: 1 Sitio de terminación	SEQ ID NO: 2 Sitio de inicio	SEQ ID NO: 2 Sitio de terminación	Secuencia (5' a 3')	FOXP3 (% de UTC)	SEQ ID NO
910950	1434	1449	13844	13859	GCCTCTGGCTCCGTTT	143	94
911144	N/A	N/A	7355	7370	TGCTATGATCATCCCC	53	65
1062025	60	75	460	475	AAACCACGCTGTACGG	143	1857
1062057	206	221	6744	6759	GGCCGAGGGCTTGCCA	88	1858
1062089	337	352	6875	6890	TGGGCCCCGCCTCGAA	232	1859
1062121	499	514	N/A	N/A	ACCGTTGAGAGCTGGT	423	1860
1062153	693	708	8270	8285	GATTTGGGAAGGTGCA	138	1861
1062185	824	839	N/A	N/A	GTGCTTGAGGAAGTCC	305	1862
1062217	1006	1021	11162	11177	CCCTTGTCGGATGATG	97	1863
1062249	1159	1174	12029	12044	TCCATGTTGTGGAGGA	448*	1864
1062281	1376	1391	13786	13801	CTCGCTCTCCACCCGC	69	1865
1062313	1516	1531	13926	13941	ACCAGTTTGGCCCCTG	127	1866
1062345	1796	1811	14206	14221	ATCTGTGCGAGCAGCT	69	1867
1062377	1917	1932	14327	14342	TGCAGCTTTGAGGTTG	52	1868
1062409	2107	2122	14517	14532	AACAGGCCGTGTGTGT	67	1869
1062441	2300	2315	N/A	N/A	ATGAGTAGTTCCTCTG	47	1870
1062473	N/A	N/A	13561	13576	AGAGGAGCTCACCTTC	139	1871
1062505	N/A	N/A	13656	13671	TCCCGTTCCTCCCCAA	110	1872
1062537	N/A	N/A	669	684	ACGGTAGCTGGGTACA	141	1873
1062569	N/A	N/A	785	800	ATCAATTGATGAATTC	64	1874
1062601	N/A	N/A	1012	1027	AGACAGATGGCGGGAG	71	1875
1062633	N/A	N/A	1191	1206	GTACAAAGCTCTAGGC	40	1876
1062665	N/A	N/A	1315	1330	GTTAAGTGCTCAGCTT	146	1877
1062698	N/A	N/A	1409	1424	GTCCACACAGCTAAAC	75	1878

5	1062730	N/A	N/A	1686	1701	TGTGAGGACAGTCTTG	520	1879
	1062762	N/A	N/A	1829	1844	TAAAAATGCACGCCCC	70	1880
	1062794	N/A	N/A	1998	2013	AGTAATCACAAGATGC	201	1881
	1062826	N/A	N/A	2121	2136	AATAAAGAGCTGTGGC	144	1882
	1062858	N/A	N/A	2346	2361	GCCAACATAGGTGAAC	147	1883
10	1062890	N/A	N/A	2480	2495	GTTAAGTGCCTGGCTA	59	1884
	1062922	N/A	N/A	2670	2685	TATACCCTAAATGCC	63	1885
	1062954	N/A	N/A	2808	2823	TTCAAACCTGGAGGACC	166	1886
	1062986	N/A	N/A	3026	3041	CTGGCTGGTTCAACTG	65	1887
	1063018	N/A	N/A	3185	3200	GAGATAGGGATACATA	149	1888
15	1063050	N/A	N/A	3323	3338	AATTTGCCCTTCTACA	98	1889
	1063082	N/A	N/A	3610	3625	ACCTATGGAGTCCGGG	57	1890
	1063114	N/A	N/A	3758	3773	CCTTCGCCAATACAGA	410	1891
	1063146	N/A	N/A	4024	4039	TCTCAGTATGTGTAGG	57	1892
	1063178	N/A	N/A	4191	4206	CCAGGTTTGAAGCTCT	33	1893
20	1063210	N/A	N/A	4373	4388	GAAGAGGGCAGATACC	239	1894
	1063241	N/A	N/A	4460	4475	TCACAGCCCCCGACTT	317	1895
	1063273	N/A	N/A	4674	4689	CCTGACTCAGCAAAGC	238	1896
	1063305	N/A	N/A	4810	4825	ACTAATACCGATTTTCG	97	1897
	1063337	N/A	N/A	5169	5184	CAGGTATTAAGTTCTT	67	1898
25	1063369	N/A	N/A	5429	5444	CATAGTGACTTGAGAA	379	1899
	1063401	N/A	N/A	5618	5633	TCACCTTGAAAGCCCT	67	1900
	1063433	N/A	N/A	5830	5845	ATGCACGGATCCAGCA	76	1901
	1063465	N/A	N/A	5956	5971	GCAAAAGTGCAGGTGT	127	1902
	1063497	N/A	N/A	6097	6112	CTGGATCAGGAGCAGT	533	1903
30	1063529	N/A	N/A	6254	6269	GACTAGGCATGGACTC	62	1904
	1063561	N/A	N/A	6405	6420	TCTATGAGGGCAATGG	283	1905
	1063593	N/A	N/A	6640	6655	AGATACTCGACCACCT	243	1906
	1063625	N/A	N/A	7067	7082	GCATAAGTCACAGACT	121	1907
	1063657	N/A	N/A	7354	7369	GCTATGATCATCCCCC	90	1908
35	1063689	N/A	N/A	7565	7580	CACCGTCCATACCTGG	461	1909
	1063721	N/A	N/A	7909	7924	AGACCTGACACCTTTG	41	1910
	1063753	N/A	N/A	8033	8048	CCATTCGCAGGTGCTG	164	1911
	1063784	N/A	N/A	8470	8485	TCACTTGAGGAAGTCC	117	1912
	1063816	N/A	N/A	8685	8700	TTATTATACATACGAG	214	1913

5

10

15

20

1063848	N/A	N/A	8900	8915	GGAGCTAGAACTTTGG	208	1914
1063880	N/A	N/A	9361	9376	GCTCAATGCTCTGAAT	93	1915
1063912	N/A	N/A	9554	9569	GACAGAAGGTTTTGCG	28	1916
1063944	N/A	N/A	9869	9884	GAGGTTAGGTTCCCTG	63	1917
1063976	N/A	N/A	10377	10392	GTTACATAGCTGGTCC	28	1918
1064008	N/A	N/A	10626	10641	GTTGAATAGGGCTCTT	51	1919
1064040	N/A	N/A	11312	11327	CAAGGACCATTCTTAC	78	1920
1064072	N/A	N/A	11469	11484	ATCCCGAAAGGAAGCT	68	1921
1064106	N/A	N/A	11607	11622	TAGCAGGGTCCCTCCC	177	1922
1064138	N/A	N/A	11671	11686	CTCGGGCGAATCCACC	74	1923
1064170	N/A	N/A	11790	11805	AGTAACTTGACACCA	81	1924
1064202	N/A	N/A	11871	11886	GAGCACCTGACATAAG	215	1925
1064234	N/A	N/A	11946	11961	CCCCTACAAGGTGAGT	70	1926
1064266	N/A	N/A	12096	12111	CCTGCTTACCCAGCGG	62*	1927
1064298	N/A	N/A	12336	12351	TAGGTTTAGGGTCAGA	27	1928
1064330	N/A	N/A	12478	12493	TTGGCATAAAGGCTGG	55	1929
1064362	N/A	N/A	12683	12698	GGTGAGGTTTCAGGTTT	82	1930
1064394	N/A	N/A	12868	12883	AGGATGAGGTTAGTTG	199	1931
1064426	N/A	N/A	13044	13059	GGCCAACTTAAGGGTC	98	1932
1064458	N/A	N/A	13334	13349	AGGGACAGGACTAGAT	109	1933

TABLA 30

INHIBICIÓN DE ARNM DE FOXP3 POR PARTE DE GÁPMEROS 3-10-3 CET QUE TIENEN
COMO DIANA LAS SEQ ID NO: 1 Y 2

25

30

35

Número de compuest o	SEQ ID NO: 1 Sitio de inici o	SEQ ID NO: 1 Sitio de terminación	SEQ ID NO: 2 Sitio de inicio	SEQ ID NO: 2 Sitio de terminación	Secuencia (5' a 3')	FOXP 3 (% de UTC)	SEQ ID NO
910950	1434	1449	1384 4	13859	GCCTCTGGCTCCGTTT	162	94
911144	N/A	N/A	7355	7370	TGCTATGATCATCCCC	55	65
1062026	61	76	461	476	AAAACCACGCTGTACG	70	1934

5	1062058	246	261	6784	6799	TGGGCGAGGCTCCTGG	70	1935
	1062090	342	357	6880	6895	AGGCATGGGCCCCGC C	53	1936
	1062122	501	516	7664	7679	CCACCGTTGAGAGCTG	140	1937
	1062154	702	717	8279	8294	GTGCACTGGGATTTGG	82	1938
	1062186	826	841	N/A	N/A	CAGTGCTTGAGGAAGT	51	1939
10	1062218	1007	1022	1116 3	11178	GCCCTTGTCGGATGAT	92	1940
	1062250	1162	1177	1203 2	12047	TAGTCCATGTTGTGGA	49*	1941
	1062282	1377	1392	1378 7	13802	TCTCGCTCTCCACCCG	71	1942
15	1062314	1520	1535	1393 0	13945	TCCCACCAGTTTGGCC	104	1943
	1062346	1797	1812	1420 7	14222	AATCTGTGCGAGCAGC	59	1944
	1062378	1919	1934	1432 9	14344	GATGCAGCTTTGAGGT	19	1945
20	1062410	2115	2130	1452 5	14540	TGAATTCTAACAGGCC	40	1946
	1062442	2318	2333	N/A	N/A	GCCTTGGATCCCAAAT	57	1947
	1062474	N/A	N/A	1356 2	13577	CAGAGGAGCTCACCTT	131	1948
25	1062506	N/A	N/A	1365 8	13673	CATCCCGTTCCTCCCC	64	1949
	1062538	N/A	N/A	670	685	CACGGTAGCTGGGTAC	108	1950
	1062570	N/A	N/A	788	803	CGTATCAATTGATGAA	17	1951
30	1062602	N/A	N/A	1014	1029	ACAGACAGATGGCGGG	59	1952
	1062634	N/A	N/A	1214	1229	TACTATTATTAAACGC	79	1953
	1062666	N/A	N/A	1316	1331	AGTTAAGTGCTCAGCT	52	1954
35	1062699	N/A	N/A	1411	1426	AGGTCCACACAGCTAA	42	1955
	1062731	N/A	N/A	1687	1702	ATGTGAGGACAGTCTT	117	1956
	1062763	N/A	N/A	1830	1845	TTAAAAATGCACGCC	95	1957
	1062795	N/A	N/A	2014	2029	GCCAATGAATAGTAAA	110	1958
	1062827	N/A	N/A	2125	2140	TCCAAATAAAGAGCTG	97	1959

5	1062859	N/A	N/A	2347	2362	AGCCAACATAGGTGAA	147	1960
	1062891	N/A	N/A	2512	2527	CAGTACATATGAGGAA	19	1961
	1062923	N/A	N/A	2672	2687	CATATACCCTAAAATG	220	1962
	1062955	N/A	N/A	2809	2824	TTTCAAACCTGGAGGAC	70	1963
	1062987	N/A	N/A	3029	3044	TCTCTGGCTGGTTCAA	44	1964
10	1063019	N/A	N/A	3186	3201	AGAGATAGGGATACAT	134	1965
	1063051	N/A	N/A	3324	3339	CAATTTGCCCTTCTAC	151	1966
	1063083	N/A	N/A	3611	3626	GACCTATGGAGTCCGG	139	1967
	1063115	N/A	N/A	3759	3774	GCCTTCGCCAATACAG	54	1968
	1063147	N/A	N/A	4032	4047	TCCCAAAGTCTCAGTA	100	1969
15	1063179	N/A	N/A	4192	4207	CCCAGGTTTGAAGCTC	117	1970
	1063211	N/A	N/A	4374	4389	AGAAGAGGGCAGATAC	157	1971
	1063242	N/A	N/A	4462	4477	TGTCACAGCCCCCGAC	86	1972
	1063274	N/A	N/A	4683	4698	GTGGGATGGCCTGACT	148	1973
	1063306	N/A	N/A	4811	4826	AACTAATACCGATTTT	129	1974
20	1063338	N/A	N/A	5170	5185	CCAGGTATTAAGTTCT	49	1975
	1063370	N/A	N/A	5430	5445	CCATAGTGACTTGAGA	213	1976
	1063402	N/A	N/A	5619	5634	CTCACCTTGAAAGCCC	85	1977
	1063434	N/A	N/A	5833	5848	ATCATGCACGGATCCA	154	1978
	1063466	N/A	N/A	5957	5972	TGCAAAAAGTGCAGGTG	55	1979
25	1063498	N/A	N/A	6104	6119	TCTGAAGCTGGATCAG	151	1980
	1063530	N/A	N/A	6255	6270	TGACTAGGCATGGACT	173	1981
	1063562	N/A	N/A	6407	6422	CCTCTATGAGGGCAAT	237	1982
	1063594	N/A	N/A	6643	6658	ATGAGATACTCGACCA	60	1983
	1063626	N/A	N/A	7069	7084	CTGCATAAGTCACAGA	83	1984
30	1063658	N/A	N/A	7356	7371	ATGCTATGATCATCCC	26	1985
	1063690	N/A	N/A	7568	7583	ATTCACCGTCCATACC	68	1986
	1063722	N/A	N/A	7910	7925	GAGACCTGACACCTTT	57	1987
	1063754	N/A	N/A	8034	8049	GCCATTTCGCAGGTGCT	55	1988
	1063785	N/A	N/A	8471	8486	CTCACTTGAGGAAGTC	101	1989
35	1063817	N/A	N/A	8705	8720	AATAACAGCACAAACG	71	1990
	1063849	N/A	N/A	8901	8916	AGGAGCTAGAACCTTTG	133	1991
	1063881	N/A	N/A	9380	9395	CCACGACAGGCCTGGT	72	1992
	1063913	N/A	N/A	9557	9572	GTGGACAGAAAGTTTT	44	1993
	1063945	N/A	N/A	9870	9885	TGAGGTTAGGTTCCCT	73	1994

5	1063977	N/A	N/A	1038 1	10396	GCAGGTTACATAGCTG	57	1995
	1064009	N/A	N/A	1066 2	10677	CGTATGTGGCCACTGA	56	1996
	1064041	N/A	N/A	1131 3	11328	GCAAGGACCATTCTTA	86	1997
	1064073	N/A	N/A	1147 6	11491	CACGGACATCCCGAAA	74	1998
	1064107	N/A	N/A	1160 8	11623	TTAGCAGGGTCCCTCC	59	1999
10	1064139	N/A	N/A	1167 2	11687	GCTCGGGCGAATCCAC	117	2000
	1064171	N/A	N/A	1179 2	11807	GGAGTAACTTGACAC	89	2001
	1064203	N/A	N/A	1188 3	11898	GTACTGTTTGCTGAGC	31	2002
20	1064235	N/A	N/A	1196 6	11981	AGCTAGCTCCCTGTCC	50	2003
	1064267	N/A	N/A	1209 7	12112	CCCTGCTTACCCAGCG	71*	2004
	1064299	N/A	N/A	1235 8	12373	GAGGTGGACATCTGGA	52	2005
	1064331	N/A	N/A	1248 3	12498	TTGGGTTGGCATAAAG	69	2006
	1064363	N/A	N/A	1269 8	12713	CTGGTATCATGTAGGG	53	2007
25	1064395	N/A	N/A	1286 9	12884	AAGGATGAGGTTAGTT	74	2008
	1064427	N/A	N/A	1304 5	13060	AGGCCAACTTAAGGGT	74	2009
	1064459	N/A	N/A	1333 7	13352	ATCAGGGACAGGACTA	177	2010

TABLA 31

INHIBICIÓN DE ARNM DE FOXP3 POR PARTE DE GÁPMEROS 3-10-3 CET QUE TIENEN
COMO DIANA LAS SEQ ID NO: 1 Y 2

	Número de compuest o	SEQ ID NO: 1 Sitio de inicio	SEQ ID NO: 1 Sitio de terminación	SEQ ID NO: 2 Sitio de inicio	SEQ ID NO: 2 Sitio de terminación	Secuencia (5' a 3')	FOXP 3 (% de UTC)	SEQ ID NO
5	911144	N/A	N/A	7355	7370	TGCTATGATCATCCCC	34	65
10	911179	N/A	N/A	10316	10331	GCTTTAACAACCTCAGG	16	306
	1062027	70	85	470	485	CCGAGAAGAAAAACCA	69	2011
15	1062059	247	262	6785	6800	CTGGGCGAGGCTCCTG	129	2012
	1062091	343	358	6881	6896	GAGGCATGGGCCCCCGC	104	2013
20	1062123	502	517	7665	7680	TCCACCGTTGAGAGCT	85	2014
	1062155	710	725	8287	8302	CTTCCTGGGTGCACTG	101	2015
	1062187	833	848	N/A	N/A	CGCCTGGCAGTGCTTG	112	2016
25	1062219	1009	1024	11165	11180	GAGCCCTTGTCGGATG	129	2017
	1062251	1164	1179	12034	12049	AGTAGTCCATGTTGTG	45*	2018
	1062283	1379	1394	13789	13804	CTTCTCGCTCTCCACC	104	2019
30	1062315	1523	1538	13933	13948	GCCTCCCACCAGTTTG	61	2020
	1062347	1798	1813	14208	14223	TAATCTGTGCGAGCAG	37	2021
35	1062379	1920	1935	14330	14345	TGATGCAGCTTTGAGG	32	2022

5

10

15

20

25

30

35

1062411	2128	2143	1453 8	14553	TGAGATACACAGGTGA	63	202 3
1062443	2319	2334	N/A	N/A	GGCCTTGGATCCCAAA	121	202 4
1062475	N/A	N/A	1356 3	13578	TCAGAGGAGCTCACCT	138	202 5
1062507	N/A	N/A	1365 9	13674	ACATCCCGTTCCTCCC	77	202 6
1062539	N/A	N/A	671	686	TCACGGTAGCTGGGTA	79	202 7
1062571	N/A	N/A	802	817	ATCCTATCCATCTACG	110	202 8
1062603	N/A	N/A	1023	1038	AGTGTAGCGACAGACA	129	202 9
1062635	N/A	N/A	1215	1230	TTACTATTATTAAACG	128	203 0
1062667	N/A	N/A	1317	1332	CAGTTAAGTGCTCAGC	39	203 1
1062700	N/A	N/A	1415	1430	GGGTAGGTCCACACAG	40	203 2
1062732	N/A	N/A	1688	1703	GATGTGAGGACAGTCT	116	203 3
1062764	N/A	N/A	1831	1846	TTTAAAAATGCACGCC	73	203 4
1062796	N/A	N/A	2015	2030	GGCCAATGAATAGTAA	101	203 5
1062828	N/A	N/A	2138	2153	GGTTAATAACCATTCC	90	203 6
1062860	N/A	N/A	2348	2363	AAGCCAACATAGGTGA	64	203 7
1062892	N/A	N/A	2523	2538	TATAACCATTGCAGTA	58	203 8
1062924	N/A	N/A	2678	2693	CATCATCATATACCCT	113	203 9
1062956	N/A	N/A	2813	2828	GGCATTTCAAACTGGA	97	204

5								0
	1062988	N/A	N/A	3040	3055	ACATTTGCTGGTCTCT	45	204 1
	1063020	N/A	N/A	3189	3204	CTGAGAGATAGGGATA	79	204 2
	1063052	N/A	N/A	3342	3357	CCTGAGATCTCTGGTC	63	204 3
10	1063084	N/A	N/A	3614	3629	CCTGACCTATGGAGTC	100	204 4
	1063116	N/A	N/A	3845	3860	CGCCAGAGATGGCAAC	103	204 5
	1063148	N/A	N/A	4039	4054	TCTACGGTCCCAAAGT	65	204 6
15	1063180	N/A	N/A	4193	4208	ACCCAGGTTTGAAGCT	55	204 7
	1063212	N/A	N/A	4387	4402	ACCACGGAGGAAGAGA	94	204 8
	1063243	N/A	N/A	4467	4482	CCTGTTGTCACAGCCC	64	204 9
20	1063275	N/A	N/A	4685	4700	ATGTGGGATGGCCTGA	123	205 0
	1063307	N/A	N/A	4813	4828	CAAACCTAATACCGATT	96	205 1
	1063339	N/A	N/A	5171	5186	TCCAGGTATTAAGTTC	56	205 2
25	1063371	N/A	N/A	5431	5446	CCCATAGTGACTTGAG	83	205 3
	1063403	N/A	N/A	5626	5641	TATTGTCCTCACCTTG	77	205 4
	1063435	N/A	N/A	5834	5849	GATCATGCACGGATCC	73	205 5
30	1063467	N/A	N/A	5958	5973	GTGCAAAAGTGCAGGT	117	205 6
	1063499	N/A	N/A	6105	6120	ATCTGAAGCTGGATCA	99	205 7

5

10

15

20

25

30

35

1063531	N/A	N/A	6257	6272	AGTGACTAGGCATGGA	47	205 8
1063563	N/A	N/A	6408	6423	TCCTCTATGAGGGCAA	120	205 9
1063595	N/A	N/A	6644	6659	TATGAGATACTCGACC	129	206 0
1063627	N/A	N/A	7075	7090	CAACATCTGCATAAGT	93	206 1
1063659	N/A	N/A	7357	7372	GATGCTATGATCATCC	114	206 2
1063691	N/A	N/A	7570	7585	CCATTCACCGTCCATA	110	206 3
1063723	N/A	N/A	7911	7926	TGAGACCTGACACCTT	78	206 4
1063755	N/A	N/A	8035	8050	GGCCATTCGCAGGTGC	98	206 5
1063786	N/A	N/A	8472	8487	ACTCACTTGAGGAAGT	152	206 6
1063818	N/A	N/A	8760	8775	GATCAAGACACTTAAC	30	206 7
1063850	N/A	N/A	8902	8917	GAGGAGCTAGAACTTT	88	206 8
1063882	N/A	N/A	9381	9396	ACCACGACAGGCCTGG	87	206 9
1063914	N/A	N/A	9560	9575	ATGGTGGACAGAAGGT	47	207 0
1063946	N/A	N/A	9871	9886	GTGAGGTTAGGTTCCC	14	207 1
1063978	N/A	N/A	1038 3	10398	CTGCAGGTTACATAGC	116	207 2
1064010	N/A	N/A	1068 3	10698	TTAGAGCACAGGTGCG	115	207 3
1064042	N/A	N/A	1131 4	11329	TGCAAGGACCATTCTT	110	207 4
1064074	N/A	N/A	1147	11493	GCCACGGACATCCCGA	98	207

5				8				5
	1064108	N/A	N/A	1160 9	11624	CTTAGCAGGGTCCCTC	45	207 6
	1064140	N/A	N/A	1167 3	11688	AGCTCGGGCGAATCCA	102	207 7
	1064172	N/A	N/A	1179 3	11808	CGGAGTAACTTGCACA	52	207 8
10	1064204	N/A	N/A	1188 7	11902	ACAGGTACTGTTTGCT	50	207 9
	1064236	N/A	N/A	1196 7	11982	TAGCTAGCTCCCTGTC	100	208 0
	1064268	N/A	N/A	1215 3	12168	TTGGGAGGCAGGTCCC	85	208 1
15	1064300	N/A	N/A	1235 9	12374	TGAGGTGGACATCTGG	47	208 2
	1064332	N/A	N/A	1248 4	12499	GTTGGGTTGGCATAAA	78	208 3
	1064364	N/A	N/A	1269 9	12714	TCTGGTATCATGTAGG	70	208 4
20	1064396	N/A	N/A	1287 0	12885	CAAGGATGAGGTTAGT	148	208 5
	1064428	N/A	N/A	1311 3	13128	GACATTTTCAGGGTTGG	71	208 6
25	1064460	N/A	N/A	1333 8	13353	AATCAGGGACAGGACT	123	208 7

TABLA 32

INHIBICIÓN DE ARNM DE FOXP3 POR PARTE DE GÁPMEROS 3-10-3 CET QUE TIENEN
COMO DIANA LAS SEQ ID NO: 1 Y 2

30		SEQ ID NO: 1	SEQ ID NO: 1	SEQ ID NO: 2	SEQ ID NO: 2			
	Número de compue- sto	NO: 1 Sitio de inici o	SEQ ID NO: 1 Sitio de terminación	SEQ ID NO: 2 Sitio de inicio	SEQ ID NO: 2 Sitio de terminación	Secuencia (5' a 3')	FOXP 3 (% de UTC)	SEQ ID NO
35								

5	911144	N/A	N/A	7355	7370	TGCTATGATCATCCCC	53	65
	911179	N/A	N/A	1031 6	10331	GCTTTAACAACCTCAGG	16	306
	1062028	81	96	481	496	TTGCTTTTATAACCGAG	8	208 8
	1062060	248	263	6786	6801	GCTGGGCGAGGCTCCT	53	208 9
	1062092	346	361	6884	6899	GAGGAGGCATGGGCC C	74	209 0
10	1062124	503	518	7666	7681	ATCCACCGTTGAGAGC	118	209 1
15	1062156	723	738	N/A	N/A	AAAGGGTGCTGTCCTT	77	209 2
	1062188	835	850	N/A	N/A	TCCGCCTGGCAGTGCT	83	209 3
	1062220	1012	1027	1116 8	11183	CAGGAGCCCTTGTCGG	109	209 4
20	1062252	1165	1180	1203 5	12050	AAGTAGTCCATGTTGT	44*	209 5
	1062284	1386	1401	1379 6	13811	CAGCCCCCTTCTCGCT	126	209 6
	1062316	1551	1566	1396 1	13976	GCCTATCATCCCTGCC	153	209 7
25	1062348	1801	1816	1421 1	14226	AAGTAATCTGTGCGAG	36	209 8
30	1062380	1921	1936	1433 1	14346	ATGATGCAGCTTTGAG	43	209 9
	1062412	2129	2144	1453 9	14554	GTGAGATACACAGGTG	45	210 0
	1062444	2337	2352	N/A	N/A	ACGGTACTGTGGGTTG	36	210 1
35	1062476	N/A	N/A	1356 9	13584	GCCACCTCAGAGGAGC	141	210 2
	1062508	N/A	N/A	1366 5	13680	CAACCCACATCCCGTT	74	210 3

5	1062540	N/A	N/A	672	687	ATCACGGTAGCTGGGT	95	210 4
	1062572	N/A	N/A	803	818	AATCCTATCCATCTAC	161	210 5
	1062604	N/A	N/A	1033	1048	AGAGAGTCTGAGTGTA	121	210 6
	1062636	N/A	N/A	1220	1235	CGACATTACTATTATT	78	210 7
10	1062668	N/A	N/A	1318	1333	TCAGTTAAGTGCTCAG	25	210 8
	1062701	N/A	N/A	1442	1457	GACTCTGGTCACACAC	88	210 9
15	1062733	N/A	N/A	1701	1716	CAAAGTTCATGCTGAT	58	211 0
	1062765	N/A	N/A	1842	1857	GGGTCATAAACTTTAA	43	211 1
	1062797	N/A	N/A	2025	2040	AAGCATGAATGGCCAA	34	211 2
20	1062829	N/A	N/A	2139	2154	AGGTTAATAACCATTC	40	211 3
	1062861	N/A	N/A	2350	2365	AGAAGCCAACATAGGT	28	211 4
	1062893	N/A	N/A	2524	2539	TTATAACCATTCAGT	54	211 5
25	1062925	N/A	N/A	2694	2709	CAGTTTGAAATGTCAC	128	211 6
	1062957	N/A	N/A	2815	2830	GTGGCATTTCAAACTG	116	211 7
30	1062989	N/A	N/A	3041	3056	AACATTTGCTGGTCTC	23	211 8
	1063021	N/A	N/A	3193	3208	CTGGCTGAGAGATAGG	52	211 9
35	1063053	N/A	N/A	3355	3370	ATTTCGGTGAGGCCCT	49	212 0
	1063085	N/A	N/A	3624	3639	AACTAGGCCTCCTGAC	64	212

							1
	1063117	N/A	N/A	3847	3862	TCCGCCAGAGATGGCA	115 212 2
5	1063149	N/A	N/A	4068	4083	CTAGAATCTCAAAACC	133 212 3
	1063181	N/A	N/A	4196	4211	AGGACCCAGGTTTGAA	105 212 4
	1063213	N/A	N/A	4388	4403	CACCACGGAGGAAGAG	139 212 5
10	1063244	N/A	N/A	4469	4484	GCCCTGTTGTCACAGC	63 212 6
	1063276	N/A	N/A	4686	4701	CATGTGGGATGGCCTG	73 212 7
15	1063308	N/A	N/A	4814	4829	ACAAACTAATACCGAT	106 212 8
	1063340	N/A	N/A	5174	5189	GAATCCAGGTATTAAG	72 212 9
	1063372	N/A	N/A	5432	5447	TCCCATAGTGACTTGA	53 213 0
20	1063404	N/A	N/A	5627	5642	CTATTGTCCTCACCTT	42 213 1
	1063436	N/A	N/A	5837	5852	TGTGATCATGCACGGA	35 213 2
25	1063468	N/A	N/A	5999	6014	ACATTACCTGAGATGG	130 213 3
	1063500	N/A	N/A	6107	6122	TAATCTGAAGCTGGAT	168 213 4
	1063532	N/A	N/A	6261	6276	CCCCAGTGACTAGGCA	78 213 5
30	1063564	N/A	N/A	6413	6428	ATGTGTCCTCTATGAG	129 213 6
	1063596	N/A	N/A	6649	6664	GGCGGTATGAGATACT	97 213 7
35	1063628	N/A	N/A	7081	7096	GCCCTGCAACATCTGC	70 213 8

5

10

15

20

25

30

35

1063660	N/A	N/A	7360	7375	GTAGATGCTATGATCA	36	213 9
1063692	N/A	N/A	7571	7586	CCCATTACCGTCCAT	36	214 0
1063724	N/A	N/A	7912	7927	CTGAGACCTGACACCT	71	214 1
1063756	N/A	N/A	8036	8051	CGGCCATTGCGAGGTG	71	214 2
1063787	N/A	N/A	8474	8489	CCACTCACTTGAGGAA	90	214 3
1063819	N/A	N/A	8765	8780	ATTTTGATCAAGACAC	52	214 4
1063851	N/A	N/A	8904	8919	TAGAGGAGCTAGAACT	90	214 5
1063883	N/A	N/A	9396	9411	GATTCCATGCAGGTGA	135	214 6
1063915	N/A	N/A	9564	9579	GCACATGGTGGACAGA	20	214 7
1063947	N/A	N/A	9872	9887	TGTGAGGTTAGGTTCC	10	214 8
1063979	N/A	N/A	1041 1	10426	CGCCATCTTGAAATCT	45	214 9
1064011	N/A	N/A	1068 4	10699	ATTAGAGCACAGGTGC	82	215 0
1064043	N/A	N/A	1131 5	11330	GTGCAAGGACCATTCT	130	215 1
1064075	N/A	N/A	1150 5	11520	ACTCGAGACCATATGG	111	215 2
1064109	N/A	N/A	1161 0	11625	ACTTAGCAGGGTCCCT	108	215 3
1064141	N/A	N/A	1167 4	11689	GAGCTCGGGCGAATCC	109	215 4
1064173	N/A	N/A	1179 4	11809	GCGGAGTAACTTGCAC	49	215 5
1064205	N/A	N/A	1188	11903	CACAGGTACTGTTTGC	51	215

5

10

15

			8				6
1064237	N/A	N/A	1196 8	11983	CTAGCTAGCTCCCTGT	134	215 7
1064269	N/A	N/A	1219 0	12205	GAACCCACTCTGAGGG	134	215 8
1064301	N/A	N/A	1236 0	12375	CTGAGGTGGACATCTG	47	215 9
1064333	N/A	N/A	1252 9	12544	TGTATTGACATACTGG	133	216 0
1064365	N/A	N/A	1270 4	12719	GAATATCTGGTATCAT	141	216 1
1064397	N/A	N/A	1287 1	12886	GCAAGGATGAGGTTAG	107	216 2
1064429	N/A	N/A	1315 2	13167	GTCTGGGATGGAGTTG	64	216 3
1064461	N/A	N/A	1333 9	13354	TAATCAGGGACAGGAC	68	216 4

TABLA 33

INHIBICIÓN DE ARNM DE FOXP3 POR PARTE DE GÁPMEROS 3-10-3 CET QUE TIENEN
COMO DIANA LAS SEQ ID NO: 1 Y 2

20

25

30

35

Número de compuest o	SEQ ID NO: 1 Sitio de inicio	SEQ ID NO: 1 Sitio de terminación	SEQ ID NO: 2 Sitio de inicio	SEQ ID NO: 2 Sitio de terminación	Secuencia (5' a 3')	FOXP 3 (% de UTC)	SEQ ID NO
911144	N/A	N/A	7355	7370	TGCTATGATCATCCCC	35	65
911179	N/A	N/A	1031 6	10331	GCTTTAACAACCTCAGG	23	306
1062029	82	97	482	497	TTTGCTTTTATACCGA	7	2165
1062061	249	264	6787	6802	AGCTGGGCGAGGCTCC	185	2166
1062093	347	362	6885	6900	AGAGGAGGCATGGGC C	36	2167

5	1062125	505	520	7668	7683	GCATCCACCGTTGAGA	29	2168
	1062157	724	739	N/A	N/A	GAAAGGGTGCTGTCCT	266	2169
	1062189	842	857	9432	9447	AAGATGGTCCGCCTGG	76	2170
	1062221	1014	1029	1117 0	11185	AGCAGGAGCCCTTGTC	188	2171
	1062253	1166	1181	1203 6	12051	GAAGTAGTCCATGTTG	76*	2172
10	1062285	1395	1410	1380 5	13820	CGGTCCACACAGCCCC	99	2173
	1062317	1553	1568	1396 3	13978	GGGCCTATCATCCCTG	103	2174
	1062349	1803	1818	1421 3	14228	TGAAGTAATCTGTGCG	29	2175
	1062381	1923	1938	1433 3	14348	TGATGATGCAGCTTTG	56	2176
	1062413	2130	2145	1454 0	14555	CGTGAGATACACAGGT	11	2177
20	1062445	2338	2353	N/A	N/A	GACGGTACTGTGGGTT	94	2178
	1062477	N/A	N/A	1357 2	13587	ACCGCCACCTCAGAGG	81	2179
	1062509	N/A	N/A	1366 6	13681	ACAACCCACATCCCGT	43	2180
	1062541	N/A	N/A	673	688	AATCACGGTAGCTGGG	72	2181
	1062573	N/A	N/A	825	840	CTGGCAGCTGACATAT	148	2182
25	1062605	N/A	N/A	1034	1049	AAGAGAGTCTGAGTGT	43	2183
	1062637	N/A	N/A	1223	1238	CGGCGACATTACTATT	87	2184
	1062669	N/A	N/A	1319	1334	TTCAGTTAAGTGCTCA	9	2185
	1062702	N/A	N/A	1445	1460	ATGGACTCTGGTCACA	74	2186
	1062734	N/A	N/A	1702	1717	TCAAAGTTCATGCTGA	42	2187
30	1062766	N/A	N/A	1845	1860	AGAGGGTCATAAACTT	71	2188
	1062798	N/A	N/A	2055	2070	GACCAGACAACCAAAA	212	2189
	1062830	N/A	N/A	2143	2158	TGAAAGGTTAATAACC	36	2190
	1062862	N/A	N/A	2351	2366	TAGAAGCCAACATAGG	34	2191
	1062894	N/A	N/A	2525	2540	ATTATAACCATTGCAG	15	2192
35	1062926	N/A	N/A	2696	2711	CCCAGTTTGAAATGTC	110	2193

5	1062958	N/A	N/A	2826	2841	TTGTGATGAATGTGGC	159	2194
	1062990	N/A	N/A	3042	3057	GAACATTTGCTGGTCT	62	2195
	1063022	N/A	N/A	3196	3211	GGACTGGCTGAGAGAT	113	2196
	1063054	N/A	N/A	3356	3371	CATTTGCGTGAGGCC	18	2197
	1063086	N/A	N/A	3625	3640	CAACTAGGCCTCCTGA	110	2198
10	1063118	N/A	N/A	3848	3863	CTCCGCCAGAGATGGC	153	2199
	1063150	N/A	N/A	4072	4087	GATCCTAGAATCTCAA	38	2200
	1063182	N/A	N/A	4197	4212	GAGGACCCAGGTTTGA	78	2201
	1063214	N/A	N/A	4390	4405	GACACCACGGAGGAAG	45	2202
	1063245	N/A	N/A	4473	4488	CTGGGCCCTGTTGTCA	78	2203
15	1063277	N/A	N/A	4689	4704	ACACATGTGGGATGGC	87	2204
	1063309	N/A	N/A	4847	4862	ACTCAGTTGTGGTACT	143	2205
	1063341	N/A	N/A	5176	5191	GAGAATCCAGGTATTA	93	2206
	1063373	N/A	N/A	5433	5448	GTCCCATAGTGACTTG	145	2207
	1063405	N/A	N/A	5628	5643	TCTATTGTCCTCACCT	114	2208
20	1063437	N/A	N/A	5838	5853	GTGTGATCATGCACGG	31	2209
	1063469	N/A	N/A	6000	6015	GACATTACCTGAGATG	98	2210
	1063501	N/A	N/A	6110	6125	ACTTAATCTGAAGCTG	61	2211
	1063533	N/A	N/A	6264	6279	TTGCCCCAGTGACTAG	104	2212
	1063565	N/A	N/A	6424	6439	CCCTGGTGTGGATGTG	85	2213
25	1063597	N/A	N/A	6650	6665	GGGCGGTATGAGATAC	92	2214
	1063629	N/A	N/A	7090	7105	ATTTTCTTGGCCCTGC	105	2215
	1063661	N/A	N/A	7362	7377	TGGTAGATGCTATGAT	40	2216
	1063693	N/A	N/A	7641	7656	CATGTGGGCTGTGGTT	40	2217
	1063725	N/A	N/A	7916	7931	GCCTCTGAGACCTGAC	57	2218
30	1063757	N/A	N/A	8037	8052	ACGGCCATTCGCAGGT	24	2219
	1063788	N/A	N/A	8475	8490	GCCACTCACTTGAGGA	150	2220
	1063820	N/A	N/A	8766	8781	GATTTTGATCAAGACA	118	2221
	1063852	N/A	N/A	8905	8920	CTAGAGGAGCTAGAAC	72	2222
	1063884	N/A	N/A	9397	9412	AGATTCCATGCAGGTG	128	2223
35	1063916	N/A	N/A	9578	9593	GAAC TTGGTTTCTGGC	53	2224
	1063948	N/A	N/A	9873	9888	ATGTGAGGTTAGGTTC	20	2225
	1063980	N/A	N/A	1041 6	10431	GTGGTCGCCATCTTGA	12	2226
	1064012	N/A	N/A	1068	10700	TATTAGAGCACAGGTG	31	2227

5

10

15

20

25

30

			5				
1064044	N/A	N/A	1131 6	11331	AGTGCAAGGACCATTC	79	2228
1064076	N/A	N/A	1150 6	11521	CACTCGAGACCATATG	104	2229
1064110	N/A	N/A	1161 2	11627	TTACTTAGCAGGGTCC	84	2230
1064142	N/A	N/A	1167 5	11690	TGAGCTCGGGCGAATC	107	2231
1064174	N/A	N/A	1179 5	11810	AGCGGAGTAACTTGCA	33	2232
1064206	N/A	N/A	1188 9	11904	GCACAGGTACTGTTTG	83	2233
1064238	N/A	N/A	1196 9	11984	CCTAGCTAGCTCCCTG	32	2234
1064270	N/A	N/A	1219 1	12206	GGAACCCACTCTGAGG	106	2235
1064302	N/A	N/A	1236 1	12376	GCTGAGGTGGACATCT	106	2236
1064334	N/A	N/A	1253 1	12546	GGTGTATTGACATACT	52	2237
1064366	N/A	N/A	1273 2	12747	TCAGGGTTTCAGTTCA	57	2238
1064398	N/A	N/A	1287 2	12887	GGCAAGGATGAGGTTA	120	2239
1064430	N/A	N/A	1315 8	13173	TGAAAGGTCTGGGATG	121	2240
1064462	N/A	N/A	1334 2	13357	AGGTAATCAGGGACAG	105	2241

TABLA 34

INHIBICIÓN DE ARNM DE FOXP3 POR PARTE DE GÁPMEROS 3-10-3 CET QUE TIENEN
COMO DIANA LAS SEQ ID NO: 1 Y 2

35

Número de compue- sto	SEQ ID NO:	SEQ ID NO: 1 Sitio de termi-nació	SEQ ID NO: 2	SEQ ID NO: 2 Sitio de termi-nació	Secuencia (5' a 3')	FOXP 3 (% de	SEQ ID NO
-----------------------------	------------------	---	--------------------	---	---------------------	--------------------	-----------------

5

10

15

20

25

30

35

	1 Sitio de inici o	n	Sitio de inicio	n		UTC)	
	910950	1434	1449	1384 4	13859	GCCTCTGGCTCCGTTT	15 94
	911144	N/A	N/A	7355	7370	TGCTATGATCATCCCC	23 65
	1062030	83	98	483	498	CTTTGCTTTTATACCG	3 2242
	1062062	251	266	6789	6804	CCAGCTGGGCGAGGCT	107 2243
	1062094	348	363	6886	6901	AAGAGGAGGCATGGGC	26 2244
	1062126	556	571	7719	7734	ATGGCTGGGCTCTCCA	36 2245
	1062158	728	743	8374	8389	AGCCGAAAGGGTGCTG	103 2246
	1062190	843	858	9433	9448	GAAGATGGTCCGCCTG	59 2247
	1062222	1015	1030	1117 1	11186	CAGCAGGAGCCCTTGT	104 2248
	1062254	1167	1182	1203 7	12052	TGAAGTAGTCCATGTT	57* 2249
	1062286	1397	1412	1380 7	13822	CACGGTCCACACAGCC	76 2250
	1062318	1554	1569	1396 4	13979	AGGGCCTATCATCCCT	74 2251
	1062350	1804	1819	1421 4	14229	CTGAAGTAATCTGTGC	33 2252
	1062382	1924	1939	1433 4	14349	GTGATGATGCAGCTTT	16 2253
	1062414	2169	2184	1457 9	14594	ACTCAAGAGACCCACT	39 2254
	1062446	2339	2354	N/A	N/A	GGACGGTACTGTGGGT	20 2255
	1062478	N/A	N/A	1357 3	13588	CACCGCCACCTCAGAG	67 2256
	1062510	N/A	N/A	1366 7	13682	AACAACCCACATCCCG	109 2257
	1062542	N/A	N/A	674	689	GAATCACGGTAGCTGG	14 2258
	1062574	N/A	N/A	828	843	AGACTGGCAGCTGACA	56 2259

5	1062606	N/A	N/A	1052	1067	CCAGGAGAGATGCGG G	85	2260
	1062638	N/A	N/A	1224	1239	TCGGCGACATTACTAT	29	2261
	1062670	N/A	N/A	1324	1339	CAAAGTTCAGTTAAGT	24	2262
	1062703	N/A	N/A	1448	1463	AATATGGACTCTGGTC	50	2263
	1062735	N/A	N/A	1703	1718	ATCAAAGTTCATGCTG	53	2264
10	1062767	N/A	N/A	1847	1862	AGAGAGGGTCATAAAC	45	2265
	1062799	N/A	N/A	2065	2080	GTAAGGACATGACCAG	27	2266
	1062831	N/A	N/A	2148	2163	GCTGATGAAAGGTTAA	31	2267
	1062863	N/A	N/A	2352	2367	CTAGAAGCCAACATAG	75	2268
	1062895	N/A	N/A	2526	2541	TATTATAACCATTGCA	32	2269
15	1062927	N/A	N/A	2716	2731	ATCCCAACAACCCCTC	50	2270
	1062959	N/A	N/A	2846	2861	ACATATGGAGAGAACT	56	2271
	1062991	N/A	N/A	3043	3058	AGAACATTTGCTGGTC	9	2272
	1063023	N/A	N/A	3211	3226	GCCCCCTCTATCCAGGG	76	2273
	1063055	N/A	N/A	3359	3374	CTGCATTTCCGGTGAGG	22	2274
20	1063087	N/A	N/A	3626	3641	CCAAGTAGGCCTCCTG	81	2275
	1063119	N/A	N/A	3850	3865	CACTCCGCCAGAGATG	31	2276
	1063151	N/A	N/A	4073	4088	GGATCCTAGAATCTCA	60	2277
	1063183	N/A	N/A	4198	4213	AGAGGACCCAGGTTTG	55	2278
	1063215	N/A	N/A	4391	4406	CGACACCACGGAGGAA	68	2279
25	1063246	N/A	N/A	4477	4492	GCATCTGGGCCCTGTT	57	2280
	1063278	N/A	N/A	4692	4707	CAAACACATGTGGGAT	87	2281
	1063310	N/A	N/A	4870	4885	GATCAATTTCTGTTGC	11	2282
	1063342	N/A	N/A	5177	5192	TGAGAATCCAGGTATT	38	2283
	1063374	N/A	N/A	5435	5450	TAGTCCCATAGTGACT	104	2284
30	1063406	N/A	N/A	5630	5645	CTTCTATTGTCTCAC	31	2285
	1063438	N/A	N/A	5839	5854	AGTGTGATCATGCACG	96	2286
	1063470	N/A	N/A	6001	6016	TGACATTACCTGAGAT	30	2287
	1063502	N/A	N/A	6112	6127	AGACTTAATCTGAAGC	29	2288
	1063534	N/A	N/A	6267	6282	ATTTTGCCCCAGTGAC	66	2289
35	1063566	N/A	N/A	6425	6440	GCCCTGGTGTGGATGT	79	2290
	1063598	N/A	N/A	6651	6666	AGGGCGGTATGAGATA	30	2291
	1063630	N/A	N/A	7118	7133	TCCAATCTCTGAGGCC	45	2292
	1063662	N/A	N/A	7363	7378	ATGGTAGATGCTATGA	57	2293

5	1063694	N/A	N/A	7662	7677	ACCGTTGAGAGCTGGG	35	2294
	1063726	N/A	N/A	7928	7943	TGGAGTTTCCAAGCCT	67	2295
	1063758	N/A	N/A	8038	8053	GACGGCCATTGCGCAGG	54	2296
	1063789	N/A	N/A	8497	8512	CGGTAGACTGGCACAG	58	2297
	1063821	N/A	N/A	8773	8788	ACTGGGAGATTTTGAT	104	2298
10	1063853	N/A	N/A	8906	8921	TCTAGAGGAGCTAGAA	38	2299
	1063885	N/A	N/A	9405	9420	TAGGGAGAAGATTCCA	83	2300
	1063917	N/A	N/A	9582	9597	AGGTGAACTTGGTTTC	20	2301
	1063949	N/A	N/A	9879	9894	ACCTGAATGTGAGGTT	42	2302
	1063981	N/A	N/A	1041 8	10433	CTGTGGTCGCCATCTT	4	2303
15	1064013	N/A	N/A	1069 4	10709	AGCCGTATTTATTAGA	29	2304
	1064045	N/A	N/A	1131 7	11332	TAGTGCAAGGACCATT	33	2305
	1064077	N/A	N/A	1150 7	11522	ACACTCGAGACCATAT	93	2306
	1064111	N/A	N/A	1161 3	11628	ATTACTTAGCAGGGTC	22	2307
	1064143	N/A	N/A	1167 7	11692	GGTGAGCTCGGGCGAA	36	2308
20	1064175	N/A	N/A	1179 6	11811	AAGCGGAGTAACTTGC	50	2309
	1064207	N/A	N/A	1189 1	11906	GGGCACAGGTACTGTT	60	2310
	1064239	N/A	N/A	1197 0	11985	TCCTAGCTAGCTCCCT	35	2311
	1064271	N/A	N/A	1219 2	12207	AGGAACCCACTCTGAG	49	2312
	1064303	N/A	N/A	1236 2	12377	GGCTGAGGTGGACATC	23	2313
30	1064335	N/A	N/A	1255 3	12568	TTGGGAATGGTGCCCA	35	2314
	1064367	N/A	N/A	1273 8	12753	GCTAGGTCAGGGTTTC	68	2315

1064399	N/A	N/A	1288 4	12899	GGTTAGGCTCAGGGCA	71	2316
1064431	N/A	N/A	1315 9	13174	GTGAAAGGTCTGGGAT	89	2317
1064463	N/A	N/A	1334 4	13359	GCAGGTAATCAGGGAC	86	2318

TABLA 35

INHIBICIÓN DE ARNM DE FOXP3 POR PARTE DE GÁPMEROS 3-10-3 CET QUE TIENEN
COMO DIANA LAS SEQ ID NO: 1 Y 2

Número de compuest o	SEQ ID NO: 1 Sitio de inici o	SEQ ID NO: 1 Sitio de termi-nació n	SEQ ID NO: 2 Sitio de inici o	SEQ ID NO: 2 Sitio de termi-nació n	Secuencia (5' a 3')	FOXP 3 (% de UTC)	SEQ ID NO
911144	N/A	N/A	7355	7370	TGCTATGATCATCCCC	42	65
911179	N/A	N/A	1031 6	10331	GCTTTAACAACCTCAGG	19	306
1062031	97	112	497	512	CGTATCAAAAACAACCT	98	2319
1062063	268	283	6806	6821	GCTTTGGGTGCAGCCC	104	2320
1062095	375	390	6913	6928	GCGATGGTGGCATGGG	67	2321
1062127	559	574	7722	7737	ATCATGGCTGGGCTCT	57	2322
1062159	729	744	8375	8390	CAGCCGAAAGGGTGCT	136	2323
1062191	844	859	9434	9449	AGAAGATGGTCCGCCT	48	2324
1062223	1023	1038	1117 9	11194	CTACGATGCAGCAGGA	65	2325
1062255	1170	1185	1204 0	12055	ACTTGAAGTAGTCCAT	56*	2326
1062287	1413	1428	1382 3	13838	GGAACCTCCAGCTCATC	85	2327
1062319	1555	1570	1396 5	13980	CAGGGCCTATCATCCC	103	2328
1062351	1805	1820	1421	14230	CCTGAAGTAATCTGTG	102	2329

			5				
	1062383	1925	1940	1433 5	14350	TGTGATGATGCAGCTT	14 2330
5	1062415	2173	2188	1458 3	14598	CGGGACTCAAGAGACC	93 2331
	1062447	2357	2372	N/A	N/A	TCGGCTGCAGTTTATT	36 2332
	1062479	N/A	N/A	1357 6	13591	AGTCACCGCCACCTCA	53 2333
10	1062511	N/A	N/A	1366 8	13683	CAACAACCCACATCCC	97 2334
	1062543	N/A	N/A	675	690	GGAATCACGGTAGCTG	31 2335
	1062575	N/A	N/A	829	844	AAGACTGGCAGCTGAC	56 2336
	1062607	N/A	N/A	1053	1068	GCCAGGAGAGATGCG G	124 2337
15	1062639	N/A	N/A	1225	1240	CTCGGCGACATTACTA	41 2338
	1062671	N/A	N/A	1325	1340	GCAAAGTTCAGTTAAG	53 2339
	1062704	N/A	N/A	1449	1464	GAATATGGACTCTGGT	74 2340
	1062736	N/A	N/A	1705	1720	CAATCAAAGTTCATGC	63 2341
20	1062768	N/A	N/A	1848	1863	CAGAGAGGGTCATAAA	72 2342
	1062800	N/A	N/A	2066	2081	AGTAAGGACATGACCA	66 2343
	1062832	N/A	N/A	2149	2164	GGCTGATGAAAGGTTA	11 2344
	1062864	N/A	N/A	2353	2368	ACTAGAAGCCAACATA	110 2345
	1062896	N/A	N/A	2527	2542	CTATTATAACCATTCG	44 2346
25	1062928	N/A	N/A	2718	2733	TTATCCCAACAACCCC	58 2347
	1062960	N/A	N/A	2847	2862	CACATATGGAGAGAAC	84 2348
	1062992	N/A	N/A	3058	3073	GGATTGCCTCAAATAA	69 2349
	1063024	N/A	N/A	3216	3231	CAATTGCCCTCTATC	85 2350
	1063056	N/A	N/A	3368	3383	ACTCTGCCGCTGCATT	69 2351
30	1063088	N/A	N/A	3627	3642	GCCAACTAGGCCTCCT	112 2352
	1063120	N/A	N/A	3853	3868	GGCCACTCCGCCAGAG	127 2353
	1063152	N/A	N/A	4075	4090	AAGGATCCTAGAATCT	70 2354
	1063184	N/A	N/A	4199	4214	GAGAGGACCCAGGTTT	83 2355
	1063216	N/A	N/A	4393	4408	ATCGACACCACGGAGG	74 2356
35	1063247	N/A	N/A	4497	4512	ATGTTTTTCATATCGGG	39 2357
	1063279	N/A	N/A	4693	4708	CCAAACACATGTGGGA	113 2358

5	1063311	N/A	N/A	4943	4958	CCTTATGGCCCCCAGA	99	2359
	1063343	N/A	N/A	5178	5193	GTGAGAATCCAGGTAT	55	2360
	1063375	N/A	N/A	5440	5455	TTCCGTAGTCCCATAG	103	2361
	1063407	N/A	N/A	5633	5648	GCTCTTCTATTGTCCT	64	2362
	1063439	N/A	N/A	5845	5860	TCCAGGAGTGTGATCA	106	2363
10	1063471	N/A	N/A	6003	6018	GCTGACATTACCTGAG	83	2364
	1063503	N/A	N/A	6116	6131	TCTGAGACTTAATCTG	95	2365
	1063535	N/A	N/A	6269	6284	CTATTTTGCCCCAGTG	92	2366
	1063567	N/A	N/A	6426	6441	AGCCCTGGTGTGGATG	125	2367
	1063599	N/A	N/A	6654	6669	GCTAGGGCGGTATGAG	127	2368
15	1063631	N/A	N/A	7119	7134	CTCCAATCTCTGAGGC	99	2369
	1063663	N/A	N/A	7364	7379	CATGGTAGATGCTATG	110	2370
	1063695	N/A	N/A	7793	7808	TACCAGGTGGGAGGCC	106	2371
	1063727	N/A	N/A	7959	7974	TAAGGTTCTGCACCTG	123	2372
	1063759	N/A	N/A	8039	8054	AGACGGCCATTCGCAG	70	2373
20	1063790	N/A	N/A	8499	8514	GCCGGTAGACTGGCAC	88	2374
	1063822	N/A	N/A	8776	8791	GGAAGTGGGAGATTTT	39	2375
	1063854	N/A	N/A	8907	8922	ATCTAGAGGAGCTAGA	117	2376
	1063886	N/A	N/A	9406	9421	GTAGGGAGAAGATTCC	120	2377
	1063918	N/A	N/A	9584	9599	CCAGGTGAACTTGGTT	99	2378
25	1063950	N/A	N/A	9893	9908	CCCTAGCTCTCAGGAC	152	2379
	1063982	N/A	N/A	1041 9	10434	TCTGTGGTCGCCATCT	31	2380
	1064014	N/A	N/A	1069 8	10713	CATGAGCCGTATTTAT	56	2381
	1064046	N/A	N/A	1131 8	11333	GTAGTGCAAGGACCAT	73	2382
	1064078	N/A	N/A	1150 9	11524	CGACACTCGAGACCAT	128	2383
30	1064112	N/A	N/A	1161 4	11629	AATTACTTAGCAGGGT	90	2384
	1064144	N/A	N/A	1168 1	11696	GATAGGTGAGCTCGGG	52	2385
	1064176	N/A	N/A	1179 7	11812	GAAGCGGAGTAACTTG	102	2386

5

10

15

1064208	N/A	N/A	1189 3	11908	ACGGGCACAGGTACTG	89	2387
1064240	N/A	N/A	1197 1	11986	CTCCTAGCTAGCTCCC	75	2388
1064272	N/A	N/A	1219 3	12208	GAGGAACCCACTCTGA	91	2389
1064304	N/A	N/A	1237 8	12393	AGAGGGTTAGGTATGG	97	2390
1064336	N/A	N/A	1255 9	12574	GAAAGGTTGGGAATGG	88	2391
1064368	N/A	N/A	1276 2	12777	AGTGAGGCTATCAGTC	84	2392
1064400	N/A	N/A	1289 1	12906	GTTAGGTGGTTAGGCT	64	2393
1064432	N/A	N/A	1316 0	13175	GGTGAAAGGTCTGGGA	79	2394
1064464	N/A	N/A	1337 5	13390	AGCCATCTGACATGGG	144	2395

TABLA 36

20

INHIBICIÓN DE ARNM DE FOXP3 POR PARTE DE GÁPMEROS 3-10-3 CET QUE TIENEN
COMO DIANA LAS SEQ ID NO: 1 Y 2

25

30

35

Número de compuest o	SEQ ID NO: 1 Sitio de inici o	SEQ ID NO: 1 Sitio de termi-nació n	SEQ ID NO: 2 Sitio de inicio	SEQ ID NO: 2 Sitio de termi-nació n	Secuencia (5' a 3')	FOXP 3 (% de UTC)	SEQ ID NO
911144	N/A	N/A	7355	7370	TGCTATGATCATCCCC	23	65
911179	N/A	N/A	1031 6	10331	GCTTTAACAACCTCAGG	20	306
1062032	111	126	511	526	GTGGGAAACTGTCACG	51	2396
1062064	270	285	6808	6823	AGGCTTTGGGTGCAGC	247	2397
1062096	377	392	6915	6930	CTGCGATGGTGGCATG	236	2398

5	1062128	563	578	7726	7741	GCTGATCATGGCTGGG	94	2399
	1062160	730	745	8376	8391	ACAGCCGAAAGGGTGC	306	2400
	1062192	845	860	9435	9450	CAGAAGATGGTCCGCC	245	2401
	1062224	1025	1040	1118 1	11196	AGCTACGATGCAGCAG	124	2402
	1062256	1171	1186	1204 1	12056	AACTTGAAGTAGTCCA	44*	2403
10	1062288	1414	1429	1382 4	13839	CGGAACTCCAGCTCAT	224	2404
	1062320	1556	1571	1396 6	13981	CCAGGGCCTATCATCC	62	2405
	1062352	1806	1821	1421 6	14231	CCCTGAAGTAATCTGT	75	2406
	1062384	1926	1941	1433 6	14351	GTGTGATGATGCAGCT	38	2407
	1062416	2174	2189	1458 4	14599	ACGGGACTCAAGAGAC	118	2408
20	1062448	2358	2373	N/A	N/A	CTCGGCTGCAGTTTAT	24	2409
	1062480	N/A	N/A	1357 9	13594	CCCAGTCACCGCCACC	51	2410
	1062512	N/A	N/A	1366 9	13684	CCAACAACCCACATCC	249	2411
	1062544	N/A	N/A	676	691	TGGAATCACGGTAGCT	72	2412
	1062576	N/A	N/A	833	848	CATAAAGACTGGCAGC	77	2413
25	1062608	N/A	N/A	1054	1069	GGCCAGGAGAGATGC G	121	2414
	1062640	N/A	N/A	1227	1242	TCCTCGGCGACATTAC	163	2415
	1062672	N/A	N/A	1332	1347	GATACAAGCAAAGTTC	177	2416
	1062705	N/A	N/A	1451	1466	CTGAATATGGACTCTG	88	2417
	1062737	N/A	N/A	1706	1721	TCAATCAAAGTTCATG	24	2418
30	1062769	N/A	N/A	1849	1864	GCAGAGAGGGTCATAA	76	2419
	1062801	N/A	N/A	2067	2082	GAGTAAGGACATGACC	110	2420
	1062833	N/A	N/A	2151	2166	ATGGCTGATGAAAGGT	24	2421
	1062865	N/A	N/A	2354	2369	GACTAGAAGCCAACAT	163	2422
	1062897	N/A	N/A	2542	2557	CTCCTGAGGAAGGTAC	61	2423

5	1062929	N/A	N/A	2720	2735	CATTATCCCAACAACC	80	2424
	1062961	N/A	N/A	2850	2865	ACCCACATATGGAGAG	218	2425
	1062993	N/A	N/A	3060	3075	GAGGATTGCCTCAAAT	130	2426
	1063025	N/A	N/A	3227	3242	CTTCAAGTTGACAATT	61	2427
	1063057	N/A	N/A	3375	3390	GATTTCAACTCTGCCG	38	2428
10	1063089	N/A	N/A	3628	3643	GGCCAACTAGGCCTCC	202	2429
	1063121	N/A	N/A	3855	3870	ATGGCCACTCCGCCAG	254	2430
	1063153	N/A	N/A	4076	4091	AAAGGATCCTAGAATC	277	2431
	1063185	N/A	N/A	4200	4215	GGAGAGGACCCAGGTT	53	2432
	1063217	N/A	N/A	4394	4409	CATCGACACCACGGAG	73	2433
15	1063248	N/A	N/A	4498	4513	TATGTTTTTCATATCGG	20	2434
	1063280	N/A	N/A	4694	4709	CCCAAACACATGTGGG	206	2435
	1063312	N/A	N/A	4944	4959	CCCTTATGGCCCCCAG	57	2436
	1063344	N/A	N/A	5180	5195	GTGTGAGAATCCAGGT	86	2437
	1063376	N/A	N/A	5446	5461	GCCGAGTTCCGTAGTC	70	2438
20	1063408	N/A	N/A	5644	5659	ACGCAAGACCTGCTCT	198	2439
	1063440	N/A	N/A	5846	5861	GTCCAGGAGTGTGATC	71	2440
	1063472	N/A	N/A	6004	6019	AGCTGACATTACCTGA	63	2441
	1063504	N/A	N/A	6119	6134	GATTCTGAGACTTAAT	62	2442
	1063536	N/A	N/A	6270	6285	CCTATTTTGCCCCAGT	89	2443
25	1063568	N/A	N/A	6427	6442	CAGCCCTGGTGTGGAT	59	2444
	1063600	N/A	N/A	6656	6671	GTGCTAGGGCGGTATG	76	2445
	1063632	N/A	N/A	7121	7136	GCCTCCAATCTCTGAG	228	2446
	1063664	N/A	N/A	7368	7383	CCCACATGGTAGATGC	222	2447
	1063696	N/A	N/A	7795	7810	GTTACCAGGTGGGAGG	51	2448
30	1063728	N/A	N/A	7960	7975	TTAAGGTTCTGCACCT	92	2449
	1063760	N/A	N/A	8040	8055	AAGACGGCCATTTCGCA	61	2450
	1063791	N/A	N/A	8501	8516	GGGCCGGTAGACTGG C	102	2451
	1063823	N/A	N/A	8787	8802	TCTGTCACTCAGGAAC	104	2452
	1063855	N/A	N/A	8908	8923	CATCTAGAGGAGCTAG	88	2453
35	1063887	N/A	N/A	9407	9422	AGTAGGGAGAAGATTC	82	2454
	1063919	N/A	N/A	9585	9600	CCCAGGTGAACTTGGT	71	2455
	1063951	N/A	N/A	9918	9933	CATGTTTGGAGCTGGG	76	2456
	1063983	N/A	N/A	1044	10463	TATGTGGCACCCTGTG	100	2457

5

10

15

20

25

30

			8				
1064015	N/A	N/A	1070 6	10721	CAAAACAGCATGAGCC	93	2458
1064047	N/A	N/A	1134 2	11357	GGATTAGGAGCTTGGG	26	2459
1064079	N/A	N/A	1151 1	11526	CCCGACACTCGAGACC	50	2460
1064113	N/A	N/A	1161 6	11631	GGAATTACTTAGCAGG	30	2461
1064145	N/A	N/A	1168 2	11697	GGATAGGTGAGCTCGG	27	2462
1064177	N/A	N/A	1179 8	11813	AGAAGCGGAGTAACTT	94	2463
1064209	N/A	N/A	1189 4	11909	CACGGGCACAGGTACT	69	2464
1064241	N/A	N/A	1197 2	11987	CCTCCTAGCTAGCTCC	123	2465
1064273	N/A	N/A	1219 4	12209	GGAGGAACCCACTCTG	97	2466
1064305	N/A	N/A	1237 9	12394	GAGAGGGTTAGGTATG	162	2467
1064337	N/A	N/A	1256 5	12580	TACAAGGAAAGGTTGG	87	2468
1064369	N/A	N/A	1277 5	12790	CGATGATGATTGCAGT	70	2469
1064401	N/A	N/A	1289 2	12907	GGTTAGGTGGTTAGGC	75	2470
1064433	N/A	N/A	1316 2	13177	GAGGTGAAAGGTCTGG	36	2471
1064465	N/A	N/A	1337 9	13394	CCCGAGCCATCTGACA	88	2472

TABLA 37

INHIBICIÓN DE ARNM DE FOXP3 POR PARTE DE GÁPMEROS 3-10-3 CET QUE TIENEN
COMO DIANA LAS SEQ ID NO: 1 Y 2

35

5

10

15

20

25

30

35

Número de compuestos	SEQ ID NO: 1 Sitio de inicio	SEQ ID NO: 1 Sitio de terminación	SEQ ID NO: 2 Sitio de inicio	SEQ ID NO: 2 Sitio de terminación	Secuencia (5' a 3')	FOXP3 (% de UTC)	SEQ ID NO
911144	N/A	N/A	7355	7370	TGCTATGATCATCCCC	35	65
911179	N/A	N/A	10316	10331	GCTTTAACAACCTCAGG	15	306
1062033	113	128	513	528	TTGTGGGAAACTGTCA	51	2473
1062065	280	295	6818	6833	AGCAGGTCTGAGGCTT	101	2474
1062097	378	393	6916	6931	GCTGCGATGGTGGCAT	81	2475
1062129	566	581	7729	7744	GAGGCTGATCATGGCT	47	2476
1062161	732	747	8378	8393	GCACAGCCGAAAGGGT	72	2477
1062193	846	861	9436	9451	CCAGAAGATGGTCCGC	71	2478
1062225	1026	1041	11182	11197	CAGCTACGATGCAGCA	108	2479
1062257	1172	1187	12042	12057	GAAGTTGAAGTAGTCC	80*	2480
1062289	1415	1430	13825	13840	GCGGAACTCCAGCTCA	95	2481
1062321	1558	1573	13968	13983	ATCCAGGGCCTATCAT	74	2482
1062353	1807	1822	14217	14232	GCCCTGAAGTAATCTG	65	2483
1062385	1927	1942	14337	14352	TGTGTGATGATGCAGC	32	2484
1062417	2175	2190	14585	14600	CACGGGACTCAAGAGA	54	2485
1062449	2361	2376	N/A	N/A	GAGCTCGGCTGCAGTT	88	2486
1062481	N/A	N/A	13580	13595	TCCCAGTCACCGCCAC	40	2487
1062513	N/A	N/A	13671	13686	CACCAACAACCCACAT	68	2488
1062545	N/A	N/A	677	692	CTGGAATCACGGTAGC	36	2489
1062577	N/A	N/A	836	851	ATCCATAAAGACTGGC	53	2490
1062609	N/A	N/A	1092	1107	TCAAGATGGAGGAGAC	109	2491
1062641	N/A	N/A	1233	1248	TAAAGGTCCTCGGCGA	30	2492
1062673	N/A	N/A	1333	1348	CGATACAAGCAAAGTT	79	2493
1062706	N/A	N/A	1452	1467	CCTGAATATGGACTCT	61	2494
1062738	N/A	N/A	1712	1727	GTCAAATCAATCAAAG	65	2495
1062770	N/A	N/A	1854	1869	AATTAGCAGAGAGGGT	75	2496
1062802	N/A	N/A	2069	2084	AGGAGTAAGGACATGA	18	2497
1062834	N/A	N/A	2154	2169	GTAATGGCTGATGAAA	39	2498
1062866	N/A	N/A	2355	2370	AGACTAGAAGCCAACA	83	2499

5

10

15

20

25

30

35

1062898	N/A	N/A	2543	2558	ACTCCTGAGGAAGGTA	76	2500
1062930	N/A	N/A	2721	2736	CCATTATCCCAACAAC	79	2501
1062962	N/A	N/A	2860	2875	TTGGACATGGACCCAC	89	2502
1062994	N/A	N/A	3061	3076	GGAGGATTGCCTCAAA	115	2503
1063026	N/A	N/A	3231	3246	AGGGCTTCAAGTTGAC	71	2504
1063058	N/A	N/A	3376	3391	GGATTTCAACTCTGCC	24	2505
1063090	N/A	N/A	3634	3649	CGCTCTGGCCAACTAG	59	2506
1063122	N/A	N/A	3859	3874	ATACATGGCCACTCCG	93	2507
1063154	N/A	N/A	4077	4092	TAAAGGATCCTAGAAT	83	2508
1063186	N/A	N/A	4210	4225	CTTGGGTTGTGGAGAG	58	2509
1063218	N/A	N/A	4395	4410	TCATCGACACCACGGA	77	2510
1063249	N/A	N/A	4499	4514	TTATGTTTTCATATCG	50	2511
1063281	N/A	N/A	4695	4710	CCCCAAACACATGTGG	135	2512
1063313	N/A	N/A	5000	5015	TAACAAAGATTGCCAG	75	2513
1063345	N/A	N/A	5185	5200	GATGAGTGTGAGAATC	81	2514
1063377	N/A	N/A	5448	5463	ATGCCGAGTTCCGTAG	46	2515
1063409	N/A	N/A	5645	5660	CACGCAAGACCTGCTC	81	2516
1063441	N/A	N/A	5850	5865	GCGAGTCCAGGAGTGT	46	2517
1063473	N/A	N/A	6008	6023	ACCGAGCTGACATTAC	79	2518
1063505	N/A	N/A	6122	6137	GTAGATTCTGAGACTT	74	2519
1063537	N/A	N/A	6272	6287	GTCCTATTTTGCCCCA	40	2520
1063569	N/A	N/A	6435	6450	CGCTAGCACAGCCCTG	102	2521
1063601	N/A	N/A	6673	6688	GGAAAGGAGTCACACG	117	2522
1063633	N/A	N/A	7126	7141	GGAGAGCCTCCAATCT	95	2523
1063665	N/A	N/A	7369	7384	GCCCACATGGTAGATG	76	2524
1063697	N/A	N/A	7796	7811	TGTTACCAGGTGGGAG	107	2525
1063729	N/A	N/A	7961	7976	TTTAAGGTTCTGCACC	106	2526
1063761	N/A	N/A	8041	8056	AAAGACGGCCATTCGC	51	2527
1063792	N/A	N/A	8511	8526	CCACAAGCCAGGGCCG	88	2528
1063824	N/A	N/A	8820	8835	CTAGAGCCTGGCTACA	70	2529
1063856	N/A	N/A	8909	8924	CCATCTAGAGGAGCTA	79	2530
1063888	N/A	N/A	9409	9424	TAAGTAGGGAGAAGAT	94	2531
1063920	N/A	N/A	9586	9601	TCCCAGGTGAACTTGG	88	2532
1063952	N/A	N/A	9922	9937	TGGGCATGTTTGGAGC	59	2533
1063984	N/A	N/A	10450	10465	GTTATGTGGCACCCCTG	36	2534

5

10

15

1064016	N/A	N/A	10717	10732	GTGGAATCCCACAAAA	103	2535
1064048	N/A	N/A	11344	11359	CAGGATTAGGAGCTTG	80	2536
1064080	N/A	N/A	11512	11527	GCCCGACACTCGAGAC	64	2537
1064114	N/A	N/A	11618	11633	CTGGAATTACTTAGCA	57	2538
1064146	N/A	N/A	11685	11700	AGTGGATAGGTGAGCT	63	2539
1064178	N/A	N/A	11799	11814	AAGAAGCGGAGTAACT	99	2540
1064210	N/A	N/A	11895	11910	CCACGGGCACAGGTAC	96	2541
1064242	N/A	N/A	11973	11988	ACCTCCTAGCTAGCTC	93	2542
1064274	N/A	N/A	12195	12210	TGGAGGAACCCACTCT	87	2543
1064306	N/A	N/A	12380	12395	GGAGAGGGTTAGGTAT	N.D.	2544
1064338	N/A	N/A	12566	12581	TTACAAGGAAAGGTTG	112	2545
1064370	N/A	N/A	12776	12791	GCGATGATGATTGCAG	109	2546
1064402	N/A	N/A	12920	12935	TATCGAGTATCTTACG	68	2547
1064434	N/A	N/A	13164	13179	GTGAGGTGAAAGGTCT	91	2548
1064466	N/A	N/A	13381	13396	ACCCCGAGCCATCTGA	N.D.	2549

TABLA 38

INHIBICIÓN DE ARNM DE FOXP3 POR PARTE DE GÁPMEROS 3-10-3 CET QUE TIENEN
COMO DIANA LAS SEQ ID NO: 1 Y 2

20

25

30

35

Número de compuest o	SEQ ID NO: 1 Sitio de inicio	SEQ ID NO: 1 Sitio de terminación	SEQ ID NO: 2 Sitio de inicio	SEQ ID NO: 2 Sitio de terminación	Secuencia (5' a 3')	FOXP 3 (% de UTC)	SEQ ID NO
911144	N/A	N/A	7355	7370	TGCTATGATCATCCCC	38	65
911179	N/A	N/A	10316	10331	GCTTTAACAACCTCAGG	24	306
1062034	114	129	514	529	CTTGTGGGAACTGTC	23	2550
1062066	289	304	6827	6842	CGGGCCCCCAGCAGG T	87	2551
1062098	379	394	6917	6932	AGCTGCGATGGTGGCA	89	2552
1062130	569	584	7732	7747	TGTGAGGCTGATCATG	65	2553
1062162	734	749	8380	8395	GGGCACAGCCGAAAG	83	2554

					G		
	1062194	847	862	9437	9452	TCCAGAAGATGGTCCG	73 2555
	1062226	1027	1042	1118 3	11198	GCAGCTACGATGCAGC	116 2556
5	1062258	1173	1188	1204 3	12058	GGAACCTGAAGTAGTC	40* 2557
	1062290	1417	1432	1382 7	13842	TTGCGGAACTCCAGCT	112 2558
10	1062322	1569	1584	1397 9	13994	CCTGTGGGCACATCCA	33 2559
	1062354	1808	1823	1421 8	14233	AGCCCTGAAGTAATCT	62 2560
	1062386	1934	1949	1434 4	14359	GTGTGATTGTGTGATG	32 2561
15	1062418	2176	2191	1458 6	14601	GCACGGGACTCAAGAG	50 2562
	1062450	2362	2377	N/A	N/A	GGAGCTCGGCTGCAGT	86 2563
	1062482	N/A	N/A	1358 3	13598	CCATCCCAGTCACCGC	62 2564
20	1062514	N/A	N/A	1369 5	13710	TCAACCTCTGAGGCCA	78 2565
	1062546	N/A	N/A	678	693	GCTGGAATCACGGTAG	41 2566
	1062578	N/A	N/A	856	871	AAGTTGTTCAAAGCTC	40 2567
25	1062610	N/A	N/A	1093	1108	GTCAAGATGGAGGAGA	78 2568
	1062642	N/A	N/A	1234	1249	GTAAAGGTCCTCGGCG	37 2569
	1062674	N/A	N/A	1334	1349	GCGATACAAGCAAAGT	56 2570
	1062707	N/A	N/A	1453	1468	TCCTGAATATGGACTC	55 2571
	1062739	N/A	N/A	1713	1728	GGTCAAATCAATCAAA	31 2572
30	1062771	N/A	N/A	1855	1870	GAATTAGCAGAGAGGG	30 2573
	1062803	N/A	N/A	2070	2085	TAGGAGTAAGGACATG	N.D. 2574
	1062835	N/A	N/A	2156	2171	ATGTAATGGCTGATGA	17 2575
	1062867	N/A	N/A	2356	2371	GAGACTAGAAGCCAAC	80 2576
	1062899	N/A	N/A	2544	2559	GACTCCTGAGGAAGGT	63 2577
35	1062931	N/A	N/A	2723	2738	GTCCATTATCCCAACA	45 2578
	1062963	N/A	N/A	2861	2876	CTTGGACATGGACCCA	87 2579

5	1062995	N/A	N/A	3063	3078	GAGGAGGATTGCCTCA	99	2580
	1063027	N/A	N/A	3232	3247	CAGGGCTTCAAGTTGA	67	2581
	1063059	N/A	N/A	3386	3401	ATCTAGGCTTGGATTT	97	2582
	1063091	N/A	N/A	3636	3651	CACGCTCTGGCCAACT	67	2583
	1063123	N/A	N/A	3860	3875	AATACATGGCCACTCC	86	2584
10	1063155	N/A	N/A	4080	4095	ATTTAAAGGATCCTAG	118	2585
	1063187	N/A	N/A	4213	4228	CTTCTTGGGTTGTGGA	37	2586
	1063219	N/A	N/A	4396	4411	TTCATCGACACCACGG	34	2587
	1063250	N/A	N/A	4535	4550	TCAGAAGCTGAATGGG	36	2588
	1063282	N/A	N/A	4707	4722	GCTAAGAATTCTCCCC	57	2589
15	1063314	N/A	N/A	5072	5087	GCACTGGTGAGATGAG	N.D.	2590
	1063346	N/A	N/A	5192	5207	TGAGGGAGATGAGTGT	73	2591
	1063378	N/A	N/A	5453	5468	CTCAGATGCCGAGTTC	51	2592
	1063410	N/A	N/A	5646	5661	CCACGCAAGACCTGCT	N.D.	2593
	1063442	N/A	N/A	5852	5867	AGGCGAGTCCAGGAGT	80	2594
20	1063474	N/A	N/A	6009	6024	GACCGAGCTGACATTA	76	2595
	1063506	N/A	N/A	6123	6138	GGTAGATTCTGAGACT	54	2596
	1063538	N/A	N/A	6273	6288	AGTCCTATTTTGCCCC	29	2597
	1063570	N/A	N/A	6437	6452	CACGCTAGCACAGCCC	97	2598
	1063602	N/A	N/A	6674	6689	GGGAAAGGAGTCACAC	84	2599
25	1063634	N/A	N/A	7151	7166	CCTGAGACAGGGATTG	55	2600
	1063666	N/A	N/A	7371	7386	AAGCCCACATGGTAGA	65	2601
	1063698	N/A	N/A	7798	7813	GGTGTTACCAGGTGGG	35	2602
	1063730	N/A	N/A	7962	7977	CTTTAAGGTTCTGCAC	110	2603
	1063762	N/A	N/A	8042	8057	TAAAGACGGCCATTCTG	53	2604
30	1063793	N/A	N/A	8526	8541	ACCCTAGACCTCTCCC	44	2605
	1063825	N/A	N/A	8823	8838	ATTCTAGAGCCTGGCT	92	2606
	1063857	N/A	N/A	8910	8925	GCCATCTAGAGGAGCT	109	2607
	1063889	N/A	N/A	9410	9425	CTAAGTAGGGAGAAGA	117	2608
	1063921	N/A	N/A	9605	9620	TCCTTTATACCAGCCC	25	2609
35	1063953	N/A	N/A	9923	9938	CTGGGCATGTTTGGAG	60	2610
	1063985	N/A	N/A	1045 2	10467	TGGTTATGTGGCACCC	39	2611
	1064017	N/A	N/A	1072 3	10738	TCTGAGGTGGAATCCC	21	2612

5

10

15

20

25

30

1064049	N/A	N/A	1134 5	11360	TCAGGATTAGGAGCTT	47	2613
1064081	N/A	N/A	1153 5	11550	CCCCAAGGGAGTCAGG	73	2614
1064115	N/A	N/A	1161 9	11634	CCTGGAATTACTTAGC	57	2615
1064147	N/A	N/A	1168 6	11701	CAGTGGATAGGTGAGC	25	2616
1064179	N/A	N/A	1180 0	11815	AAAGAAGCGGAGTAAC	88	2617
1064211	N/A	N/A	1189 6	11911	TCCACGGGCACAGGTA	86	2618
1064243	N/A	N/A	1197 5	11990	GGACCTCCTAGCTAGC	54	2619
1064275	N/A	N/A	1219 6	12211	ATGGAGGAACCCACTC	87	2620
1064307	N/A	N/A	1238 1	12396	AGGAGAGGGTTAGGTA	68	2621
1064339	N/A	N/A	1256 9	12584	GTGTTACAAGGAAAGG	68	2622
1064371	N/A	N/A	1277 8	12793	CAGCGATGATGATTGC	60	2623
1064403	N/A	N/A	1292 1	12936	TTATCGAGTATCTTAC	101	2624
1064435	N/A	N/A	1316 5	13180	AGTGAGGTGAAAGGTC	72	2625
1064467	N/A	N/A	1338 4	13399	CCTACCCCGAGCCATC	69	2626

TABLA 39

INHIBICIÓN DE ARNM DE FOXP3 POR PARTE DE GÁPMEROS 3-10-3 CET QUE TIENEN
COMO DIANA LAS SEQ ID NO: 1 Y 2

35

Número de compuest o	SEQ ID NO: 1	SEQ ID NO: 1 Sitio de terminación	SEQ ID NO: 2 Sitio	SEQ ID NO: 2 Sitio de terminación	Secuencia (5' a 3')	FOXP 3 (% de UTC)	SEQ ID NO
-------------------------	--------------	-----------------------------------	--------------------	-----------------------------------	---------------------	-------------------	-----------

		Sitio de inici o		de inicio				
5	911144	N/A	N/A	7355	7370	TGCTATGATCATCCCC	23	65
	911179	N/A	N/A	1031 6	10331	GCTTTAACAACCTCAGG	17	306
10	1062035	115	130	515	530	GCTTGTGGGAACTGT	29	2627
	1062067	302	317	6840	6855	TCCCCCTGGGCCCCCGG	1	2628
	1062099	412	427	7477	7492	GCCACCATGACTAGGG	154	2629
	1062131	582	597	7745	7760	CGGTGGTGGGTGGTGT	106	2630
	1062163	750	765	8396	8411	GTGGGTAGGAGCTCTG	58	2631
	1062195	848	863	9438	9453	ATCCAGAAGATGGTCC	81	2632
	1062227	1029	1044	1118 5	11200	CAGCAGCTACGATGCA	178	2633
15	1062259	1175	1190	1204 5	12060	GTGGAACCTGAAGTAG	8*	2634
	1062291	1418	1433	1382 8	13843	CTTGCGGAACTCCAGC	265	2635
	1062323	1570	1585	1398 0	13995	CCCTGTGGGCACATCC	66	2636
20	1062355	1809	1824	1421 9	14234	CAGCCCTGAAGTAATC	190	2637
	1062387	2019	2034	1442 9	14444	CCTGTGTTGACAGTGC	90	2638
	1062419	2177	2192	1458 7	14602	TGCACGGGACTCAAGA	104	2639
25	1062483	N/A	N/A	1359 2	13607	CACTTGAGGCCATCCC	123	2640
	1062515	N/A	N/A	1369 6	13711	GTCAACCTCTGAGGCC	123	2641
	1062547	N/A	N/A	680	695	TGGCTGGAATCACGGT	134	2642
30	1062579	N/A	N/A	857	872	CAAGTTGTTCAAAGCT	91	2643
	1062611	N/A	N/A	1094	1109	GGTCAAGATGGAGGAG	77	2644
	1062643	N/A	N/A	1235	1250	TGTAAAGGTCCTCGGC	53	2645

5	1062676	N/A	N/A	1335	1350	AGCGATACAAGCAAAG	51	2646
	1062708	N/A	N/A	1469	1484	GAACAACCTGTTTGCT	65	2647
	1062740	N/A	N/A	1718	1733	CACTTGGTCAAATCAA	72	2648
	1062772	N/A	N/A	1857	1872	GAGAATTAGCAGAGAG	37	2649
	1062804	N/A	N/A	2072	2087	ATTAGGAGTAAGGACA	86	2650
10	1062836	N/A	N/A	2157	2172	TATGTAATGGCTGATG	53	2651
	1062868	N/A	N/A	2364	2379	CCATAAAAGAGACTAG	93	2652
	1062900	N/A	N/A	2548	2563	CAAAGACTCCTGAGGA	124	2653
	1062932	N/A	N/A	2724	2739	AGTCCATTATCCCAAC	80	2654
	1062964	N/A	N/A	2863	2878	AGCTTGGACATGGACC	162	2655
15	1062996	N/A	N/A	3064	3079	AGAGGAGGATTGCCTC	90	2656
	1063028	N/A	N/A	3234	3249	TGCAGGGCTTCAAGTT	52	2657
	1063060	N/A	N/A	3387	3402	GATCTAGGCTTGGATT	174	2658
	1063092	N/A	N/A	3637	3652	CCACGCTCTGGCCAAC	113	2659
	1063124	N/A	N/A	3861	3876	AAATACATGGCCACTC	93	2660
20	1063156	N/A	N/A	4081	4096	GATTTAAAGGATCCTA	70	2661
	1063188	N/A	N/A	4215	4230	CCCTTCTTGGGTTGTG	77	2662
	1063220	N/A	N/A	4397	4412	CTTCATCGACACCACG	92	2663
	1063251	N/A	N/A	4548	4563	CTGACTGGGTTTCTCA	35	2664
	1063283	N/A	N/A	4708	4723	AGCTAAGAATTCTCCC	67	2665
25	1063315	N/A	N/A	5073	5088	AGCACTGGTGAGATGA	43	2666
	1063347	N/A	N/A	5255	5270	GAGCAGTTGCTCCTTC	174	2667
	1063379	N/A	N/A	5454	5469	GCTCAGATGCCGAGTT	112	2668
	1063411	N/A	N/A	5648	5663	AGCCACGCAAGACCTG	106	2669
	1063443	N/A	N/A	5853	5868	GAGGCGAGTCCAGGA G	36	2670
30	1063475	N/A	N/A	6010	6025	GGACCGAGCTGACATT	68	2671
	1063507	N/A	N/A	6127	6142	AGTGGGTAGATTCTGA	44	2672
	1063539	N/A	N/A	6274	6289	GAGTCCTATTTTGCCC	68	2673
	1063571	N/A	N/A	6438	6453	CCACGCTAGCACAGCC	222	2674
	1063603	N/A	N/A	6964	6979	GGTACCCCAACCCTGCC	86	2675
35	1063635	N/A	N/A	7169	7184	AATACGGCCTCCTCCT	217	2676
	1063667	N/A	N/A	7372	7387	CAAGCCCACATGGTAG	61	2677
	1063699	N/A	N/A	7799	7814	AGGTGTTACCAGGTGG	23	2678
	1063731	N/A	N/A	7966	7981	GCATCTTTAAGGTTCT	6	2679

5	1063763	N/A	N/A	8043	8058	TTAAAGACGGCCATTC	266	2680
	1063794	N/A	N/A	8557	8572	TTATTGGGATGAAGCC	21	2681
	1063826	N/A	N/A	8842	8857	GGGCAAAGCAGGAGTG	126	2682
	1063858	N/A	N/A	8911	8926	AGCCATCTAGAGGAGC	101	2683
	1063890	N/A	N/A	9411	9426	CCTAAGTAGGGAGAAG	421	2684
	1063922	N/A	N/A	9633	9648	TTCCCTGGGAGTGCCC	37	2685
	1063954	N/A	N/A	9927	9942	AGGTCTGGGCATGTTT	27	2686
10	1063986	N/A	N/A	1045 3	10468	GTGGTTATGTGGCACC	61	2687
	1064018	N/A	N/A	1074 2	10757	GCCCTCTTCTAAATTC	40	2688
	1064050	N/A	N/A	1134 7	11362	TGTCAGGATTAGGAGC	67	2689
15	1064082	N/A	N/A	1154 1	11556	CCCAATCCCCAAGGGA	118	2690
	1064116	N/A	N/A	1162 0	11635	TCCTGGAATTACTTAG	212	2691
	1064148	N/A	N/A	1168 7	11702	GCAGTGGATAGGTGAG	20	2692
20	1064180	N/A	N/A	1180 1	11816	AAAAGAAGCGGAGTAA	270	2693
	1064212	N/A	N/A	1189 7	11912	GTCCACGGGCACAGGT	124	2694
	1064244	N/A	N/A	1197 6	11991	AGGACCTCCTAGCTAG	169	2695
25	1064276	N/A	N/A	1219 7	12212	AATGGAGGAACCCACT	118	2696
	1064308	N/A	N/A	1238 2	12397	CAGGAGAGGGTTAGGT	79	2697
	1064340	N/A	N/A	1257 6	12591	CAAATGGGTGTTACAA	234	2698
30	1064372	N/A	N/A	1277 9	12794	TCAGCGATGATGATTG	84	2699
	1064404	N/A	N/A	1292 2	12937	ATTATCGAGTATCTTA	74	2700

1064436	N/A	N/A	1317 6	13191	GCTAGGGCTGAAGTGA	101	2701
1064468	N/A	N/A	1338 9	13404	TATGACCTACCCCGAG	131	2702

5

TABLA 40

INHIBICIÓN DE ARNM DE FOXP3 POR PARTE DE GÁPMEROS 3-10-3 CET QUE TIENEN
COMO DIANA LAS SEQ ID NO: 1 Y 2

10

15

20

25

30

35

Número de compuest o	SEQ ID NO: 1 Sitio de inicio	SEQ ID NO: 1 Sitio de terminación	SEQ ID NO: 2 Sitio de inicio	SEQ ID NO: 2 Sitio de terminación	Secuencia (5' a 3')	FOXP 3 (% de UTC)	SEQ ID NO
911144	N/A	N/A	7355	7370	TGCTATGATCATCCCC	30	65
911179	N/A	N/A	1031 6	10331	GCTTTAACAACCTCAGG	21	306
1062036	117	132	517	532	TGGCTTGTGGGAAACT	36	2703
1062068	309	324	6847	6862	GGAAGGTTCCCCCTGG	44	2704
1062100	420	435	7485	7500	CGGAGGGTGCCACCAT	14	2705
1062132	591	606	7754	7769	CCCCAGTGGCGGTGGT	47	2706
1062164	751	766	8397	8412	AGTGGGTAGGAGCTCT	81	2707
1062196	857	872	9447	9462	GCCCTTCTCATCCAGA	52	2708
1062228	1047	1062	1120 3	11218	CGACAGGGCCTTGGCT	280	2709
1062260	1176	1191	1204 6	12061	TGTGGAACCTTGAAGTA	33*	2710
1062292	1421	1436	1383 1	13846	TTTCTTGCGGAACTCC	141	2711
1062324	1584	1599	1399 4	14009	CCTCACTTCTTGGTCC	51	2712
1062356	1847	1862	1425 7	14272	ACAGGATTGTGACATT	83	2713
1062388	2025	2040	1443	14450	CACACCCCTGTGTTGA	81	2714

			5				
	1062420	2178	2193	1458 8	14603	CTGCACGGGACTCAAG	67 2715
5	1062484	N/A	N/A	1359 3	13608	GCACTTGAGGCCATCC	106 2716
	1062516	N/A	N/A	1373 0	13745	TCTGTGGAAGGCCGGG	95 2717
	1062548	N/A	N/A	681	696	CTGGCTGGAATCACGG	141 2718
	1062580	N/A	N/A	863	878	GCATTTCAAGTTGTTC	5 2719
10	1062612	N/A	N/A	1107	1122	ATCGATGGAGTGTGGT	63 2720
	1062644	N/A	N/A	1236	1251	ATGTAAAGGTCCTCGG	23 2721
	1062677	N/A	N/A	1336	1351	AAGCGATACAAGCAAA	58 2722
	1062709	N/A	N/A	1471	1486	CTGAACAACCTGTTTG	95 2723
15	1062741	N/A	N/A	1719	1734	GCACTTGGTCAAATCA	24 2724
	1062773	N/A	N/A	1874	1889	GGACAACCTTTTGGAA	105 2725
	1062805	N/A	N/A	2073	2088	TATTAGGAGTAAGGAC	70 2726
	1062837	N/A	N/A	2158	2173	ATATGTAATGGCTGAT	18 2727
	1062869	N/A	N/A	2365	2380	GCCATAAAAGAGACTA	58 2728
20	1062901	N/A	N/A	2554	2569	TCTAAACAAAGACTCC	81 2729
	1062933	N/A	N/A	2729	2744	TAGTCAGTCCATTATC	42 2730
	1062965	N/A	N/A	2864	2879	AAGCTTGGACATGGAC	70 2731
	1062997	N/A	N/A	3066	3081	CGAGAGGAGGATTGCC	94 2732
	1063029	N/A	N/A	3235	3250	CTGCAGGGCTTCAAGT	77 2733
25	1063061	N/A	N/A	3388	3403	AGATCTAGGCTTGGAT	142 2734
	1063093	N/A	N/A	3639	3654	CACCACGCTCTGGCCA	96 2735
	1063125	N/A	N/A	3862	3877	CAAATACATGGCCACT	87 2736
	1063157	N/A	N/A	4084	4099	TTAGATTTAAAGGATC	78 2737
	1063189	N/A	N/A	4218	4233	TGGCCCTTCTTGGGTT	99 2738
30	1063221	N/A	N/A	4401	4416	CGGGCTTCATCGACAC	36 2739
	1063252	N/A	N/A	4553	4568	CCTTTCTGACTGGGTT	77 2740
	1063284	N/A	N/A	4709	4724	GAGCTAAGAATTCTCC	97 2741
	1063316	N/A	N/A	5074	5089	GAGCACTGGTGAGATG	43 2742
	1063348	N/A	N/A	5273	5288	TATAGAAGGGTTCTGG	32 2743
35	1063380	N/A	N/A	5481	5496	AGCCAACCCCATTATA	116 2744
	1063412	N/A	N/A	5653	5668	GTCCAAGCCACGCAAG	114 2745

5	1063444	N/A	N/A	5854	5869	GGAGGCGAGTCCAGG A	91	2746
	1063476	N/A	N/A	6011	6026	AGGACCGAGCTGACAT	68	2747
	1063508	N/A	N/A	6132	6147	CGAGAAGTGGGTAGAT	52	2748
	1063540	N/A	N/A	6278	6293	CTCGGAGTCCTATTTT	100	2749
	1063572	N/A	N/A	6440	6455	GCCCACGCTAGCACAG	69	2750
10	1063604	N/A	N/A	6965	6980	AGGTACCCACCCCTGC	96	2751
	1063636	N/A	N/A	7170	7185	CAATACGGCCTCCTCC	83	2752
	1063668	N/A	N/A	7374	7389	TGCAAGCCACATGGT	148	2753
	1063700	N/A	N/A	7800	7815	GAGGTGTTACCAGGTG	97	2754
	1063732	N/A	N/A	7967	7982	TGCATCTTTAAGGTTC	28	2755
15	1063764	N/A	N/A	8044	8059	CTTAAAGACGGCCATT	206	2756
	1063795	N/A	N/A	8558	8573	CTTATTGGGATGAAGC	221	2757
	1063827	N/A	N/A	8847	8862	TAGCAGGGCAAAGCAG	107	2758
	1063859	N/A	N/A	8915	8930	CAGCAGCCATCTAGAG	83	2759
	1063891	N/A	N/A	9412	9427	GCCTAAGTAGGGAGAA	155	2760
20	1063923	N/A	N/A	9642	9657	GCTACGGTCTTCCCTG	61	2761
	1063955	N/A	N/A	9938	9953	GACAGATTTCCAGGTC	94	2762
	1063987	N/A	N/A	1046 0	10475	GACCTATGTGGTTATG	242	2763
	1064019	N/A	N/A	1074 4	10759	ACGCCCTCTTCTAAAT	34	2764
	1064051	N/A	N/A	1137 4	11389	GCTCCTTTGCACCCTC	55	2765
25	1064083	N/A	N/A	1154 6	11561	ATGGCCCCAATCCCCA	200	2766
	1064117	N/A	N/A	1162 1	11636	CTCCTGGAATTACTTA	80	2767
	1064149	N/A	N/A	1168 8	11703	AGCAGTGGATAGGTGA	62	2768
	1064181	N/A	N/A	1180 2	11817	GAAAAGAAGCGGAGTA	53	2769
	1064213	N/A	N/A	1190 7	11922	CAACACCCGTGTCCAC	93	2770
35	1064245	N/A	N/A	1197	11992	CAGGACCTCCTAGCTA	147	2771

			7				
	1064277	N/A	N/A	1219 8	12213	GAATGGAGGAACCCAC	321 2772
5	1064309	N/A	N/A	1238 3	12398	CCAGGAGAGGGTTAGG	165 2773
	1064341	N/A	N/A	1257 7	12592	TCAAATGGGTGTTACA	91 2774
	1064373	N/A	N/A	1278 0	12795	GTCAGCGATGATGATT	306 2775
10	1064405	N/A	N/A	1292 3	12938	AATTATCGAGTATCTT	261 2776
	1064437	N/A	N/A	1317 7	13192	GGCTAGGGCTGAAGTG	66 2777
15	1064469	N/A	N/A	1339 0	13405	CTATGACCTACCCCGA	214 2778

TABLA 41

INHIBICIÓN DE ARNM DE FOXP3 POR PARTE DE GÁPMEROS 3-10-3 CET QUE TIENEN
COMO DIANA LAS SEQ ID NO: 1 Y 2

20	Número de compue-st o	SEQ ID NO: 1 Sitio de inicio	SEQ ID NO: 1 Sitio de terminación	SEQ ID NO: 2 Sitio de inicio	SEQ ID NO: 2 Sitio de terminación	Secuencia (5' a 3')	FOXP 3 (% de UTC)	SEQ ID NO
	678925	N/A	N/A	1290 2	12917	TCAGGGACATGGTTAG	75	2779
	911144	N/A	N/A	7355	7370	TGCTATGATCATCCCC	33	65
30	1154721	84	99	484	499	ACTTTGCTTTTATACC	20	2780
	1154727	336	351	6874	6889	GGGCCCCGCCTCGAA G	99	2781
	1154733	1147	1162	N/A	N/A	AGGAACTCTGGGAATG	53	2782
35	1154739	1154	1169	1202 4	12039	GTTGTGGAGGAACTCT	54	2783

5	1154745	1255	1270	1348 5	13500	TTGAGTGTCCGCTGCT	16*	2784
	1154751	1914	1929	1432 4	14339	AGCTTTGAGGTTGTTT	30	2785
	1154757	1931	1946	1434 1	14356	TGATTGTGTGATGATG	64	2786
	1154763	2125	2140	1453 5	14550	GATACACAGGTGAATT	83	2787
10	1154769	2247	2262	1465 7	14672	GGGAGTGAGGTGAGTG	51	2788
	1154775	N/A	N/A	621	636	GCCGTGCCTACCTCCC	40	2789
	1154781	N/A	N/A	628	643	CCCCCCCCGCGTGCCT	66	2790
	1154787	N/A	N/A	679	694	GGCTGGAATCACGGTA	64	2791
15	1154793	N/A	N/A	859	874	TTCAAGTTGTTCAAAG	47	2792
	1154799	N/A	N/A	1106	1121	TCGATGGAGTGTGGTC	63	2793
	1154805	N/A	N/A	1291	1306	ACCTTGCAATCCTCCT	43	2794
	1154811	N/A	N/A	1379	1394	GTGTGAAGTGCTCCCT	31	2795
20	1154817	N/A	N/A	1572	1587	ATTCTAATTTGGTTAC	46	2796
	1154823	N/A	N/A	1580	1595	ATAGCATGATTCTAAT	89	2797
	1154829	N/A	N/A	1710	1725	CAAATCAATCAAAGTT	112	2798
	1154835	N/A	N/A	1820	1835	ACGCCCCCTTTGCCCC	51	2799
25	1154841	N/A	N/A	1853	1868	ATTAGCAGAGAGGGTC	51	2800
	1154847	N/A	N/A	2023	2038	GCATGAATGGCCAATG	73	2801
	1154853	N/A	N/A	2155	2170	TGTAATGGCTGATGAA	28	2802
	1154859	N/A	N/A	2511	2526	AGTACATATGAGGAAA	31	2803
30	1154865	N/A	N/A	2519	2534	ACCATTGCAGTACATA	17	2804
	1154871	N/A	N/A	2622	2637	AATGCTGATCTTGGGT	59	2805
	1154877	N/A	N/A	2800	2815	GGAGGACCATGGAGTA	101	2806
	1154883	N/A	N/A	3037	3052	TTTGCTGGTCTCTGGC	34	2807
35	1154889	N/A	N/A	3218	3233	GACAATTGCCCTCTA	54	2808
	1154895	N/A	N/A	3266	3281	TTCTACGCTGTCTGGT	63	2809
	1154901	N/A	N/A	3354	3369	TTTCGGTGAGGCCCTG	47	2810
	1154907	N/A	N/A	3377	3392	TGGATTTCAACTCTGC	50	2811
35	1154913	N/A	N/A	3492	3507	GGAATGGTAGCCCAGG	54	2812
	1154919	N/A	N/A	3657	3672	CTGACATGCCTCCATC	72	2813

5	1154925	N/A	N/A	3715	3730	CCCACAATCAAGGTTT	89	2814
	1154931	N/A	N/A	4022	4037	TCAGTATGTGTAGGCC	29	2815
	1154937	N/A	N/A	4247	4262	ACTATGACAAGCCCCT	63	2816
	1154943	N/A	N/A	4453	4468	CCCCGACTTGCCCAGA	47	2817
	1154949	N/A	N/A	4652	4667	ACATTCTCAGACAGGG	72	2818
10	1154955	N/A	N/A	4758	4773	CATGTGGCTGGCCTGT	92	2819
	1154961	N/A	N/A	5158	5173	TTCTTAGTCTCCTGGG	40	2820
	1154967	N/A	N/A	5539	5554	CTTTTCAGGATCCTAT	92	2821
	1154973	N/A	N/A	5699	5714	TGCTACACCCCCTGCC	109	2822
	1154979	N/A	N/A	5970	5985	GAGTTGGATTGGGTGC	52	2823
15	1154985	N/A	N/A	6043	6058	AAGTGACATGGGTTTT	58	2824
	1154991	N/A	N/A	6070	6085	GGATGTAGTGGGCAAG	27	2825
	1154997	N/A	N/A	6276	6291	CGGAGTCCTATTTTGC	90	2826
	1155003	N/A	N/A	6562	6577	CATAGTTGCACCCCAG	202	2827
	1155009	N/A	N/A	6648	6663	GCGGTATGAGATACTC	126	2828
20	1155015	N/A	N/A	7006	7021	TCCCGCCCAGTGCCAC	84	2829
	1155021	N/A	N/A	7178	7193	TGGGACTACAATACGG	46	2830
	1155027	N/A	N/A	7239	7254	CCTACTTGGCCCCAGT	61	2831
	1155033	N/A	N/A	7315	7330	CTCATGGAGATCGAGT	92	2832
	1155039	N/A	N/A	7398	7413	GTGTCTAATTCAAATA	97	2833
25	1155045	N/A	N/A	7903	7918	GACACCTTTGACCCCC	55	2834
	1155051	N/A	N/A	7971	7986	ATTCTGCATCTTTAAG	68	2835
	1155057	N/A	N/A	8002	8017	TTGTAAAGCTCTGTGG	27	2836
	1155063	N/A	N/A	8050	8065	GAGAAGCTTAAAGACG	92	2837
	1155069	N/A	N/A	8556	8571	TATTGGGATGAAGCCT	79	2838
30	1155075	N/A	N/A	8813	8828	CTGGCTACATGGGTTC	106	2839
	1155081	N/A	N/A	9160	9175	TGAGTTGAGAATGGGC	76	2840
	1155087	N/A	N/A	9420	9435	CTGGCAGTGCCTAAGT	106	2841
	1155093	N/A	N/A	9602	9617	TTTATACCAGCCCTCG	82	2842
	1155099	N/A	N/A	9875	9890	GAATGTGAGGTTAGGT	15	2843
35	1155105	N/A	N/A	1028 2	10297	CTTAGAGTCAGAGGGT	34	2844
	1155111	N/A	N/A	1030 9	10324	CAACTCAGGATCACAG	32	2845
	1155117	N/A	N/A	1041	10430	TGGTCGCCATCTTGAA	36	2846

5

10

15

20

			5				
1155123	N/A	N/A	1046 2	10477	GTGACCTATGTGGTTA	119	2847
1155129	N/A	N/A	1070 2	10717	ACAGCATGAGCCGTAT	93	2848
1155135	N/A	N/A	1157 0	11585	GCTGGAGTCCAGAGTG	81	2849
1155141	N/A	N/A	1180 8	11823	GAGGTTGAAAAGAAGC	53	2850
1155147	N/A	N/A	1233 8	12353	GGTAGGTTTAGGGTCA	80	2851
1155153	N/A	N/A	1256 8	12583	TGTTACAAGGAAAGGT	102	2852
1155159	N/A	N/A	1270 3	12718	AATATCTGGTATCATG	109	2853
1155165	N/A	N/A	1280 5	12820	TTGGATTCAGGAATGG	80	2854
1155176	N/A	N/A	1334 1	13356	GGTAATCAGGGACAGG	50	2855

TABLA 42

INHIBICIÓN DE ARNM DE FOXP3 POR PARTE DE GÁPMEROS 3-10-3 CET QUE TIENEN
COMO DIANA LAS SEQ ID NO: 1 Y 2

25

30

35

Número de compue-sto	SEQ ID NO: 1 Sitio de inicio	SEQ ID NO: 1 Sitio de terminación	SEQ ID NO: 2 Sitio de inicio	SEQ ID NO: 2 Sitio de terminación	Secuencia (5' a 3')	FOXP3 (% de UTC)	SEQ ID NO
911144	N/A	N/A	7355	7370	TGCTATGATCATCCCC	26	65
1154723	112	127	512	527	TGTGGGAAACTGTCAC	84	2856
1154729	837	852	9427	9442	GGTCCGCCTGGCAGTG	41	2857
1154735	1149	1164	N/A	N/A	GGAGGAACTCTGGGAA	75	2858
1154741	1249	1264	13479	13494	GTCCGCTGCTTCTCTG	1*	2859
1154747	1908	1923	14318	14333	GAGGTTGTTTGAGTGT	17	2860
1154753	1918	1933	14328	14343	ATGCAGCTTTGAGGTT	N.D.	2861

5

10

15

20

25

30

35

1154759	1933	1948	14343	14358	TGTGATTGTGTGATGA	27	2862
1154765	2127	2142	14537	14552	GAGATACACAGGTGAA	14	2863
1154771	2249	2264	14659	14674	ATGGGAGTGAGGTGAG	44	2864
1154777	N/A	N/A	623	638	CCGCCGTGCCTACCTC	63	2865
1154783	N/A	N/A	650	665	CACTGTACCAGAGGGC	72	2866
1154789	N/A	N/A	784	799	TCAATTGATGAATTCA	44	2867
1154795	N/A	N/A	862	877	CATTTCAAGTTGTTCA	30	2868
1154801	N/A	N/A	1193	1208	GTGTACAAAGCTCTAG	38	2869
1154807	N/A	N/A	1320	1335	GTTCAAGTTAAGTGCTC	32	2870
1154813	N/A	N/A	1403	1418	ACAGCTAAACTACGGT	69	2871
1154819	N/A	N/A	1574	1589	TGATTCTAATTTGGTT	53	2872
1154825	N/A	N/A	1704	1719	AATCAAAGTTCATGCT	75	2873
1154831	N/A	N/A	1816	1831	CCCCTTTGCCCCAGCA	85	2874
1154837	N/A	N/A	1823	1838	TGCACGCCCCCTTTGC	103	2875
1154843	N/A	N/A	1876	1891	TAGGACAACCTTTTGG	39	2876
1154849	N/A	N/A	2071	2086	TTAGGAGTAAGGACAT	50	2877
1154855	N/A	N/A	2164	2179	TGCTATATATGTAATG	60	2878
1154861	N/A	N/A	2514	2529	TGCAGTACATATGAGG	24	2879
1154867	N/A	N/A	2614	2629	TCTTGGGTTTATTGTG	36	2880
1154873	N/A	N/A	2676	2691	TCATCATATACCCTAA	86	2881
1154879	N/A	N/A	2849	2864	CCCACATATGGAGAGA	75	2882
1154885	N/A	N/A	3039	3054	CATTTGCTGGTCTCTG	34	2883
1154891	N/A	N/A	3242	3257	TAGGTGTCTGCAGGGC	15	2884
1154897	N/A	N/A	3290	3305	TGGAGTAGACAAGGGC	36	2885
1154903	N/A	N/A	3371	3386	TCAACTCTGCCGCTGC	28	2886
1154909	N/A	N/A	3404	3419	CCCACCTAGAGTCCTG	72	2887
1154915	N/A	N/A	3653	3668	CATGCCTCCATCATCA	78	2888
1154921	N/A	N/A	3660	3675	TGACTGACATGCCTCC	65	2889
1154927	N/A	N/A	3800	3815	CCTTTGGTCTGGGCCT	37	2890
1154933	N/A	N/A	4035	4050	CGGTCCCAAAGTCTCA	43	2891
1154939	N/A	N/A	4269	4284	GGTAGGTGATGTCCAT	46	2892
1154945	N/A	N/A	4459	4474	CACAGCCCCCGACTTG	60	2893
1154951	N/A	N/A	4657	4672	TAGATACATTCTCAGA	58	2894
1154957	N/A	N/A	5096	5111	GGCTCCGAACAAGGGC	85	2895
1154963	N/A	N/A	5437	5452	CGTAGTCCCATAGTGA	74	2896

5	1154969	N/A	N/A	5600	5615	ACAATGGCTCCGGGCC	86	2897
	1154975	N/A	N/A	5766	5781	TGTAGAAGCTTCTCTA	83	2898
	1154981	N/A	N/A	6035	6050	TGGGTTTTAGCTTGAG	18	2899
	1154987	N/A	N/A	6049	6064	GAGTCAAAGTGACATG	57	2900
	1154993	N/A	N/A	6145	6160	GCAGTGGAGAAGGCCGA	74	2901
10	1154999	N/A	N/A	6292	6307	TCTCGGACTTTCTCCT	63	2902
	1155005	N/A	N/A	6617	6632	GTGGACACTCCTCTGG	85	2903
	1155011	N/A	N/A	7001	7016	CCCAGTGCCACAGTAA	82	2904
	1155017	N/A	N/A	7008	7023	CCTCCCGCCCAGTGCC	64	2905
	1155023	N/A	N/A	7189	7204	AGCTATGCTCATGGGA	46	2906
15	1155029	N/A	N/A	7243	7258	CTCACCTACTTGGCCC	67	2907
	1155035	N/A	N/A	7351	7366	ATGATCATCCCCCTTT	66	2908
	1155041	N/A	N/A	7810	7825	GGTACGGGCTGAGGTG	50	2909
	1155047	N/A	N/A	7942	7957	CGTTTTTTGGAGGGTG	13	2910
	1155053	N/A	N/A	7996	8011	AGCTCTGTGGTTTTGT	31	2911
20	1155059	N/A	N/A	8004	8019	CTTTGTAAAGCTCTGT	32	2912
	1155065	N/A	N/A	8052	8067	CAGAGAAGCTTAAAGA	96	2913
	1155071	N/A	N/A	8663	8678	GAGGTGAGAGAGAAGCT	95	2914
	1155077	N/A	N/A	8880	8895	AGTGAATAAGGCTGG	105	2915
	1155083	N/A	N/A	9326	9341	TGGGAGTTCTCTCCTC	91	2916
25	1155089	N/A	N/A	9422	9437	GCCTGGCAGTGCCTAA	103	2917
	1155095	N/A	N/A	9607	9622	CTTCCTTTATACCAGC	44	2918
	1155101	N/A	N/A	9881	9896	GGACCTGAATGTGAGG	71	2919
	1155107	N/A	N/A	10302	10317	GGATCACAGTGTTTGG	4	2920
	1155113	N/A	N/A	10380	10395	CAGGTTACATAGCTGG	54	2921
30	1155119	N/A	N/A	10420	10435	CTCTGTGGTCGCCATC	15	2922
	1155125	N/A	N/A	10550	10565	TCTGTACATTCGCATC	23	2923
	1155131	N/A	N/A	11156	11171	TCGGATGATGCCTGGG	85	2924
	1155137	N/A	N/A	11572	11587	TAGCTGGAGTCCAGAG	74	2925
	1155143	N/A	N/A	11915	11930	CTCACCGTCAACACCC	97	2926
35	1155149	N/A	N/A	12400	12415	TAGGCTATTTATGGG	85	2927
	1155155	N/A	N/A	12580	12595	GGATCAAATGGGTGTT	67	2928
	1155161	N/A	N/A	12731	12746	CAGGGTTTCAGTTCAG	46	2929
	1155167	N/A	N/A	12888	12903	AGGTGGTTAGGCTCAG	66	2930
	1155172	N/A	N/A	12959	12974	TGACTTGGCTTTAGGT	96	2931

1155178	N/A	N/A	13388	13403	ATGACCTACCCCGAGC	104	2932
---------	-----	-----	-------	-------	------------------	-----	------

TABLA 43

INHIBICIÓN DE ARNM DE FOXP3 POR PARTE DE GÁPMEROS 3-10-3 CET QUE TIENEN
COMO DIANA LAS SEQ ID NO: 1 Y 2

5		SEQ ID NO: 1	SEQ ID NO: 1 Sitio de terminación	SEQ ID NO: 2	SEQ ID NO: 2 Sitio de terminación	Secuencia (5' a 3')	FOXP3 (% de UTC)	SEQ ID NO
		Número de compue-sto	Sitio de inicio					
10								
	911144	N/A	N/A	7355	7370	TGCTATGATCATCCCC	24	65
	1154724	144	159	544	559	AAGTGGACTGACAGAA	73	2933
	1154730	838	853	9428	9443	TGGTCCGCCTGGCAGT	46	2934
	1154736	1150	1165	N/A	N/A	TGGAGGAACCTCTGGGA	85	2935
15								
	1154742	1250	1265	13480	13495	TGTCCGCTGCTTCTCT	8*	2936
	1154748	1909	1924	14319	14334	TGAGGTTGTTTGAGTG	35	2937
	1154754	1928	1943	14338	14353	TTGTGTGATGATGCAG	4	2938
	1154760	1935	1950	14345	14360	TGTGTGATTGTGTGAT	57	2939
20								
	1154766	2243	2258	14653	14668	GTGAGGTGAGTGCCAG	49	2940
	1154772	2267	2282	N/A	N/A	TGGATCAGGGCTCAGG	34	2941
	1154778	N/A	N/A	625	640	CCCCGCCGTGCCTACC	26	2942
	1154784	N/A	N/A	656	671	ACATCCCCTGTACCA	78	2943
	1154790	N/A	N/A	786	801	TATCAATTGATGAATT	134	2944
25								
	1154796	N/A	N/A	864	879	AGCATTTCAAGTTGTT	47	2945
	1154802	N/A	N/A	1270	1285	TAGGGTGAACAGAACT	79	2946
	1154808	N/A	N/A	1321	1336	AGTTCAGTTAAGTGCT	63	2947
	1154814	N/A	N/A	1470	1485	TGAACAACCTGTTTGC	104	2948
	1154820	N/A	N/A	1575	1590	ATGATTCTAATTTGGT	41	2949
30								
	1154826	N/A	N/A	1707	1722	ATCAATCAAAGTTCAT	47	2950
	1154832	N/A	N/A	1817	1832	CCCCCTTTGCCCCAGC	47	2951
	1154838	N/A	N/A	1824	1839	ATGCACGCCCCCTTTG	108	2952
	1154844	N/A	N/A	1902	1917	TTAGCTTAAGTAGAGG	43	2953
	1154850	N/A	N/A	2150	2165	TGGCTGATGAAAGGTT	48	2954
35								
	1154856	N/A	N/A	2165	2180	TTGCTATATATGTAAT	104	2955
	1154862	N/A	N/A	2515	2530	TTGCAGTACATATGAG	77	2956

5	1154868	N/A	N/A	2617	2632	TGATCTTGGGTTTATT	58	2957
	1154874	N/A	N/A	2789	2804	GAGTATGGTTTAACAA	63	2958
	1154880	N/A	N/A	2906	2921	CCCTGGTATAAGAACA	112	2959
	1154886	N/A	N/A	3044	3059	AAGAACATTTGCTGGT	44	2960
	1154892	N/A	N/A	3243	3258	TTAGGTGTCTGCAGGG	69	2961
10	1154898	N/A	N/A	3291	3306	GTGGAGTAGACAAGGG	21	2962
	1154904	N/A	N/A	3372	3387	TTCAACTCTGCCGCTG	48	2963
	1154910	N/A	N/A	3411	3426	CCAGGGTCCCACCTAG	115	2964
	1154916	N/A	N/A	3654	3669	ACATGCCTCCATCATC	70	2965
	1154922	N/A	N/A	3661	3676	CTGACTGACATGCCTC	56	2966
15	1154928	N/A	N/A	4017	4032	ATGTGTAGGCCAGTGT	31	2967
	1154934	N/A	N/A	4037	4052	TACGGTCCCAAAGTCT	97	2968
	1154940	N/A	N/A	4270	4285	TGGTAGGTGATGTCCA	96	2969
	1154946	N/A	N/A	4508	4523	GGACACAGATTATGTT	90	2970
	1154952	N/A	N/A	4658	4673	ATAGATACATTCTCAG	50	2971
20	1154958	N/A	N/A	5097	5112	AGGCTCCGAACAAGGG	75	2972
	1154964	N/A	N/A	5531	5546	GATCCTATAATCCTGG	96	2973
	1154970	N/A	N/A	5601	5616	CACAATGGCTCCGGGC	74	2974
	1154976	N/A	N/A	5914	5929	AATATGTGAGTGGAGG	68	2975
	1154982	N/A	N/A	6038	6053	ACATGGGTTTTAGCTT	62	2976
25	1154988	N/A	N/A	6051	6066	GAGAGTCAAAGTGACA	74	2977
	1154994	N/A	N/A	6189	6204	AACAGTCCTGGCAAGT	129	2978
	1155000	N/A	N/A	6308	6323	ATCTTGCCGGAGCTGG	68	2979
	1155006	N/A	N/A	6618	6633	CGTGGACACTCCTCTG	93	2980
	1155012	N/A	N/A	7002	7017	GCCCAGTGCCACAGTA	104	2981
30	1155018	N/A	N/A	7009	7024	CCCTCCCGCCCAGTGC	67	2982
	1155024	N/A	N/A	7190	7205	TAGCTATGCTCATGGG	47	2983
	1155030	N/A	N/A	7304	7319	CGAGTAACTTTTTAAA	103	2984
	1155036	N/A	N/A	7353	7368	CTATGATCATCCCCCT	64	2985
	1155042	N/A	N/A	7885	7900	AGTACTGCAATTCAGA	57	2986
35	1155048	N/A	N/A	7965	7980	CATCTTTAAGGTTCTG	16	2987
	1155054	N/A	N/A	7997	8012	AAGCTCTGTGGTTTTG	49	2988
	1155060	N/A	N/A	8014	8029	TTTTGACTAGCTTTGT	45	2989
	1155066	N/A	N/A	8053	8068	GCAGAGAAGCTTAAAG	79	2990
	1155072	N/A	N/A	8664	8679	TGAGGTCGAGAGAAGC	121	2991

5

10

15

20

1155078	N/A	N/A	8883	8898	AACAGTGGAATAAGGC	65	2992
1155084	N/A	N/A	9329	9344	CTCTGGGAGTTCTCTC	85	2993
1155090	N/A	N/A	9423	9438	CGCCTGGCAGTGCCTA	89	2994
1155096	N/A	N/A	9608	9623	CCTTCCTTTATACCAG	102	2995
1155102	N/A	N/A	9954	9969	TTTGTAAGTAGAAGGG	32	2996
1155108	N/A	N/A	10303	10318	AGGATCACAGTGTTTG	18	2997
1155114	N/A	N/A	10412	10427	TCGCCATCTTGAAATC	57	2998
1155120	N/A	N/A	10421	10436	GCTCTGTGGTCGCCAT	34	2999
1155126	N/A	N/A	10584	10599	GTCACCTAAACCCCCC	54	3000
1155132	N/A	N/A	11322	11337	CCGTGTAGTGCAAGGA	106	3001
1155138	N/A	N/A	11574	11589	AGTAGCTGGAGTCCAG	42	3002
1155144	N/A	N/A	12285	12300	TTGGATTTGCGGACAG	57	3003
1155150	N/A	N/A	12550	12565	GGAATGGTGCCCAAGTT	105	3004
1155156	N/A	N/A	12700	12715	ATCTGGTATCATGTAG	80	3005
1155162	N/A	N/A	12758	12773	AGGCTATCAGTCAGGA	74	3006
1155168	N/A	N/A	12894	12909	ATGGTTAGGTGGTTAG	92	3007
1155173	N/A	N/A	12966	12981	GATGGGATGACTTGGC	76	3008
1155179	N/A	N/A	13391	13406	GCTATGACCTACCCCG	96	3009

TABLA 44

INHIBICIÓN DE ARNM DE FOXP3 POR PARTE DE GÁPMEROS 3-10-3 CET QUE TIENEN
COMO DIANA LAS SEQ ID NO: 1 Y 2

25

30

35

Número de compue-sto	SEQ ID NO: 1 Sitio de inicio	SEQ ID NO: 1 Sitio de terminación	SEQ ID NO: 2 Sitio de inicio	SEQ ID NO: 2 Sitio de terminación	Secuencia (5' a 3')	FOXP3 (% de UTC)	SEQ ID NO
911144	N/A	N/A	7355	7370	TGCTATGATCATCCCC	30	65
1154725	152	167	N/A	N/A	GCTTGGTGAAGTGGAC	48	3010
1154731	839	854	9429	9444	ATGGTCCGCCTGGCAG	48	3011
1154737	1152	1167	N/A	N/A	TGTGGAGGAACTCTGG	74	3012
1154743	1252	1267	13482	13497	AGTGTCCGCTGCTTCT	7*	3013
1154749	1911	1926	14321	14336	TTTGAGGTTGTTTGAG	40	3014
1154755	1929	1944	14339	14354	ATTGTGTGATGATGCA	38	3015
1154761	2066	2081	14476	14491	ATCCTGAGGGTACTGA	75	3016

5

10

15

20

25

30

35

1154767	2244	2259	14654	14669	AGTGAGGTGAGTGGCA	33	3017
1154773	N/A	N/A	619	634	CGTGCCTACCTCCCTG	48	3018
1154779	N/A	N/A	626	641	CCCCCGCCGTGCCTAC	33	3019
1154785	N/A	N/A	660	675	GGGTACATCCCACTGT	83	3020
1154791	N/A	N/A	787	802	GTATCAATTGATGAAT	100	3021
1154797	N/A	N/A	865	880	CAGCATTTCAAGTTGT	71	3022
1154803	N/A	N/A	1277	1292	CTGCTACTAGGGTGAA	22	3023
1154809	N/A	N/A	1322	1337	AAGTTCAGTTAAGTGC	38	3024
1154815	N/A	N/A	1523	1538	TACTTTGTGCCAAACG	62	3025
1154821	N/A	N/A	1578	1593	AGCATGATTCTAATTT	28	3026
1154827	N/A	N/A	1708	1723	AATCAATCAAAGTTCA	76	3027
1154833	N/A	N/A	1818	1833	GCCCCCTTTGCCCCAG	26	3028
1154839	N/A	N/A	1825	1840	AATGCACGCCCCCTTT	108	3029
1154845	N/A	N/A	1906	1921	AGGGTTAGCTTAAGTA	40	3030
1154851	N/A	N/A	2152	2167	AATGGCTGATGAAAGG	39	3031
1154857	N/A	N/A	2190	2205	GCAAATGATGAATTGG	34	3032
1154863	N/A	N/A	2516	2531	ATTGCAGTACATATGA	52	3033
1154869	N/A	N/A	2620	2635	TGCTGATCTTGGGTTT	33	3034
1154875	N/A	N/A	2792	2807	ATGGAGTATGGTTTAA	23	3035
1154881	N/A	N/A	2968	2983	AGGGACACCCATGGCT	87	3036
1154887	N/A	N/A	3045	3060	TAAGAACATTTGCTGG	33	3037
1154893	N/A	N/A	3250	3265	TAAGTCATTAGGTGTC	21	3038
1154899	N/A	N/A	3314	3329	TTCTACACTGAGCACG	49	3039
1154905	N/A	N/A	3373	3388	TTTCAACTCTGCCGCT	79	3040
1154911	N/A	N/A	3412	3427	ACCAGGGTCCCACCTA	112	3041
1154917	N/A	N/A	3655	3670	GACATGCCTCCATCAT	51	3042
1154923	N/A	N/A	3662	3677	ACTGACTGACATGCCT	55	3043
1154929	N/A	N/A	4018	4033	TATGTGTAGGCCAGTG	11	3044
1154935	N/A	N/A	4226	4241	TGAAGACCTGGCCCTT	90	3045
1154941	N/A	N/A	4273	4288	ATGTGGTAGGTGATGT	45	3046
1154947	N/A	N/A	4609	4624	AGGACCTAGAGGGCCG	122	3047
1154953	N/A	N/A	4663	4678	AAAGCATAGATACATT	69	3048
1154959	N/A	N/A	5098	5113	GAGGCTCCGAACAAGG	57	3049
1154965	N/A	N/A	5532	5547	GGATCCTATAATCCTG	114	3050
1154971	N/A	N/A	5603	5618	TCCACAATGGCTCCGG	72	3051

5	1154977	N/A	N/A	5944	5959	GTGTAGATAGACATGA	91	3052
	1154983	N/A	N/A	6039	6054	GACATGGGTTTTAGCT	63	3053
	1154989	N/A	N/A	6052	6067	GGAGAGTCAAAGTGAC	81	3054
	1154995	N/A	N/A	6268	6283	TATTTTGCCCCAGTGA	60	3055
	1155001	N/A	N/A	6396	6411	GCAATGGTTGTTTCCC	38	3056
10	1155007	N/A	N/A	6641	6656	GAGATACTCGACCACC	59	3057
	1155013	N/A	N/A	7003	7018	CGCCCAGTGCCACAGT	78	3058
	1155019	N/A	N/A	7092	7107	GGATTTTCTTGCCCT	94	3059
	1155025	N/A	N/A	7192	7207	CATAGCTATGCTCATG	99	3060
	1155031	N/A	N/A	7313	7328	CATGGAGATCGAGTAA	25	3061
15	1155037	N/A	N/A	7358	7373	AGATGCTATGATCATC	114	3062
	1155043	N/A	N/A	7900	7915	ACCTTTGACCCCCAGA	61	3063
	1155049	N/A	N/A	7969	7984	TCTGCATCTTTAAGGT	89	3064
	1155055	N/A	N/A	7998	8013	AAAGCTCTGTGGTTTT	57	3065
	1155061	N/A	N/A	8016	8031	CATTTTGACTAGCTTT	48	3066
20	1155067	N/A	N/A	8192	8207	ACAGGGCACCTATGGA	85	3067
	1155073	N/A	N/A	8691	8706	CGTTTCTTATTATACA	75	3068
	1155079	N/A	N/A	8890	8905	CTTTGGGAACAGTGGA	83	3069
	1155085	N/A	N/A	9331	9346	CCCTCTGGGAGTTCTC	99	3070
	1155091	N/A	N/A	9424	9439	CCGCCTGGCAGTGCCT	41	3071
25	1155097	N/A	N/A	9609	9624	TCCTTCCTTTATACCA	71	3072
	1155103	N/A	N/A	9959	9974	GAGGGTTTGTAAGTAG	94	3073
	1155109	N/A	N/A	10304	10319	CAGGATCACAGTGTTT	12	3074
	1155115	N/A	N/A	10413	10428	GTCGCCATCTTGAAAT	54	3075
	1155121	N/A	N/A	10422	10437	TGCTCTGTGGTCGCCA	27	3076
30	1155127	N/A	N/A	10609	10624	ACCACCCAACTGTGAC	88	3077
	1155133	N/A	N/A	11424	11439	TGAGTGGCGGCAGCTG	91	3078
	1155139	N/A	N/A	11576	11591	ATAGTAGCTGGAGTCC	35	3079
	1155145	N/A	N/A	12298	12313	TGGTGGTTTAGGTTTG	68	3080
	1155151	N/A	N/A	12564	12579	ACAAGGAAAGGTTGGG	84	3081
35	1155157	N/A	N/A	12701	12716	TATCTGGTATCATGTA	110	3082
	1155163	N/A	N/A	12759	12774	GAGGCTATCAGTCAGG	62	3083
	1155169	N/A	N/A	12896	12911	ACATGGTTAGGTGGTT	93	3084
	1155174	N/A	N/A	13278	13293	GGTGAAGTGTCGGGTT	58	3085
	1155180	N/A	N/A	13392	13407	GGCTATGACCTACCCC	N.D.	3086

TABLA 45

**INHIBICIÓN DE ARNM DE FOXP3 POR PARTE DE GÁPMEROS 3-10-3 CET QUE TIENEN
COMO DIANA LAS SEQ ID NO: 1 Y 2**

5

10

15

20

25

30

35

Número de compue-sto	SEQ ID NO: 1 Sitio de inicio	SEQ ID NO: 1 Sitio de terminación	SEQ ID NO: 2 Sitio de inicio	SEQ ID NO: 2 Sitio de terminación	Secuencia (5' a 3')	FOXP3 (% de UTC)	SEQ ID NO
911144	N/A	N/A	7355	7370	TGCTATGATCATCCCC	25	65
1154726	335	350	6873	6888	GGCCCCGCCTCGAAGA	62	3087
1154732	1146	1161	N/A	N/A	GGAACCTCTGGGAATGT	40	3088
1154738	1153	1168	12023	12038	TTGTGGAGGAACTCTG	71	3089
1154744	1254	1269	13484	13499	TGAGTGTCCGCTGCTT	24*	3090
1154750	1912	1927	14322	14337	CTTTGAGGTTGTTTGA	37	3091
1154756	1930	1945	14340	14355	GATTGTGTGATGATGC	25	3092
1154762	2067	2082	14477	14492	GATCCTGAGGGTACTG	55	3093
1154768	2246	2261	14656	14671	GGAGTGAGGTGAGTGG	41	3094
1154774	N/A	N/A	620	635	CCGTGCCTACCTCCCT	39	3095
1154780	N/A	N/A	627	642	CCCCCGCCGTGCCTA	54	3096
1154786	N/A	N/A	662	677	CTGGGTACATCCCCT	98	3097
1154792	N/A	N/A	858	873	TCAAGTTGTTCAAAGC	37	3098
1154798	N/A	N/A	968	983	GCAAGACAGGGTGAGC	91	3099
1154804	N/A	N/A	1288	1303	TTGCAATCCTCCTGCT	95	3100
1154810	N/A	N/A	1323	1338	AAAGTTCAGTTAAGTG	60	3101
1154816	N/A	N/A	1562	1577	GGTTACAGAAATACTA	84	3102
1154822	N/A	N/A	1579	1594	TAGCATGATTCTAATT	66	3103
1154828	N/A	N/A	1709	1724	AAATCAATCAAAGTTC	N.D.	3104
1154834	N/A	N/A	1819	1834	CGCCCCCTTTGCCCA	45	3105
1154840	N/A	N/A	1844	1859	GAGGGTCATAAACTTT	66	3106
1154846	N/A	N/A	1913	1928	CTCACCTAGGGTTAGC	76	3107
1154852	N/A	N/A	2153	2168	TAATGGCTGATGAAAG	80	3108
1154858	N/A	N/A	2247	2262	GACTGTATAAAACCAT	20	3109
1154864	N/A	N/A	2518	2533	CCATTGCAGTACATAT	27	3110
1154870	N/A	N/A	2621	2636	ATGCTGATCTTGGGTT	45	3111

5	1154876	N/A	N/A	2795	2810	ACCATGGAGTATGGTT	102	3112
	1154882	N/A	N/A	3036	3051	TTGCTGGTCTCTGGCT	74	3113
	1154888	N/A	N/A	3094	3109	ATGCATGGAGAGCCAG	91	3114
	1154894	N/A	N/A	3263	3278	TACGCTGTCTGGTTAA	60	3115
	1154900	N/A	N/A	3353	3368	TTCGGTGAGGCCCTGA	70	3116
10	1154906	N/A	N/A	3374	3389	ATTTCAACTCTGCCGC	46	3117
	1154912	N/A	N/A	3490	3505	AATGGTAGCCCAGGTT	63	3118
	1154918	N/A	N/A	3656	3671	TGACATGCCTCCATCA	75	3119
	1154924	N/A	N/A	3712	3727	ACAATCAAGGTTTTCG	21	3120
	1154930	N/A	N/A	4021	4036	CAGTATGTGTAGGCCA	11	3121
15	1154936	N/A	N/A	4231	4246	AGCTCTGAAGACCTGG	62	3122
	1154942	N/A	N/A	4451	4466	CCGACTTGCCCAGATT	68	3123
	1154948	N/A	N/A	4638	4653	GGACATGGAGATGATC	78	3124
	1154954	N/A	N/A	4664	4679	CAAAGCATAGATACAT	66	3125
	1154960	N/A	N/A	5104	5119	TCTGTGGAGGCTCCGA	72	3126
20	1154966	N/A	N/A	5535	5550	TCAGGATCCTATAATC	84	3127
	1154972	N/A	N/A	5604	5619	CTCCACAATGGCTCCG	68	3128
	1154978	N/A	N/A	5946	5961	AGGTGTAGATAGACAT	45	3129
	1154984	N/A	N/A	6040	6055	TGACATGGGTTTTAGC	48	3130
	1154990	N/A	N/A	6069	6084	GATGTAGTGGGCAAGA	55	3131
25	1154996	N/A	N/A	6275	6290	GGAGTCCTATTTTGCC	67	3132
	1155002	N/A	N/A	6499	6514	AGGTACATGTACATAC	74	3133
	1155008	N/A	N/A	6647	6662	CGGTATGAGATACTCG	79	3134
	1155014	N/A	N/A	7004	7019	CCGCCCAGTGCCACAG	73	3135
	1155020	N/A	N/A	7177	7192	GGGACTACAATACGGC	32	3136
30	1155026	N/A	N/A	7194	7209	CACATAGCTATGCTCA	38	3137
	1155032	N/A	N/A	7314	7329	TCATGGAGATCGAGTA	16	3138
	1155038	N/A	N/A	7359	7374	TAGATGCTATGATCAT	58	3139
	1155044	N/A	N/A	7901	7916	CACCTTTGACCCCCAG	40	3140
	1155050	N/A	N/A	7970	7985	TTCTGCATCTTTAAGG	59	3141
35	1155056	N/A	N/A	7999	8014	TAAAGCTCTGTGGTTT	86	3142
	1155062	N/A	N/A	8022	8037	TGCTGACATTTTGA	74	3143
	1155068	N/A	N/A	8498	8513	CCGGTAGACTGGCACA	94	3144
	1155074	N/A	N/A	8811	8826	GGCTACATGGGTTCAA	89	3145
	1155080	N/A	N/A	9124	9139	AAGCATTCTGGGTGGA	53	3146

5

10

15

20

1155086	N/A	N/A	9389	9404	TGCAGGTGACCACGAC	74	3147
1155092	N/A	N/A	9552	9567	CAGAAGGTTTTGCGCA	50	3148
1155098	N/A	N/A	9874	9889	AATGTGAGGTTAGGTT	40	3149
1155104	N/A	N/A	10281	10296	TTAGAGTCAGAGGGTT	28	3150
1155110	N/A	N/A	10308	10323	AACTCAGGATCACAGT	79	3151
1155116	N/A	N/A	10414	10429	GGTCGCCATCTTGAAA	37	3152
1155122	N/A	N/A	10459	10474	ACCTATGTGGTTATGT	80	3153
1155128	N/A	N/A	10653	10668	CCACTGATGCTGGGAC	88	3154
1155134	N/A	N/A	11508	11523	GACACTCGAGACCATA	66	3155
1155140	N/A	N/A	11789	11804	GTAAC TTGCACACCAA	62	3156
1155146	N/A	N/A	12304	12319	CCTGGATGGTGGTTTA	64	3157
1155152	N/A	N/A	12567	12582	GTTACAAGGAAAGGTT	103	3158
1155158	N/A	N/A	12702	12717	ATATCTGGTATCATGT	82	3159
1155164	N/A	N/A	12769	12784	TGATTGCAGTGAGGCT	102	3160
1155170	N/A	N/A	12900	12915	AGGGACATGGTTAGGT	66	3161
1155175	N/A	N/A	13340	13355	GTAATCAGGGACAGGA	107	3162
1155181	N/A	N/A	13421	13436	GCACATTCCCCAACT	107	3163

TABLA 46

INHIBICIÓN DE ARNM DE FOXP3 POR PARTE DE GÁPMEROS 3-10-3 CET QUE TIENEN
COMO DIANA LAS SEQ ID NO: 1 Y 2

25

30

35

Número de compue-sto	SEQ ID NO: 1 Sitio de inicio	SEQ ID NO: 1 Sitio de terminación	SEQ ID NO: 2 Sitio de inicio	SEQ ID NO: 2 Sitio de terminación	Secuencia (5' a 3')	FOXP3 (% de UTC)	SEQ ID NO
911144	N/A	N/A	7355	7370	TGCTATGATCATCCCC	27	65
1154722	85	100	485	500	AACTTTGCTTTTATAC	N.D.	3164
1154728	836	851	9426	9441	GTCCGCCTGGCAGTGC	51	3165
1154734	1148	1163	N/A	N/A	GAGGA ACTCTGGGAAT	65	3166
1154740	1155	1170	12025	12040	TGTTGTGGAGGA ACTC	83	3167
1154746	1905	1920	14315	14330	GTTGTTTGAGTGTACT	67	3168
1154752	1916	1931	14326	14341	GCAGCTTTGAGGTTGT	49	3169
1154758	1932	1947	14342	14357	GTGATTGTGTGATGAT	20	3170
1154764	2126	2141	14536	14551	AGATACACAGGTGAAT	48	3171

5

10

15

20

25

30

35

1154770	2248	2263	14658	14673	TGGGAGTGAGGTGAGT	57	3172
1154776	N/A	N/A	622	637	CGCCGTGCCTACCTCC	43	3173
1154782	N/A	N/A	649	664	ACTGTACCAGAGGGCC	77	3174
1154788	N/A	N/A	783	798	CAATTGATGAATTCAT	86	3175
1154794	N/A	N/A	861	876	ATTTCAAGTTGTTCAA	55	3176
1154800	N/A	N/A	1192	1207	TGTACAAAGCTCTAGG	32	3177
1154806	N/A	N/A	1313	1328	TAAGTGCTCAGCTTGC	71	3178
1154812	N/A	N/A	1385	1400	ACAATGGTGTGAAGTG	42	3179
1154818	N/A	N/A	1573	1588	GATTCTAATTTGGTTA	41	3180
1154824	N/A	N/A	1581	1596	TATAGCATGATTCTAA	67	3181
1154830	N/A	N/A	1729	1744	CCAACAATCGGCACTT	49	3182
1154836	N/A	N/A	1822	1837	GCACGCCCCCTTTGCC	46	3183
1154842	N/A	N/A	1872	1887	ACAACCTTTTGAAGG	85	3184
1154848	N/A	N/A	2027	2042	AAAAGCATGAATGGCC	72	3185
1154854	N/A	N/A	2161	2176	TATATATGTAATGGCT	40	3186
1154860	N/A	N/A	2513	2528	GCAGTACATATGAGGA	21	3187
1154866	N/A	N/A	2531	2546	GGTACTATTATAACCA	97	3188
1154872	N/A	N/A	2637	2652	TAAGTTTTAACACCTA	69	3189
1154878	N/A	N/A	2837	2852	GAGAACTGAATTTGTG	22	3190
1154884	N/A	N/A	3038	3053	ATTTGCTGGTCTCTGG	8	3191
1154890	N/A	N/A	3225	3240	TCAAGTTGACAATTGC	54	3192
1154896	N/A	N/A	3289	3304	GGAGTAGACAAGGGCC	14	3193
1154902	N/A	N/A	3363	3378	GCCGCTGCATTTCGGT	74	3194
1154908	N/A	N/A	3378	3393	TTGGATTTCAACTCTG	44	3195
1154914	N/A	N/A	3613	3628	CTGACCTATGGAGTCC	73	3196
1154920	N/A	N/A	3659	3674	GA CTGACATGCCTCCA	42	3197
1154926	N/A	N/A	3717	3732	GCCCCACAATCAAGGT	91	3198
1154932	N/A	N/A	4031	4046	CCCAAAGTCTCAGTAT	92	3199
1154938	N/A	N/A	4250	4265	GCCACTATGACAAGCC	71	3200
1154944	N/A	N/A	4458	4473	ACAGCCCCCGACTTGC	123	3201
1154950	N/A	N/A	4656	4671	AGATACATTCTCAGAC	49	3202
1154956	N/A	N/A	4785	4800	GATGTTTTCCACCACT	15	3203
1154962	N/A	N/A	5216	5231	GGGTGGTTGTCAGAGC	17	3204
1154968	N/A	N/A	5554	5569	TGAGGGAAGCACTGGC	42	3205
1154974	N/A	N/A	5700	5715	ATGCTACACCCCCTGC	74	3206

5	1154980	N/A	N/A	5971	5986	GGAGTTGGATTGGGTG	33	3207
	1154986	N/A	N/A	6047	6062	GTCAAAGTGACATGGG	39	3208
	1154992	N/A	N/A	6092	6107	TCAGGAGCAGTGCTAG	79	3209
	1154998	N/A	N/A	6277	6292	TCGGAGTCCTATTTTG	63	3210
	1155004	N/A	N/A	6607	6622	CTCTGGTCAAAGCAGG	74	3211
10	1155010	N/A	N/A	7000	7015	CCAGTGCCACAGTAAA	66	3212
	1155016	N/A	N/A	7007	7022	CTCCCGCCAGTGCCA	51	3213
	1155022	N/A	N/A	7179	7194	ATGGGACTACAATACG	25	3214
	1155028	N/A	N/A	7242	7257	TCACCTACTTGCCCC	68	3215
	1155034	N/A	N/A	7350	7365	TGATCATCCCCCTTTT	70	3216
15	1155040	N/A	N/A	7633	7648	CTGTGGTTCAGCCTGA	64	3217
	1155046	N/A	N/A	7929	7944	GTGGAGTTTCCAAGCC	40	3218
	1155052	N/A	N/A	7995	8010	GCTCTGTGGTTTTGTG	19	3219
	1155058	N/A	N/A	8003	8018	TTTGTAAGCTCTGTG	22	3220
	1155064	N/A	N/A	8051	8066	AGAGAAGCTTAAAGAC	73	3221
20	1155070	N/A	N/A	8569	8584	GCATCTTACTACTTAT	24	3222
	1155076	N/A	N/A	8827	8842	GCAGATTCTAGAGCCT	57	3223
	1155082	N/A	N/A	9175	9190	ATGTTGGAAGTGTGGT	69	3224
	1155088	N/A	N/A	9421	9436	CCTGGCAGTGCCTAAG	79	3225
	1155094	N/A	N/A	9606	9621	TTCCTTTATACCAGCC	62	3226
25	1155100	N/A	N/A	9876	9891	TGAATGTGAGGTTAGG	6	3227
	1155106	N/A	N/A	10286	10301	GGATCTTAGAGTCAGA	20	3228
	1155112	N/A	N/A	10372	10387	ATAGCTGGTCCTGCTG	105	3229
	1155118	N/A	N/A	10417	10432	TGTGGTCGCCATCTTG	23	3230
	1155124	N/A	N/A	10549	10564	CTGTACATTTCGCATCA	35	3231
30	1155130	N/A	N/A	10720	10735	GAGGTGGAATCCCACA	83	3232
	1155136	N/A	N/A	11571	11586	AGCTGGAGTCCAGAGT	45	3233
	1155142	N/A	N/A	11839	11854	TTGCACCACTTCTGCC	83	3234
	1155148	N/A	N/A	12397	12412	GCTATTTTATGGGTCC	19	3235
	1155154	N/A	N/A	12574	12589	AATGGGTGTTACAAGG	57	3236
35	1155160	N/A	N/A	12705	12720	GGAATATCTGGTATCA	70	3237
	1155166	N/A	N/A	12886	12901	GTGGTTAGGCTCAGGG	51	3238
	1155171	N/A	N/A	12930	12945	TGGTTTGAATTATCGA	37	3239
	1155177	N/A	N/A	13345	13360	GGCAGGTAATCAGGGA	51	3240

TABLA 47

**INHIBICIÓN DE ARNM DE FOXP3 POR PARTE DE GÁPMEROS 3-10-3 CET QUE TIENEN
COMO DIANA LAS SEQ ID NO: 3, 4 Y 5**

Número de compuesto	SEQ ID NO: 3 Sitio de inicio	SEQ ID NO: 3 Sitio de terminación	SEQ ID NO: 4 Sitio de inicio	SEQ ID NO: 4 Sitio de terminación	SEQ ID NO: 5 Sitio de inicio	SEQ ID NO: 5 Sitio de terminación	Secuencia (5' a 3')	FOXP 3 (% de UTC)	SEQ ID NO
1062517	N/A	N/A	N/A	N/A	11	26	GGCGAGGCTCCTG AGA	92	626
911066	395	410	N/A	N/A	162	177	CACCGTTGAGAGC TGC	54	3241
1062518	N/A	N/A	N/A	N/A	12	27	GGGCGAGGCTCCT GAG	75	3242
1063075	N/A	N/A	11215	11230	N/A	N/A	TAAACTGAGGCCT GCA	74	3243
1062451	393	408	N/A	N/A	160	175	CCGTTGAGAGCTG CAG	53	3244
1062452	394	409	N/A	N/A	161	176	ACCGTTGAGAGCT GCA	82	3245
1062519	N/A	N/A	N/A	N/A	13	28	TGGGCGAGGCTCC TGA	98	3246

**EJEMPLO 3: INHIBICIÓN DEPENDIENTE DE LA DOSIS DE FOXP3 HUMANO EN CÉLULAS
LNCAP MEDIANTE GÁPMEROS DE CET**

Los oligonucleótidos modificados descritos en los estudios anteriores se evaluaron a diversas dosis en células LNCaP. Se transfectaron células LNCaP a una densidad de 30,000 células por pocillo usando electroporación con oligonucleótidos modificados diluidos a concentraciones de 8,000 nM, 4,000 nM, 500 nM y 125 nM durante 24 horas. Después de 24 horas, se midieron los niveles de ARNm de Foxp3 como se ha descrito previamente usando el conjunto de cebador y sonda de Foxp3 humano RTS35925. Se ajustaron los niveles de ARNm de Foxp3 de acuerdo con el contenido total de ARN, cuantificado mediante RIBOGREEN®. Los resultados se presentan en las tablas a continuación como porcentaje de control de la cantidad de ARNm de Foxp3 en relación a las células de control no tratadas (% de UTC). Las CI50 se calcularon usando una regresión lineal en una gráfica log/lineal de los datos en Excel.

TABLA 48

INHIBICIÓN DEPENDIENTE DE LA DOSIS DE LA EXPRESIÓN DE ARNM DE FOXP3
MEDIANTE OLIGONUCLEÓTIDOS MODIFICADOS EN CÉLULAS LNCAP

5	ION N.º	% de UTC				Cl ₅₀ (µM)
		125 nM	500 nM	2000 nM	8000 nM	
	911180	87	45	15	2	0.5
	911032	74	63	28	9	0.7
	910969	91	75	24	11	0.9
	911120	73	57	19	15	0.5
10	911152	99	70	29	15	0.9
	910965	112	70	34	22	1.1
	911144	56	47	23	8	0.3
	911028	99	67	36	22	1.1
	911012	85	53	17	5	0.5
15	910926	75	58	32	14	0.7
	910958	98	66	35	18	1.0
	911093	83	76	33	16	1.1
	911105	100	72	39	16	1.3
	911133	75	41	27	10	0.4
20	911101	100	48	26	16	0.7
	910930	89	58	25	4	0.7
	910962	90	47	35	24	0.7
	910997	105	52	27	19	0.7
25	911110	101	54	23	10	0.7

TABLA 49

INHIBICIÓN DEPENDIENTE DE LA DOSIS DE LA EXPRESIÓN DE ARNM DE FOXP3
MEDIANTE OLIGONUCLEÓTIDOS MODIFICADOS EN CÉLULAS LNCAP

30	ION N.º	% de UTC				Cl ₅₀ (µM)
		125 nM	500 nM	2000 nM	8000 nM	
	911098	80	53	24	8	0.6
	911118	73	53	28	3	0.5
	911014	104	53	26	16	0.7
	911162	94	66	17	11	0.7
35	911182	103	70	27	10	0.9
	910959	94	52	20	9	0.6

910955	59	64	39	13	0.9
911194	79	44	19	5	0.4
911023	92	69	30	14	0.9
910956	74	47	19	6	0.4
911179	106	55	21	8	0.7
911171	76	59	21	11	0.6
911011	116	58	30	11	0.9
910924	88	66	30	12	0.9
911019	76	52	24	6	0.5
911051	99	75	33	14	1.1
910980	67	41	33	10	0.4
911183	113	75	43	23	1.5
911180	105	46	30	7	0.7

EJEMPLO 4: INHIBICIÓN DEPENDIENTE DE LA DOSIS DE FOXP3 HUMANO EN CÉLULAS

SUP-M2 MEDIANTE GÁPMEROS DE CET

Los oligonucleótidos antisentido descritos en los estudios anteriores se evaluaron con varias dosis en células SUP-M2. ION n.º 141923 (gápmero 5-10-5 MOE, CCTTCCCTGAAGGTTCTCC, denominado en el presente documento como la SEQ ID NO: 3247), un oligonucleótido modificado de control que no se dirige a Foxp3, se incluyó en cada experimento como control negativo.

Se trataron células SUP-M2 cultivadas a una densidad de 60,000 por pocillo usando captación libre con oligonucleótidos modificados diluidos a concentraciones de 7,000 nM, 1,750 nM, 437.5 nM y 109.375 nM durante 24 horas. Después de 24 horas, se midieron los niveles de ARNm de Foxp3 como se ha descrito previamente usando el conjunto de cebador y sonda de Foxp3 humano RTS35925. Se ajustaron los niveles de ARNm de Foxp3 de acuerdo con el contenido total de ARN, cuantificado mediante RIBOGREEN®. Los resultados se presentan en las tablas a continuación como porcentaje de control de la cantidad de ARNm de Foxp3 en relación a las células de control no tratadas (% de UTC). Las CI50 se calcularon usando una regresión lineal en una gráfica log/lineal de los datos en Excel. Los oligonucleótidos con valores de porcentaje de control marcados con un asterisco (*) se dirigen a la región de amplicón del conjunto de cebador y sonda. Pueden usarse ensayos adicionales para medir la potencia y eficacia de los oligonucleótidos modificados que se dirigen a la región de amplicón.

TABLA 50

INHIBICIÓN DEPENDIENTE DE LA DOSIS DE LA EXPRESIÓN DE ARNM DE FOXP3 MEDIANTE LA CAPTACIÓN LIBRE DE OLIGONUCLEÓTIDOS MODIFICADOS EN CÉLULAS SUP-M2

	ION N.º	% de UTC				CI ₅₀ (µM)
		109.375 nM	437.5 nM	1750.0 nM	7000.0 nM	
5	910956	82	73	39	26	1.2
	911144	74	81	47	11	1.1
	911179	75	44	19	10	0.4
	1062005	121	75	19	6	1.1
	1062006	97	65	41	15	1.1
10	1062166	99	127	109	94	> 7.0
	1062422	114	104	75	51	> 7.0
	1062645	148	93	49	17	2.0
	1062838	137	88	28	11	1.4
	1062839	72	82	54	20	1.5
15	1062903	108	47	9	7	0.7
	1063062	123	78	36	18	1.5
	1063063	98	63	21	14	0.8
	1063094	150	126	78	60	> 7.0
	1063158	138	97	66	43	4.3
20	1063159	71	90	66	23	2.4
	1063542	103	107	101	88	> 7.0
	1063734	73	45	11	5	0.3
	1063988	130	119	60	26	3.1

TABLA 51

INHIBICIÓN DEPENDIENTE DE LA DOSIS DE LA EXPRESIÓN DE ARNM DE FOXP3
 MEDIANTE LA CAPTACIÓN LIBRE DE OLIGONUCLEÓTIDOS MODIFICADOS EN CÉLULAS

SUP-M2

	ION N.º	% de UTC				CI ₅₀ (µM)
		109.375 nM	437.5 nM	1750.0 nM	7000.0 nM	
30	911144	112	68	42	12	1.3
	1062008	69	30	10	3	0.2
	1062009	80	40	18	5	0.4
	1062393	71	42	42	14	0.5
	1062425	58	23	5	2	< 0.1
35	1062937	75	44	37	18	0.5
	1062938	62	41	21	5	0.2
	1063033	64	48	24	15	0.3

5

10

1063097	79	43	23	12	0.5
1063320	67	46	22	14	0.3
1063353	81	52	54	52	> 7.0
1063736	83	60	41	15	0.9
1063768	65	64	20	19	0.5
1063769	66	24	5	1	0.2
1063895	74	44	34	11	0.5
1063959	114	93	49	23	2.1
1063960	73	35	19	9	0.3
1064121	78	51	34	14	0.6
1064122	82	61	41	13	0.8

TABLA 52

INHIBICIÓN DEPENDIENTE DE LA DOSIS DE LA EXPRESIÓN DE ARNM DE FOXP3
MEDIANTE LA CAPTACIÓN LIBRE DE OLIGONUCLEÓTIDOS MODIFICADOS EN CÉLULAS

15

SUP-M2

20

25

30

35

ION N.º	% de UTC				CI ₅₀ (µM)
	109.375 nM	437.5 nM	1750.0 nM	7000.0 nM	
911144	44	43	36	11	< 0.1
1062010	64	28	10	3	0.2
1062268	13*	19*	9*	3*	< 0.1*
1062299	112	140	148	103	> 7.0
1062331	138	93	113	59	> 7.0
1062395	80	41	16	4	0.4
1062426	101	57	27	13	0.8
1062427	139	133	54	13	2.5
1062907	103	57	17	6	0.7
1062908	142	75	43	13	1.6
1063035	86	50	27	9	0.6
1063036	160	102	46	8	1.9
1063037	40	27	35	19	< 0.1
1063067	118	84	37	21	1.6
1063099	70	67	49	23	1.1
1063163	117	62	35	13	1.2
1063164	129	112	68	25	3.2
1063962	153	129	69	33	4.0

1064091	36	37	51	27	< 0.1
---------	----	----	----	----	-------

TABLA 53

INHIBICIÓN DEPENDIENTE DE LA DOSIS DE LA EXPRESIÓN DE ARNM DE FOXP3
 MEDIANTE LA CAPTACIÓN LIBRE DE OLIGONUCLEÓTIDOS MODIFICADOS EN CÉLULAS

5

SUP-M2

ION N.º	% de UTC				CI ₅₀ (µM)
	109.375 nM	437.5 nM	1750.0 nM	7000.0 nM	
911144	61	48	29	12	0.3
1062007	102	35	25	6	0.6
1062044	53	37	21	13	0.1
1062263	113*	72*	30*	6*	1.1*
1062396	47	44	34	23	< 0.1
1062428	59	37	19	14	0.2
1062712	67	78	42	18	0.9
1062840	102	41	37	7	0.7
1062904	60	86	32	26	0.9
1062909	47	44	22	13	< 0.1
1063032	85	41	11	3	0.4
1063101	49	35	22	8	< 0.1
1063197	51	47	31	14	0.2
1063319	47	42	62	54	0.6
1063324	86	43	26	13	0.6
1063511	89	53	50	14	0.9
1063735	86	27	34	12	0.4
1063963	49	33	18	7	< 0.1
1064312	56	42	50	33	0.3

TABLA 54

INHIBICIÓN DEPENDIENTE DE LA DOSIS DE LA EXPRESIÓN DE ARNM DE FOXP3
 MEDIANTE LA CAPTACIÓN LIBRE DE OLIGONUCLEÓTIDOS MODIFICADOS EN CÉLULAS

30

SUP-M2

ION N.º	% de UTC				CI ₅₀ (µM)
	109.375 nM	437.5 nM	1750.0 nM	7000.0 nM	
911144	80	51	41	14	0.7
1062015	76	66	41	39	1.6
1062047	86	68	46	16	1.1

35

5	1062206	88	87	92	87	> 7.0
	1062335	86	68	63	28	2.1
	1062336	91	73	36	18	1.1
	1062367	90	61	36	11	0.9
	1062368	68	29	9	7	0.2
10	1062431	66	54	45	30	0.7
	1062560	97	63	40	21	1.2
	1062753	77	71	41	39	1.7
	1063648	115	69	29	11	1.1
	1063649	71	35	14	1	0.3
15	1063743	110	81	43	17	1.5
	1063744	82	47	10	4	0.4
	1063967	90	90	88	80	> 7.0
	1064094	71	59	37	21	0.7
	1064095	94	78	40	12	1.2
	1064161	80	71	67	36	3.4

TABLA 55

INHIBICIÓN DEPENDIENTE DE LA DOSIS DE LA EXPRESIÓN DE ARNM DE FOXP3
 MEDIANTE LA CAPTACIÓN LIBRE DE OLIGONUCLEÓTIDOS MODIFICADOS EN CÉLULAS

SUP-M2

	ION N.º	% de UTC				CI ₅₀ (µM)
		109.375 nM	437.5 nM	1750.0 nM	7000.0 nM	
25	911144	39	22	21	7	< 0.1
	1062372	83	51	23	11	0.6
	1062596	44	44	63	42	4.3
	1062660	43	31	62	58	1.1
	1062724	51	19	7	2	< 0.1
30	1062725	101	80	31	14	1.2
	1062885	93	41	48	15	0.8
	1062979	116	39	25	14	0.8
	1063203	95	54	25	20	0.8
	1063234	71	78	27	17	0.8
35	1063268	55	36	22	7	0.1
	1063331	52	23	10	3	< 0.1
	1063332	104	75	34	16	1.2

1063394	86	69	38	22	1.1
1063491	49	18	9	4	< 0.1
1063587	88	87	59	40	3.9
1063619	39	20	17	9	< 0.1
1063651	101	71	38	18	1.2
1063652	75	61	25	12	0.6

TABLA 56

INHIBICIÓN DEPENDIENTE DE LA DOSIS DE LA EXPRESIÓN DE ARNM DE FOXP3
MEDIANTE LA CAPTACIÓN LIBRE DE OLIGONUCLEÓTIDOS MODIFICADOS EN CÉLULAS

SUP-M2

ION N.º	% de UTC				CI ₅₀ (µM)
	109.375 nM	437.5 nM	1750.0 nM	7000.0 nM	
911144	81	54	35	9	0.6
1062087	51	30	23	8	< 0.1
1062247	66	52	27	21	0.4
1062375	51	26	14	5	< 0.1
1062376	102	67	39	15	1.1
1062439	103	48	26	18	0.8
1062504	188	173	105	57	> 7.0
1062536	100	97	81	19	3.2
1062760	59	29	17	18	0.1
1062761	136	103	39	49	3.4
1062857	57	65	37	24	0.6
1063049	134	117	57	24	2.8
1063145	141	103	28	21	1.8
1063399	93	109	33	21	1.7
1063400	106	54	77	22	2.1
1063912	75	48	40	26	0.7
1063975	110	100	39	18	1.7
1063976	51	33	16	6	< 0.1
1064103	72	48	24	22	0.4

TABLA 57

INHIBICIÓN DEPENDIENTE DE LA DOSIS DE LA EXPRESIÓN DE ARNM DE FOXP3
MEDIANTE LA CAPTACIÓN LIBRE DE OLIGONUCLEÓTIDOS MODIFICADOS EN CÉLULAS

SUP-M2

	ION N.º	% de UTC				CI ₅₀ (µM)
		109.375 nM	437.5 nM	1750.0 nM	7000.0 nM	
5	911144	86	55	26	8	0.6
	1062030	110	45	12	3	0.7
	1062125	156	149	93	67	> 7.0
	1062349	154	91	41	21	2.0
	1062382	72	57	20	10	0.5
10	1062446	120	106	100	48	> 7.0
	1062542	94	98	79	28	4.3
	1062670	115	68	42	45	2.5
	1062991	108	41	40	18	1.0
	1063055	98	83	57	39	3.3
15	1063310	116	100	51	25	2.4
	1063437	188	147	88	85	> 7.0
	1063757	121	114	62	74	> 7.0
	1063917	109	87	30	20	1.4
	1063948	111	97	36	11	1.5
20	1063981	122	57	22	4	0.9
	1064012	184	159	122	82	> 7.0
	1064111	115	140	86	52	> 7.0
	1064303	114	98	74	48	> 7.0

TABLA 58

INHIBICIÓN DEPENDIENTE DE LA DOSIS DE LA EXPRESIÓN DE ARNM DE FOXP3
 MEDIANTE LA CAPTACIÓN LIBRE DE OLIGONUCLEÓTIDOS MODIFICADOS EN CÉLULAS

SUP-M2

ION N.º	% de UTC				CI ₅₀ (µM)	
	109.375 nM	437.5 nM	1750.0 nM	7000.0 nM		
30	911144	114	70	22	9	1.0
	1062094	36	71	65	50	< 0.1
	1062383	76	71	54	23	1.4
	1062384	57	45	23	9	0.2
	1062447	85	96	62	35	3.8
35	1062448	99	91	33	15	1.4
	1062543	64	57	23	9	0.4
	1062737	93	56	24	11	0.7

5

10

1062802	92	48	21	8	0.6
1062832	79	84	43	11	1.1
1062833	93	75	30	12	1.0
1063058	82	35	25	5	0.4
1063247	70	55	40	11	0.6
1063248	59	39	26	5	0.2
1063822	78	77	80	57	> 7.0
1063982	90	81	37	16	1.2
1064047	112	86	51	20	1.9
1064113	57	74	31	15	0.5
1064145	100	73	43	13	1.2

TABLA 59

INHIBICIÓN DEPENDIENTE DE LA DOSIS DE LA EXPRESIÓN DE ARNM DE FOXP3
MEDIANTE LA CAPTACIÓN LIBRE DE OLIGONUCLEÓTIDOS MODIFICADOS EN CÉLULAS

15

SUP-M2

20

25

30

35

ION N.º	% de UTC				CI ₅₀ (µM)
	109.375 nM	437.5 nM	1750.0 nM	7000.0 nM	
911144	76	69	34	14	0.8
1062035	91	57	32	18	0.9
1062067	71	36	15	9	0.3
1062100	120	132	106	69	> 7.0
1062132	109	68	83	68	> 7.0
1062580	96	35	9	0	0.5
1062644	140	77	35	5	1.4
1062741	109	71	35	11	1.2
1062837	128	65	41	14	1.4
1062933	109	75	46	26	1.8
1063348	97	86	41	15	1.4
1063410	86	88	58	49	6.3
1063699	89	66	44	15	1.0
1063731	70	27	8	3	0.2
1063732	75	45	29	7	0.4
1063794	88	116	122	93	> 7.0
1063954	90	64	19	4	0.7
1064019	74	73	45	31	1.4

1064148	102	54	31	15	0.9
---------	-----	----	----	----	-----

TABLA 60

INHIBICIÓN DEPENDIENTE DE LA DOSIS DE LA EXPRESIÓN DE ARNM DE FOXP3
 MEDIANTE LA CAPTACIÓN LIBRE DE OLIGONUCLEÓTIDOS MODIFICADOS EN CÉLULAS

5

SUP-M2

10

15

20

25

ION N.º	% de UTC				CI ₅₀ (µM)
	109.375 nM	437.5 nM	1750.0 nM	7000.0 nM	
911144	88	71	29	11	0.9
1062078	123	118	110	88	> 7.0
1062334	93	68	40	12	1.0
1062365	60	26	9	2	0.1
1062366	98	60	22	6	0.7
1062397	70	46	25	9	0.4
1062783	83	72	34	13	0.9
1063038	77	34	17	5	0.3
1063039	96	76	55	35	2.6
1063326	114	89	48	21	1.9
1063646	93	75	59	39	3.2
1063774	87	86	61	37	3.6
1063804	79	58	37	15	0.7
1063901	125	92	81	55	> 7.0
1063964	83	92	49	21	1.8
1064060	117	85	55	35	2.8
1064120	85	85	58	46	5.0
1064184	96	72	33	19	1.1
1064191	85	79	52	20	1.5

TABLA 61

INHIBICIÓN DEPENDIENTE DE LA DOSIS DE LA EXPRESIÓN DE ARNM DE FOXP3
 MEDIANTE LA CAPTACIÓN LIBRE DE OLIGONUCLEÓTIDOS MODIFICADOS EN CÉLULAS

30

SUP-M2

35

ION N.º	% de UTC				CI ₅₀ (µM)
	109.375 nM	437.5 nM	1750.0 nM	7000.0 nM	
911144	100	62	25	5	0.8
1062017	96	82	48	27	1.9
1062305	67	57	36	16	0.5

5	1062369	92	52	29	10	0.7
	1062529	33	14	13	9	< 0.1
	1062561	98	85	71	37	4.4
	1062562	139	94	45	22	2.1
	1062722	90	60	29	8	0.7
10	1062723	104	103	48	16	1.9
	1062754	88	78	77	38	5.5
	1063074	83	74	60	22	1.8
	1063329	77	31	12	4	0.3
	1063330	60	37	15	4	0.2
15	1063553	75	64	39	19	0.8
	1063650	119	40	10	2	0.7
	1063745	73	46	14	3	0.4
	1063905	109	89	31	6	1.2
	1064064	75	79	35	21	1.0
	1064096	65	35	9	3	0.2

TABLA 62

INHIBICIÓN DEPENDIENTE DE LA DOSIS DE LA EXPRESIÓN DE ARNM DE FOXP3
MEDIANTE LA CAPTACIÓN LIBRE DE OLIGONUCLEÓTIDOS MODIFICADOS EN CÉLULAS

SUP-M2

	ION N.º	% de UTC				CI ₅₀ (µM)
		109.375 nM	437.5 nM	1750.0 nM	7000.0 nM	
25	911144	108	91	31	12	1.3
	1062021	60	47	29	12	0.3
	1062086	64	40	20	11	0.2
	1062310	84	54	24	11	0.6
	1062373	52	37	4	2	0.1
30	1062407	93	52	25	13	0.7
	1062437	89	64	48	18	1.2
	1062470	93	78	37	2	1.0
	1062566	86	58	22	7	0.6
	1062823	114	98	76	35	4.6
35	1063207	83	77	32	6	0.9
	1063237	32	22	18	11	< 0.1
	1063238	33	25	16	9	< 0.1

1063333	71	44	23	10	0.4
1063429	78	63	48	28	1.2
1063653	79	36	15	4	0.3
1063654	88	61	60	12	1.2
1063655	99	60	29	8	0.8
1063910	93	57	18	6	0.6

TABLA 63

INHIBICIÓN DEPENDIENTE DE LA DOSIS DE LA EXPRESIÓN DE ARNM DE FOXP3
MEDIANTE LA CAPTACIÓN LIBRE DE OLIGONUCLEÓTIDOS MODIFICADOS EN CÉLULAS

SUP-M2

ION N.º	% de UTC				CI ₅₀ (µM)
	109.375 nM	437.5 nM	1750.0 nM	7000.0 nM	
911144	100	80	29	7	1.0
1062377	95	101	51	23	2.2
1062378	65	45	24	6	0.3
1062410	117	80	50	53	4.1
1062441	90	71	60	48	5.2
1062570	79	50	26	9	0.5
1062633	104	77	67	42	4.2
1062699	106	70	37	19	1.3
1062890	81	64	47	30	1.4
1062891	68	35	15	6	0.2
1063082	83	101	73	63	> 7.0
1063146	89	77	50	52	4.7
1063178	79	71	43	15	1.0
1063529	98	90	76	50	> 7.0
1063658	96	61	30	12	0.9
1063721	74	77	53	28	1.7
1063946	91	37	10	3	0.4
1064008	84	68	34	18	0.9
1064203	97	85	37	21	1.5

TABLA 64

INHIBICIÓN DEPENDIENTE DE LA DOSIS DE LA EXPRESIÓN DE ARNM DE FOXP3
MEDIANTE LA CAPTACIÓN LIBRE DE OLIGONUCLEÓTIDOS MODIFICADOS EN CÉLULAS

SUP-M2

	ION N.º	% de UTC				CI ₅₀ (µM)
		109.375 nM	437.5 nM	1750.0 nM	7000.0 nM	
5	911144	94	53	24	5	0.7
	1062028	34	26	3	1	< 0.1
	1062029	46	26	3	0	< 0.1
	1062347	95	137	107	82	> 7.0
	1062348	66	51	35	13	0.4
10	1062379	88	56	23	6	0.6
	1062413	74	24	19	4	0.2
	1062667	76	65	24	8	0.6
	1062668	93	29	11	3	0.4
	1062669	81	45	14	3	0.4
15	1062700	69	50	32	12	0.5
	1062861	76	77	44	31	1.6
	1062894	94	57	31	11	0.8
	1062989	82	44	11	3	0.4
	1063054	106	90	55	15	1.8
20	1063818	110	112	99	109	> 7.0
	1063915	94	73	33	10	1.0
	1063947	66	36	5	3	0.2
	1063980	71	35	9	1	0.3

TABLA 65

INHIBICIÓN DEPENDIENTE DE LA DOSIS DE LA EXPRESIÓN DE ARNM DE FOXP3
 MEDIANTE LA CAPTACIÓN LIBRE DE OLIGONUCLEÓTIDOS MODIFICADOS EN CÉLULAS

SUP-M2

	ION N.º	% de UTC				CI ₅₀ (µM)
		109.375 nM	437.5 nM	1750.0 nM	7000.0 nM	
30	911144	98	58	12	22	0.8
	1062034	75	56	20	8	0.5
	1062322	107	73	29	13	1.1
	1062385	93	56	18	5	0.6
	1062386	74	51	22	14	0.5
35	1062481	56	67	42	27	0.7
	1062545	99	90	49	14	1.6
	1062641	96	59	27	7	0.8

5	1062739	92	59	28	7	0.7
	1062771	73	57	27	6	0.5
	1062803	92	59	33	16	0.9
	1062834	117	55	14	7	0.8
	1062835	80	53	18	12	0.5
10	1063314	141	56	18	5	1.0
	1063538	38	29	15	5	< 0.1
	1063921	77	41	19	5	0.4
	1063984	78	35	21	5	0.3
	1064017	96	61	31	12	0.9
	1064147	99	74	38	11	1.1

EJEMPLO 5: INHIBICIÓN DEPENDIENTE DE LA DOSIS DE FOXP3 HUMANO EN CÉLULAS

SUP-M2 MEDIANTE GÁPMEROS DE CET

Los oligonucleótidos antisentido descritos en los estudios anteriores se evaluaron con varias dosis en células SUP-M2. Se trataron células SUP-M2 cultivadas a una densidad de 60,000 por pocillo usando captación libre con oligonucleótidos modificados diluidos a concentraciones de 6,000 nM, 1,500 nM, 375.0 nM y 93.75 nM durante 24 horas. Después de 24 horas, se midieron los niveles de ARNm de Foxp3 como se ha descrito previamente usando el conjunto de cebador y sonda de Foxp3 humano RTS35925. Se ajustaron los niveles de ARNm de Foxp3 de acuerdo con el contenido total de ARN, cuantificado mediante RIBOGREEN®. Los resultados se presentan en las tablas a continuación como porcentaje de control de la cantidad de ARNm de Foxp3 en relación a las células de control no tratadas (% de UTC). Las CI₅₀ se calcularon usando una regresión lineal en una gráfica log/lineal de los datos en Excel. Los oligonucleótidos con valores de porcentaje de control marcados con un asterisco (*) se dirigen a la región de amplicón del conjunto de cebador y sonda. Pueden usarse ensayos adicionales para medir la potencia y eficacia de los oligonucleótidos modificados que se dirigen a la región de amplicón.

TABLA 66

INHIBICIÓN DEPENDIENTE DE LA DOSIS DE LA EXPRESIÓN DE ARNM DE FOXP3 MEDIANTE LA CAPTACIÓN LIBRE DE OLIGONUCLEÓTIDOS MODIFICADOS EN CÉLULAS

SUP-M2

ION N.º	% de UTC				CI ₅₀ (µM)
	93.75 nM	375.0 nM	1500.0 nM	6000.0 nM	
911144	69	81	61	30	2.1
1154721	149	89	49	18	1.7

5	1154747	198	140	106	39	5.1
	1154751	170	107	60	32	2.7
	1154754	77	91	81	46	> 6.0
	1154765	151	98	88	33	3.8
	1154853	205	149	57	23	2.7
10	1154861	81	86	69	40	5.0
	1154865	143	77	44	13	1.4
	1154891	197	188	111	32	5.5
	1154931	150	118	52	24	2.3
	1154981	106	122	113	37	> 6.0
15	1154991	218	154	63	37	3.3
	1155047	90	72	28	13	0.8
	1155057	273	110	75	29	2.8
	1155099	73	57	22	6	0.4
	1155107	47	41	20	8	< 0.1
20	1155119	198	182	87	45	5.3
	1155125	91	130	56	29	3.1

TABLA 67

INHIBICIÓN DEPENDIENTE DE LA DOSIS DE LA EXPRESIÓN DE ARNM DE FOXP3
MEDIANTE LA CAPTACIÓN LIBRE DE OLIGONUCLEÓTIDOS MODIFICADOS EN CÉLULAS

SUP-M2

	ION N.º	% de UTC				CI ₅₀ (µM)
		93.75 nM	375.0 nM	1500.0 nM	6000.0 nM	
25	911144	66	54	35	25	0.5
	1154778	139	130	68	40	4.1
	1154803	61	52	23	13	0.3
	1154821	98	83	79	20	2.4
	1154833	115	100	101	72	> 6.0
30	1154858	55	62	64	30	1.3
	1154875	75	83	41	19	1.0
	1154893	30	39	23	5	< 0.1
	1154898	123	98	54	19	1.9
	1154924	53	89	49	31	1.5
35	1154928	162	72	44	22	1.6
	1154929	96	78	33	9	0.9

1154930	84	99	28	12	1.0
1155031	95	82	77	44	> 6.0
1155032	44	52	19	11	0.1
1155048	65	51	24	5	0.3
1155108	100	60	24	9	0.7
1155109	95	86	39	12	1.1
1155121	129	143	125	34	> 6.0

TABLA 68

INHIBICIÓN DEPENDIENTE DE LA DOSIS DE LA EXPRESIÓN DE ARNM DE FOXP3
MEDIANTE LA CAPTACIÓN LIBRE DE OLIGONUCLEÓTIDOS MODIFICADOS EN CÉLULAS

SUP-M2

ION N.º	% de UTC				CI ₅₀ (µM)
	93.75 nM	375.0 nM	1500.0 nM	6000.0 nM	
911144	74	71	56	31	1.6
1154722	77	83	81	67	> 6.0
1154756	92	77	61	28	2.0
1154758	109	95	69	49	6.0
1154860	135	102	88	41	5.1
1154864	114	81	60	35	2.5
1154878	131	132	145	95	> 6.0
1154884	119	81	37	15	1.2
1154896	107	90	59	27	2.1
1154956	110	85	39	20	1.4
1154962	98	90	50	5	1.2
1155022	79	92	64	61	> 6.0
1155052	92	69	36	17	0.9
1155058	112	125	110	57	> 6.0
1155070	71	63	53	23	0.9
1155100	125	65	32	8	1.0
1155104	149	92	60	29	2.4
1155106	108	99	64	31	2.8
1155118	85	80	42	27	1.3

EJEMPLO 6: INHIBICIÓN DEPENDIENTE DE LA DOSIS DE FOXP3 EN LINFOCITOS T CD4

MEDIANTE GÁPMEROS DE CET

Se evaluaron los oligonucleótidos modificados descritos en los estudios anteriores a diversas dosis en linfocitos T CD4 derivados de PBCM primarias. Los linfocitos T CD4 primarios

totales se purificaron de muestras de leucaféresis de sangre (Leukopak, Stemcell Technologies) usando el kit de aislamiento de linfocitos T CD4 humanos Easysep (Stemcell Technologies). Se cultivaron células CD4 humanas en medio de expansión de linfocitos T Immunocult-XT (Stemcell Technologies) complementado con 30 ng/ml de IL-2 humana recombinante (Stemcell Technologies). Se trataron linfocitos T CD4 cultivados a una densidad de 50,000 células por pocillo usando captación libre con oligonucleótidos modificados diluidos a concentraciones especificadas en las tablas a continuación. Después de 48 horas de incubación, se midieron los niveles de ARNm de Foxp3 como se ha descrito previamente usando el conjunto de cebador y sonda de Foxp3 humano RTS35925. Se ajustaron los niveles de ARNm de Foxp3 de acuerdo con el contenido total de ARN, cuantificado mediante RIBOGREEN®. Los resultados se presentan en las tablas a continuación como porcentaje de control de la cantidad de ARNm de Foxp3 en relación a las células de control no tratadas (% de UTC).

TABLA 69

INHIBICIÓN DEPENDIENTE DE LA DOSIS DE LA EXPRESIÓN DE ARNM DE FOXP3
MEDIANTE LA CAPTACIÓN LIBRE DE OLIGONUCLEÓTIDOS MODIFICADOS EN
LINFOCITOS T CD4

ION N.º	% de UTC			
	109.4 nM	437.5 nM	1750.0 nM	7000.0 nM
141923	128	104	85	89
911144	88	63	61	56
1062008	63	94	104	107
1062010	107	93	96	80
1062086	128	111	120	120
1062413	62	63	58	59
1062425	70	47	54	39
1062428	77	72	71	63
1062529	111	125	125	125
1062760	94	111	109	134
1062891	108	104	101	84
1062938	81	62	59	46
1063101	117	81	89	85
1063237	98	121	121	106
1063238	122	118	149	120
1063268	71	51	46	40
1063619	103	109	127	127

1063963	84	80	83	81
1063976	89	84	79	50
1064313	80	79	64	52

TABLA 70

5 INHIBICIÓN DEPENDIENTE DE LA DOSIS DE LA EXPRESIÓN DE ARNM DE FOXP3
MEDIANTE LA CAPTACIÓN LIBRE DE OLIGONUCLEÓTIDOS MODIFICADOS EN
LINFOCITOS T CD4

	ION N.º	% de UTC			
		109.4 nM	437.5 nM	1750.0 nM	7000.0 nM
10	141923	109	114	84	71
	911144	80	59	62	51
	1062247	79	84	109	86
	1062397	100	87	89	93
	1062580	103	103	98	101
15	1062668	73	38	52	41
	1062669	83	75	92	82
	1062835	111	100	82	85
	1062937	75	76	57	46
	1063032	84	88	100	76
20	1063038	100	93	107	111
	1063058	90	93	96	103
	1063320	96	108	97	124
	1063649	82	87	74	60
	1063734	58	48	43	32
25	1063735	95	86	81	89
	1063744	102	90	94	108
	1063921	95	73	87	91
	1063946	79	62	86	56
	1064096	74	73	59	62
30					

TABLA 71

INHIBICIÓN DEPENDIENTE DE LA DOSIS DE LA EXPRESIÓN DE ARNM DE FOXP3
MEDIANTE LA CAPTACIÓN LIBRE DE OLIGONUCLEÓTIDOS MODIFICADOS EN
LINFOCITOS T CD4

ION N.º	% de UTC			
	109.4 nM	437.5 nM	1750.0 nM	7000.0 nM
35				

5	141923	113	101	111	110
	582468	106	115	83	107
	911144	68	78	51	67
	911179	115	72	79	71
	1062007	107	103	113	106
10	1062044	102	142	98	130
	1062375	121	102	94	102
	1062641	90	88	66	103
	1062712	84	126	55	142
	1062802	99	122	110	98
15	1062834	101	108	111	97
	1062840	112	107	129	142
	1062857	124	162	114	169
	1063035	137	141	137	78
	1063037	78	109	101	114
20	1063097	175	122	122	109
	1063650	95	175	99	160
	1063655	65	71	59	46
	1063895	33	10	7	5
	1063910	93	116	105	93

**EJEMPLO 7: INHIBICIÓN DEPENDIENTE DE LA DOSIS DE FOXP3 HUMANO EN
LINFOCITOS T REGULADORES (T-REG) MEDIANTE GÁPMEROS DE CET**

Se evaluaron los oligonucleótidos modificados descritos en los estudios anteriores a diversas dosis en linfocitos T reguladores diferenciados *in vitro*. Los T-reg se diferenciaron durante 2 semanas a partir de células CD4 humanas no expuestas previamente (purificadas a partir de PBMC congeladas (Stemcell Technologies) usando el kit de aislamiento de linfocitos T CD4 humanos no expuestos previamente EasySep (Stemcell Technologies)) en medio de expansión de linfocitos T Immunocult-XT (Stemcell Technologies) suplementado con suplemento de diferenciación de Treg humanos ImmunoCult y activador de linfocitos T CD3/CD28 humanos ImmunoCult (Stemcell Technologies). Se trataron linfocitos T-reg cultivados a una densidad de 20,000 células por pocillo usando captación libre con oligonucleótidos modificados diluidos a concentraciones especificadas en las tablas a continuación. Después de 48 horas de incubación, se midieron los niveles de ARNm de Foxp3 como se ha descrito previamente usando el conjunto de cebador y sonda de Foxp3 humano RTS35925. Se ajustaron los niveles de ARNm de Foxp3 de acuerdo con el contenido total de ARN, cuantificado mediante RIBOGREEN®. Los resultados se presentan en las tablas a

continuación como porcentaje de control de la cantidad de ARNm de Foxp3 en relación a las células de control no tratadas (% de UTC).

TABLA 72

INHIBICIÓN DEPENDIENTE DE LA DOSIS DE LA EXPRESIÓN DE ARNM DE FOXP3
MEDIANTE LA CAPTACIÓN LIBRE DE OLIGONUCLEÓTIDOS MODIFICADOS EN
LINFOCITOS T-REG

5

10

15

20

25

ION N.º	% de UTC			
	370.4 nM	1111.1 nM	3333.3 nM	10000.0 nM
1062010	99	107	98	118
1062835	89	92	102	87
1062247	97	110	120	113
1062840	94	84	83	83
1062413	94	85	74	75
1062857	103	97	94	98
1062428	108	111	105	100
1062891	90	87	72	61
1062641	107	116	114	110
1062937	88	69	63	59
1063101	112	107	106	87
1062669	94	95	86	72
1062938	93	80	65	50
911179	98	95	76	57
1062712	113	95	104	107
1063035	99	96	103	86
1062802	106	105	106	99
1063037	104	90	91	67

TABLA 73

INHIBICIÓN DEPENDIENTE DE LA DOSIS DE LA EXPRESIÓN DE ARNM DE FOXP3
MEDIANTE LA CAPTACIÓN LIBRE DE OLIGONUCLEÓTIDOS MODIFICADOS EN
LINFOCITOS T-REG

30

35

ION N.º	% de UTC			
	370.4 nM	1111.1 nM	3333.3 nM	10000.0 nM
1063238	102	99	99	94
1063734	75	64	54	35
1063248	92	113	100	107

5

10

1064096	85	81	74	72
1063268	97	100	105	88
1064313	97	92	92	81
1063320	113	119	125	129
1063619	108	111	120	115
911179	97	77	65	54
1063649	96	98	109	96
911144	104	104	89	61
1063650	96	89	82	61
1063655	95	91	87	80

TABLA 74

INHIBICIÓN DEPENDIENTE DE LA DOSIS DE LA EXPRESIÓN DE ARNM DE FOXP3
MEDIANTE LA CAPTACIÓN LIBRE DE OLIGONUCLEÓTIDOS MODIFICADOS EN
LINFOCITOS T-REG

15

20

25

30

35

ION N.º	% de UTC			
	370.4 nM	1111.1 nM	3333.3 nM	10000.0 nM
1062010	93	111	103	115
1062835	90	100	102	81
1062247	86	90	99	96
1062840	97	84	86	75
1062413	73	77	61	58
1062857	118	94	81	87
1062428	74	86	77	83
1062891	79	67	70	47
1062641	77	84	91	71
1062937	66	66	58	41
1063101	97	80	74	59
1062669	64	66	62	56
1062938	58	48	41	32
911179	88	66	62	47
1062712	66	64	68	64
1063035	59	60	61	46
1062802	55	65	75	71
1063037	58	58	47	41

TABLA 75

INHIBICIÓN DEPENDIENTE DE LA DOSIS DE LA EXPRESIÓN DE ARNM DE FOXP3
MEDIANTE LA CAPTACIÓN LIBRE DE OLIGONUCLEÓTIDOS MODIFICADOS EN
LINFOCITOS T-REG

5

10

15

20

ION N.º	% de UTC			
	370.4 nM	1111.1 nM	3333.3 nM	10000.0 nM
1063238	111	108	81	70
1063734	90	80	56	40
1063248	97	105	102	102
1064096	85	88	75	69
1063268	94	92	94	87
1064313	95	89	71	61
1063320	79	80	82	88
1063619	86	91	84	92
911179	59	56	54	40
1063649	65	69	64	69
911144	81	66	58	47
1063650	56	50	47	34
1063655	70	67	61	57

EJEMPLO 8: TOLERABILIDAD DE LOS OLIGONUCLEÓTIDOS MODIFICADOS QUE SE
DIRIGEN A FOXP3 HUMANO EN RATONES BALB/C

Se trató a ratones Balb/c con oligonucleótidos modificados seleccionados de los estudios descritos anteriormente y se evaluaron los cambios en los niveles de diversos marcadores de química plasmática.

TRATAMIENTO

Se inyectó a grupos de ratones Balb/c hembra (obtenidos de Charles River) por vía subcutánea dos veces a la semana durante tres semanas (hasta un total de 7 tratamientos) 50 mg/kg de oligonucleótidos modificados. A un grupo de ratones Balb/c hembra se le inyectó PBS. Se sacrificó a los ratones en el día 21 después del inicio del tratamiento (24 horas después de la administración final).

MARCADORES DE QUÍMICA PLASMÁTICA

Para evaluar el efecto de los oligonucleótidos modificados en la función hepática, se midieron los niveles plasmáticos de nitrógeno de urea en sangre (BUN), albúmina, alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST), bilirrubina total (TBIL) y albúmina (ALB) usando un analizador de química clínica automatizado (Hitachi Olympus AU400c, Melville, NY). Los resultados se presentan en la tabla a continuación. Los oligonucleótidos modificados que provocaron cambios en los niveles de cualquiera de los marcadores de función

hepática o renal fuera del intervalo esperado para los oligonucleótidos modificados se excluyeron de estudios posteriores.

TABLA 76

MARCADORES DE QUÍMICA PLASMÁTICA EN RATONES BALB/C HEMBRA

ION N.º	Análisis químico clínico en plasma				
	ALB (g/dl)	ALT (U/l)	AST (U/l)	TBIL (mg/dl)	BUN (mg/dl)
PBS	2.6	86	108	0.3	19
549148	2.8	30	48	0.2	20
910956	2.7	992	1040	0.2	15
910959	3.2	1311	869	1.3	15
911019	3.6	1118	893	0.3	19
911101	2.8	1709	1506	0.7	13
911118	2.8	968	524	4.9	15
911144	2.7	1138	843	0.3	22
L0911171	3.1	1144	1120	0.6	21
911179	2.9	453	353	0.2	20
911180	2.5	170	143	0.2	16

PESOS CORPORALES Y DE LOS ÓRGANOS

Se midieron los pesos corporales de los ratones Balb/c en el día 22 y en la tabla a continuación se presenta el peso corporal medio para cada grupo. Se midieron los pesos del riñón, el bazo y el hígado al final del estudio y se representan en la tabla a continuación. Los oligonucleótidos modificados que provocaron cualesquiera cambios en los pesos de los órganos fuera del intervalo esperado para los oligonucleótidos modificados se excluyeron de estudios posteriores.

TABLA 77

PESOS CORPORALES Y DE LOS ÓRGANOS (EN GRAMOS)

ION N.º	Peso corporal (g)	Hígado (g)	Riñón (g)	Bazo (g)
PBS	22	1.08	0.28	0.12
549148	21	1.16	0.29	0.12
910956	21	1.36	0.27	0.12
910959	22	1.38	0.35	0.12
911019	23	1.61	0.32	0.12
911101	18	1.48	0.26	0.13

911118	16	1.01	0.25	0.09
911144	22	1.49	0.26	0.15
911171	19	1.30	0.28	0.17
911179	20	1.26	0.25	0.14
911180	21	1.22	0.26	0.14

**EJEMPLO 9: TOLERABILIDAD DE OLIGONUCLEÓTIDOS MODIFICADOS QUE TIENEN
COMO DIANA FOXP3 HUMANO EN RATONES CD-1**

Se trató a ratones CD-1 con oligonucleótidos modificados seleccionados de los estudios descritos anteriormente y se evaluaron los cambios en los niveles de diversos marcadores de química plasmática.

TRATAMIENTO

Se inyectó a grupos de ratones CD-1 macho (obtenidos de Charles River) por vía subcutánea una vez a la semana durante seis semanas (hasta un total de 7 tratamientos) 50 mg/kg de oligonucleótidos modificados. A un grupo de ratones CD-1 macho se le inyectó PBS. Se sacrificó a los ratones en el día 39 después del inicio del tratamiento (24 horas después de la administración final).

MARCADORES DE QUÍMICA PLASMÁTICA

Para evaluar el efecto de los oligonucleótidos modificados en la función hepática, se midieron los niveles plasmáticos de nitrógeno de urea en sangre (BUN), albúmina, alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST), bilirrubina total (TBIL) y albúmina (ALB) usando un analizador de química clínica automatizado (Hitachi Olympus AU400c, Melville, NY). Los resultados se presentan en la tabla a continuación. Los oligonucleótidos modificados que provocaron cambios en los niveles de cualquiera de los marcadores de función hepática o renal fuera del intervalo esperado para los oligonucleótidos modificados se excluyeron de estudios posteriores.

TABLA 78

MARCADORES DE QUÍMICA PLASMÁTICA EN RATONES CD-1 MACHO

ION N.º	Análisis químico clínico en plasma				
	ALB (g/dl)	ALT (U/l)	AST (U/l)	TBIL (mg/dl)	BUN (mg/dl)
PBS	2.8	27	48	0.2	19
1062008	2.2	836	1125	9.1	24
1062010	2.2	105	139	0.2	18
1062385	2.4	3206	3112	0.7	20
1062425	2.5	612	490	7.1	19
1062545	2.3	74	70	0.2	21

5

10

1062641	2.3	86	95	0.1	21
1062838	2.4	178	232	0.3	18
1062903	2.5	220	408	0.3	18
1062907	3.2	2055	1321	2.4	21
1062937	2.6	100	97	0.2	22
1063038	2.8	480	279	0.2	19
1063158	2.6	37	56	0.2	21
1063414	3.0	2316	1649	0.3	21
1063734	2.7	63	76	0.2	18
1063984	3.0	1382	767	6.3	26
1064060	3.4	3034	1927	0.8	21
1064313	2.3	107	109	0.2	17

PESOS CORPORALES Y DE LOS ÓRGANOS

15

Se midieron los pesos corporales de los ratones CD-1 en el día en que se sacrificó a los animales y se presenta el peso corporal medio de cada grupo en la tabla a continuación. Se midieron los pesos del riñón, el bazo y el hígado al final del estudio y se representan en la tabla a continuación. Los oligonucleótidos modificados que provocaron cualesquiera cambios en los pesos de los órganos fuera del intervalo esperado para los oligonucleótidos modificados se excluyeron de estudios posteriores.

20

TABLA 79

PESOS CORPORALES Y DE LOS ÓRGANOS (EN GRAMOS)

25

30

35

ION N.º	Peso corporal (g)	Hígado (g)	Riñón (g)	Bazo (g)
PBS	38	1.88	0.58	0.12
1062008	34	2.65	0.49	0.84
1062010	40	2.21	0.57	0.18
1062385	37	2.65	0.60	0.19
1062425	33	3.13	0.46	0.18
1062545	36	2.09	0.56	0.12
1062641	40	2.31	0.54	0.20
1062838	39	2.04	0.53	0.14
1062903	33	2.04	0.55	0.16
1062907	37	3.85	0.54	0.19
1062937	38	2.23	0.63	0.13

1063038	39	2.56	0.65	0.27
1063158	39	1.96	0.62	0.13
1063414	35	2.75	0.67	0.17
1063734	39	2.05	0.59	0.14
1063984	28	2.09	0.38	0.07
1064060	36	2.64	0.58	0.08
1064313	39	2.04	0.62	0.14

ENSAYOS DE HEMATOLOGÍA

La sangre obtenida de los grupos de ratones en el día 40 se envió a IDEXX BioResearch para la medición de los recuentos de células sanguíneas. Los recuentos efectuados incluyen recuento de glóbulos rojos sanguíneos (RBC), recuento de glóbulos blancos sanguíneos (WBC), hemoglobina (HGB), hematocrito (HCT), volumen corpuscular medio (MCV), hemoglobina corpuscular media (MCH), concentración media de hemoglobina corpuscular (MCHC) y recuentos de glóbulos blancos individuales, tales como los de monocitos (MON), neutrófilos (NEU), linfocitos (LYM), eosinófilos (EOS), basófilos (BAS), reticulocitos (RETC) y plaquetas (PLT). Los resultados se presentan en las tablas a continuación. N.D. se refiere a muestras donde no hay datos disponibles. Los oligonucleótidos Ionis que provocaron cambios en el recuento de células sanguíneas más allá del intervalo esperado para los oligonucleótidos modificados se excluyeron de estudios posteriores.

TABLA 80

RECuento DE CÉLULAS SANGUÍNEAS EN RATONES CD-1

ION N.º	RBC (M/ul)	Retic (K/ul)	HCT (%)	HGB (g/dl)	MCV (fl)	MCH (pg)	MCHC (g/dl)
PBS	8	312	40	13	47	16	33
1062008	5	1308	36	9	72	18	26
1062010	10	310	43	15	45	15	34
1062385	8	339	37	12	45	15	32
1062425	8	272	36	11	47	15	32
1062545	9	267	41	14	45	15	33
1062641	8	332	38	13	45	15	33
1062838	8	299	40	12	48	15	31
1062903	8	431	39	12	50	16	32
1062907	9	410	42	13	46	14	31
1062937	11	346	52	17	47	15	33

1063038	8	279	40	12	50	15	30
1063158	11	376	50	16	47	15	31
1063414	8	154	36	11	48	15	31
1063734	10	328	48	14	47	14	30
1063984	8	381	38	11	50	15	31
1064060	8	303	35	11	45	14	31
1064313	10	350	49	15	47	15	31

TABLA 81

RECuento de células sanguíneas en ratones CD-1

ION N.º	WBC (K/ul)	LYM (/ul)	MON (/ul)	NEU (/ul)	EOS (/ul)	PLT (K/ul)
PBS	4	2817	63	597	124	988
1062008	40	30502	1399	7366	379	208
1062010	6	3961	449	1159	181	775
1062385	21	12537	957	6621	572	1118
1062425	11	6560	1030	2608	692	963
1062545	4	3226	204	721	175	1182
1062641	3	2506	307	475	109	779
1062838	7	3961	539	1793	275	896
1062903	19	14165	1005	3595	451	595
1062907	8	5351	909	1635	193	885
1062937	4	2287	414	769	118	958
1063038	8	5063	1512	936	103	943
1063158	3	2145	210	707	108	1141
1063414	13	7724	1404	3786	270	1924
1063734	5	3822	795	644	92	1044
1063984	12	6263	1057	4238	232	1169
1064060	7	4110	1044	1459	94	1093
1064313	5	3475	515	1026	96	936

EJEMPLO 10: TOLERABILIDAD DE OLIGONUCLEÓTIDOS MODIFICADOS QUE TIENEN
COMO DIANA FOXP3 HUMANO EN RATONES CD-1

Se trató a ratones CD-1 con oligonucleótidos modificados seleccionados de los estudios descritos anteriormente y se evaluaron los cambios en los niveles de diversos marcadores de química plasmática.

TRATAMIENTO

Se inyectó a grupos de ratones CD-1 macho (obtenidos de Charles River) por vía subcutánea una vez a la semana durante seis semanas (hasta un total de 7 tratamientos) 50 mg/kg de oligonucleótidos modificados. A un grupo de ratones CD-1 macho se le inyectó PBS. Se sacrificó a los ratones en el día 40 después del inicio del tratamiento (24 horas después de la administración final). Además, se trató a 6 grupos adicionales de ratones (tratados con ION N.º 1062413, 1062669, 1062712, 1062835, 1063655 y 1063946) por vía subcutánea una vez a la semana durante 5 semanas (un total de 6 tratamientos) con 50 mg/kg de oligonucleótidos modificados. Se sacrificó a los ratones en el día 33 después del inicio del tratamiento (24 horas después de la administración final).

MARCADORES DE QUÍMICA PLASMÁTICA

Para evaluar el efecto de los oligonucleótidos modificados en la función hepática, se midieron los niveles plasmáticos de nitrógeno de urea en sangre (BUN), albúmina, alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST), bilirrubina total (TBIL) y albúmina (ALB) usando un analizador de química clínica automatizado (Hitachi Olympus AU400c, Melville, NY). Los resultados se presentan en la tabla a continuación. Los oligonucleótidos modificados que provocaron cambios en los niveles de cualquiera de los marcadores de función hepática o renal fuera del intervalo esperado para los oligonucleótidos modificados se excluyeron de estudios posteriores.

TABLA 82

MARCADORES DE QUÍMICA PLASMÁTICA EN RATONES CD-1 MACHO

ION N.º	Análisis químico clínico en plasma				
	ALB (g/dl)	ALT (U/l)	AST (U/l)	TBIL (mg/dl)	BUN (mg/dl)
PBS	2.8	23	42	0.2	28
1062007	2.1	1051	1244	1.1	31
1062413	2.5	95	68	0.2	27
1062580	2.4	220	154	0.2	23
1062669	2.4	61	82	0.1	21
1062712	2.3	101	107	0.2	20
1062724	2.6	999	694	0.2	25
1062802	2.7	153	101	0.2	23
1062835	2.3	120	104	0.1	24
1062857	2.6	66	73	0.2	24
1062891	2.5	64	81	0.1	25
1063032	2.5	452	282	0.2	25
1063238	2.7	71	74	0.2	26

1063248	2.1	103	171	0.1	25
1063650	2.8	59	76	0.2	25
1063655	2.3	52	93	0.1	20
1063744	2.4	308	212	0.2	22
1063910	2.5	371	296	0.1	24
1063946	3.0	1136	696	0.5	24
1063981	3.3	767	909	3.0	27

PESOS CORPORALES Y DE LOS ÓRGANOS

Se midieron los pesos corporales de los ratones CD-1 en el día en que se sacrificó a los animales y se presenta el peso corporal medio de cada grupo en la tabla a continuación. Se midieron los pesos del riñón, el bazo y el hígado al final del estudio y se representan en la tabla a continuación. Los oligonucleótidos modificados que provocaron cualesquiera cambios en los pesos de los órganos fuera del intervalo esperado para los oligonucleótidos modificados se excluyeron de estudios posteriores.

TABLA 83

PESOS CORPORALES Y DE LOS ÓRGANOS (EN GRAMOS)

ION N.º	Peso corporal (g)	Hígado (g)	Riñón (g)	Bazo (g)
PBS	40	2.08	0.61	0.11
1062007	34	2.76	0.52	0.65
1062413	38	2.20	0.55	0.11
1062580	38	2.47	0.58	0.18
1062669	39	2.47	0.54	0.15
1062712	35	2.01	0.61	0.17
1062724	34	2.92	0.54	0.22
1062802	37	1.97	0.58	0.12
1062835	36	2.27	0.59	0.16
1062857	41	2.42	0.66	0.13
1062891	40	2.36	0.65	0.19
1063032	39	2.87	0.80	0.23
1063238	39	2.44	0.61	0.11
1063248	39	2.42	0.54	0.16
1063650	37	2.28	0.58	0.12
1063655	38	1.96	0.59	0.15

1063744	44	2.73	0.78	0.20
1063910	49	3.64	0.66	0.19
1063946	37	2.88	0.64	0.21
1063981	35	4.08	0.49	0.14

5

ENSAYOS DE HEMATOLOGÍA

La sangre obtenida de los grupos de ratones en el día 40 se envió a IDEXX BioResearch para la medición de los recuentos de células sanguíneas. Los recuentos efectuados incluyen recuento de glóbulos rojos sanguíneos (RBC), recuento de glóbulos blancos sanguíneos (WBC), hemoglobina (HGB), hematocrito (HCT), volumen corpuscular medio (MCV), hemoglobina corpuscular media (MCH), concentración media de hemoglobina corpuscular (MCHC) y recuentos de glóbulos blancos individuales, tales como los de monocitos (MON), neutrófilos (NEU), linfocitos (LYM), eosinófilos (EOS), basófilos (BAS), reticulocitos (RETC) y plaquetas (PLT). Los resultados se presentan en las tablas a continuación. Los oligonucleótidos lonis que provocaron cambios en el recuento de células sanguíneas más allá del intervalo esperado para los oligonucleótidos modificados se excluyeron de estudios posteriores.

15

TABLA 84RECuento DE CÉLULAS SANGUÍNEAS EN RATONES CD-1

20

ION N.º	RBC (M/ul)	Retic (K/ul)	HCT (%)	HGB (g/dl)	MCV (fl)	MCH (pg)	MCHC (g/dl)
PBS	700	4	262	8	12	3395	37
1062007	29943	65	1018	4	8	19758	32
1062413	892	6	267	8	12	4416	38
1062580	1585	18	258	8	12	15847	36
1062669	732	6	292	9	13	4748	40
1062712	661	6	287	9	14	4716	42
1062724	3723	21	521	8	12	15787	37
1062802	1088	8	235	7	10	6087	30
1062835	1172	6	302	10	15	4172	44
1062857	730	6	325	10	15	4736	43
1062891	988	7	284	8	13	5892	38
1063032	1678	12	434	10	15	9049	44
1063238	986	7	304	10	15	5537	43
1063248	1246	10	293	9	14	8042	42
1063650	542	6	266	9	13	4770	41

35

261

5

1063655	883	6	337	9	14	4277	41
1063744	1218	9	388	10	16	7135	49
1063910	1171	12	246	8	12	9552	37
1063946	2081	17	369	9	14	12975	41
1063981	3304	20	297	9	14	14916	43

TABLA 85

RECuento de células sanguíneas en ratones CD-1

10

15

20

25

30

ION N.º	WBC (K/ul)	LYM (/ul)	MON (/ul)	NEU (/ul)	EOS (/ul)	PLT (K/ul)
PBS	210	70	47	15	33	458
1062007	5231	1215	75	20	26	148
1062413	277	235	47	15	33	1215
1062580	584	341	45	15	34	1186
1062669	401	194	47	15	33	1076
1062712	349	195	46	15	34	984
1062724	1454	253	44	14	32	1186
1062802	372	301	46	15	33	1289
1062835	249	158	46	16	34	979
1062857	233	198	45	15	34	1072
1062891	397	196	46	15	33	909
1063032	583	261	46	15	33	837
1063238	241	133	46	15	34	963
1063248	725	247	47	16	33	728
1063650	222	213	46	15	33	950
1063655	228	159	46	16	34	892
1063744	468	261	49	16	33	708
1063910	857	259	47	15	32	847
1063946	918	520	44	15	34	797
1063981	1230	362	48	15	32	899

EJEMPLO 11: TOLERABILIDAD DE OLIGONUCLEÓTIDOS MODIFICADOS QUE TIENEN
COMO DIANA FOXP3 HUMANO EN RATONES CD-1

35

Se trató a ratones CD-1 con oligonucleótidos modificados seleccionados de los estudios descritos anteriormente y se evaluaron los cambios en los niveles de diversos marcadores de química plasmática.

TRATAMIENTO

Se inyectó a grupos de ratones CD-1 macho (obtenidos de Charles River) por vía subcutánea una vez a la semana durante seis semanas (hasta un total de 7 tratamientos) 50 mg/kg de oligonucleótidos modificados. A un grupo de ratones CD-1 macho se le inyectó PBS. Se sacrificó a los ratones en el día 41 después del inicio del tratamiento (24 horas después de la administración final). Además, se trató a 4 grupos adicionales de ratones (tratados con ION N.º 1062247, 1063619, 1063653 y 1064096) por vía subcutánea una vez a la semana durante 5 semanas (un total de 6 tratamientos) con 50 mg/kg de oligonucleótidos modificados. Se sacrificó a los ratones en el día 38 después del inicio del tratamiento (5 días después de la administración final).

MARCADORES DE QUÍMICA PLASMÁTICA

Para evaluar el efecto de los oligonucleótidos modificados en la función hepática, se midieron los niveles plasmáticos de nitrógeno de urea en sangre (BUN), albúmina, alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST), bilirrubina total (TBIL) y albúmina (ALB) usando un analizador de química clínica automatizado (Hitachi Olympus AU400c, Melville, NY). Los resultados se presentan en la tabla a continuación. Los oligonucleótidos modificados que provocaron cambios en los niveles de cualquiera de los marcadores de función hepática o renal fuera del intervalo esperado para los oligonucleótidos modificados se excluyeron de estudios posteriores.

TABLA 86

MARCADORES DE QUÍMICA PLASMÁTICA EN RATONES CD-1 MACHO

ION N.º	Análisis químico clínico en plasma				
	ALB (g/dl)	ALT (U/l)	AST (U/l)	TBIL (mg/dl)	BUN (mg/dl)
PBS	3.4	27	44	0.18	33
1062034	3.7	623	401	0.19	28
1062044	3.7	2279	1471	3.13	33
1062086	3.6	271	167	0.22	26
1062247	3.0	123	150	0.28	22
1062397	2.9	1455	1777	3.11	26
1062428	2.8	132	110	0.26	23
1062529	2.7	991	612	0.17	25
1062668	2.6	537	448	0.17	21
1062760	2.6	1086	603	0.24	20
1062840	2.6	38	52	0.17	25
1063035	2.3	97	110	0.14	23
1063037	2.5	99	89	0.15	21

5

10

15

1063058	2.4	1173	1307	0.24	26
1063097	3.0	1239	1219	0.99	27
1063101	2.7	48	62	0.21	25
1063237	3.1	1108	736	0.27	21
1063268	3.0	60	76	0.21	26
1063320	3.4	69	72	0.25	23
1063619	3.1	99	126	0.26	26
1063649	3.0	67	85	0.18	20
1063653	3.7	3499	2440	1.11	31
1063735	2.7	1440	1224	0.36	22
1063895	3.1	1533	1261	0.63	24
1063921	1.3	674	1603	2.70	29
1063963	3.1	2918	2985	0.98	24
1064096	3.0	31	103	0.22	23

PESOS CORPORALES Y DE LOS ÓRGANOS

20

Se midieron los pesos corporales de los ratones CD-1 en el día en que se sacrificó a los animales y se presenta el peso corporal medio de cada grupo en la tabla a continuación. Se midieron los pesos del riñón, el bazo y el hígado al final del estudio y se representan en la tabla a continuación. Los oligonucleótidos modificados que provocaron cualesquiera cambios en los pesos de los órganos fuera del intervalo esperado para los oligonucleótidos modificados se excluyeron de estudios posteriores.

TABLA 87

PESOS CORPORALES Y DE LOS ÓRGANOS (EN GRAMOS)

25

30

35

ION N.º	Peso corporal (g)	Hígado (g)	Riñón (g)	Bazo (g)
PBS	37	1.97	0.58	0.10
1062034	41	2.64	0.66	0.16
1062044	35	3.50	0.54	0.15
1062086	37	2.52	0.53	0.15
1062247	37	2.13	0.57	0.14
1062397	36	2.52	0.54	0.13
1062428	36	2.31	0.51	0.14
1062529	41	3.63	0.73	0.27
1062668	35	2.37	0.56	0.17

5

10

15

20

25

30

1062760	37	2.58	0.58	0.15
1062840	41	2.43	0.68	0.20
1063035	42	2.52	0.61	0.18
1063037	43	2.76	0.63	0.21
1063058	36	2.75	0.57	0.20
1063097	35	2.67	0.52	0.19
1063101	42	2.42	0.67	0.16
1063237	38	2.74	0.51	0.15
1063268	40	2.19	0.51	0.12
1063320	42	2.64	0.62	0.18
1063619	37	36.75	2.10	0.56
1063649	37	2.18	0.55	0.17
1063653	35	3.54	0.57	0.13
1063735	41	2.39	0.56	0.18
1063895	40	3.29	0.66	0.20
1063921	35	1.19	0.35	0.06
1063963	30	3.14	0.46	0.09
1064096	41	2.14	0.58	0.18

ENSAYOS DE HEMATOLOGÍA

La sangre obtenida de los grupos de ratones en el día 40 se envió a IDEXX BioResearch para la medición de los recuentos de células sanguíneas. Los recuentos efectuados incluyen recuento de glóbulos rojos sanguíneos (RBC), recuento de glóbulos blancos sanguíneos (WBC), hemoglobina (HGB), hematocrito (HCT), volumen corpuscular medio (MCV), hemoglobina corpuscular media (MCH), concentración media de hemoglobina corpuscular (MCHC) y recuentos de glóbulos blancos individuales, tales como los de monocitos (MON), neutrófilos (NEU), linfocitos (LYM), eosinófilos (EOS), basófilos (BAS), reticulocitos (RETC) y plaquetas (PLT). Los resultados se presentan en las tablas a continuación. N/A a continuación se refiere a muestras donde no hay datos disponibles debido al insuficiente volumen de sangre. Los oligonucleótidos Ionis que provocaron cambios en el recuento de células sanguíneas más allá del intervalo esperado para los oligonucleótidos modificados se excluyeron de estudios posteriores.

TABLA 88

RECuento DE CÉLULAS SANGUÍNEAS EN RATONES CD-1

35

ION N.º	RBC (M/ul)	Retic (K/ul)	HCT (%)	HGB (g/dl)	MCV (fl)	MCH (pg)	MCHC (g/dl)
---------	---------------	-----------------	---------	---------------	----------	----------	----------------

5

10

15

20

25

PBS	9	306	40	14	45	15	33
1062034	8	230	35	11	44	14	33
1062044	9	303	40	13	46	15	33
1062086	8	223	34	11	45	15	33
1062247	9	334	41	14	48	16	33
1062397	7	280	31	10	46	15	33
1062428	10	319	43	14	45	15	33
1062529	9	246	39	13	42	15	34
1062668	9	331	42	14	44	15	33
1062760	9	266	41	14	45	15	34
1062840	9	274	41	13	46	15	33
1063035	9	232	39	13	46	15	33
1063037	7	260	33	11	48	15	32
1063058	9	313	41	13	47	15	33
1063097	10	329	48	15	48	15	32
1063101	10	273	49	15	50	15	31
1063237	9	213	39	13	44	15	33
1063268	11	297	51	16	48	15	31
1063320	10	271	46	15	46	15	32
1063619	8	269	39	13	47	15	33
1063649	10	255	44	14	46	15	32
1063653	8	421	35	11	46	15	32
1063735	9	325	44	14	47	15	32
1063895	10	314	44	14	45	14	33
1063921	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
1063963	9	394	44	14	48	15	32
1064096	8	316	37	12	46	15	33

TABLA 89

30

RECuento de células sanguíneas en ratones CD-1

35

ION N.º	WBC (K/ul)	LYM (/ul)	MON (/ul)	NEU (/ul)	EOS (/ul)	PLT (K/ul)
PBS	6	4358	234	1097	133	1251
1062034	12	9581	718	1333	384	951
1062044	23	11726	1569	2757	521	1370

5	1062086	9	7082	743	1371	201	1066
	1062247	6	4230	517	1447	75	971
	1062397	21	15205	1188	4188	236	547
	1062428	9	6947	526	875	222	1002
	1062529	6	3214	461	2504	103	887
10	1062668	14	10018	1248	2217	378	1048
	1062760	7	4690	517	1352	200	851
	1062840	5	4274	506	594	102	772
	1063035	11	8936	533	1402	294	1097
	1063037	5	3493	69	1467	13	461
15	1063058	22	16671	1649	3215	324	942
	1063097	15	10425	2326	1692	314	880
	1063101	6	4212	503	953	124	990
	1063237	5	3996	536	760	172	1242
	1063268	5	4341	365	616	86	1082
20	1063320	7	5701	367	700	124	1129
	1063619	6	4783	622	832	185	1198
	1063649	7	5429	430	902	161	1116
	1063653	18	9995	2571	4439	1228	1465
	1063735	6	4547	630	1016	70	819
25	1063895	11	7987	965	1877	113	1223
	1063921	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
	1063963	25	15990	2336	5937	940	1443
	1064096	10	8031	661	858	195	986

EJEMPLO 12: TOLERABILIDAD DE OLIGONUCLEÓTIDOS MODIFICADOS QUE TIENEN

COMO DIANA FOXP3 HUMANO EN RATAS SPRAGUE-DAWLEY

Las ratas Sprague-Dawley son un modelo para múltiples propósitos usado para evaluaciones de seguridad y eficacia. Se trató a las ratas con oligonucleótidos modificados Ionis de los estudios descritos en los ejemplos anteriores y se evaluaron para determinar los cambios en los niveles de diversos marcadores de química plasmática.

TRATAMIENTO

Se mantuvieron ratas Sprague-Dawley macho en un ciclo de luz/oscuridad de 12 horas y se les alimentó a voluntad con pienso normal para ratas Purina. Se inyectó a grupos de 4 ratas Sprague-Dawley cada uno semanalmente por vía subcutánea 50 mg/kg de oligonucleótidos Ionis durante 6 semanas (7 dosis totales). Además, se inyectó a un grupo de 3 ratas Sprague-Dawley por vía subcutánea con suero salino durante el mismo periodo de tiempo.

Cuarenta y ocho horas después de la última dosis, se sacrificó a las ratas y se recogieron los órganos, orina y sangre para realizar análisis adicionales.

MARCADORES DE QUÍMICA PLASMÁTICA

Para evaluar el efecto de los oligonucleótidos Ionis en la función hepática, se midieron los niveles plasmáticos de transaminasas usando un analizador químico clínico automatizado (Hitachi Olympus AU400c, Melville, NY). Se midieron los niveles plasmáticos de ALT (alanina transaminasa) y AST (aspartato transaminasa) y los resultados se representan en la tabla a continuación, expresados en UI/l. También se midieron los niveles plasmáticos totales de bilirrubina total (TBIL), albúmina (ALB) y nitrógeno de urea en sangre (BUN) usando el mismo analizador de química clínica y los resultados también se presentan en la tabla a continuación. Los oligonucleótidos Ionis modificados que provocaron cambios en los niveles de cualquier marcador de la función hepática fuera del intervalo esperado para los oligonucleótidos modificados se excluyeron de estudios posteriores.

TABLA 90

MARCADORES QUÍMICOS PLASMÁTICOS EN RATAS SPRAGUE-DAWLEY

ION N.º	ALB (g/dl)	ALT (UI/l)	AST (UI/l)	TBIL (mg/dl)	BUN (mg/dl)
Solución salina	3.7	66	105	0.15	18
1062428	4.2	146	149	0.23	26
1062641	3.2	75	155	0.12	20
1062835	1.9	45	70	0.12	64
1062937	3.1	129	164	0.16	23
1063268	3.5	79	121	0.13	20
1063649	3.6	141	207	0.20	20
1063655	3.2	89	170	0.17	24
1063734	3.4	62	121	0.15	20
1064096	3.1	74	163	0.17	28
1064313	2.8	117	186	0.16	27

ENSAYOS DE HEMATOLOGÍA

La sangre obtenida de los grupos de ratones en la semana 6 se envió a IDEXX BioResearch para la medición de los recuentos de células sanguíneas. Los recuentos efectuados incluyen recuento de glóbulos rojos sanguíneos (RBC), recuento de glóbulos blancos sanguíneos (WBC), hemoglobina (HGB), hematocrito (HCT), volumen corpuscular medio (MCV), hemoglobina corpuscular media (MCH), concentración media de hemoglobina corpuscular (MCHC) y recuentos de glóbulos blancos individuales, tales como los de monocitos

(MON), neutrófilos (NEU), linfocitos (LYM), eosinófilos (EOS), reticulocitos (RETC) y plaquetas (PLT). Los resultados se presentan en las tablas a continuación. Los oligonucleótidos Ioni que provocaron cambios en el recuento de células sanguíneas más allá del intervalo esperado para los oligonucleótidos modificados se excluyeron de estudios posteriores.

5

TABLA 91

RECuento DE CÉLULAS SANGUÍNEAS EN RATAS SPRAGUE-DAWLEY

10

ION N.º	RBC (M/ul)	WBC (K/ul)	HGB (g/dl)	HCT (%)	MCV (fl)	MCH (pg)	MCHC (g/dl)
Solución salina	8	14	15	47	57	19	33
1062428	7	20	14	42	61	20	32
1062641	7	22	14	41	57	19	33
1062835	9	15	16	47	54	18	33
1062937	8	17	13	41	53	17	33
1063268	7	15	13	39	55	18	32
1063649	7	12	13	41	54	18	33
1063655	8	12	14	43	55	18	33
1063734	8	18	15	45	55	18	33
1064096	7	21	13	40	56	18	33
1064313	8	15	14	42	54	18	33

15

20

TABLA 92

RECuento DE CÉLULAS SANGUÍNEAS EN RATAS SPRAGUE-DAWLEY

25

ION N.º	MON (/ul)	NEU (/ul)	LYM (/ul)	EOS (/ul)	RETC (K/ul)	PLT (K/ul)
Solución salina	670	1296	11523	130	328	737
1062428	2742	602	16053	68	373	457
1062641	2344	1951	17379	56	194	567
1062835	1598	2239	10485	200	289	939
1062937	1856	1390	13361	48	244	604
1063268	821	1203	12352	88	132	611
1063649	1013	1048	9398	68	218	663
1063655	1113	1635	9214	115	207	728
1063734	1785	899	15240	42	276	702
1064096	1754	1126	17788	158	259	620
1064313	1268	638	12587	69	231	428

30

35

FUNCIÓN RENAL

Para evaluar el efecto de los oligonucleótidos Ionis en la función renal, se midieron los niveles en orina de proteína y creatinina total usando un analizador de química clínica automatizado (Hitachi Olympus AU400c, Melville, NY). Las relaciones de proteína total con respecto a creatinina (relación P/C) se presentan en la tabla a continuación. Los oligonucleótidos Ionis que provocaron cambios en los niveles de la relación más allá del intervalo esperado para los oligonucleótidos modificados se excluyeron de estudios posteriores.

TABLA 93

RELACIÓN DE PROTEÍNA TOTAL CON RESPECTO A CREATININA EN RATASSPRAGUE-DAWLEY

ION N.º	Relación P/C EN ORINA
Solución salina	1.0
1062428	5.5
1062641	7.4
1062835	11.1
1062937	7.4
1063268	4.4
1063649	3.8
1063655	7.7
1063734	5.4
1064096	5.6
1064313	9.1

PESOS CORPORALES Y DE LOS ÓRGANOS

Se midieron los pesos del hígado, corazón, bazo y riñón al final del estudio y se presentan en la tabla a continuación. El peso corporal terminal se midió antes de la necropsia. Los oligonucleótidos Ionis que provocaron cualesquiera cambios en los pesos de los órganos fuera del intervalo esperado para los oligonucleótidos modificados se excluyeron de estudios posteriores.

TABLA 94

PESOS CORPORALES Y DE LOS ÓRGANOS

ION N.º	Peso corporal (g)	Hígado (g)	Riñón (g)	Bazo (g)
Solución salina	467	19	3.4	0.9

5	1062428	348	15	2.6	1.1
	1062641	352	18	3.0	2.4
	1062835	379	17	3.4	1.4
	1062937	360	15	3.3	1.4
	1063268	418	18	3.0	1.1
10	1063649	385	19	3.6	1.7
	1063655	398	21	4.0	2.5
	1063734	341	17	2.9	1.5
	1064096	397	20	4.2	3.7
	1064313	381	20	4.4	2.8

EJEMPLO 13: EFECTO DE LOS OLIGONUCLEÓTIDOS MODIFICADOS EN LA EXPRESIÓN DE FOXP3 HUMANO EN UN MODELO DE RATÓN CON PBMC HUMANIZADAS

Se obtuvieron ratones con PBMC humanizadas de Jackson Laboratory (hu-PBMC-NSG). Se injertaron PBMC humanas en ratones NOD.Cg-Prkdcscid Il2rgtm1Wjl/SzJ para generar el modelo hu-PBMC-NSG. Se trató a los ratones con oligonucleótidos modificados seleccionados de los estudios descritos anteriormente y se evaluaron los cambios en los niveles de diversos marcadores de química plasmática así como de ARNm.

TRATAMIENTO

Se inyectó a grupos de 4 ratones hu-PBMC-NSG hembra (obtenidos de Jackson Laboratory) por vía subcutánea a diario (hasta un total de 4 tratamientos) 25 mg/kg de oligonucleótidos modificados. Se trató a los ratones con el oligonucleótido modificado en grupos de 4. A un grupo adicional de 8 ratones huPBMC hembras se le inyectó PBS. Se sacrificó a los ratones en el día 4 después del inicio del tratamiento (24 horas después de la administración final).

MARCADORES DE QUÍMICA PLASMÁTICA

Para evaluar el efecto de los oligonucleótidos modificados en la función hepática, se midieron los niveles plasmáticos de nitrógeno de urea en sangre (BUN), albúmina, alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST), bilirrubina total (TBIL) y albúmina (ALB) usando un analizador de química clínica automatizado (Hitachi Olympus AU400c, Melville, NY). Los resultados se presentan en la tabla a continuación. Los oligonucleótidos modificados que provocaron cambios en los niveles de cualquiera de los marcadores de función hepática o renal fuera del intervalo esperado para los oligonucleótidos modificados se excluyeron de estudios posteriores.

TABLA 95

MARCADORES DE QUÍMICA PLASMÁTICA EN RATONES HUPBMC HEMBRA

ION N.º	Albúmina (g/dl)	ALT (U/l)	AST (U/l)	TBIL (mg/dl)	BUN (mg/dl)
PBS	3.1	26	73	0.24	22
549148	3.1	36	78	0.19	21
1062413	3.0	58	115	0.20	24
1062428	3.0	80	118	0.22	19
1062641	2.9	68	163	0.27	21
1063268	3.1	40	85	0.45	20
1063649	3.1	29	63	0.23	20
1063734	3.0	131	257	0.23	19
1064096	3.0	31	122	0.19	23

PESOS CORPORALES

Se midieron los pesos corporales de los ratones hu-PBMC-NSG en el día en que se sacrificó a los animales y se presenta el peso corporal medio de cada grupo en la tabla a continuación. Los oligonucleótidos modificados que provocaron cualesquiera cambios en los pesos de los órganos fuera del intervalo esperado para los oligonucleótidos modificados se excluyeron de estudios posteriores.

TABLA 96

PESOS CORPORALES Y DE LOS ÓRGANOS (EN GRAMOS)

ION N.º	Peso corporal (g)
PBS	21
549148	21
1062413	22
1062428	21
1062641	22
1063268	23
1063649	22
1063734	22
1064096	20

ANÁLISIS DEL ARN

Los esplenocitos y ganglios linfáticos se extrajeron para el análisis del ARN. Se aislaron esplenocitos de los bazo mediante ruptura mecánica en tubos de disociación de tejido (Miltenyi) en un disociador gentleMACS (Miltenyi). Los conjuntos de cebador y sonda RTS35925

y RTS35988 (secuencia directa, CAAATGGTGTCTGCAAGTGG, denominada en el presente documento como SEQ ID NO: 3248; secuencia inversa, CTCTGGAGGAGACATTGTGC, denominada en el presente documento como SEQ ID NO: 3249; secuencia de sonda, CCTGGCAGTGCTTGAGGAAGTCC, denominada en el presente documento como SEQ ID NO: 3250) se usaron para medir los niveles de ARN de Foxp3 humano en PCR separadas. Los resultados se presentan como porcentaje de cambio del ARN, en relación con el control de PBS, normalizados a uno de GAPDH humano y CD4 humano. Se amplificó GAPDH humano usando el conjunto de cebador y sonda RTS104 (secuencia directa, GAAGGTGAAGGTCGGAGTC, denominada en el presente documento como SEQ ID NO: 3251; secuencia inversa, GAAGATGGTGATGGGATTTC, denominada en el presente documento como SEQ ID NO: 3252; secuencia de sonda, CAAGCTTCCCGTTCTCAGCC, denominada en el presente documento como SEQ ID NO: 3253). CD4 humano se amplificó usando un conjunto de cebador y sonda ABI Hs01058407_m1.

Como se presenta en la tabla a continuación, el tratamiento con oligonucleótidos modificados Ionis dio como resultado la reducción en el ARN de Foxp3 en comparación con el control de PBS. Los resultados se presentan en las tablas a continuación como porcentaje de control de la cantidad de ARNm de Foxp3 en relación con el control de PBS (% de control).

TABLA 97

EL OLIGONUCLEÓTIDO MODIFICADO MEDIÓ LA INHIBICIÓN DE ARN DE FOXP3 EN EL MODELO DE HUPBMC

20

25

30

35

ION N.º	Esplenocitos				Ganglio linfático			
	Normalizado a GAPDH		Normalizado a CD4		Normalizado a GAPDH		Normalizado a CD4	
	Nive-les de Foxp3 (RTS359 25) % de con-trol	Nive-les de Foxp3 (RTS359 88) % de con-trol	Nive-les de Foxp3 (RTS359 25) % de con-trol	Nive-les de Foxp3 (RTS359 88) % de con-trol	Nive-les de Foxp3 (RTS359 25) % de con-trol	Nive-les de Foxp3 (RTS359 88) % de con-trol	Nive-les de Foxp3 (RTS359 25) % de con-trol	Nive-les de Foxp3 (RTS359 88) % de con-trol
PBS	100	100	100	100	100	100	100	100
549148	79	87	84	93	91	91	107	102
1062413	34	42	55	69	86	82	91	89
1062428	65	73	80	96	60	58	89	89
1062641	31	39	52	64	36	38	70	70
1063268	61	75	56	70	60	55	97	89
1063649	55	68	64	80	58	60	97	97
1063734	34	43	55	66	82	74	106	94

1064096	65	79	63	77	83	79	107	93
---------	----	----	----	----	----	----	-----	----

CITOMETRÍA DE FLUJO

Se midieron los niveles de proteína Foxp3 en linfocitos T reguladores usando citometría de flujo. Después de la incubación con oligonucleótidos modificados, se tiñeron los linfocitos T CD4⁺ con anticuerpos marcados fluorescentemente anti-CD3, CD4, Helios y FOXP3 (Biolegend) usando el conjunto de tampón de factor de transcripción TrueNuclear (Biolegend). Los linfocitos T reguladores se clasificaron como células CD3⁺CD4⁺Helios⁺ y se cuantificaron los niveles de proteína Foxp3 usando la intensidad media de fluorescencia de tinción de anticuerpo para Foxp3.

TABLA 98

EL OLIGONUCLEÓTIDO MODIFICADO MEDIÓ LA INHIBICIÓN DE LOS NIVELES DE PROTEÍNA FOXP3 HUMANA EN EL MODELO DE HUPBMC

ION N.º	% de control de proteína Foxp3
PBS	100
549148	74
1062413	63
1062428	59
1062641	48
1063268	53
1063649	22
1063734	33
1064096	54

EJEMPLO 14: INHIBICIÓN DEPENDIENTE DE LA DOSIS DE ARNM DE FOXP3 HUMANO Y NIVELES DE PROTEÍNA EN LINFOCITOS T CD4 OBTENIDOS DE RATONES HU-PBMC-NSG MEDIANTE OLIGONUCLEÓTIDOS MODIFICADOS

Se aislaron linfocitos T CD4⁺ de esplenocitos de ratones PBMC humanizados (hu-PBMC-NSG, Jackson Laboratory) mediante una combinación de purificación inicial usando el kit de purificación de linfocitos T CD4 Human Easysep (Stemcell Technologies), seguido de una selección negativa usando el kit de purificación de linfocitos T CD4 Mouse Easysep (Stemcell Technologies) para enriquecer únicamente la población humana. Se cultivaron linfocitos T CD4⁺ humanos purificados en medio de expansión de linfocitos T Immunocult-XT (Stemcell Technologies) suplementado con 30 ng/ml de IL-2 humana recombinante (Stemcell

Technologies). Los linfocitos T CD4⁺ se trataron *ex vivo* con oligonucleótidos modificados mediante captación libre en un estudio de respuesta a la dosis durante 72 horas. Las células se activaron durante 24 h en presencia de activador de linfocitos T CD3/CD28/CD2 humanos Immunocult (Stemcell Technologies). Se recogieron las células y se evaluaron los cambios en los niveles de ARNm de Foxp3.

Se usó el conjunto de sonda y cebador RTS35988 para medir los niveles de ARNm de Foxp3. Los niveles de ARN de Foxp3 se normalizaron bien a GAPDH humano o a CD4 humano. Se amplificó GAPDH humano usando el conjunto de cebador y sonda RTS104. CD4 humano se amplificó usando un conjunto de cebador y sonda ABI Hs01058407_m1. Los resultados se presentan en las tablas a continuación como porcentaje de control de la cantidad de ARNm de Foxp3 en relación con el control de PBS (% de control).

Se midieron los niveles de proteína Foxp3 en linfocitos T reguladores usando citometría de flujo. Después de la incubación con oligonucleótidos modificados, se tiñeron los linfocitos T CD4⁺ con anticuerpos marcados fluorescentemente anti-CD3, CD4, Helios y FOXP3 (Biolegend) usando el conjunto de tampón de factor de transcripción TrueNuclear (Biolegend). Los linfocitos T reguladores se clasificaron como células CD3⁺CD4⁺Helios⁺ y se cuantificaron los niveles de proteína Foxp3 usando la intensidad media de fluorescencia de tinción de anticuerpo para Foxp3.

TABLA 99

INHIBICIÓN MEDIADA POR OLIGONUCLEÓTIDOS MODIFICADOS DE ARN DE FOXP3 HUMANO EN LINFOCITOS T CD4 DEL MODELO HUPBMC (NORMALIZADO A GAPDH)

ION N.º	% de control - RTS35925 normalizado a GAPDH					CI50 (µM)
	10 µM	2.5 µM	0.63 µM	0.16 µM	0.04 µM	
1062428	47	48	48	75	85	2.6
1062641	57	65	71	75	99	16.9
1062835	59	65	70	85	80	46.3
1062937	39	46	61	62	80	1.8
1063268	38	46	60	66	86	1.9
1063649	50	68	77	91	113	8.7
1063655	33	35	60	80	103	1.5
1063734	13	24	34	54	86	0.3
1064096	54	52	72	79	91	8.4
1064313	61	70	77	84	102	24.7
792169	138	87	87	71	81	>10

TABLA 100

INHIBICIÓN MEDIADA POR OLIGONUCLEÓTIDOS MODIFICADOS DE ARN DE FOXP3

HUMANO EN LINFOCITOS T CD4 DEL MODELO HUPBMC (NORMALIZADO A CD4)

ION N.º	% de control - RTS35925 normalizado a CD4					CI ₅₀ (µM)
	10 µM	2.5 µM	0.63 µM	0.16 µM	0.04 µM	
1062428	48	47	46	70	90	2.3
1062641	50	60	64	70	86	8.5
1062835	59	62	66	79	79	40.6
1062937	41	44	55	61	74	1.5
1063268	41	45	61	66	82	2.2
1063649	55	62	75	87	110	9.9
1063655	34	37	60	75	97	1.5
1063734	13	23	33	51	82	0.2
1064096	46	49	65	75	90	3.8
1064313	59	65	73	79	97	20.6
792169	139	90	87	73	80	>10

TABLA 101

INHIBICIÓN DEPENDIENTE DE LA DOSIS DE LA EXPRESIÓN DE PROTEÍNA DE FOXP3
MEDIANTE OLIGONUCLEÓTIDOS MODIFICADOS EN LINFOCITOS T REGULADORES

ION N.º	% de control					CI ₅₀ (µM)
	10 µM	2.5 µM	0.63 µM	0.16 µM	0.04 µM	
1062428	32	45	53	73	93	1.4
1062641	54	65	74	91	102	11.0
1062835	60	69	77	89	100	20.9
1062937	44	46	59	72	88	2.6
1063268	46	57	69	87	100	5.5
1063649	33	43	58	81	101	1.8
1063655	26	31	49	72	90	0.8
1063734	12	16	28	50	80	0.2
1064096	31	40	58	78	92	1.5
1064313	50	57	68	84	98	6.5
792169	105	94	97	106	107	>10

EJEMPLO 15: INHIBICIÓN DEPENDIENTE DE LA DOSIS DE FOXP3 HUMANO EN CÉLULAS

SUP-M2 MEDIANTE OLIGONUCLEÓTIDO MODIFICADO

Se evaluó el efecto de los oligonucleótidos modificados en el nivel de ARNm de Foxp3 *in vitro* en células SUP-M2. Se transfectaron células SUP-M2 cultivadas a una densidad de 35,000 células por ml usando electroporación con oligonucleótidos modificados diluidos a concentraciones de 10 µM, 2.5 µM, 0.63 µM, 0.16 µM y 0.04 µM. Después de un periodo de

tratamiento de aproximadamente 48 horas, se aisló ARN de las células y se midieron los niveles de ARNm de Foxp3 mediante RT-PCR cuantitativa en tiempo real. Se usaron los conjuntos de cebador y sonda tanto RTS35925 como RTS35988 para medir los niveles de ARNm en reacciones de RTPCR separadas. Se ajustaron los niveles de ARNm de Foxp3 de acuerdo con el contenido total de ARN, según se mide mediante RIBOGREEN®, así como ajustados a los niveles de GAPDH medidos por el conjunto de cebador-sonda humano RTS104. Los resultados se presentan en las tablas a continuación como porcentaje de control de la cantidad de ARNm de Foxp3 en relación a las células de control no tratadas (% de UTC).

TABLA 102

**INHIBICIÓN DEPENDIENTE DE LA DOSIS DE LA EXPRESIÓN DE ARNM DE FOXP3
MEDIANTE OLIGONUCLEÓTIDOS MODIFICADOS EN CÉLULAS SUP-M2**

ION N.º	% de UTC - RTS35925 normalizado a GAPDH					CI ₅₀ (µM)
	10 µM	2.5 µM	0.63 µM	0.16 µM	0.04 µM	
1062428	7	18	48	84	95	0.6
1062641	10	30	61	92	101	0.9
1062835	17	42	77	94	126	>10
1062937	24	60	112	144	134	1.6
1063268	9	24	52	71	84	0.9
937101	43	50	58	64	69	1.8
549144	52	45	56	74	82	0.3
1063649	3	11	26	85	102	0.3
1063655	10	24	61	98	119	0.5
1063734	2	12	33	74	124	0.1
1064096	4	19	48	95	110	0.5
1064313	20	44	83	90	112	2.7
937101	49	70	69	72	83	>10
549144	52	66	79	83	94	>10

TABLA 103

**INHIBICIÓN DEPENDIENTE DE LA DOSIS DE LA EXPRESIÓN DE ARNM DE FOXP3
MEDIANTE OLIGONUCLEÓTIDOS MODIFICADOS EN CÉLULAS SUP-M2**

ION N.º	% de UTC - RTS35925 normalizado a Ribogreen					CI ₅₀ (µM)
	10 µM	2.5 µM	0.63 µM	0.16 µM	0.04 µM	
1062428	9	22	47	81	91	0.7
1062641	15	42	71	94	108	>10
1062835	25	49	89	102	125	2.8

5

10

1062937	19	45	72	95	97	>10
1063268	14	35	70	85	110	>10
937101	67	83	95	110	120	>10
549144	68	57	69	81	91	>10
1063649	4	13	30	82	88	0.4
1063655	13	29	68	102	111	0.2
1063734	3	16	39	80	129	0.4
1064096	6	21	51	92	99	0.8
1064313	25	53	91	93	115	>10
937101	80	113	107	111	121	1.7
549144	69	91	101	99	106	>10

TABLA 104

INHIBICIÓN DEPENDIENTE DE LA DOSIS DE LA EXPRESIÓN DE ARNM DE FOXP3
MEDIANTE OLIGONUCLEÓTIDOS MODIFICADOS EN CÉLULAS SUP-M2

15

20

25

30

ION N.º	% de UTC - RTS35988 normalizado a GAPDH					CI ₅₀ (µM)
	10 µM	2.5 µM	0.63 µM	0.16 µM	0.04 µM	
1062428	8	18	56	82	94	0.7
1062641	11	30	60	80	97	1.1
1062835	18	47	72	99	114	2.4
1062937	24	71	102	150	144	2.2
1063268	9	33	47	70	82	>10
937101	49	57	54	62	62	>10
549144	52	64	73	77	91	>10
1063649	3	10	38	76	112	0.2
1063655	9	21	46	76	115	0
1063734	4	12	29	72	93	0.3
1064096	8	22	53	82	104	0.5
1064313	25	49	74	92	104	2.3
937101	56	59	69	74	72	1.2
549144	69	71	77	88	93	0.4

TABLA 105

INHIBICIÓN DEPENDIENTE DE LA DOSIS DE LA EXPRESIÓN DE ARNM DE FOXP3
MEDIANTE OLIGONUCLEÓTIDOS MODIFICADOS EN CÉLULAS SUP-M2

35

ION N.º	% de UTC - RTS35988 normalizado a Ribogreen					CI ₅₀ (µM)
	10 µM	2.5 µM	0.63 µM	0.16 µM	0.04 µM	

278

5

10

15

1062428	10	23	53	78	91	0.7
1062641	17	42	67	82	101	1.8
1062835	26	55	84	104	116	1.8
1062937	20	54	65	98	106	1.8
1063268	14	48	64	90	108	2.3
937101	77	96	90	109	111	4.9
549144	67	84	93	90	102	>10
1063649	4	12	43	76	97	0.2
1063655	12	26	51	81	110	0
1063734	5	16	35	78	97	0.3
1064096	10	26	58	82	98	0.5
1064313	32	60	82	96	107	2.3
937101	93	98	109	116	108	1.2
549144	93	99	100	106	106	0.4

20

25

30

35