

COMBINACIÓN DE OLIGÓMEROS ANTISENTIDO

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica o una combinación
5 farmacéutica para su uso en el tratamiento de la distrofia muscular, un método para el
tratamiento de la distrofia muscular y similares.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

En los últimos años, la terapia de omisión de exón ha recibido atención lo que implica provocar
la omisión de exón de un gen que tiene una mutación que provoca una enfermedad de modo
10 que surge una proteína que tiene funciones parciales, tratando de esta manera la enfermedad.
Ejemplos de la enfermedad que se puede tratar por esta terapia de omisión de exón incluyen
distrofia muscular de Duchenne (DMD).

La DMD es la forma más frecuente de enfermedad muscular progresiva hereditaria que
afecta uno en alrededor de 3.500 niños recién nacidos. Aunque los pacientes con DMD
15 muestran funciones motoras que rara vez difieren de los humanos sanos en su infancia y
niñez, se observa debilidad muscular en los niños de alrededor de 4 a 5 años de edad.
Después, la debilidad muscular en los pacientes con DMD progresa con la edad hasta la
pérdida de ambulación por alrededor de 12 años de edad y muerte debido a insuficiencia
cardíaca o respiratoria a los veinte años. Por lo tanto, se ha deseado en gran medida
20 desarrollar un agente terapéutico eficaz.

La DMD se sabe que es provocada por una mutación en el gen de distrofina. El gen de
distrofina se sitúa en el cromosoma X y es un gen enorme que consiste en 2,2 millones de
pares de bases de ADN. El ADN se transcribe en pre-ARNm, y los intrones se eliminan
mediante empalme para sintetizar ARNm de 13.993 bases en las que 79 exones se unen
25 conjuntamente. Este ARNm se traduce en 3.685 aminoácidos para producir proteína
distrofina. La proteína distrofina se asocia con el mantenimiento de la estabilidad de la
membrana en las células musculares y es necesaria para hacer las células musculares menos
frágiles. Los pacientes con DMD tienen una mutación en el gen de distrofina y por
consiguiente, la proteína distrofina funcional se expresa pocas veces en las células
30 musculares de los pacientes. Por lo tanto, la estructura de las células musculares no se puede

mantener en el tiempo de la contracción del músculo en el cuerpo de los pacientes con DMD, conduciendo a un influjo grande de iones de calcio en las células musculares. En consecuencia, la necrosis y la fibrosis de las células musculares progresan para que las células musculares puedan regenerarse eventualmente solo con dificultad.

- 5 La distrofia muscular de Becker (BMD) también es provocada por una mutación en el gen de distrofina. Los síntomas implican debilidad muscular pero son típicamente débiles y lentos en el progreso de la debilidad muscular, cuando se comparan con la DMD. En muchos casos, su inicio es en la edad adulta. Las diferencias en los síntomas clínicos entre DMD y BMD se consideran que residen en si el marco de lectura para los aminoácidos en la traducción del ARNm distrofina en la proteína distrofina se altera por la mutación o no (Literatura No de Patente 1). Más específicamente, en la DMD, la presencia de la mutación cambia el marco de lectura abierto del aminoácido de modo que la expresión de la proteína distrofina funcional se anula, mientras que en la BMD la proteína distrofina que es capaz de funcionar, aunque imperfectamente, se introduce debido a que se conserva el marco de lectura del aminoácido, mientras que una parte de los exones se suprimen por la mutación.

- La omisión de exón se espera que sirva como un método para tratar la DMD. Este método implica modificar el empalme para restaurar el marco de lectura del aminoácido de ARNm de distrofina e induce la expresión de la proteína distrofina que tiene la función parcialmente restaurada (Literatura No de Patente 2). La parte de la secuencia de aminoácidos que se traduce de un exón, que es un objetivo para la omisión de exón, se perderá. Por esta razón, la proteína distrofina expresada por ese tratamiento se vuelve más corta de lo normal pero dado que se mantiene el marco de lectura del aminoácido, la función para estabilizar las células musculares se retiene parcialmente. En consecuencia, se espera que la omisión de exón conduzca la DMD a los síntomas similares a aquellos de la BMD que es más leve. El procedimiento de omisión de exón ha pasado las pruebas animales usando ratones y perros y ahora se evalúa actualmente en ensayos clínicos en pacientes con DMD humanos.

- La omisión de un exón se puede inducir por la unión de ácidos nucleicos antisentido que se dirigen al o los sitios que rodean ya sea el sitio de empalme 5' o 3' o ambos sitios, o los sitios internos del exón. Un exón solo se incluirá en el ARNm cuando ambos sitios de empalme de los mismos sean reconocidos por el complejo de espliceosoma. De esta manera, la omisión de exón se puede inducir al dirigirse a los sitios que rodean los sitios de empalme con los ácidos nucleicos antisentido. Adicionalmente, la unión de una proteína SR rica en

serina y arginina a un mejorador de empalme exónico (ESE) se considera necesario para un exón que es reconocido por el mecanismo de empalme. Por consiguiente, la omisión de exón también se puede inducir por el ESE de direccionamiento.

5 Puesto que una mutación del gen de distrofina puede variar dependiendo de los pacientes con DMD, los ácidos nucleicos antisentido necesitan ser diseñados con bases en el sitio o tipo de la mutación genética respectiva. Existe una pluralidad de informes en un ácido nucleico antisentido que induce la omisión de exón que se dirige a una secuencia de bases consecutivas para un exón individual en el gen de distrofina (Literaturas de Patente 1 a 6 y Literaturas No de Patente 1 y 2). También se ha informado que cuando dos tipos de ácidos
10 nucleico antisentido que se dirigen al mismo exón en el gen de distrofina se mezclan y se les permite actuar (direccionamiento doble), la actividad de omisión se puede mejorar comparado con el uso de cada ácido nucleico antisentido solo (Literatura de Patente 7).

Un método llamado omisión de múltiples exones ha recibido atención lo cual implica provocar la omisión de una pluralidad de exones (grupo de exones), no un exón como se describe en lo anterior. Este método permite una amplia gama de mutaciones en el gen de
15 distrofina que se trata por la omisión de exón. Por ejemplo, los exones 45 a 55 en el gen de distrofina son conocidos como puntos calientes de mutación genética, y se ha informado que la omisión de estos 11 exones permite alrededor de 60% de pacientes con DMD que tengan una mutación a ser tratada (Literatura No de Patente 3). La mayoría de pacientes que carecen
20 congénitamente de los exones 45 a 55 se sabe que manifiestan nada o síntomas leves, aunque desarrollan BMD (Literatura No de Patente 4). De esta manera, se espera que los fármacos capaces de inducir la omisión del exón 45 a 55 sean prometedores como agentes terapéuticos para la DMD.

Por ejemplo, se ha informado de un método que utiliza ácidos nucleicos antisentido
25 que se dirigen respectivamente a todos los exones en una región que es el objetivo de la omisión de exón (Literaturas no de patente 5, 7, 8 y 10), un método que utiliza ácidos nucleicos antisentido que se dirigen respectivamente a dos exones diferentes en el lado 3' y el lado 5' de una región que es el objetivo de la omisión de exón (Literaturas no de patente 6 y 9 y Literaturas de patente 8, 9 y 11), y un método que utiliza un ácido nucleico antisentido que se
30 dirige solo a un exón en el lado 5' de una región que es el objetivo de la omisión de exón (Literatura de patente 10) como métodos para inducir la omisión de múltiples exones.

LISTA DE CITAS

LITERATURA DE PATENTE

Literatura tipo patente 1: Publicación Internacional WO2004/048570

Literatura tipo patente 2: Publicación Internacional W2009/139630

Literatura tipo patente 3: Publicación Internacional W2010/048586

5 Literatura tipo patente 4: Publicación de Patente Estadounidense No. 2010/0168212

Literatura tipo patente 5: Publicación Internacional W2011/057350

Literatura tipo patente 6: Publicación Internacional W2006/000057

Literatura tipo patente 7: Publicación Internacional W2007/135105

Literatura tipo patente 8: Publicación Internacional W2004/083446

10 Literatura diferente de patente

Literatura tipo patente 9: Publicación Internacional W2014/007620

Literatura tipo patente 10: Publicación Internacional W2019/200185

Literatura tipo patente 11: Publicación Internacional W2020/219820

LITERATURA NO PATENTE

15 Literatura No de Patente 1: Annemieke Aartsma-Rus y colaboradores, (2002) Neuromuscular Disorders 12: S71-S77

Literatura No de Patente 2: Wilton S. D., y colaboradores, Molecular Therapy 2007: 15: p. 1288-96.

20 Literatura No de Patente 3: Christophe Beroud y colaboradores, Human Mutation, 28(2), 2007, 196-202

Literatura No de Patente 4: Yusuke Echigoya y colaboradores, Molecular Therapy-Nucleic Acids, 4(2), 2015, e225

Literatura No de Patente 5: Yoshitsugu Aoki y colaboradores, PNAS, 109(34), 2012, 13763-13768

Literatura No de Patente 6: Laura van Vliet y colaboradores, BMC Medical Genetics, 9, 105, 2008

Literatura No de Patente 7: Joshua Lee y colaboradores, PLoS ONE, 13(5), e0197084, 2018

5 Literatura No de Patente 8: Joshua Lee y colaboradores, Methods in Molecular Biology, 1828, 141-150, 2018

Literatura No de Patente 9: Annemieke Aartsma-Rus et al, Am. J. Hum. Genet. 74(1), 83-92, 2004

10 Literatura No de Patente 10: Yusuke Echigoya y colaboradores, Molecular Therapy, 27(11), 1-13, 2019

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

PROBLEMA TÉCNICO

15 Los efectos de los fármacos que causan la omisión simultánea de una pluralidad de exones (grupo de exones) en el pre-ARNm objetivo no siempre son suficientes. En las circunstancias anteriores, se han deseado medicamentos para tratar pacientes que tienen diversas mutaciones provocando la omisión simultánea de una pluralidad de exones (grupo de exones) en pre-ARNm objetivo.

SOLUCIÓN AL PROBLEMA

20 La presente invención proporciona una combinación de oligómeros antisentido o sales farmacéuticamente aceptables de estos, o hidratos de estos, una composición farmacéutica, una combinación farmacéutica, un método para el tratamiento de la distrofia muscular y similares como sigue:

(1)

25 Una combinación de oligómeros antisentido o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, o hidratos de los mismos que causan la omisión simultánea de dos o más exones numéricamente consecutivos seleccionados del grupo que consiste en el exón 45 al exón 55 en el pre-ARNm de distrofina humana,

la combinación que comprende:

(i) un primer oligómero antisentido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un hidrato del mismo, que comprende:

un primer oligómero unitario que comprende una secuencia de bases complementaria a una secuencia de bases que consiste en una secuencia de bases de 11 bases en la dirección cadena arriba del extremo 3' del intrón 44 y una secuencia de bases de 69 bases en la dirección cadena abajo del extremo 5' del exón 45 en el pre-ARNm de distrofina humana, o una secuencia de bases parcial de este; y

un segundo oligómero unitario que comprende una secuencia de bases complementaria a una secuencia de bases de las bases 52 a 75 en la dirección cadena arriba del extremo 3' del intrón 44 en el pre-ARNm de distrofina humana, o una secuencia de bases parcial de este; y

(ii) un segundo oligómero antisentido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un hidrato del mismo, que comprende una secuencia de bases complementaria a una secuencia de bases que consiste en una secuencia de bases de 33 bases en la dirección cadena arriba del extremo 3' del intrón 54 y una secuencia de bases de 53 bases en la dirección cadena abajo del extremo 5' del exón 55 en el pre-ARNm de distrofina humana, o una secuencia de bases parcial del mismo.

(2)

La combinación de acuerdo con (1), en donde

el primer oligómero unitario comprende una secuencia de bases complementaria a 15 a 30 bases consecutivas de una secuencia de bases que consiste en una secuencia de bases de 11 bases en la dirección cadena arriba del extremo 3' del intrón 44 y una secuencia de bases de 69 bases en la dirección cadena abajo del extremo 5' del exón 45 en el pre-ARNm de distrofina humana,

el segundo oligómero unitario comprende una secuencia de bases complementaria a 1 a 10 bases consecutivas de una secuencia de bases de las bases 52 a 75 en la dirección cadena arriba del extremo 3' del intrón 44 en el pre-ARNm de distrofina humana, y

el segundo oligómero antisentido comprende una secuencia de bases complementaria a 15 a 30 bases consecutivas de una secuencia de bases que consiste en una secuencia de bases de 33 bases en la dirección cadena arriba del extremo 3' del intrón 54 y una secuencia

de bases de 53 bases en la dirección cadena abajo del extremo 5' del exón 55 en el pre-ARNm de distrofina humana.

(3)

La combinación de acuerdo con (1) o (2), en donde

5 el primer oligómero unitario comprende una secuencia de bases complementaria a:

(a) cualquiera de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 211 a 906:

10 (b) una secuencia de bases que se hibrida bajo condiciones rigurosas a una secuencia de bases complementaria a cualquiera de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 211 a 906:

(c) una secuencia de bases que tiene al menos 85% de identidad con cualquiera de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 211 a 906, y tiene una longitud dentro de $\pm 15\%$ de la longitud de cualquiera de la secuencia de bases seleccionada; o

15 (d) una secuencia de bases parcial de cualquier secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en las secuencias de bases (a), (b), y (c), y/o

el segundo oligómero unitario comprende una secuencia de bases complementaria a:

(a) cualquiera de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 1 a 105:

20 (b) una secuencia de bases que se hibrida bajo condiciones rigurosas a una secuencia de bases complementaria a cualquiera de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 1 a 105:

25 (c) una secuencia de bases que tiene al menos 85% de identidad con cualquiera de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 1 a 105, y tiene una longitud dentro de $\pm 15\%$ de la longitud de cualquiera de la secuencia de bases seleccionada; o

(d) una secuencia de bases parcial de cualquier secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en las secuencias de bases (a), (b), y (c).

(4)

La combinación de acuerdo con cualquiera de (1) a (3), en donde

el segundo oligómero antisentido comprende una secuencia de bases complementaria

a:

5 (a) cualquiera de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 3507 a 4298:

(b) una secuencia de bases que se hibrida bajo condiciones rigurosas a una secuencia de bases complementaria a cualquiera de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 3507 a 4298:

10 (c) una secuencia de bases que tiene al menos 85% de identidad con cualquiera de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 3507 a 4298, y tiene una longitud dentro de $\pm 15\%$ de la longitud de cualquiera de la secuencia de bases seleccionada; o

15 (d) una secuencia de bases parcial de cualquier secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en las secuencias de bases (a), (b), y (c).

(5)

La combinación de acuerdo con cualquiera de (1) a (4), en donde el primer oligómero antisentido comprende el primer oligómero unitario y el segundo oligómero unitario de los extremos 5' en este orden, el primer oligómero unitario comprende cualquier secuencia de bases seleccionada de SEQ ID NO: 907 a 1602, el segundo oligómero unitario comprende cualquier secuencia de bases seleccionada de las SEQ ID NO: 106 a 210, y el segundo oligómero antisentido comprende cualquier secuencia de bases seleccionada de las SEQ ID NO: 4299 a 5090.

20

(6)

25 La combinación de acuerdo con cualquiera de (1) a (5), en donde el primer oligómero unitario comprende cualquier secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 1180, 1190, 1201, 1212, 1222, 1224, y 1239.

(7)

La combinación de acuerdo con cualquiera de (1) a (6), en donde el segundo oligómero unitario comprende cualquier secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 114, 124, 151, 201, 203, y 205.

(8)

5 La combinación de acuerdo con (6) o (7), en donde

el primer oligómero antisentido comprende el primer oligómero unitario y el segundo oligómero unitario de los extremos 5' en este orden, y

el primer oligómero unitario comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 1201, y el segundo oligómero unitario comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 151,

10 el primer oligómero unitario comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 1201, y el segundo oligómero unitario comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 201,

el primer oligómero unitario comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 1201, y el segundo oligómero unitario comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 203,

15 el primer oligómero unitario comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 1201, y el segundo oligómero unitario comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 205,

el primer oligómero unitario comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 1239, y el segundo oligómero unitario comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 114,

el primer oligómero unitario comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 1224, y el segundo oligómero unitario comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 124,

20 el primer oligómero unitario comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 1180, y el segundo oligómero unitario comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 151,

el primer oligómero unitario comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 1190, y el segundo oligómero unitario comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 151,

25 el primer oligómero unitario comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 1212, y el segundo oligómero unitario comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 151, o

el primer oligómero unitario comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 1222, y el segundo oligómero unitario comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 151.

(9)

La combinación de acuerdo con cualquiera de (1) a (8), en donde el segundo oligómero antisentido comprende una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 4698, 4702, 4752, 4923, 4926, 4936, y 4977.

5 (10)

La combinación de acuerdo con cualquiera de (1) a (9), en donde

el primer oligómero antisentido comprende el primer oligómero unitario y el segundo oligómero unitario de los extremos 5' en este orden, y

10 el primer oligómero unitario comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 1201, el segundo oligómero unitario comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 151, y el segundo oligómero antisentido comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 4950,

el primer oligómero unitario comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 1201, el segundo oligómero unitario comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 201, y el segundo oligómero antisentido comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 4950,

15 el primer oligómero unitario comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 1201, el segundo oligómero unitario comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 203, y el segundo oligómero antisentido comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 4950,

20 el primer oligómero unitario comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 1201, el segundo oligómero unitario comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 205, y el segundo oligómero antisentido comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 4950,

el primer oligómero unitario comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 1239, el segundo oligómero unitario comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 114, y el segundo oligómero antisentido comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 4950,

25 el primer oligómero unitario comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 1224, el segundo oligómero unitario comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 124, y el segundo oligómero antisentido comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 4950,

el primer oligómero unitario comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 1180, el segundo oligómero unitario comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 151, y el

segundo oligómero antisentido comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 4950,

el primer oligómero unitario comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 1190, el segundo oligómero unitario comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 151, y el segundo oligómero antisentido comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 4950,

5 el primer oligómero unitario comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 1212, el segundo oligómero unitario comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 151, y el segundo oligómero antisentido comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 4950.

el primer oligómero unitario comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 1222, el segundo oligómero unitario comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 151, y el segundo oligómero antisentido comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 4950,

el primer oligómero unitario comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 1201, el segundo oligómero unitario comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 151, y el segundo oligómero antisentido comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 4698,

el primer oligómero unitario comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 1201,
15 el segundo oligómero unitario comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 151, y el
 segundo oligómero antisentido comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 4702.

el primer oligómero unitario comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 1201, el segundo oligómero unitario comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 151, y el segundo oligómero antisentido comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 4752,

20 el primer oligómero unitario comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 1201, el segundo oligómero unitario comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 151, y el segundo oligómero antisentido comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 4923,

el primer oligómero unitario comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 1201, el segundo oligómero unitario comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 151, y el segundo oligómero antisentido comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 4926,

el primer oligómero unitario comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 1201, el segundo oligómero unitario comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 151, y el segundo oligómero antisentido comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 4936,

el primer oligómero unitario comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 1201,

el segundo oligómero unitario comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 151, y el segundo oligómero antisentido comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 4977, o

el primer oligómero unitario comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 1180, el segundo oligómero unitario comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 151, y el
5 segundo oligómero antisentido comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 4977.

(11)

La combinación de acuerdo con cualquiera de (5) a (10), en donde el primer oligómero unitario comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 1201, el segundo oligómero unitario comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 151, y el segundo oligómero
10 antisentido comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 4950 o 4880.

(12)

La combinación de acuerdo con cualquiera de (1) a (11), que comprende además:

(iii) un tercer oligómero antisentido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un hidrato del mismo, que comprende una secuencia de bases complementaria a una
15 secuencia de bases que consiste en una secuencia de bases de 23 bases en la dirección cadena arriba del extremo 3' del exón 45 y una secuencia de bases de 73 bases en la dirección cadena abajo del extremo 5' del intrón 45 en el pre-ARNm de distrofina humana, o una secuencia de bases parcial del mismo.

(13)

20 La combinación de acuerdo con (12), en donde el tercer oligómero antisentido comprende una secuencia de bases complementaria a 15 a 30 bases consecutivas de una secuencia de bases que consiste en una secuencia de bases de 23 bases en la dirección cadena arriba del extremo 3' del exón 45 y una secuencia de bases de 73 bases en la dirección cadena abajo del extremo 5' del intrón 45 en el pre-ARNm de distrofina humana.

25 (14)

la combinación de acuerdo con (12) o (13), en donde

el tercer oligómero antisentido comprende una secuencia de bases complementaria a:

(a) cualquiera de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ

ID NOs: 1603 a 2554;

(b) una secuencia de bases que se hibrida bajo condiciones rigurosas a una secuencia de bases complementaria a cualquiera de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 1603 a 2554;

- 5** (c) una secuencia de bases que tiene al menos 85% de identidad con cualquiera de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 1603 a 2554, y tiene una longitud dentro de $\pm 15\%$ de la longitud de cualquiera de la secuencia de bases seleccionada; o

- 10** (d) una secuencia de bases parcial de cualquier secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en las secuencias de bases (a), (b), y (c).

(15-1)

La combinación de acuerdo con (14), en donde el tercer oligómero antisentido comprende una secuencia de bases complementaria a:

- 15** (a) cualquiera de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 1611 a 1654, 1664 a 1707, 1718 a 1761, 1773 a 1816, 1829 a 1872, 1886 a 1929, 1944 a 1987, 2003 a 2046, 2063 a 2106, 2124 a 2167, 2186 a 2229, 2249 a 2292, 2313 a 2356, 2378 a 2421, 2444 a 2487 y 2511 a 2554;

- 20** (b) una secuencia de bases que se hibrida bajo condiciones rigurosas a una secuencia de bases complementaria a cualquiera de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 1611 a 1654, 1664 a 1707, 1718 a 1761, 1773 a 1816, 1829 a 1872, 1886 a 1929, 1944 a 1987, 2003 a 2046, 2063 a 2106, 2124 a 2167, 2186 a 2229, 2249 a 2292, 2313 a 2356, 2378 a 2421, 2444 a 2487 y 2511 a 2554;

- 25** (c) una secuencia de bases que tiene al menos 85% de identidad con cualquiera de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 1611 a 1654, 1664 a 1707, 1718 a 1761, 1773 a 1816, 1829 a 1872, 1886 a 1929, 1944 a 1987, 2003 a 2046, 2063 a 2106, 2124 a 2167, 2186 a 2229, 2249 a 2292, 2313 a 2356, 2378 a 2421, 2444 a 2487 y 2511 a 2554, y tiene una longitud dentro del $\pm 15\%$ de la longitud de cualquier secuencia de bases seleccionada; o

- (d) una secuencia de bases parcial de cualquier secuencia de bases seleccionada del

grupo que consiste en las secuencias de bases (a), (b), y (c).

(15-2)

La combinación de acuerdo con (14), en donde el tercer oligómero antisentido comprende una secuencia de bases complementaria a:

- 5 (a) cualquiera de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 1614 a 1654, 1667 a 1707, 1721 a 1761, 1776 a 1816, 1832 a 1872, 1889 a 1929, 1947 a 1987, 2006 a 2046, 2066 a 2106, 2127 a 2167, 2189 a 2229, 2252 a 2292, 2316 a 2356, 2381 a 2421, 2447 a 2487 y 2514 a 2554;
- (b) una secuencia de bases que se hibrida bajo condiciones rigurosas a una secuencia de bases complementaria a cualquiera de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 1614 a 1654, 1667 a 1707, 1721 a 1761, 1776 a 1816, 1832 a 1872, 1889 a 1929, 1947 a 1987, 2006 a 2046, 2066 a 2106, 2127 a 2167, 2189 a 2229, 2252 a 2292, 2316 a 2356, 2381 a 2421, 2447 a 2487 y 2514 a 2554;
- 15 (c) una secuencia de bases que tiene al menos 85% de identidad con cualquiera de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 1614 a 1654, 1667 a 1707, 1721 a 1761, 1776 a 1816, 1832 a 1872, 1889 a 1929, 1947 a 1987, 2006 a 2046, 2066 a 2106, 2127 a 2167, 2189 a 2229, 2252 a 2292, 2316 a 2356, 2381 a 2421, 2447 a 2487 y 2514 a 2554, y tiene una longitud dentro del $\pm 15\%$ de la longitud de cualquier secuencia de bases seleccionada; o
- 20 (d) una secuencia de bases parcial de cualquier secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en las secuencias de bases (a), (b), y (c).

(16)

La combinación de acuerdo con (14), en donde el tercer oligómero antisentido comprende una secuencia de bases complementaria a:

- 25 (a) cualquiera de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 1617 a 1654, 1670 a 1707, 1724 a 1761, 1779 a 1816, 1835 a 1872, 1892 a 1929, 1950 a 1987, 2009 a 2046, 2069 a 2106, 2130 a 2167, 2192 a 2229, 2255 a 2292, 2319 a 2356, 2384 a 2421, 2450 a 2487 y 2517 a 2554;
- (b) una secuencia de bases que se hibrida bajo condiciones rigurosas a una secuencia

de bases complementaria a cualquiera de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 1617 a 1654, 1670 a 1707, 1724 a 1761, 1779 a 1816, 1835 a 1872, 1892 a 1929, 1950 a 1987, 2009 a 2046, 2069 a 2106, 2130 a 2167, 2192 a 2229, 2255 a 2292, 2319 a 2356, 2384 a 2421, 2450 a 2487 y 2517 a 2554;

- 5** (c) una secuencia de bases que tiene al menos 85% de identidad con cualquiera de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 1617 a 1654, 1670 a 1707, 1724 a 1761, 1779 a 1816, 1835 a 1872, 1892 a 1929, 1950 a 1987, 2009 a 2046, 2069 a 2106, 2130 a 2167, 2192 a 2229, 2255 a 2292, 2319 a 2356, 2384 a 2421, 2450 a 2487 y 2517 a 2554, y tiene una longitud dentro del $\pm 15\%$ de la longitud de cualquier
- 10** secuencia de bases seleccionada; o

(d) una secuencia de bases parcial de cualquier secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en las secuencias de bases (a), (b), y (c).

(17-1)

- La combinación de acuerdo con cualquiera de (1) a (14), en donde el tercer oligómero antisentido comprende una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ
- 15** ID NO: 3060, 3065, 3077, 3082, 3087, 3090, 3096, 3108, 3119 y 3320.

(17-2)

- La combinación de acuerdo con cualquiera de (1) a (14), en donde el tercer oligómero antisentido comprende una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ
- 20** ID NO: 3077, 3082, 3087, 3090, 3096, 3108, y 3119.

(17-3)

La combinación de acuerdo con cualquiera de (1) a (14), en donde el tercer oligómero antisentido comprende una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 3082, 3087, 3090, 3096, 3108, y 3119.

- 25** (18)

La combinación de acuerdo con cualquiera de (12) a (17), en donde el primer oligómero antisentido comprende el primer oligómero unitario y el segundo oligómero unitario de los extremos 5' en este orden, el primer oligómero unitario comprende cualquier secuencia de bases seleccionada de SEQ ID NO: 907 a 1602, el segundo oligómero unitario comprende

cualquier secuencia de bases seleccionada de las SEQ ID NO: 106 a 210, el segundo oligómero antisentido comprende cualquier secuencia de bases seleccionada de las SEQ ID NO: 4299 a 5090, y el tercer oligómero antisentido comprende cualquier secuencia de bases seleccionada de las SEQ ID NO: 2555 a 3506.

5 (19)

La combinación de acuerdo con cualquiera de (1) a (18), en donde

el primer oligómero antisentido comprende el primer oligómero unitario y el segundo oligómero unitario de los extremos 5' en este orden, y

10 el primer oligómero unitario comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 1201, el segundo oligómero unitario comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 151, el segundo oligómero antisentido comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 4950, y el tercer oligómero antisentido comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 3082,

15 el primer oligómero unitario comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 1201, el segundo oligómero unitario comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 201, el segundo oligómero antisentido comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 4950, y el tercer oligómero antisentido comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 3082,

20 el primer oligómero unitario comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 1201, el segundo oligómero unitario comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 203, el segundo oligómero antisentido comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 4950, y el tercer oligómero antisentido comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 3082,

el primer oligómero unitario comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 1201, el segundo oligómero unitario comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 205, el segundo oligómero antisentido comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 4950, y el tercer oligómero antisentido comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 3082,

25 el primer oligómero unitario comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 1239, el segundo oligómero unitario comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 114, el segundo oligómero antisentido comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 4950, y el tercer oligómero antisentido comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 3082,

30 el primer oligómero unitario comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 1224, el segundo oligómero unitario comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 124, el

La combinación de acuerdo con (18) o (19), en donde el primer oligómero unitario comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 1201, el segundo oligómero unitario comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 151, el segundo oligómero antisentido comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 4950 o 4880, y el tercer oligómero antisentido comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 3082, 3090, o 3096.

(21)

La combinación de acuerdo con cualquiera de (1) a (20), la combinación que causa la omisión de todos los exones del exón 45 al exón 55 en el pre-ARNm de distrofina humana.

(22)

- 10** La combinación de acuerdo con cualquiera de (1) a (11), en donde el primer y segundo oligómeros antisentido son oligonucleótidos, o la combinación de acuerdo con cualquiera de (12) a (21), en donde el primer a tercer oligómeros antisentido son oligonucleótidos.

(23)

- 15** La combinación de acuerdo con (22), en donde se modifica una porción de azúcar y/o una región de unión a fosfato de al menos un nucleótido que constituye el oligonucleótido.

(24)

- 20** La combinación de acuerdo con (22) o (23), en donde la porción de azúcar de al menos un nucleótido que constituye el oligonucleótido es una ribosa en la que el grupo 2'-OH se reemplaza por cualquier grupo seleccionado del grupo que consiste en -OR, -R, -R' OR, -SH, -SR, -NH₂, -NHR, -NR₂, -N₃, -CN, -F, -Cl, -Br y -I

(en donde R es un alquilo o un arilo y R' es un alquileo).

(25)

- 25** La combinación de acuerdo con cualquiera de (22) a (24), en donde la región de unión a fosfato de al menos un nucleótido que constituye el oligonucleótido es cualquiera seleccionada del grupo que consiste en un enlace fosforotioato, un enlace fosforoditioato, un enlace alquifosfonato, un enlace fosforamidato y un enlace boranofosfato.

(26)

La combinación de acuerdo con cualquiera de (1) a (11), en donde el primer y segundo oligómeros antisentido son oligómeros de morfolino, o la combinación de acuerdo con cualquiera de (12) a (21), en donde el primer a tercer oligómeros antisentido son oligonucleótidos.

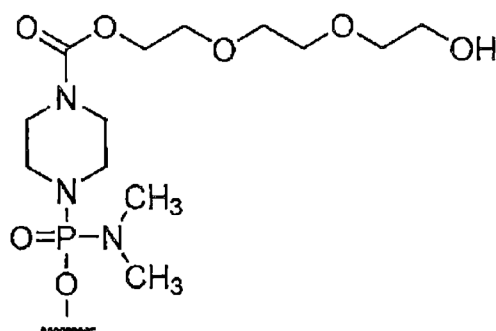
5 (27)

La combinación de acuerdo con (26), en donde el primer a tercer oligómeros antisentido son oligómeros de fosforodiamidato morfolino.

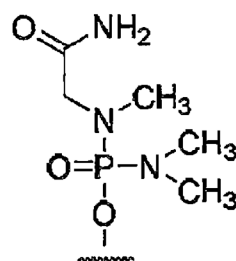
(28)

10 La combinación de acuerdo con (26) o (27), en donde el extremo 5' de cada uno del primer al tercer oligómeros antisentido es un grupo representado por cualquiera de las siguientes fórmulas químicas (1) a (3):

[Quím. 1]



(1)



(2)



(3)

(29)

15 (a) Una composición farmacéutica que comprende el primer y segundo oligómeros antisentido de acuerdo con cualquiera de (1) a (28), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, o hidratos de los mismos, o

(b) una combinación farmacéutica que comprende (i) una composición farmacéutica que comprende el primer oligómero antisentido de acuerdo con cualquiera de (1) a (28), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un hidrato del mismo, y (ii) una composición farmacéutica que comprende el segundo oligómero antisentido de acuerdo con cualquiera de (1) a (28), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un hidrato del mismo.

20

(30)

(a) Una composición farmacéutica que comprende el primer a tercer oligómeros antisentido de acuerdo con cualquiera de (12) a (28), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, o hidratos de los mismos, o

- 5 (b) una combinación farmacéutica que comprende (i) una composición farmacéutica que comprende el primer oligómero antisentido de acuerdo con cualquiera de (12) a (28), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un hidrato del mismo, (ii) una composición farmacéutica que comprende el segundo oligómero antisentido de acuerdo con cualquiera de (12) a (28), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un hidrato del mismo, y (iii)
- 10 una composición farmacéutica que comprende el tercer oligómero antisentido de acuerdo con cualquiera de (12) a (28), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un hidrato del mismo.

(31)

- 15 La composición farmacéutica o la combinación farmacéutica de acuerdo con (29) o (30), en donde la composición farmacéutica comprende además un portador farmacéuticamente aceptable.

(32)

La composición farmacéutica o la combinación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de (29) a (31), para el tratamiento de distrofia muscular.

- 20 (33)

La composición farmacéutica o la combinación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de (29) a (32), para administrarse a un paciente humano.

(34)

- 25 Un método para el tratamiento de la distrofia muscular, que comprende administrar a un paciente con distrofia muscular (i) el primer y segundo oligómeros antisentido de acuerdo con cualquiera de (1) a (28), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, o hidratos de los mismos, (ii) el primer a tercer oligómeros antisentido de acuerdo con cualquiera de (12) a (28), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, o hidratos de los mismos, o (iii) la composición farmacéutica o la combinación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de (29)

a (33).

(35)

El método para el tratamiento de acuerdo con (34), en donde el paciente con distrofia muscular es un paciente con una mutación que es un objetivo de omisión del exón 45 a 55 en el gen de distrofina.

(36)

El método de tratamiento de acuerdo con (34) o (35), en donde el paciente es un ser humano.

La presente invención proporciona una combinación de oligómeros antisentido que causan la omisión simultánea de una pluralidad de exones en un objetivo. Otro aspecto de la presente invención proporciona una composición o combinación farmacéutica para tratar pacientes con distrofia muscular que tienen diversas mutaciones provocando la omisión simultánea de una pluralidad de exones en pre-ARNm objetivo. Un aspecto alternativo de la presente invención permite la omisión simultánea de los exones 45 a 55 en el pre-ARNm de distrofina humano que es provocada con una alta eficiencia.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La figura 1 es un diagrama que muestra los resultados del estudio de omisión del exón 45 a 55 en pre-ARNm de distrofina de ratón en células H2K-mdx52 mediante RT-PCR (concentración total de PMO agregado: 30 μ M).

La figura 2 es un diagrama que muestra los resultados del estudio de omisión del exón 45 en pre-ARNm de distrofina de ratón en células H2K-mdx52 mediante RT-PCR (concentración total de PMO añadido: 30 μ M).

La figura 3 es un diagrama que muestra los resultados del estudio de omisión del exón 45 a 55 en pre-ARNm de distrofina de ratón en células H2K-mdx52 mediante RT-PCR. En el dibujo, "2-2" indica un resultado obtenido por tratamiento con la Mezcla 2 + PMO No. 3 (1:1), "2-4" indica un resultado obtenido por tratamiento con la Mezcla 2 + PMO No. 3 (1:2), "2-5" indica un resultado obtenido por tratamiento con PMO No. 3 individualmente, "2-7" indica un resultado obtenido por tratamiento con la Mezcla 2 individualmente, y "NT" significa "no tratado" (concentración total de PMO agregado: 15 μ M).

La figura 4 es un diagrama que muestra los resultados del estudio de omisión del exón 45 en pre-ARNm de distrofina de ratón en células H2K-mdx52 mediante RT-PCR. En el dibujo, "2-2" indica un resultado obtenido por tratamiento con Mezcla 2 + PMO No. 3 (1:1), "2-4" indica un resultado obtenido por tratamiento con Mezcla 2 + PMO No. 3 (1:2), "2-5" indica un resultado obtenido por tratamiento con PMO No. 3 individualmente, "2-7" indica un resultado obtenido por tratamiento con Mezcla 2 individualmente, y NT significa "no tratado" (concentración total de PMO agregado: 15 μ M).

La figura 5 es un diagrama que muestra los resultados del estudio de omisión del exón 45 a 55 en pre-ARNm de distrofina de ratón en células H2K-mdx52 mediante RT-PCR. En el dibujo, "3-2" indica un resultado obtenido por tratamiento con la Mezcla 2 + PMO No. 4 (1:1), "3-4" indica un resultado obtenido por tratamiento con la Mezcla 2 + PMO No. 4 (1:2), "3-5" indica un resultado obtenido por tratamiento con PMO No. 4 individualmente, "3-7" indica un resultado obtenido por tratamiento con la Mezcla 2 individualmente, y "NT" significa "no tratado" (concentración total de PMO agregado: 15 μ M).

La figura 6 es un diagrama que muestra los resultados del estudio de omisión del exón 45 en pre-ARNm de distrofina de ratón en células H2K-mdx52 mediante RT-PCR. En el dibujo, "3-2" indica un resultado obtenido por tratamiento con la Mezcla 2 + PMO No. 4 (1:1), "3-4" indica un resultado obtenido por tratamiento con la Mezcla 2 + PMO No. 4 (1:2), "3-5" indica un resultado obtenido por tratamiento con PMO No. 4 individualmente, "3-7" indica un resultado obtenido por tratamiento con la Mezcla 2 individualmente, y NT significa "no tratado" (concentración total de PMO agregado: 15 μ M).

La figura 7 es un diagrama que muestra los resultados del estudio de omisión del exón 45 a 55 en pre-ARNm de distrofina de ratón en células H2K-mdx52 mediante RT-PCR. En el dibujo, "2-1" indica un resultado obtenido por tratamiento con la Mezcla 2 individualmente, "2-2" indica un resultado obtenido por tratamiento con la Mezcla 2 + PMO No. 3 (1:1), "2-3" indica un resultado obtenido por tratamiento con la Mezcla 2 + PMO No. 3 (2:1), "2-4" indica un resultado obtenido por tratamiento con la Mezcla 2 + PMO No. 3 (3:1), y "NT" significa "no tratado" (concentración total de PMO agregado: 15 μ M).

La figura 8 es un diagrama que muestra los resultados del estudio de omisión del exón 45 en pre-ARNm de distrofina de ratón en células H2K-mdx52 mediante RT-PCR. En el dibujo, "2-1" indica un resultado obtenido por tratamiento con la Mezcla 2 individualmente, "2-2" indica un resultado obtenido por tratamiento con la Mezcla 2 + PMO No. 3 (1:1), "2-3" indica un

resultado obtenido por tratamiento con la Mezcla 2 + PMO No. 3 (2:1), "2-4" indica un resultado obtenido por tratamiento con la Mezcla 2 + PMO No. 3 (3:1), y "NT" significa "no tratado" (concentración total de PMO agregado: 15 μ M).

La figura 9 es un diagrama que muestra los resultados del estudio de omisión del exón 45 a 55 en pre-ARNm de distrofina de ratón en células H2K-mdx52 mediante RT-PCR. En el dibujo, "NC" indica un resultado obtenido por tratamiento con Endo-portador individualmente, "Mezcla 2" indica un resultado obtenido por tratamiento con una mezcla de PMO No. 1 y PMO No. 2 ambos en una concentración final de 25 μ M, y "Mezcla 2 + hnRNP A1" indica un resultado obtenido por tratamiento con una mezcla de PMO No. 1 y PMO No. 2 ambos en una concentración final de 18,75 μ M, y PMO No. 3 en una concentración final de 12,5 μ M (concentración total de PMO agregado: 50 μ M).

La figura 10 es un diagrama que muestra los resultados del estudio de omisión del exón 45 en pre-ARNm de distrofina de ratón en células H2K-mdx52 mediante RT-PCR. En el dibujo, "NC" indica un resultado obtenido por tratamiento con Endo-portador individualmente, "Mezcla 2" indica un resultado obtenido por tratamiento con una mezcla de PMO No. 1 y PMO No. 2 ambos en una concentración final de 25 μ M, y "Mezcla 2 + hnRNP A1" indica un resultado obtenido por tratamiento con una mezcla de PMO No. 1 y PMO No. 2 ambos en una concentración final de 18,75 μ M, y PMO No. 3 en una concentración final de 12,5 μ M (concentración total de PMO agregado: 50 μ M).

La figura 11 es un diagrama que muestra los resultados del estudio, mediante transferencia Western, de la expresión de la proteína distrofina mediante omisión del exón 45 a 55 en pre-ARNm de distrofina de ratón en células H2K-mdx52. En el dibujo, "NC" indica un resultado obtenido por tratamiento con Endo-portador individualmente, "Mezcla 2" indica un resultado obtenido por tratamiento con una mezcla de PMO No. 1 y PMO No. 2 ambos en una concentración final de 25 μ M, "Mezcla 2 + hnRNP A1" indica un resultado obtenido por tratamiento con una mezcla de PMO No. 1 y PMO No. 2 ambos en una concentración final de 18,75 μ M, y PMO No. 3 en una concentración final de 12,5 μ M, y "NT" significa "no tratado" (concentración total de PMO agregado: 50 μ M).

La figura 12 es un diagrama que muestra los resultados del estudio de omisión de múltiples exones del exón 45 a 55 en mioblastos derivados de humanos normales mediante RT-PCR.

La figura 13 es un diagrama que muestra los resultados del estudio de omisión del exón 45 en mioblastos derivados de humanos normales mediante RT-PCR.

La figura 14 es un diagrama que muestra los resultados del estudio de omisión de múltiples exones del exón 45 a 55 en mioblastos derivados de pacientes con DMD con
5 deleción del exón 48 a 50 mediante RT-PCR.

La figura 15 es un diagrama que muestra los resultados del estudio de omisión del exón 45 en mioblastos derivados de pacientes con DMD con deleción del exón 48 a 50 mediante RT-PCR.

La figura 16 es un diagrama que muestra los resultados del estudio de omisión de
10 múltiples exones del exón 45 a 55 en mioblastos derivados de pacientes con DMD con deleción del exón 48 a 50 mediante RT-PCR.

La figura 17 es un diagrama que muestra los resultados del estudio de omisión del exón 45 en mioblastos derivados de pacientes con DMD con deleción del exón 48 a 50 mediante RT-PCR.

La figura 18 es un diagrama que muestra los resultados del estudio de omisión de
15 múltiples exones del exón 45 a 55 en mioblastos derivados de pacientes con DMD con deleción del exón 48 a 50 mediante transferencia Western.

La figura 19 es un diagrama que muestra los resultados del estudio de omisión de múltiples exones del exón 45 a 55 en mioblastos derivados de pacientes con DMD con
20 deleción del exón 46 a 51 mediante RT-PCR.

La figura 20 es un diagrama que muestra los resultados del estudio de omisión del exón 45 en mioblastos derivados de pacientes con DMD con deleción del exón 46 a 51 mediante RT-PCR.

La figura 21 es un diagrama que muestra los resultados del estudio de omisión de
25 múltiples exones del exón 45 a 55 en mioblastos derivados de pacientes con DMD con deleción del exón 46 a 51 mediante RT-PCR.

La figura 22 es un diagrama que muestra los resultados del estudio de omisión del exón 45 en mioblastos derivados de pacientes con DMD con deleción del exón 46 a 51 mediante RT-PCR.

La figura 23 es un diagrama que muestra los resultados del estudio de omisión de múltiples exones del exón 46 a 55 en mioblastos derivados de pacientes con DMD con delección del exón 46 a 51 mediante transferencia Western.

5 La figura 24 es un diagrama que muestra los resultados del estudio de omisión de múltiples exones del exón 45 a 55 en mioblastos derivados de pacientes con DMD con delección del exón 51 mediante RT-PCR.

La figura 25 es un diagrama que muestra los resultados del estudio de omisión del exón 45 en mioblastos derivados de pacientes con DMD con delección del exón 51 mediante RT-PCR.

10 La figura 26 es un diagrama que muestra los resultados del estudio de omisión de múltiples exones del exón 45 a 55 en mioblastos derivados de pacientes con DMD con delección del exón 51 mediante RT-PCR.

15 La figura 27 es un diagrama que muestra los resultados del estudio de omisión del exón 45 en mioblastos derivados de pacientes con DMD con delección del exón 51 mediante RT-PCR.

La figura 28 es un diagrama que muestra los resultados del estudio de omisión de múltiples exones del exón 45 a 55 en mioblastos derivados de pacientes con DMD con delección del exón 51 mediante RT-PCR.

20 La figura 29 es un diagrama que muestra los resultados del estudio de omisión del exón 45 en mioblastos derivados de pacientes con DMD con delección del exón 51 mediante RT-PCR.

La figura 30 es un diagrama que muestra los resultados del estudio de omisión de múltiples exones del exón 45 a 55 en mioblastos derivados de pacientes con DMD con delección del exón 51 mediante RT-PCR.

25 La figura 31 es un diagrama que muestra los resultados del estudio de omisión del exón 45 en mioblastos derivados de pacientes con DMD con delección del exón 51 mediante RT-PCR.

30 La figura 32 es un diagrama que muestra los resultados del estudio de omisión de múltiples exones del exón 45 a 55 en mioblastos derivados de pacientes con DMD con delección del exón 51 mediante RT-PCR.

La figura 33 es un diagrama que muestra los resultados del estudio de omisión del exón 45 en mioblastos derivados de pacientes con DMD con delección del exón 51 mediante RT-PCR.

5 La figura 34 es un diagrama que muestra los resultados del estudio de omisión de múltiples exones del exón 45 a 55 en mioblastos derivados de pacientes con DMD con delección del exón 51 mediante RT-PCR.

La figura 35 es un diagrama que muestra los resultados del estudio de omisión del exón 45 en mioblastos derivados de pacientes con DMD con delección del exón 51 mediante RT-PCR.

10 La figura 36 es un diagrama que muestra los resultados del estudio de omisión de múltiples exones del exón 45 a 55 en mioblastos derivados de pacientes con DMD con delección del exón 51 mediante RT-PCR.

15 La figura 37 es un diagrama que muestra los resultados del estudio de omisión del exón 45 en mioblastos derivados de pacientes con DMD con delección del exón 51 mediante RT-PCR.

La figura 38 es un diagrama que muestra los resultados del estudio de omisión de múltiples exones del exón 46 a 55 en mioblastos derivados de pacientes con DMD con delección del exón 51 mediante transferencia Western.

20 La figura 39 es un diagrama que muestra los resultados del estudio de omisión de múltiples exones del exón 46 a 55 en mioblastos derivados de pacientes con DMD con delección del exón 51 mediante transferencia Western.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

25 A partir de ahora, la presente invención se describe con detalle. Se pretende que las modalidades descritas más adelante se presenten a modo de ejemplo simplemente para describir la invención, pero no para limitar la invención solo a las siguientes modalidades. La presente invención se puede implementar en varias formas sin apartarse del alcance de la invención.

1. Combinación de oligómeros antisentido

La presente invención proporciona una combinación de oligómeros antisentido o sales

farmacéuticamente aceptables de los mismos, o hidratos de los mismos que causan la omisión simultánea de dos o más exones numéricamente consecutivos seleccionados del grupo que consiste en el exón 45 al exón 55 en el pre-ARNm de distrofina humana, la combinación que comprende:

- 5** (i) un primer oligómero antisentido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un hidrato del mismo, que comprende:

un primer oligómero unitario que comprende una secuencia de bases complementaria a una secuencia de bases que consiste en una secuencia de bases de 11 bases en la dirección cadena arriba del extremo 3' del intrón 44 y una secuencia de bases de 69 bases en la dirección cadena abajo del extremo 5' del exón 45 en el pre-ARNm de distrofina humana, o una secuencia de bases parcial de este; y

- 10** un segundo oligómero unitario que comprende una secuencia de bases complementaria a una secuencia de bases de las bases 52 a 75 en la dirección cadena arriba del extremo 3' del intrón 44 en el pre-ARNm de distrofina humana, o una secuencia de bases parcial de este; y

- 15** (ii) un segundo oligómero antisentido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un hidrato del mismo, que comprende una secuencia de bases complementaria a una secuencia de bases que consiste en una secuencia de bases de 33 bases en la dirección cadena arriba del extremo 3' del intrón 54 y una secuencia de bases de 53 bases en la dirección cadena abajo del extremo 5' del exón 55 en el pre-ARNm de distrofina humana, o una secuencia de bases parcial del mismo. La combinación anterior se denomina en lo sucesivo también la "combinación de la presente invención".

- 20** Como se usa en la presente, el término "combinación" significa una combinación de sustancias, una combinación farmacéutica, una combinación de agentes y similares. En una modalidad, los oligómeros antisentido respectivos en la combinación de la presente invención están comprendidos en una composición farmacéutica y se administran simultáneamente. En otra modalidad, los oligómeros antisentido respectivos en la combinación de la presente invención están comprendidos en una pluralidad de composiciones farmacéuticas, y se administran por separado (simultáneamente o secuencialmente). Como se usa en la presente,
- 25** el término "simultáneamente" administrar una pluralidad de composiciones farmacéuticas significa que una pluralidad de composiciones farmacéuticas se administran al mismo tiempo. Como se usa en la presente, el término "secuencialmente" administrar una pluralidad de

composiciones farmacéuticas significa que estas se administran en diferentes momentos. Específicamente, una composición farmacéutica puede administrarse antes o después de otra composición farmacéutica, y un intervalo de administración en este caso no está limitado, pero puede ser, por ejemplo, unos pocos minutos, unas pocas horas o unos pocos días.

- 5** En lo sucesivo, un primer oligómero antisentido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un hidrato del mismo, y un segundo oligómero antisentido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un hidrato del mismo (y opcionalmente un tercer oligómero antisentido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un hidrato del mismo descrito en la presente) se pueden denominar colectivamente como el "oligómero antisentido de la presente invención". El oligómero antisentido de la presente invención se puede referir a cada uno de los oligómeros antisentido o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, o hidratos de los mismos. Un primer oligómero antisentido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un hidrato del mismo descrito anteriormente como (i) se puede denominar "primer oligómero antisentido de la presente invención", y un segundo
- 10** oligómero antisentido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un hidrato del mismo descrito anteriormente como (ii) se puede denominar "segundo oligómero antisentido de la presente invención".
- 15**

Como se usa en la presente, el término "gen" se propone para un gen genómico y también incluye ADNc, pre-ARNm y ARNm. De manera preferente, el gen es pre-ARNm.

- 20** Como se usa en la presente, el término "pre-ARNm" es una molécula de ARN que comprende un exón y un intrón transcrito de un gen objetivo en el genoma y es un precursor de ARNm.

El pre-ARNm de distrofina humano es una molécula de ARN que comprende un exón y un intrón transcrito del gen de distrofina humana en el genoma y es un precursor de ARNm. Aquellos expertos en la técnica puede obtener información en la secuencia de bases del pre-

25 ARNm de distrofina humano por analogía de la secuencia genómica del gen de distrofina humana (Nos. de Acceso de GenBank NG_012232.1).

- En el genoma humano, el gen de distrofina humana se sitúa en el sitio Xp21.2. El gen de distrofina humana tiene un tamaño de alrededor de 3,0 Mbp y es el gen más grande entre los genes humanos conocidos. Sin embargo, las regiones de codificación del gen de distrofina humana solo alrededor de 14 kb, distribuidos como 79 exones por todo el gen de distrofina humana (Roberts, RG, y colaboradores, Genomics, 16: 536-538 (1993)). El pre-ARNm, que es el transcrito del gen de distrofina humana, se somete a empalme para generar ARNm maduro de aproximadamente 14 kb. Es conocida la secuencia de bases del ARNm maduro
- 30**

del gen de distrofina de tipo natural humana (Nos. de Acceso de GenBank NM_004006).

El primer oligómero antisentido de la presente invención comprende el primer oligómero unitario y el segundo oligómero unitario, o consiste en el primer oligómero unitario y el segundo oligómero unitario.

- 5** El primer oligómero unitario se dirige a una secuencia de bases de 11 bases en la dirección cadena arriba del extremo 3' del intrón 44 y una secuencia de bases de 69 bases en la dirección cadena abajo del extremo 5' del exón 45 en el pre-ARNm de distrofina humana. Como se usa en la presente, el término "direccionamiento" significa que una secuencia de bases propuesta es una secuencia de bases complementaria a la secuencia de bases de una
- 10** región objetivo o una secuencia de bases parcial de la secuencia objetivo.

- Una secuencia objetivo del primer oligómero unitario puede indicarse mediante el intervalo de -11 bases a +69 bases cuando el límite entre el extremo 3' del intrón 44 y el extremo 5' del exón 45 se define como punto de base 0, una región de secuencia de bases en el lado 5'(cadena arriba) del punto de base en el gen de distrofina se indica mediante "-"
- 15** (menos), y una región de secuencia de bases en el lado 3' (cadena abajo) de este se indica mediante "+". En este aspecto, la región indicada por el intervalo de -11 bases a -1 base pertenece al intrón 44, y la región indicada por el intervalo de +1 base a +69 bases pertenece al exón 45.

- El primer oligómero unitario comprende una secuencia de bases complementaria a una
- 20** secuencia de bases que consiste en una secuencia de bases de 11 bases en la dirección cadena arriba del extremo 3' del intrón 44 y una secuencia de bases de 69 bases en la dirección cadena abajo del extremo 5' del exón 45 en el pre-ARNm de distrofina humana, o una secuencia de bases parcial de este.

- El segundo oligómero unitario se dirige a una secuencia de bases de las bases 52 a
- 25** 75 en la dirección cadena arriba del extremo 3' del intrón 44 en el pre-ARNm de distrofina humana.

- Una secuencia objetivo del segundo oligómero unitario se puede indicar por el intervalo de -75 bases a -52 bases cuando el límite entre el extremo 3' del intrón 44 y el extremo 5' del exón 45 se define como punto de base 0, una región de secuencia de bases en el lado 5' (cadena arriba) del punto de base en el gen de distrofina se indica por "-" (menos), y una
- 30** región de secuencia de bases en el lado 3' (cadena abajo) de este se indica por "+". En este

aspecto, la región indicada por el intervalo de -75 bases a -52 bases pertenece al intrón 44.

El segundo oligómero unitario comprende una secuencia de bases complementaria a una secuencia de bases de las bases 52 a 75 en la dirección cadena arriba del extremo 3' del intrón 44 en el pre-ARNm de distrofina humana, o una secuencia de bases parcial de este.

- 5** El segundo oligómero antisentido de la presente invención se dirige a una secuencia de bases que consiste en una secuencia de bases de 33 bases en la dirección cadena arriba del extremo 3' del intrón 54 y una secuencia de bases de 53 bases en la cadena abajo del exón 5' del exón 55 en el pre-ARNm de distrofina humana.

- 10** Una secuencia objetivo del segundo oligómero antisentido se puede indicar por el intervalo de -33 bases a +53 bases cuando el límite entre el extremo 3' del intrón 54 y el extremo 5' del exón 55 se define como punto de base 0, una región de secuencia de bases en el lado 5' (cadena arriba) del punto de base en el gen de distrofina se indica por "-" (menos), y una región de secuencia de bases en el lado 3' (cadena abajo) de este se indica por "+". En este aspecto, la región indicada por el intervalo de -33 bases a -1 base pertenece al intrón 54,
- 15** y la región indicada por el intervalo de +1 base a +53 bases pertenece al exón 55.

El segundo oligómero antisentido comprende una secuencia de bases complementaria a una secuencia de bases de 33 bases en la dirección cadena arriba del extremo 3' del intrón 54 y una secuencia de bases de 53 bases en la dirección cadena abajo del extremo 5' del exón 55 en el pre-ARNm de distrofina humana, o una secuencia de bases parcial de este.

- 20** La combinación de la presente invención puede comprender adicionalmente, además del primer oligómero antisentido y el segundo oligómero antisentido de la presente invención, un tercer oligómero antisentido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un hidrato del mismo, que comprende una secuencia de bases complementaria a una secuencia de bases que consiste en una secuencia de bases de 23 bases en la dirección cadena arriba del
- 25** extremo 3' del exón 45, y una secuencia de bases de 73 bases en la dirección cadena abajo del extremo 5' del intrón 45 en el pre-ARNm de distrofina humana, o una secuencia de bases parcial del mismo. En lo sucesivo, un tercer oligómero antisentido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un hidrato del mismo se denomina también el "tercer oligómero antisentido de la presente invención".

- 30** El tercer oligómero antisentido de la presente invención se dirige a una secuencia de bases que consiste en una secuencia de bases de 23 bases en la dirección cadena arriba del

extremo 3' del exón 45 y una secuencia de bases de 73 bases en la dirección cadena abajo del extremo 5' del intrón 45 en el pre-ARNm de distrofina humana.

- Una secuencia objetivo del tercer oligómero antisentido se puede indicar por el intervalo de -23 bases a +73 bases cuando el límite entre el extremo 3' del exón 45 y el extremo 5' del intrón 46 se define como punto de base 0, una región de secuencia de bases en el lado 5' (cadena arriba) del punto de base en el gen de distrofina se indica por "-" (menos), y una región de secuencia de bases en el lado 3' (cadena abajo) de este se indica por "+". En este aspecto, la región indicada por el intervalo de -23 bases a -1 pertenece al exón 45, y la región indicada por el intervalo de +1 base a +73 bases pertenece al intrón 46.
- 5**
- 10** El tercer oligómero antisentido comprende una secuencia de bases complementaria a una secuencia de bases que consiste en una secuencia de bases de 23 bases en la dirección cadena arriba del extremo 3' del exón 45 y una secuencia de bases de 73 bases en la dirección cadena abajo del extremo 5' del intrón 45 en el pre-ARNm de distrofina humana, o una secuencia de bases parcial del mismo.
- 15** Los ejemplos específicos de secuencias circundantes de las secuencias objetivo del primer oligómero unitario y el segundo oligómero unitario comprendidos en el primer oligómero antisentido, el segundo oligómero antisentido y el tercer oligómero antisentido de la presente invención incluyen los que se muestran en la Tabla 1 más adelante.

[Tabla 1]

Tabla 1

Secuencia circundante objetivo	
Intervalo de -600 a +69 bases basado en el punto de base del extremo 3' del intrón 44 (que incluye H45_(-75)-(-52): intervalo de -75 a -52 bases basado en el punto de base del extremo 3' del intrón 44, y H45_(-11)-(69): intervalo de -11 a +69 bases basado en el punto de base del extremo 3' del intrón	SEQ ID NO:
TCTTGATGGGATGCTCCTGAAAGCAATTAATTCTCAGTTTTTTGTGGCTTCTAATGCAAAATACATTGACGCAGACAGAATTTGAAATGAATTTTCTCTAATATAGCAATTAATTTTATTTAAATATCTCTAGAGTTTTTTTTTAATACTGTGACTAACCTATGTTTGTCTTTTTCACCTCTCGTATCCAGATCACTAAGAAACCAAACTTTGTTTCATGTTTAAATTTTACAACATTCATAGACTATTAAACATGGAACATCCTTGTGGGACAAGAAATCGAATTTGCTCTTGAAAAGGTTTCCAATAATTGATTGTAGGACATTATAACATCCTCTAGCTGACAAGCTTACAAAAATAAACTGGAGCTAACCGAGAGGGTGCTTTTTCCCTGACACATAAAAGGTGCTTTCTGTCTTGTATCCCTTTGGATATGGGCATGTCAGTTTCATAGGGAAATTTTACATGGAGCTTTTGATTCTTTCTTTGCCAGTACAACATGCATGTGGTAGCACACTGTTTAACTTTTCTCAAATAAAAAGACATGGGGCTTCATTTTGTGTTTGCCTTTTGGTATCTTACAGGAATCCAGGATGGCATTGGGCAGCGGCAAACTGTTGTCAGAACATTGAATGCAACTGGGGAAGAAATA	5091
Ragne de -23 a +400 bases basado en el punto de base del extremo 5' del intrón 45 (que incluye H45_(154)-(249): rango de -23 a +73 bases basado en el punto de base del extremo 5' del intrón 45)	
CAGCTGTCAGACAGAAAAAGAGGTAGGGCGACAGATCTAATAGGAATGAAACATTTTAGCAGACTTTTTAAGCTTTCTTTAGAAATAATTTTCTAGAGATTATAAGCAGGTGAAAGGCACTAACATTAAGAACCTATCAACCATTAAACAGCAGTAAAGAAATTTTTATTTCTTTTTCATATACTAAATATATACTTTGGCTAGTTAGTGGTTTTCTGCTATTTAAACTTGAAGTTTGCTTTAAAAATCACCATGATTGCTTAAAGTGAATATCTTCAATATATTTAACTTCAACAAGCTGAATCTCAGTTGTTTTCAAGAAGATTTAGAAAGCAATTATAAATGATTGTTTGTAGGAAAGACAGATCTTTGCTTAGTTTTAAAAATAGCTATGAATATGAC	5092
Intervalo de -400 a +53 bases basado en el punto de base del extremo 3' del intrón 54 (que incluye H55_(-33)-(+53): intervalo de -33 a +53 bases basado en el punto de base del extremo 3' del intrón	
TCTCAAATTTGGCAGTATATTAATAAATAAGCTTTCAAATTTGACCAACAAAACTACAAAATTGAAAAAAGGTACTTTGAACTTTCACATGTTCAAATATATATATATATTTTACATATATATATGAAACCTCTCTGTGGAGAGGGGTTTATAGAAATCTGTAATGTTCATTCTTGATGCTTCCCCATACAAACGCTTTAAGTTAAATAAAATGAAAGTAAATAGACTGCACAATATTATAGTTGTTGCTTAAAGGAAGAGCTGTAGCAACAACCTACCCCATTTGTTGGTATATTACAATTTAGTTCCTCCATCTTCTCTTTTATGGAGTTCACTAGGTGCACCATCTGATATTTAATAATGTCATCTGAACATTTGGTCTTTGACAGGTGAGTGAGCGAGAGGCTGCTTTGGAAGA AACTCATAGATTACTGCAACAGT	5093

Los ejemplos específicos de las secuencias objetivo del primer oligómero unitario y el segundo oligómero unitario comprendidos en el primer oligómero antisentido, el segundo oligómero antisentido y el tercer oligómero antisentido de la presente invención incluyen los que se muestran en la Tabla 2 más adelante.

[Tabla 2]

Tabla 2

Secuencia Objetivo	SEQ ID NO:
H45_(+154)-(+249) (intervalo de -23 a +73 bases basado en el punto de base del extremo 5' del intrón 45) GCACACTGTTAATCTTTCTCAA	5094
H45_(-75)-(-52) (intervalo de -75 a -52 bases basado en el punto de base del extremo 3' del intrón 44) GTATCTTACAGGAATCCAGGATGGCATTGGGCAGCGGCAAACTGTTGTCAGAACATTGAATGCAACTGGGGAAGAAATA	5095
H45_(-11)-(+69) (intervalo de -11 a +69 bases basado en el punto de base del extremo 3' del intrón) CAGCTGTCAGACAGAAAAAGAGGTAGGGCGACAGATCTAATAGGAATGAAACATTTAGCAGACTTTTTAAGCTTTCTTTAGAAGATATTCA	5096
H55_(-33)-(+53) (intervalo de -33 a +53 bases basado en el punto de base del extremo 3' del intrón 54) AATAATTCATCTGAACATTTGGTCTTTGACAGGTGAGTGAGCGAGAGGCTGCTTTGGAAGAACTCATAGATTACTGCAACAGT	5097

Como se usa en la presente, timina "T" y uracilo "U" son intercambiables entre sí. Ni "T" ni "U" influyen esencialmente en la actividad de omisión de exón del oligómero antisentido de la presente invención. Por lo tanto, como se usa en la presente, las secuencias de bases idénticas, excepto por "T" o "U", están representadas por la misma SEQ ID NO. En las

siguientes tablas, "U" se puede describir como "T" aún en la secuencia de bases del pre-ARNm. Aquellos expertos en la técnica pueden entender una secuencia de ARN al reemplazar apropiadamente "T" con "U".

En la presente, una secuencia de bases objetivo se describe como "Ha_b-c".

- 5** "Ha" representa el exón del gen de distrofina humana, "b" representa la base 5'-terminal de la secuencia de bases objetivo, y "c" representa la base 3'-terminal de la secuencia de bases objetivo.

- Cuando "b" y "c" son números enteros positivos, "b" y "c" representan cada uno un número base en la dirección cadena abajo cuando la base 5'-terminal del exón ath se cuenta como la 1ra base. Por otra parte, cuando "b" y "c" son números enteros negativos, "b" y "c" cada uno representan un número base en la dirección cadena arriba cuando la base 3'-terminal del intrón (a - 1)th se cuenta en la 1ra base.
- 10**

- Por ejemplo, "H55_(-75)-(-52)" significa una secuencia de bases en la que el extremo 5' de la secuencia de bases objetivo es la base 75 en la dirección cadena arriba del extremo 3' del intrón 54 y el extremo 3' de la secuencia de bases objetivo es la base 52 en la dirección cadena arriba del extremo 3' del intrón 54.
- 15**

- La secuencia circundante de la región objetivo o la secuencia objetivo del oligómero antisentido de la presente invención incluye ambas secuencias silvestres (por ejemplo, las secuencias de bases representadas por las SEQ ID NO: 5021 a 5027) y tipos mutantes en relación con el pre-ARNm de distrofina humana. Este tipo mutante tiene, por ejemplo, cualquier secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en las secuencias de bases (B0) y (B1) a (B16) más adelante:
- 20**

- (B0) una secuencia de bases que se hibrida bajo condiciones rigurosas a una secuencia de bases complementaria a cualquiera de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 5021 a 5027;
- 25**

(B1) una secuencia de bases que tiene al menos 85% de identidad con cualquiera de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 5021 a 5027, y tiene una longitud dentro de $\pm 15\%$ de la longitud de cualquiera de la secuencia de bases seleccionada;

- 30** (B2) una secuencia de bases que tiene al menos 86% de identidad con cualquiera de

una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 5021 a 5027, y tiene una longitud dentro de $\pm 14\%$ de la longitud de cualquiera de la secuencia de bases seleccionada;

- 5** (B3) una secuencia de bases que tiene al menos 87% de identidad con cualquiera de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 5021 a 5027, y tiene una longitud dentro de $\pm 13\%$ de la longitud de cualquiera de la secuencia de bases seleccionada;

- 10** (B4) una secuencia de bases que tiene al menos 88% de identidad con cualquiera de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 5021 a 5027, y tiene una longitud dentro de $\pm 12\%$ de la longitud de cualquiera de la secuencia de bases seleccionada;

- 15** (B5) una secuencia de bases que tiene al menos 89% de identidad con cualquiera de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 5021 a 5027, y tiene una longitud dentro de $\pm 11\%$ de la longitud de cualquiera de la secuencia de bases seleccionada;

(B6) una secuencia de bases que tiene al menos 90% de identidad con cualquiera de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 5021 a 5027, y tiene una longitud dentro de $\pm 10\%$ de la longitud de cualquiera de la secuencia de bases seleccionada;

- 20** (B7) una secuencia de bases que tiene al menos 91% de identidad con cualquiera de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 5021 a 5027, y tiene una longitud dentro de $\pm 9\%$ de la longitud de cualquiera de la secuencia de bases seleccionada;

- 25** (B8) una secuencia de bases que tiene al menos 92% de identidad con cualquiera de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 5021 a 5027, y tiene una longitud dentro de $\pm 8\%$ de la longitud de cualquiera de la secuencia de bases seleccionada;

- 30** (B9) una secuencia de bases que tiene al menos 93% de identidad con cualquiera de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 5021 a 5027, y tiene una longitud dentro de $\pm 7\%$ de la longitud de cualquiera de la secuencia de bases

seleccionada;

(B10) una secuencia de bases que tiene al menos 94% de identidad con cualquiera de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 5021 a 5027, y tiene una longitud dentro de $\pm 6\%$ de la longitud de cualquiera de la secuencia de bases seleccionada;

5

(B11) una secuencia de bases que tiene al menos 95% de identidad con cualquiera de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 5021 a 5027, y tiene una longitud dentro de $\pm 5\%$ de la longitud de cualquiera de la secuencia de bases seleccionada;

10

(B12) una secuencia de bases que tiene al menos 96% de identidad con cualquiera de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 5021 a 5027, y tiene una longitud dentro de $\pm 4\%$ de la longitud de cualquiera de la secuencia de bases seleccionada;

(B13) una secuencia de bases que tiene al menos 97% de identidad con cualquiera de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 5021 a 5027, y tiene una longitud dentro de $\pm 3\%$ de la longitud de cualquiera de la secuencia de bases seleccionada;

15

(B14) una secuencia de bases que tiene al menos 98% de identidad con cualquiera de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 5021 a 5027, y tiene una longitud dentro de $\pm 2\%$ de la longitud de cualquiera de la secuencia de bases seleccionada;

20

(B15) una secuencia de bases que tiene al menos 99% de identidad con cualquiera de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 5021 a 5027, y tiene una longitud dentro de $\pm 1\%$ de la longitud de cualquiera de la secuencia de bases seleccionada;

25

y

(B16) una secuencia de bases que tiene al menos 99,5% de identidad con cualquiera de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 5021 a 5027, y tiene una longitud dentro de $\pm 0,5\%$ de la longitud de cualquiera de la secuencia de bases seleccionada;

30

Como se usa en la presente, el término “secuencia de bases que se hibrida bajo condiciones rigurosas” se refiere a, por ejemplo, una secuencia de bases obtenida por hibridación de colonias, hibridación de placas, hibridación de Southern o similar, usando como una sonda todo o parte de una secuencia de bases complementaria a, *por ejemplo*, cualquiera

5 de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 5021 a 5027. El método de hibridación que se puede usar incluye métodos descritos en, por ejemplo, “Sambrook and Russell, Molecular Cloning: A Laboratory Manual Vol. 3, Cold Spring Harbor, Laboratory Press, 2001,” “Ausubel, Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley and Sons, 1987-1997,” etc.

10 Como se usa en la presente, el término “secuencia de bases complementaria” no se limita a una secuencia de bases que forma pares de Watson-Crick con una secuencia de bases propuesta, y también incluye una secuencia de bases que forma pares base oscilantes con las mismas. En la presente, el par Watson-Crick significa un par base que forma una unión de hidrógeno entre adenina y timina, entre adenina y uracilo, o entre guanina y citosina, y el

15 par de bases oscilantes significa un par de bases que forma una unión de hidrógeno entre guanina y uracilo, entre inosina y uracilo, entre inosina y adenina, o entre inosina y citosina. El término “secuencia de bases complementaria” no tiene que tener 100% de complementariedad con la secuencia de bases deseada y puede contener, por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5 bases no complementarias basadas en la secuencia de bases deseada o puede ser

20 una secuencia de bases más corta en 1 base, 2 bases, 3 bases, 4 bases o 5 bases que la secuencia de bases deseada.

Como se usa en la presente, el término “condiciones rigurosas” puede ser cualquiera de las condiciones rigurosas baja, condiciones rigurosas moderadas o condiciones rigurosas altas. El término “condición de bajo rigor” es, por ejemplo, 5 × SSC, 5 solución de × Denhardt,

25 SDS al 0,5%, formamida al 50% a 32°C. El término “condición rigurosa moderada” es, por ejemplo, 5 × SSC, 5 solución de × Denhardt, 0,5% de SDS, 50% de formamida a 42°C, o 5 × SSC, 1% de SDS, 50 mM de Tris-HCl (pH 7,5), 50% de formamida a 42°C. El término “condición de alta rigurosidad” es, por ejemplo, 5 × SSC, 5 solución de × Denhardt, 0,5% de SDS, 50% de formamida a 50°C, o 0,2 × SSC, 0,1% de SDS a 65°C. En estas condiciones,

30 se espera que las secuencias de bases con mayor homología se obtengan de manera eficiente a temperaturas más altas, aunque hay múltiples factores involucrados en la rigurosidad de la hibridación que incluyen temperatura, concentración de la sonda, longitud de la sonda, fuerza iónica, tiempo, concentración de sal y otros, y los expertos en la técnica pueden seleccionar aproximadamente estos factores para lograr una rigurosidad similar.

Cuando se usan kits comercialmente disponibles para hibridación, por ejemplo, se puede usar un Sistema de Etiquetado y Detección Directo (GE Healthcare). En este caso, de acuerdo con el protocolo adjunto, después del cultivo con una sonda marcada durante la noche, la membrana se puede lavar con un amortiguador de lavado primario que contiene

5 SDS al 0,1% (p/v) a 55°C, detectando así la hibridación. Alternativamente, cuando la sonda se etiqueta con digoxigenina (DIG) usando un reactivo comercialmente disponible (*por ejemplo*, una Mezcla de Etiquetado de PCR (Roche Diagnostics), etc.) en producir una sonda con base en todo o parte de la secuencia complementaria a cualquier secuencia seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 233 a 256, 341 a 369, y 385 a 389, la hibridación se

10 puede detectar con un Kit de Detección de Ácido Nucleico DIG (Roche Diagnostics) o similar.

La identidad entre las secuencias de bases se puede determinar usando el algoritmo BLAST (Herramienta de Búsqueda de Alineación Básico) por Karlin y Altschul (Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87:2264-2268, 1990; Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90: 5873, 1993). Se han desarrollado programas llamados BLASTN y BLASTX con bases en el algoritmo BLAST

15 (Altschul SF, y colaboradores: J. Mol. Biol. 215: 403, 1990). Cuando una secuencia de bases está secuenciada usando el BLASTN, los parámetros son, por ejemplo, puntuación = 100 y longitud de palabra = 12. Cuando se usan los programas BLAST y Gapped BLAST, se emplean los parámetros predeterminados para cada programa.

El oligómero antisentido de la presente invención comprende una secuencia de bases

20 complementaria a una secuencia de bases de las regiones objetivo de la presente invención, o una secuencia de bases parcial de esta. El término "parcial" significa una región, excepto por la longitud completa, de las regiones objetivo, es decir, una región parcial de las regiones objetivo. La región parcial puede ser de 10 a 60 bases de largo, 10 a 55 bases de largo, 10 a 50 bases de largo, 10 a 45 bases de largo, 10 a 40 bases de largo, 10 a 35 bases de largo,

25 10 a 30 bases de largo, 10 a 25 bases de largo, 15 a 60 bases de largo, 15 a 55 bases de largo, 15 a 50 bases de largo, 15 a 45 bases de largo, 15 a 40 bases de largo, 15 a 35 bases de largo, 15 a 30 bases de largo, 15 a 25 bases de largo, 16 a 60 bases de largo, 16 a 55 bases de largo, 16 a 50 bases de largo, 16 a 45 bases de largo, 16 a 40 bases de largo, 16 a 35 bases de largo, 16 a 30 bases de largo, 16 a 25 bases de largo, 17 a 60 bases de largo,

30 17 a 55 bases de largo, 17 a 50 bases de largo, 17 a 45 bases de largo, 17 a 40 bases de largo, 17 a 35 bases de largo, 17 a 30 bases de largo, 17 a 25 bases de largo, 18 a 60 bases de largo, 18 a 55 bases de largo, 18 a 50 bases de largo, 18 a 45 bases de largo, 18 a 40 bases de largo, 18 a 35 bases de largo, 18 a 30 bases de largo, 18 a 25 bases de largo, 19 a 60 bases de largo, 19 a 55 bases de largo, 19 a 50 bases de largo, 19 a 45 bases de largo,

- 19 a 40 bases de largo, 19 a 35 bases de largo, 19 a 30 bases de largo, 19 a 25 bases de largo, 20 a 60 bases de largo, 20 a 55 bases de largo, 20 a 50 bases de largo, 20 a 45 bases de largo, 20 a 40 bases de largo, 20 a 35 bases de largo, 20 a 30 bases de largo, 20 a 25 bases de largo, 15 a 30 bases de largo, 15 a 29 bases de largo, 15 a 28 bases de largo, 15 a
- 5** 27 bases de largo, 15 a 26 bases de largo, 15 a 25 bases de largo, 15 a 24 bases de largo, 15 a 23 bases de largo, 15 a 22 bases de largo, 15 a 21 bases de largo, 15 a 20 bases de largo, 15 a 19 bases de largo, 15 a 18 bases de largo, 16 a 30 bases de largo, 16 a 29 bases de largo, 16 a 28 bases de largo, 16 a 27 bases de largo, 16 a 26 bases de largo, 16 a 25 bases de largo, 16 a 24 bases de largo, 16 a 23 bases de largo, 16 a 22 bases de largo, 16 a
- 10** 21 bases de largo, 16 a 20 bases de largo, 16 a 19 bases de largo, 16 a 18 bases de largo, 17 a 30 bases de largo, 17 a 29 bases de largo, 17 a 28 bases de largo, 17 a 27 bases de largo, 17 a 26 bases de largo, 17 a 25 bases de largo, 17 a 24 bases de largo, 17 a 23 bases de largo, 17 a 22 bases de largo, 17 a 21 bases de largo, 17 a 20 bases de largo, 17 a 19 bases de largo, 17 a 18 bases de largo, 18 a 30 bases de largo, 18 a 29 bases de largo, 18 a
- 15** 28 bases de largo, 18 a 27 bases de largo, 18 a 26 bases de largo, 18 a 25 bases de largo, 18 a 24 bases de largo, 18 a 23 bases de largo, 18 a 22 bases de largo, 18 a 21 bases de largo, 18 a 20 bases de largo, 18 a 19 bases de largo, 19 a 30 bases de largo, 19 a 29 bases de largo, 19 a 28 bases de largo, 19 a 27 bases de largo, 19 a 26 bases de largo, 19 a 25 bases de largo, 19 a 24 bases de largo, 19 a 23 bases de largo, 19 a 22 bases de largo, 19 a
- 20** 21 bases de largo, 19 a 20 bases de largo, 20 a 30 bases de largo, 20 a 29 bases de largo, 20 a 28 bases de largo, 20 a 27 bases de largo, 20 a 26 bases de largo, 20 a 25 bases de largo, 20 a 24 bases de largo, 20 a 23 bases de largo, 20 a 22 bases de largo, 20 a 21 bases de largo, 5 a 25 bases de largo, 5 a 24 bases de largo, 5 a 23 bases de largo, 5 a 22 bases de largo, 5 a 21 bases de largo, 5 a 20 bases de largo, 5 a 19 bases de largo, 5 a 18 bases de largo, 5 a 17 bases de largo, 5 a 16 bases de largo, 5 a 15 bases de largo, 5 a 14 bases de largo, 5 a 13 bases de largo, 5 a 12 bases de largo, 7 a 25 bases de largo, 7 a 24 bases de largo, 7 a 23 bases de largo, 7 a 22 bases de largo, 7 a 21 bases de largo, 7 a 20 bases de largo, 7 a 19 bases de largo, 7 a 18 bases de largo, 7 a 17 bases de largo, 7 a 16 bases de largo, 7 a 15 bases de largo, 7 a 14 bases de largo, 7 a 13 bases de largo, 7 a 12 bases de largo, 9 a 25 bases de largo, 9 a 24 bases de largo, 9 a 23 bases de largo, 9 a 22 bases de largo, 9 a 21 bases de largo, 9 a 20 bases de largo, 9 a 19 bases de largo, 9 a 18 bases de largo, 9 a 17 bases de largo, 9 a 16 bases de largo, 9 a 15 bases de largo, 9 a 14 bases de largo, 9 a 13 bases de largo, 9 a 12 bases de largo, 10 a 25 bases de largo, 10 a 24 bases de largo, 10 a 23 bases de largo, 10 a 22 bases de largo, 10 a 21 bases de largo, 10 a 20 bases de largo, 10 a 19 bases de largo, 10 a 18 bases de largo, 10 a 17 bases de largo, 10 a
- 35**

16 bases de largo, 10 a 15 bases de largo, 10 a 14 bases de largo, 10 a 13 bases de largo, 10 a 12 bases de largo, 60 bases de largo, 59 bases de largo, 58 bases de largo, 57 bases de largo, 56 bases de largo, 55 bases de largo, 54 bases de largo, 53 bases de largo, 52 bases de largo, 51 bases de largo, 50 bases de largo, 49 bases de largo, 48 bases de largo, 47 bases de largo, 46 bases de largo, 45 bases de largo, 44 bases de largo, 43 bases de largo, 42 bases de largo, 41 bases de largo, 40 bases de largo, 39 bases de largo, 38 bases de largo, 37 bases de largo, 36 bases de largo, 35 bases de largo, 34 bases de largo, 33 bases de largo, 32 bases de largo, 31 bases de largo, 30 bases de largo, 29 bases de largo, 28 bases de largo, 27 bases de largo, 26 bases de largo, 25 bases de largo, 24 bases de largo, 23 bases de largo, 22 bases de largo, 21 bases de largo, 20 bases de largo, 19 bases de largo, 18 bases de largo, 17 bases de largo, 16 bases de largo, 15 bases de largo, 14 bases de largo, 13 bases de largo, 12 bases de largo, 11 bases de largo, 10 bases de largo, 9 bases de largo, 8 bases de largo, 7 bases de largo, 6 bases de largo, o 5 bases de largo, pero no limitados a los mismos. Estas longitudes se pueden incrementar o disminuir por 1, 2, o 3 bases.

El oligómero antisentido de la presente invención tiene una actividad que provoca la omisión simultánea de cualquiera de dos o más exones numéricamente consecutivos seleccionados del grupo que consiste en el exón 45 al exón 55 en el pre-ARNm de distrofina humano. Como se usa en la presente, esta omisión de dos o más exones numéricamente consecutivos del pre-ARNm objetivo se denomina "omisión de múltiples exones" o "multi-omisión", y esta actividad se denomina "actividad de omisión de múltiples exones" o "actividad de multi-omisión".

Como se usa en la presente, el término "provoca la omisión simultánea" de dos o más exones numéricamente consecutivos incluyen no solo la eliminación de los exones respectivos del pre-ARNm en completamente los mismos tiempos sino también la eliminación secuencial de los exones respectivos dentro de un periodo de pre-ARNm a ARNm maduro. Específicamente, el término "provoca la omisión simultánea" de dos o más exones numéricamente consecutivos se refiere a la eliminación de una pluralidad de (dos o más) exones numéricamente consecutivos de pre-ARNm.

Como se usa en la presente, el término "dos o más exones numéricamente consecutivos" significa una pluralidad de exones que aumentan uno por uno en el número de exones entre los exones (el número total de exones se denomina Texon) contenidos en el pre-ARNm objetivo. El número de exones significa un número asignado a los exones en orden del extremo 5' al extremo 3' con un exón en la posición más cadena arriba del pre-ARNm

definido como el primer, seguido por el segundo, el tercero, En el caso de omisión de dos o más exones numéricamente consecutivos en un determinado gen, sus números de exón $a_1, \dots, a_j$ se pueden representar por la secuencia $\{a_j\}$. El término general a_j en la secuencia $\{a_j\}$ es representado por la siguiente expresión:

5 [Expresión 1]

$$a_j = m + (j - 1)$$

en donde m es un número natural dado que cumple con $1 \leq m \leq (\text{Texon} - 1)$, y j es un número natural que cumple $2 \leq (m + j) \leq \text{Texon} + 1$.

10 Cuando el pre-ARNm objetivo es, por ejemplo, pre-ARNm de distrofina humana, Texon es 79.

En un cierto aspecto, j es un número natural dado seleccionado de 1 a 11. En otro aspecto, j es 11, j es 10, j es 9, j es 8, j es 7, j es 6, j es 5, j es 4, j es 3, j es 2, o j es 1.

15 En la presente, cualquiera de dos o más exones numéricamente consecutivos seleccionados del grupo que consiste en el exón 45 al exón 55 significa una pluralidad de exones que se incrementan uno por uno en el número de exones entre 11 exones del exón 45 al exón 55 contenido en el pre-ARNm. El número de exones significa un número asignado a los exones en orden del extremo 5' al extremo 3' con un exón en la posición cadena arriba del pre-ARNm definido como el primer exón, seguido por el segundo, tercero, ..., y el exón 79 entre los 79 exones contenidos en el pre-ARNm de distrofina humano. Un intrón se enumera 20 como el mismo número como aquel de un exón colocado en el lado 5' del mismo. Específicamente, el intrón 45 es flanqueado por el exón 45 colocado en el extremo 5' del mismo y el exón 46 colocado en el extremo 3' del mismo. Como se usa en la presente, el exón o intrón "nth" significa que el exón o el intrón se enumera desde el extremo 5' hacia el extremo 3' en el pre-ARNm.

25 La Tabla 3 muestra combinaciones de exones incluidos en los dos o más exones numéricamente consecutivos seleccionados del grupo que consiste en el exón 45 al exón 55.

[Tabla 3]

Tabla 3

Combinación	Exones incluidos	Combinación	Exones incluidos
Combinación 1	4 5、4 6	Combinación 2 9	4 8 ~ 5 0
Combinación 2	4 5 ~ 4 7	Combinación 3 0	4 8 ~ 5 1
Combinación 3	4 5 ~ 4 8	Combinación 3 1	4 8 ~ 5 2
Combinación 4	4 5 ~ 4 9	Combinación 3 2	4 8 ~ 5 3
Combinación 5	4 5 ~ 5 0	Combinación 3 3	4 8 ~ 5 4
Combinación 6	4 5 ~ 5 1	Combinación 3 4	4 8 ~ 5 5
Combinación 7	4 5 ~ 5 2	Combinación 3 5	4 9、5 0
Combinación 8	4 5 ~ 5 3	Combinación 3 6	4 9 ~ 5 1
Combinación 9	4 5 ~ 5 4	Combinación 3 7	4 9 ~ 5 2
Combinación 1 0	4 5 ~ 5 5	Combinación 3 8	4 9 ~ 5 3
Combinación 1 1	4 6、4 7	Combinación 3 9	4 9 ~ 5 4
Combinación 1 2	4 6 ~ 4 8	Combinación 4 0	4 9 ~ 5 5
Combinación 1 3	4 6 ~ 4 9	Combinación 4 1	5 0、5 1
Combinación 1 4	4 6 ~ 5 0	Combinación 4 2	5 0 ~ 5 2
Combinación 1 5	4 6 ~ 5 1	Combinación 4 3	5 0 ~ 5 3
Combinación 1 6	4 6 ~ 5 2	Combinación 4 4	5 0 ~ 5 4
Combinación 1 7	4 6 ~ 5 3	Combinación 4 5	5 0 ~ 5 5
Combinación 1 8	4 6 ~ 5 4	Combinación 4 6	5 1、5 2
Combinación 1 9	4 6 ~ 5 5	Combinación 4 7	5 1 ~ 5 3
Combinación 2 0	4 7、4 8	Combinación 4 8	5 1 ~ 5 4
Combinación 2 1	4 7 ~ 4 9	Combinación 4 9	5 1 ~ 5 5
Combinación 2 2	4 7 ~ 5 0	Combinación 5 0	5 2、5 3
Combinación 2 3	4 7 ~ 5 1	Combinación 5 1	5 2 ~ 5 4
Combinación 2 4	4 7 ~ 5 2	Combinación 5 2	5 2 ~ 5 5
Combinación 2 5	4 7 ~ 5 3	Combinación 5 3	5 3、5 4
Combinación 2 6	4 7 ~ 5 4	Combinación 5 4	5 3 ~ 5 5
Combinación 2 7	4 7 ~ 5 5	Combinación 5 5	5 4、5 5
Combinación 2 8	4 8、4 9		

Entre las combinaciones de los exones descritos en la Tabla 3, por ejemplo, la combinación 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 18, 20, 21, 23, 25, 27, 28, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 41, 43, 45, 46, 50, 52, o 55 es un patrón de omisión esperado que ejerza efectos terapéuticos superiores en DMD. La omisión de múltiples exones es una combinación que se espera ejerza efectos terapéuticos en más pacientes con DMD. En una modalidad, la combinación de la presente invención causa la omisión de todos los exones del exón 45 al exón 55 en el pre-ARNm de distrofina humana.

- 5
- 10 Cualquiera de dos o más exones numéricamente consecutivos seleccionados del grupo que consiste en el exón 45 al exón 55 pueden incluir una pluralidad de grupos de exones consecutivos y puede ser, por ejemplo, pero no se limitan a, (ejemplo 1) exones 45 y 46 (primer grupo de exones) y exones 48 a 53 (segundo grupo de exones), o (ejemplo 2) exones 46 y 47 (primer grupo de exones), exones 49 y 50 (segundo grupo de exones), y exones 52 a 54 (tercer grupo de exones).

En la presente invención, el término “actividad para provocar la omisión” (es decir, actividad multi-omisión) significa, cuando un pre-ARNm de distrofina humano se toma como un ejemplo, una actividad para producir el ARNm de distrofina humano que tiene delección de cualquiera de dos o más exones numéricamente consecutivos seleccionados del grupo que

5 consiste en el exón 45 al exón 55 en el pre-ARNm de distrofina humano.

En otras palabras, esta actividad significa que la unión del oligómero antisentido de la presente invención a un sitio objetivo en el pre-ARNm de distrofina humano, el nucleótido 5'-terminal de un exón inmediatamente cadena abajo de los exones que se suprimen se liga al nucleótido 3'-terminal de un exón inmediatamente cadena arriba de los exones que se

10 suprimen cuando el pre-ARNm se somete al empalme, dando por resultado de esta manera una formación del ARNm maduro que está libre del desplazamiento de marco de codón (es decir, un ARNm maduro que tiene delección de los exones sin el desplazamiento de marco).

El oligómero antisentido de la presente invención muestra una actividad multi-omisión bajo condiciones fisiológicas. El término “bajo condiciones fisiológicas” se refiere a las

15 condiciones expuestas para imitar el entorno *in vivo* en los términos de pH, composición de sal y temperatura. Las condiciones son, por ejemplo, 25 a 40°C, de manera preferente 37°C, pH 5 a 8, de manera preferente pH 7,4 y 150 mM de concentración de cloruro de sodio.

Se puede confirmar si se produce o no omisión múltiple mediante la introducción de la combinación de la presente invención en una célula de expresión de distrofina (por ejemplo,

20 células de rhabdomioma humano), amplificación de la región que rodea los exones 45 a 55 del ARNm del gen de distrofina humana del ARN total de la célula de expresión de distrofina mediante RT-PCR y realización de PCR anidada o análisis de secuencia en el producto amplificado por PCR. La eficiencia multi-omisión se puede determinar cómo sigue. El ARNm para el gen de distrofina humana se recolecta de las células de prueba; en el ARNm, el nivel

25 de polinucleótido “A” de la banda donde cualquiera de dos o más exones numéricamente consecutivos entre los exones 45 a 55 se omiten, el nivel de polinucleótido “B” de la banda donde cualquier exón entre los exones 45 a 55 se omite, y se mide el nivel de polinucleótido “C” de la banda donde no se provoca la omisión. Usando estos valores de medición de “A”, “B”, y “C”, la eficiencia se calcula por la siguiente ecuación.

30
$$\text{Eficiencia de la omisión (\%)} = A / (A + B + C) \times 100$$

Por ejemplo, la eficiencia de multi-omisión de los exones 45 a 55 se puede determinar al usar un cebador directo para el exón 44 y un cebador inverso par el exón 56 para medir el

nivel de polinucleótido "A" de la banda donde los exones 45 a 55 se multiomiten, usando el cebador directo para el exón 44 y un cebador inverso para el exón 46 para medir el nivel de polinucleótido "B" de la banda donde el exón 45 se omite de manera individual, y al usar el cebador directo para el exón 44 y el cebador inverso para el exón 46 para medir el nivel de polinucleótido "C" de la banda donde no es provocada la omisión, seguido por el cálculo por la ecuación usando estos valores de medición de "A", "B", y "C".

El número de exones que se suprimen en el ARNm de distrofina humano por el oligómero antisentido de la presente invención es 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, o 11. Esto es referido como un patrón de delección, y pueden existir varios patrones de delección en mezcla en los resultados obtenidos en un experimento de omisión o tratamiento de omisión. Por ejemplo, la mezcla de ARNm que tiene delección de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, o 11 exones se obtiene al introducir el oligómero antisentido de la presente invención a las células que expresan el pre-ARNm de distrofina humano, y recolectar su ARNm.

En un determinado aspecto, el término "actividad para provocar omisión" se puede definir como (C1) a (C10) más adelante.

(C1) Cualquiera de dos exones numéricamente consecutivos seleccionados del grupo que consiste en el exón 45 al exón 55 en el pre-ARNm de distrofina humano se omiten con la eficiencia de 5% o mayor, 10% o mayor, 15% o mayor, 20% o mayor, 25% o mayor, 30% o mayor, 35% o mayor, 40% o mayor, 45% o mayor, 50% o mayor, 55% o mayor, 60% o mayor, 65% o mayor, 70% o mayor, 75% o mayor, 80% o mayor, 85% o mayor, 90% o mayor, o 95% o mayor.

En la presente, los dos exones numéricamente consecutivos pueden ser los exones 45 y 46, los exones 46 y 47, los exones 47 y 48, los exones 48 y 49, los exones 49 y 50, los exones 50 y 51, los exones 51 y 52, los exones 52 y 53, los exones 53 y 54, o los exones 54 y 55.

(C2) Cualquiera de tres exones numéricamente consecutivos seleccionados del grupo que consiste en el exón 45 al exón 55 en el pre-ARNm de distrofina humano se omiten con la eficiencia de 5% o mayor, 10% o mayor, 15% o mayor, 20% o mayor, 25% o mayor, 30% o mayor, 35% o mayor, 40% o mayor, 45% o mayor, 50% o mayor, 55% o mayor, 60% o mayor, 65% o mayor, 70% o mayor, 75% o mayor, 80% o mayor, 85% o mayor, 90% o mayor, o 95% o mayor.

En la presente, los tres exones numéricamente consecutivos pueden ser los exones 45 al 47, los exones 46 al 48, los exones 47 al 49, los exones 48 al 50, los exones 49 al 51, los exones 50 al 52, los exones 51 al 53, los exones 52 al 54, o los exones 53 al 55.

5 (C3) cualquiera de los cuatro exones numéricamente consecutivos seleccionados del grupo que consiste en el exón 45 al exón 55 en el pre-ARNm de distrofina humano se omiten con la eficiencia de 5% o mayor, 10% o mayor, 15% o mayor, 20% o mayor, 25% o mayor, 30% o mayor, 35% o mayor, 40% o mayor, 45% o mayor, 50% o mayor, 55% o mayor, 60% o mayor, 65% o mayor, 70% o mayor, 75% o mayor, 80% o mayor, 85% o mayor, 90% o mayor, o 95% o mayor.

10 En la presente, los cuatro exones numéricamente consecutivos pueden ser los exones 45 al 48, los exones 46 al 49, los exones 47 al 50, los exones 48 al 51, los exones 49 al 52, los exones 50 al 53, los exones 51 al 54, o los exones 52 al 55.

15 (C4) Se omiten cinco exones numéricamente consecutivos seleccionados del grupo que consiste en el exón 45 al exón 55 en el pre-ARNm de distrofina humana con la eficiencia del 5% o más, 10% o más, 15% o más, 20% o más, 25% o más, 30% o más, 35% o más, 40% o más, 45% o más, 50% o más, 55% o más, 60% o más, 65% o más, 70% o más, 75% o más, 80% o más, 85% o más, 90% o más, o 95% o más.

20 En la presente, los cinco exones numéricamente consecutivos pueden ser los exones 45 al 49, los exones 46 al 50, los exones 47 al 51, los exones 48 al 52, los exones 49 al 53, los exones 50 al 54, o los exones 51 al 55.

25 (C5) cualquiera de los seis exones numéricamente consecutivos seleccionados del grupo que consiste en el exón 45 al exón 55 en el pre-ARNm de distrofina humano se omiten con la eficiencia de 5% o mayor, 10% o mayor, 15% o mayor, 20% o mayor, 25% o mayor, 30% o mayor, 35% o mayor, 40% o mayor, 45% o mayor, 50% o mayor, 55% o mayor, 60% o mayor, 65% o mayor, 70% o mayor, 75% o mayor, 80% o mayor, 85% o mayor, 90% o mayor, o 95% o mayor.

En la presente, los seis exones numéricamente consecutivos pueden ser los exones 45 al 50, los exones 46 al 51, los exones 47 al 52, los exones 48 al 53, los exones 49 al 54, o los exones 50 al 55.

30 (C6) Se omiten siete exones numéricamente consecutivos seleccionados del grupo que consiste en el exón 45 al exón 55 en el pre-ARNm de distrofina humana con la eficiencia

del 5% o más, 10% o más, 15% o más, 20% o más, 25% o más, 30% o más, 35% o más, 40% o más, 45% o más, 50% o más, 55% o más, 60% o más, 65% o más, 70% o más, 75% o más, 80% o más, 85% o más, 90% o más, o 95% o más.

En la presente, los siete exones numéricamente consecutivos pueden ser los exones
5 45 al 51, los exones 46 al 52, los exones 47 al 53, los exones 48 al 54 o los exones 49 al 55.

(C7) Cualquiera de ocho exones numéricamente consecutivos seleccionados del grupo que consiste en el exón 45 al exón 55 en el pre-ARNm de distrofina humano se omiten con la eficiencia de 5% o mayor, 10% o mayor, 15% o mayor, 20% o mayor, 25% o mayor, 30% o mayor, 35% o mayor, 40% o mayor, 45% o mayor, 50% o mayor, 55% o mayor, 60% o mayor,
10 65% o mayor, 70% o mayor, 75% o mayor, 80% o mayor, 85% o mayor, 90% o mayor, o 95% o mayor.

En la presente, los ocho exones numéricamente consecutivos pueden ser los exones 45 al 52, los exones 46 al 53, los exones 47 al 54, o los exones 48 al 55.

(C8) Se omiten nueve exones numéricamente consecutivos seleccionados del grupo que consiste en el exón 45 al exón 55 en el pre-ARNm de distrofina humana con la eficiencia del 5% o más, 10% o más, 15% o más, 20% o más, 25% o más, 30% o más, 35% o más, 40% o más, 45% o más, 50% o más, 55% o más, 60% o más, 65% o más, 70% o más, 75% o más, 80% o más, 85% o más, 90% o más, o 95% o más.
15

En la presente, los nueve exones numéricamente consecutivos pueden ser los exones
20 45 al 53, los exones 46 al 54, o los exones 47 al 55.

(C9) Cualquiera de los diez ten exones numéricamente consecutivos seleccionados del grupo que consiste en el exón 45 al exón 55 en el pre-ARNm de distrofina humano se omiten con la eficiencia de 5% o mayor, 10% o mayor, 15% o mayor, 20% o mayor, 25% o mayor, 30% o mayor, 35% o mayor, 40% o mayor, 45% o mayor, 50% o mayor, 55% o mayor,
25 60% o mayor, 65% o mayor, 70% o mayor, 75% o mayor, 80% o mayor, 85% o mayor, 90% o mayor, o 95% o mayor.

En la presente, los diez exones numéricamente consecutivos pueden ser exones 45 al 54, o los exones 46 al 55.

(C10) Los once exones numéricamente consecutivos del exón 45 al exón 55 en el pre-
30 ARNm de distrofina humano se omiten con la eficiencia de 5% o mayor, 10% o mayor, 15% o

mayor, 20% o mayor, 25% o mayor, 30% o mayor, 35% o mayor, 40% o mayor, 45% o mayor, 50% o mayor, 55% o mayor, 60% o mayor, 65% o mayor, 70% o mayor, 75% o mayor, 80% o mayor, 85% o mayor, 90% o mayor, o 95% o mayor.

En la presente, los once exones numéricamente consecutivos pueden ser los exones
5 45 al 55.

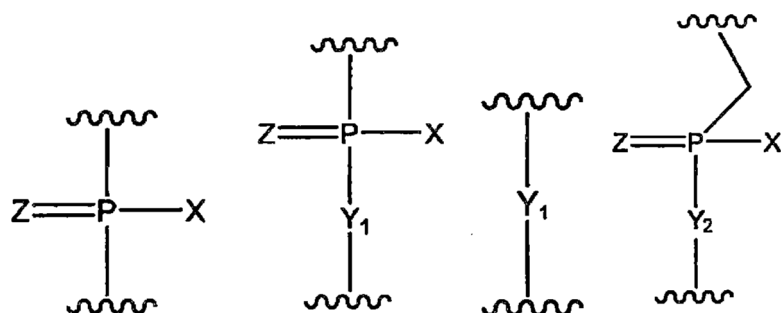
El oligómero antisentido de la presente invención puede ser de 10 a 60 bases de largo, 10 a 55 bases de largo, 10 a 50 bases de largo, 10 a 45 bases de largo, 10 a 40 bases de largo, 10 a 35 bases de largo, 10 a 30 bases de largo, 10 a 25 bases de largo, 15 a 60 bases de largo, 15 a 55 bases de largo, 15 a 50 bases de largo, 15 a 45 bases de largo, 15 a 40 bases de largo, 15 a 35 bases de largo, 15 a 30 bases de largo, 15 a 25 bases de largo, 16 a 60 bases de largo, 16 a 55 bases de largo, 16 a 50 bases de largo, 16 a 45 bases de largo, 16 a 40 bases de largo, 16 a 35 bases de largo, 16 a 30 bases de largo, 16 a 25 bases de largo, 17 a 60 bases de largo, 17 a 55 bases de largo, 17 a 50 bases de largo, 17 a 45 bases de largo, 17 a 40 bases de largo, 17 a 35 bases de largo, 17 a 30 bases de largo, 17 a 25 bases de largo, 18 a 60 bases de largo, 18 a 55 bases de largo, 18 a 50 bases de largo, 18 a 45 bases de largo, 18 a 40 bases de largo, 18 a 35 bases de largo, 18 a 30 bases de largo, 18 a 25 bases de largo, 19 a 60 bases de largo, 19 a 55 bases de largo, 19 a 50 bases de largo, 19 a 45 bases de largo, 19 a 40 bases de largo, 19 a 35 bases de largo, 19 a 30 bases de largo, 19 a 25 bases de largo, 20 a 60 bases de largo, 20 a 55 bases de largo, 20 a 50 bases de largo, 20 a 45 bases de largo, 20 a 40 bases de largo, 20 a 35 bases de largo, 20 a 30 bases de largo, 20 a 25 bases de largo, 15 a 30 bases de largo, 15 a 29 bases de largo, 15 a 28 bases de largo, 15 a 27 bases de largo, 15 a 26 bases de largo, 15 a 25 bases de largo, 15 a 24 bases de largo, 15 a 23 bases de largo, 15 a 22 bases de largo, 15 a 21 bases de largo, 15 a 20 bases de largo, 15 a 19 bases de largo, 15 a 18 bases de largo, 16 a 30 bases de largo, 16 a 29 bases de largo, 16 a 28 bases de largo, 16 a 27 bases de largo, 16 a 26 bases de largo, 16 a 25 bases de largo, 16 a 24 bases de largo, 16 a 23 bases de largo, 16 a 22 bases de largo, 16 a 21 bases de largo, 16 a 20 bases de largo, 16 a 19 bases de largo, 16 a 18 bases de largo, 17 a 30 bases de largo, 17 a 29 bases de largo, 17 a 28 bases de largo, 17 a 27 bases de largo, 17 a 26 bases de largo, 17 a 25 bases de largo, 17 a 24 bases de largo, 17 a 23 bases de largo, 17 a 22 bases de largo, 17 a 21 bases de largo, 17 a 20 bases de largo, 17 a 19 bases de largo, 17 a 18 bases de largo, 18 a 30 bases de largo, 18 a 29 bases de largo, 18 a 28 bases de largo, 18 a 27 bases de largo, 18 a 26 bases de largo, 18 a 25 bases de largo, 18 a 24 bases de largo, 18 a 23 bases de largo, 18 a 22 bases de largo, 18 a 21 bases de largo, 18 a 20 bases de largo, 18 a 19 bases de largo, 19 a 30

bases de largo, 19 a 29 bases de largo, 19 a 28 bases de largo, 19 a 27 bases de largo, 19 a 26 bases de largo, 19 a 25 bases de largo, 19 a 24 bases de largo, 19 a 23 bases de largo, 19 a 22 bases de largo, 19 a 21 bases de largo, 19 a 20 bases de largo, 20 a 30 bases de largo, 20 a 29 bases de largo, 20 a 28 bases de largo, 20 a 27 bases de largo, 20 a 26 bases de largo, 20 a 25 bases de largo, 20 a 24 bases de largo, 20 a 23 bases de largo, 20 a 22 bases de largo, 20 a 21 bases de largo, 60 bases de largo, 59 bases de largo, 58 bases de largo, 57 bases de largo, 56 bases de largo, 55 bases de largo, 54 bases de largo, 53 bases de largo, 52 bases de largo, 51 bases de largo, 50 bases de largo, 49 bases de largo, 48 bases de largo, 47 bases de largo, 46 bases de largo, 45 bases de largo, 44 bases de largo, 43 bases de largo, 42 bases de largo, 41 bases de largo, 40 bases de largo, 39 bases de largo, 38 bases de largo, 37 bases de largo, 36 bases de largo, 35 bases de largo, 34 bases de largo, 33 bases de largo, 32 bases de largo, 31 bases de largo, 30 bases de largo, 29 bases de largo, 28 bases de largo, 27 bases de largo, 26 bases de largo, 25 bases de largo, 24 bases de largo, 23 bases de largo, 22 bases de largo, 21 bases de largo, 20 bases de largo, 19 bases de largo, 18 bases de largo, 17 bases de largo, 16 bases de largo, 15 bases de largo, 14 bases de largo, 13 bases de largo, 12 bases de largo, 11 bases de largo, o 10 bases de largo, pero no se limitan a los mismos. Estas longitudes se pueden incrementar o disminuir por 1, 2, o 3 bases.

El primer oligómero antisentido de la presente invención es un oligómero antisentido de tipo ligado configurado para comprender una pluralidad de oligómeros unitarios enlazados entre sí, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un hidrato del mismo (en lo sucesivo, también denominado "oligómero antisentido de tipo unido de la presente invención"). Los oligómeros unitarios significan oligómeros respectivos que constituyen el oligómero antisentido tipo ligado de la presente invención. Específicamente, los oligómeros unitarios significan porciones (unidades) que comprenden las secuencias de bases que se hibridan con las secuencias de bases objetivo que tienen secuencias de bases consecutivas cuando el oligómero antisentido tipo ligado de la presente invención se une a las secuencias de bases objetivo en el pre-ARNm de distrofina humano.

Los oligómeros unitarios se pueden ligar a través de un ligador que no contribuye a la hibridación, o se puede ligar directamente sin la mediación de un ligador. Cuando los oligómeros unitarios se liga directamente entre sí, el extremo 3' de la unidad colocada en el extremo 5' y el extremo 5' de la unidad colocada en el extremo 3' forman una unión de fosfato o cualquiera de los siguientes grupos.

[Quím. 2]



en donde X representa -OH, -CH₂R¹, -O-CH₂R¹, -S-CH₂R¹, -NR²R³ o F;

R¹ representa H o un alquilo;

R² y R³, que pueden ser los mismos o diferentes, cada uno representa H, un alquilo,
 5 un cicloalquilo o un arilo;

Y₁ representa O, S, CH₂, o NR¹;

Y₂ representa O, S, o NR¹;

Z representa O, o S.

La primera unidad de oligómero que constituye el oligómero antisentido de tipo ligado
 10 de la presente invención puede comprender una secuencia de bases complementaria a una
 secuencia de bases que consiste en una secuencia de bases de 11 bases en la dirección
 cadena arriba del extremo 3' del intrón 44 y una secuencia de bases de 69 bases en la
 dirección cadena abajo del extremo 5' del exón 45 en pre-ARNm de distrofina humana, o una
 secuencia de bases parcial del mismo. El segundo oligómero unitario que constituye el
 15 oligómero antisentido de tipo ligado de la presente invención puede comprender una
 secuencia de bases complementaria a una secuencia de bases de las bases 52 a 75 en la
 dirección cadena arriba del extremo 3' del intrón 44 en pre-ARNm de distrofina humana, o una
 secuencia de bases parcial de este.

En relación con la secuencia objetivo del oligómero unitario, el término "parcial"
 20 significa una región parcial de bases consecutivas, excepto por la longitud completa, de la
 secuencia objetivo. La región parcial puede ser 5 a 30 bases de largo, 5 a 29 bases de largo,
 5 a 28 bases de largo, 5 a 27 bases de largo, 5 a 26 bases de largo, 5 a 25 bases de largo, 5
 a 24 bases de largo, 5 a 23 bases de largo, 5 a 22 bases de largo, 5 a 21 bases de largo, 5 a
 20 bases de largo, 5 a 19 bases de largo, 5 a 18 bases de largo, 5 a 17 bases de largo, 5 a

16 bases de largo, 5 a 15 bases de largo, 5 a 14 bases de largo, 5 a 13 bases de largo, 5 a 12 bases de largo, 7 a 30 bases de largo, 7 a 29 bases de largo, 7 a 28 bases de largo, 7 a 27 bases de largo, 7 a 26 bases de largo, 7 a 25 bases de largo, 7 a 24 bases de largo, 7 a 23 bases de largo, 7 a 22 bases de largo, 7 a 21 bases de largo, 7 a 20 bases de largo, 7 a 19 bases de largo, 7 a 18 bases de largo, 7 a 17 bases de largo, 7 a 16 bases de largo, 7 a 15 bases de largo, 7 a 14 bases de largo, 7 a 13 bases de largo, 7 a 12 bases de largo, 9 a 30 bases de largo, 9 a 29 bases de largo, 9 a 28 bases de largo, 9 a 27 bases de largo, 9 a 26 bases de largo, 9 a 25 bases de largo, 9 a 24 bases de largo, 9 a 23 bases de largo, 9 a 22 bases de largo, 9 a 21 bases de largo, 9 a 20 bases de largo, 9 a 19 bases de largo, 9 a 18 bases de largo, 9 a 17 bases de largo, 9 a 16 bases de largo, 9 a 15 bases de largo, 9 a 14 bases de largo, 9 a 13 bases de largo, 9 a 12 bases de largo, 10 a 30 bases de largo, 10 a 29 bases de largo, 10 a 28 bases de largo, 10 a 27 bases de largo, 10 a 26 bases de largo, 10 a 25 bases de largo, 10 a 24 bases de largo, 10 a 23 bases de largo, 10 a 22 bases de largo, 10 a 21 bases de largo, 10 a 20 bases de largo, 10 a 19 bases de largo, 10 a 18 bases de largo, 10 a 17 bases de largo, 10 a 16 bases de largo, 10 a 15 bases de largo, 10 a 14 bases de largo, 10 a 13 bases de largo, 10 a 12 bases de largo, 30 bases de largo, 29 bases de largo, 28 bases de largo, 27 bases de largo, 26 bases de largo, 25 bases de largo, 24 bases de largo, 23 bases de largo, 22 bases de largo, 21 bases de largo, 20 bases de largo, 19 bases de largo, 18 bases de largo, 17 bases de largo, 16 bases de largo, 15 bases de largo, 14 bases de largo, 13 bases de largo, 12 bases de largo, 11 bases de largo, 10 bases de largo, 9 bases de largo, 8 bases de largo, 7 bases de largo, 6 bases de largo o 5 bases de largo, pero no está limitada a los mismos. Estas longitudes se pueden incrementar o disminuir por 1, 2, o 3 bases.

El tamaño de cada oligómero unitario puede ser 5 a 30 bases de largo, 5 a 29 bases de largo, 5 a 28 bases de largo, 5 a 27 bases de largo, 5 a 26 bases de largo, 5 a 25 bases de largo, 5 a 24 bases de largo, 5 a 23 bases de largo, 5 a 22 bases de largo, 5 a 21 bases de largo, 5 a 20 bases de largo, 5 a 19 bases de largo, 5 a 18 bases de largo, 5 a 17 bases de largo, 5 a 16 bases de largo, 5 a 15 bases de largo, 5 a 14 bases de largo, 5 a 13 bases de largo, 5 a 12 bases de largo, 7 a 30 bases de largo, 7 a 29 bases de largo, 7 a 28 bases de largo, 7 a 27 bases de largo, 7 a 26 bases de largo, 7 a 25 bases de largo, 7 a 24 bases de largo, 7 a 23 bases de largo, 7 a 22 bases de largo, 7 a 21 bases de largo, 7 a 20 bases de largo, 7 a 19 bases de largo, 7 a 18 bases de largo, 7 a 17 bases de largo, 7 a 16 bases de largo, 7 a 15 bases de largo, 7 a 14 bases de largo, 7 a 13 bases de largo, 7 a 12 bases de largo, 9 a 30 bases de largo, 9 a 29 bases de largo, 9 a 28 bases de largo, 9 a 27 bases de largo, 9 a 26 bases de largo, 9 a 25 bases de largo, 9 a 24 bases de largo, 9 a 23 bases

- de largo, 9 a 22 bases de largo, 9 a 21 bases de largo, 9 a 20 bases de largo, 9 a 19 bases de largo, 9 a 18 bases de largo, 9 a 17 bases de largo, 9 a 16 bases de largo, 9 a 15 bases de largo, 9 a 14 bases de largo, 9 a 13 bases de largo, 9 a 12 bases de largo, 10 a 30 bases de largo, 10 a 29 bases de largo, 10 a 28 bases de largo, 10 a 27 bases de largo, 10 a 26 bases de largo, 10 a 25 bases de largo, 10 a 24 bases de largo, 10 a 23 bases de largo, 10 a 22 bases de largo, 10 a 21 bases de largo, 10 a 20 bases de largo, 10 a 19 bases de largo, 10 a 18 bases de largo, 10 a 17 bases de largo, 10 a 16 bases de largo, 10 a 15 bases de largo, 10 a 14 bases de largo, 10 a 13 bases de largo, 10 a 12 bases de largo, 30 bases de largo, 29 bases de largo, 28 bases de largo, 27 bases de largo, 26 bases de largo, 25 bases de largo, 24 bases de largo, 23 bases de largo, 22 bases de largo, 21 bases de largo, 20 bases de largo, 19 bases de largo, 18 bases de largo, 17 bases de largo, 16 bases de largo, 15 bases de largo, 14 bases de largo, 13 bases de largo, 12 bases de largo, 11 bases de largo, 10 bases de largo, 9 bases de largo, 8 bases de largo, 7 bases de largo, 6 bases de largo, 5 bases de largo, pero no se limitan a los mismos. Estas longitudes se pueden incrementar o disminuir por 1, 2, o 3 bases. Los oligómeros unitarios pueden tener el mismo tamaño o diferentes tamaños.

- En el primer oligómero antisentido, el orden del primer oligómero unitario y el segundo oligómero unitario no está limitado. El primer oligómero antisentido puede comprender el primer oligómero unitario y el segundo oligómero unitario de los extremos 5' en este orden, o puede comprender el segundo oligómero unitario y el primer oligómero unitario de los extremos 5' en este orden.

- En una modalidad, el primer oligómero unitario comprende o consiste en una secuencia de bases complementaria a 15 a 30 bases consecutivas de una secuencia de bases que consiste en una secuencia de bases de 11 bases en la dirección cadena arriba del extremo 3' del intrón 44 y una secuencia de bases de 69 bases en la dirección cadena abajo del extremo 5' del exón 45 en pre-ARNm de distrofina humana. En una modalidad, el segundo oligómero unitario comprende o consiste en una secuencia de bases complementaria a 1 a 10 bases consecutivas de una secuencia de bases de las bases 52 a 75 en la dirección cadena arriba del extremo 3' del intrón 44 en pre-ARNm de distrofina humana. En una modalidad, el segundo oligómero antisentido comprende una secuencia de bases complementaria a 15 a 30 bases consecutivas de una secuencia de bases que consiste en una secuencia de bases de 33 bases en la dirección cadena arriba del extremo 3' del intrón 54 y una secuencia de bases de 53 bases en la dirección cadena abajo del extremo 5' del exón 55 en pre-ARNm de distrofina humana. En una modalidad, el tercer oligómero antisentido comprende o consiste en una

secuencia de bases complementaria a 15 a 30 bases consecutivas de una secuencia de bases que consiste en una secuencia de bases de 23 bases en la dirección cadena arriba del extremo 3' del exón 45 y una secuencia de bases de 73 bases en la dirección cadena abajo del extremo 5' del intrón 45 en el pre-ARNm de distrofina humana.

- 5 La Tabla 4 más adelante muestra ejemplos de la secuencia objetivo del primer oligómero unitario y la secuencia complementaria (secuencia antisentido) de esta.

[Tabla 4-1]

Tabla 4

Longitud mer	Objetivo sitio	Secuencia objetivo	SEQ NO:	Secuencia antisentido (5' a 3')	SEQ NO:
15	H45_5-19	TCCAGGATGGCATTG	211	CAATGCCATCCTGGA	907
15	H45_6-20	CCAGGATGGCATTGG	212	CCAATGCCATCCTGG	908
15	H45_7-21	CAGGATGGCATTGGG	213	CCCAATGCCATCCTG	909
15	H45_8-22	AGGATGGCATTGGGC	214	GCCCAATGCCATCCT	910

15	H45_9-23	GGATGGCATTGGGCA	215	TGCCCAATGCCATCC	911
15	H45_10-24	GATGGCATTGGGCAG	216	CTGCCCAATGCCATC	912
15	H45_11-25	ATGGCATTGGGCAGC	217	GCTGCCCAATGCCAT	913
15	H45_12-26	TGGCATTGGGCAGCG	218	CGCTGCCCAATGCCA	914
15	H45_13-27	GGCATTGGGCAGCGG	219	CCGCTGCCCAATGCC	915
15	H45_14-28	GCATTGGGCAGCGGC	220	GCCGCTGCCCAATGC	916
15	H45_15-29	CATTGGGCAGCGGCA	221	TGCCGCTGCCCAATG	917
15	H45_16-30	ATTGGGCAGCGGCAA	222	TTGCCGCTGCCCAAT	918
15	H45_17-31	TTGGGCAGCGGCAAA	223	TTTGCCGCTGCCCAA	919
15	H45_18-32	TGGGCAGCGGCAAAC	224	GTTTGCCGCTGCCCA	920
15	H45_19-33	GGGCAGCGGCAAAC	225	AGTTTGCCGCTGCCC	921
15	H45_20-34	GGCAGCGGCAAAC	226	CAGTTTGCCGCTGCC	922
15	H45_21-35	GCAGCGGCAAAC	227	ACAGTTTGCCGCTGC	923
15	H45_22-36	CAGCGGCAAAC	228	AACAGTTTGCCGCTG	924
15	H45_23-37	AGCGGCAAAC	229	CAACAGTTTGCCGCT	925
15	H45_24-38	GCGGCAAAC	230	ACAACAGTTTGCCGC	926
15	H45_25-39	CGGCAAAC	231	GACAACAGTTTGCCG	927
15	H45_26-40	GGCAAAC	232	TGACAACAGTTTGCC	928

[Tabla 4-3]

15	H45_27-41	GCAAAGTGTGTCAG	233	CTGACAACAGTTTGC	929
15	H45_28-42	CAAAGTGTGTCAGA	234	TCTGACAACAGTTTG	930
15	H45_29-43	AAAGTGTGTCAGAA	235	TTCTGACAACAGTTT	931
15	H45_30-44	AACTGTGTCAGAAC	236	GTTCTGACAACAGTT	932
15	H45_31-45	ACTGTGTCAGAAC	237	TGTTCTGACAACAGT	933
15	H45_32-46	CTGTGTCAGAACAT	238	ATGTTCTGACAACAG	934
15	H45_33-47	TGTTGTCAGAACATT	239	AATGTTCTGACAACA	935
15	H45_34-48	GTTGTCAGAACATTG	240	CAATGTTCTGACAAC	936
15	H45_35-49	TTGTCAGAACATTGA	241	TCAATGTTCTGACAA	937
15	H45_36-50	TGTCAGAACATTGAA	242	TTCAATGTTCTGACA	938
15	H45_37-51	GTCAGAACATTGAAT	243	ATTCAATGTTCTGAC	939
15	H45_38-52	TCAGAACATTGAATG	244	CATTCAATGTTCTGA	940
15	H45_39-53	CAGAACATTGAATGC	245	GCATTCAATGTTCTG	941
15	H45_40-54	AGAACATTGAATGCA	246	TGCATTCAATGTTCT	942
16	H45_4-19	CTCCAGGATGGCATTG	247	CAATGCCATCCTGGAG	943
16	H45_5-20	TCCAGGATGGCATTGG	248	CCAATGCCATCCTGGA	944
16	H45_6-21	CCAGGATGGCATTGGG	249	CCCAATGCCATCCTGG	945
16	H45_7-22	CAGGATGGCATTGGGC	250	GCCCAATGCCATCCTG	946
16	H45_8-23	AGGATGGCATTGGGCA	251	TGCCCAATGCCATCCT	947
16	H45_9-24	GGATGGCATTGGGCAG	252	CTGCCCAATGCCATCC	948
16	H45_10-	GATGGCATTGGGCAGC	253	GCTGCCCAATGCCATC	949

[Tabla 4-4]

	25				
16	H45_11- 26	ATGGCATTGGGCAGCG	254	CGCTGCCCAATGCCAT	950
16	H45_12- 27	TGGCATTGGGCAGCGG	255	CCGCTGCCCAATGCCA	951
16	H45_13- 28	GGCATTGGGCAGCGGC	256	GCCGCTGCCCAATGCC	952
16	H45_14- 29	GCATTGGGCAGCGGCA	257	TGCCGCTGCCCAATGC	953
16	H45_15- 30	CATTGGGCAGCGGCAA	258	TTGCCGCTGCCCAATG	954
16	H45_16- 31	ATTGGGCAGCGGCAAA	259	TTTGCCGCTGCCCAAT	955
16	H45_17- 32	TTGGGCAGCGGCAAAC	260	GTTTGCCGCTGCCCAA	956
16	H45_18- 33	TGGGCAGCGGCAAAC	261	AGTTTGCCGCTGCCCA	957
16	H45_19- 34	GGGCAGCGGCAAAC	262	CAGTTTGCCGCTGCCC	958
16	H45_20- 35	GGCAGCGGCAAAC	263	ACAGTTTGCCGCTGCC	959
16	H45_21- 36	GCAGCGGCAAAC	264	AACAGTTTGCCGCTGC	960
16	H45_22- 37	CAGCGGCAAAC	265	CAACAGTTTGCCGCTG	961
16	H45_23- 38	AGCGGCAAAC	266	ACAACAGTTTGCCGCT	962
16	H45_24- 39	GCGGCAAAC	267	GACAACAGTTTGCCGC	963
16	H45_25- 40	CGGCAAAC	268	TGACAACAGTTTGCCG	964
16	H45_26- 41	GGCAAAC	269	CTGACAACAGTTTGCC	965
16	H45_27- 42	GCAAAC	270	TCTGACAACAGTTTGC	966

[Tabla 4-5]

16	H45_28-43	CAAACGTGTGTCAGAA	271	TTCTGACAACAGTTTG	967
16	H45_29-44	AAACTGTTGTCAGAAC	272	GTTCTGACAACAGTTT	968
16	H45_30-45	AACTGTTGTCAGAACAA	273	TGTTCTGACAACAGTT	969
16	H45_31-46	ACTGTTGTCAGAACAT	274	ATGTTCTGACAACAGT	970
16	H45_32-47	CTGTTGTCAGAACATT	275	AATGTTCTGACAACAG	971
16	H45_33-48	TGTTGTCAGAACATTG	276	CAATGTTCTGACAACA	972
16	H45_34-49	GTTGTCAGAACATTGA	277	TCAATGTTCTGACAAC	973
16	H45_35-50	TTGTCAGAACATTGAA	278	TTCAATGTTCTGACAA	974
16	H45_36-51	TGTCAGAACATTGAAT	279	ATTCAATGTTCTGACA	975
16	H45_37-52	GTCAGAACATTGAATG	280	CATTCAATGTTCTGAC	976
16	H45_38-53	TCAGAACATTGAATGC	281	GCATTCAATGTTCTGA	977
16	H45_39-54	CAGAACATTGAATGCA	282	TGCATTCAATGTTCTG	978
16	H45_40-55	AGAACATTGAATGCAA	283	TTGCATTCAATGTTCT	979
17	H45_3-19	ACTCCAGGATGGCATTG	284	CAATGCCATCCTGGAGT	980
17	H45_4-20	CTCCAGGATGGCATTGG	285	CCAATGCCATCCTGGAG	981
17	H45_5-21	TCCAGGATGGCATTGGG	286	CCCAATGCCATCCTGGA	982
17	H45_6-22	CCAGGATGGCATTGGGC	287	GCCCAATGCCATCCTGG	983
17	H45_7-23	CAGGATGGCATTGGGCA	288	TGCCCCAATGCCATCCTG	984
17	H45_8-24	AGGATGGCATTGGGCAG	289	CTGCCCCAATGCCATCCT	985
17	H45_9-25	GGATGGCATTGGGCAGC	290	GCTGCCCCAATGCCATCC	986
17	H45_10-26	GATGGCATTGGGCAGCG	291	CGCTGCCCCAATGCCATC	987

[Tabla 4-6]

17	H45_11- 27	ATGGCATTGGGCAGCGG	292	CCGCTGCCCAATGCCAT	988
17	H45_12- 28	TGGCATTGGGCAGCGGC	293	GCCGCTGCCCAATGCCA	989
17	H45_13- 29	GGCATTGGGCAGCGGCA	294	TGCCGCTGCCCAATGCC	990
17	H45_14- 30	GCATTGGGCAGCGGCAA	295	TTGCCGCTGCCCAATGC	991
17	H45_15- 31	CATTGGGCAGCGGCAAA	296	TTTGCCGCTGCCCAATG	992
17	H45_16- 32	ATTGGGCAGCGGCAAAC	297	GTTTGCCGCTGCCCAAT	993
17	H45_17- 33	TTGGGCAGCGGCAAAC	298	AGTTTGCCGCTGCCCAA	994
17	H45_18- 34	TGGGCAGCGGCAAAC	299	CAGTTTGCCGCTGCCCA	995
17	H45_19- 35	GGGCAGCGGCAAAC	300	ACAGTTTGCCGCTGCC	996
17	H45_20- 36	GGCAGCGGCAAAC	301	AACAGTTTGCCGCTGCC	997
17	H45_21- 37	GCAGCGGCAAAC	302	CAACAGTTTGCCGCTGC	998
17	H45_22- 38	CAGCGGCAAAC	303	ACAACAGTTTGCCGCTG	999
17	H45_23- 39	AGCGGCAAAC	304	GACAACAGTTTGCCGCT	1000
17	H45_24- 40	GCGGCAAAC	305	TGACAACAGTTTGCCGC	1001
17	H45_25- 41	CGGCAAAC	306	CTGACAACAGTTTGCCG	1002
17	H45_26- 42	GGCAAAC	307	TCTGACAACAGTTTGCC	1003
17	H45_27- 43	GCAAAC	308	TTCTGACAACAGTTTGC	1004
17	H45_28- 44	CAAAC	309	GTTCTGACAACAGTTG	1005

[Tabla 4-7]

17	H45_29-45	AAACTGTTGTCAGAACA	310	TGTTCTGACAACAGTTT	1006
17	H45_30-46	AACTGTTGTCAGAACAT	311	ATGTTCTGACAACAGTT	1007
17	H45_31-47	ACTGTTGTCAGAACATT	312	AATGTTCTGACAACAGT	1008
17	H45_32-48	CTGTTGTCAGAACATTG	313	CAATGTTCTGACAACAG	1009
17	H45_33-49	TGTTGTCAGAACATTGA	314	TCAATGTTCTGACAACA	1010
17	H45_34-50	GTTGTCAGAACATTGAA	315	TTCAATGTTCTGACAAC	1011
17	H45_35-51	TTGTCAGAACATTGAAT	316	ATTCAATGTTCTGACAA	1012
17	H45_36-52	TGTCAGAACATTGAATG	317	CATTCAATGTTCTGACA	1013
17	H45_37-53	GTCAGAACATTGAATGC	318	GCATTCAATGTTCTGAC	1014
17	H45_38-54	TCAGAACATTGAATGCA	319	TGCATTCAATGTTCTGA	1015
17	H45_39-55	CAGAACATTGAATGCAA	320	TTGCATTCAATGTTCTG	1016
17	H45_40-56	AGAACATTGAATGCAAC	321	GTTGCATTCAATGTTCT	1017
18	H45_2-19	AACTCCAGGATGGCATTG	322	CAATGCCATCCTGGAGTT	1018
18	H45_3-20	ACTCCAGGATGGCATTGG	323	CCAATGCCATCCTGGAGT	1019
18	H45_4-21	CTCCAGGATGGCATTGGG	324	CCCAATGCCATCCTGGAG	1020
18	H45_5-22	TCCAGGATGGCATTGGGC	325	GCCCAATGCCATCCTGGA	1021
18	H45_6-23	CCAGGATGGCATTGGGCA	326	TGCCCAATGCCATCCTGG	1022
18	H45_7-24	CAGGATGGCATTGGGCAG	327	CTGCCCAATGCCATCCTG	1023
18	H45_8-25	AGGATGGCATTGGGCAGC	328	GCTGCCCAATGCCATCCT	1024
18	H45_9-26	GGATGGCATTGGGCAGCG	329	CGTGCCCAATGCCATCC	1025
18	H45_10-27	GATGGCATTGGGCAGCGG	330	CCGCTGCCCAATGCCATC	1026
18	H45_11-	ATGGCATTGGGCAGCGGC	331	GCCGCTGCCCAATGCCAT	1027

[Tabla 4-8]

	28				
18	H45_12- 29	TGGCATTGGGCAGCGGCA	332	TGCCGCTGCCCAATGCCA	1028
18	H45_13- 30	GGCATTGGGCAGCGGCAA	333	TTGCCGCTGCCCAATGCC	1029
18	H45_14- 31	GCATTGGGCAGCGGCAAA	334	TTTGCCGCTGCCCAATGC	1030
18	H45_15- 32	CATTGGGCAGCGGCAAAAC	335	GTTTGCCGCTGCCCAATG	1031
18	H45_16- 33	ATTGGGCAGCGGCAAACCT	336	AGTTTGCCGCTGCCCAAT	1032
18	H45_17- 34	TTGGGCAGCGGCAAACCTG	337	CAGTTTGCCGCTGCCCAA	1033
18	H45_18- 35	TGGGCAGCGGCAAACCTGT	338	ACAGTTTGCCGCTGCCCA	1034
18	H45_19- 36	GGGCAGCGGCAAACCTGTT	339	AACAGTTTGCCGCTGCCC	1035
18	H45_20- 37	GGCAGCGGCAAACCTGTTG	340	CAACAGTTTGCCGCTGCC	1036
18	H45_21- 38	GCAGCGGCAAACCTGTTGT	341	ACAACAGTTTGCCGCTGC	1037
18	H45_22- 39	CAGCGGCAAACCTGTTGTC	342	GACAACAGTTTGCCGCTG	1038
18	H45_23- 40	AGCGGCAAACCTGTTGTCA	343	TGACAACAGTTTGCCGCT	1039
18	H45_24- 41	GCGGCAAACCTGTTGTCAG	344	CTGACAACAGTTTGCCGC	1040
18	H45_25- 42	CGGCAAACCTGTTGTCAGA	345	TCTGACAACAGTTTGCCG	1041
18	H45_26- 43	GGCAAACCTGTTGTCAGAA	346	TTCTGACAACAGTTTGCC	1042
18	H45_27- 44	GCAAACCTGTTGTCAGAAC	347	GTTCTGACAACAGTTTGC	1043
18	H45_28- 45	CAAACCTGTTGTCAGAACAA	348	TGTTCTGACAACAGTTTG	1044

[Tabla 4-9]

18	H45_29-46	AAACTGTTGTCAGAACAT	349	ATGTTCTGACAACAGTTT	1045
18	H45_30-47	AACTGTTGTCAGAACATT	350	AATGTTCTGACAACAGTT	1046
18	H45_31-48	ACTGTTGTCAGAACATTG	351	CAATGTTCTGACAACAGT	1047
18	H45_32-49	CTGTTGTCAGAACATTGA	352	TCAATGTTCTGACAACAG	1048
18	H45_33-50	TGTTGTCAGAACATTGAA	353	TTCAATGTTCTGACAACA	1049
18	H45_34-51	GTTGTCAGAACATTGAAT	354	ATTCAATGTTCTGACAAC	1050
18	H45_35-52	TTGTCAGAACATTGAATG	355	CATTCAATGTTCTGACAA	1051
18	H45_36-53	TGTCAGAACATTGAATGC	356	GCATTCAATGTTCTGACA	1052
18	H45_37-54	GTCAGAACATTGAATGCA	357	TGCATTCAATGTTCTGAC	1053
18	H45_38-55	TCAGAACATTGAATGCAA	358	TTGCATTCAATGTTCTGA	1054
18	H45_39-56	CAGAACATTGAATGCAAC	359	GTTGCATTCAATGTTCTG	1055
18	H45_40-57	AGAACATTGAATGCAACT	360	AGTTGCATTCAATGTTCT	1056
19	H45_1-19	GAATCCAGGATGGCATTG	361	CAATGCCATCCTGGAGTTC	1057
19	H45_2-20	AACTCCAGGATGGCATTGG	362	CCAATGCCATCCTGGAGTT	1058
19	H45_3-21	ACTCCAGGATGGCATTGGG	363	CCCAATGCCATCCTGGAGT	1059
19	H45_4-22	CTCCAGGATGGCATTGGGC	364	GCCCAATGCCATCCTGGAG	1060
19	H45_5-23	TCCAGGATGGCATTGGGCA	365	TGCCCAATGCCATCCTGGA	1061
19	H45_6-24	CCAGGATGGCATTGGGCAG	366	CTGCCCAATGCCATCCTGG	1062
19	H45_7-25	CAGGATGGCATTGGGCAGC	367	GCTGCCCAATGCCATCCTG	1063
19	H45_8-26	AGGATGGCATTGGGCAGCG	368	CGTGCCCAATGCCATCCT	1064
19	H45_9-27	GGATGGCATTGGGCAGCGG	369	CCGCTGCCCAATGCCATCC	1065
19	H45_10-28	GATGGCATTGGGCAGCGGC	370	GCCGCTGCCCAATGCCATC	1066

[Tabla 4-10]

19	H45_11- 29	ATGGCATTGGGCAGCGGCA	371	TGCCGCTGCCCAATGCCAT	1067
19	H45_12- 30	TGGCATTGGGCAGCGGCAA	372	TTGCCGCTGCCCAATGCCA	1068
19	H45_13- 31	GGCATTGGGCAGCGGCAAA	373	TTTGCCGCTGCCCAATGCC	1069
19	H45_14- 32	GCATTGGGCAGCGGCAAAC	374	GTTTGCCGCTGCCCAATGC	1070
19	H45_15- 33	CATTGGGCAGCGGCAAAC	375	AGTTTGCCGCTGCCCAATG	1071
19	H45_16- 34	ATTGGGCAGCGGCAAAC	376	CAGTTTGCCGCTGCCCAAT	1072
19	H45_17- 35	TTGGGCAGCGGCAAAC	377	ACAGTTTGCCGCTGCCCAA	1073
19	H45_18- 36	TGGGCAGCGGCAAAC	378	AACAGTTTGCCGCTGCCCA	1074
19	H45_19- 37	GGGCAGCGGCAAAC	379	CAACAGTTTGCCGCTGCC	1075
19	H45_20- 38	GGCAGCGGCAAAC	380	ACAACAGTTTGCCGCTGCC	1076
19	H45_21- 39	GCAGCGGCAAAC	381	GACAACAGTTTGCCGCTGC	1077
19	H45_22- 40	CAGCGGCAAAC	382	TGACAACAGTTTGCCGCTG	1078
19	H45_23- 41	AGCGGCAAAC	383	CTGACAACAGTTTGCCGCT	1079
19	H45_24- 42	GCGGCAAAC	384	TCTGACAACAGTTTGCCGC	1080
19	H45_25- 43	CGGCAAAC	385	TTCTGACAACAGTTTGCCG	1081
19	H45_26- 44	GGCAAAC	386	GTTCTGACAACAGTTTGCC	1082
19	H45_27- 45	GCAAAC	387	TGTTCTGACAACAGTTTGC	1083
19	H45_28- 46	CAAAC	388	ATGTTCTGACAACAGTTTG	1084

[Tabla 4-11]

19	H45_29-47	AAACTGTTGTCAGAACATT	389	AATGTTCTGACAACAGTTT	1085
19	H45_30-48	AACTGTTGTCAGAACATTG	390	CAATGTTCTGACAACAGTT	1086
19	H45_31-49	ACTGTTGTCAGAACATTGA	391	TCAATGTTCTGACAACAGT	1087
19	H45_32-50	CTGTTGTCAGAACATTGAA	392	TTCAATGTTCTGACAACAG	1088
19	H45_33-51	TGTTGTCAGAACATTGAAT	393	ATTCAATGTTCTGACAACA	1089
19	H45_34-52	GTTGTCAGAACATTGAATG	394	CATTCAATGTTCTGACAAC	1090
19	H45_35-53	TTGTCAGAACATTGAATGC	395	GCATTCAATGTTCTGACAA	1091
19	H45_36-54	TGTCAGAACATTGAATGCA	396	TGCATTCAATGTTCTGACA	1092
19	H45_37-55	GTCAGAACATTGAATGCAA	397	TGCAATCAATGTTCTGAC	1093
19	H45_38-56	TCAGAACATTGAATGCAAC	398	GTTGCATTCAATGTTCTGA	1094
19	H45_39-57	CAGAACATTGAATGCAACT	399	AGTTGCATTCAATGTTCTG	1095
19	H45_40-58	AGAACATTGAATGCAACTG	400	CAGTTGCATTCAATGTTCT	1096
20	H45_(-1)-19	GGAATCCAGGATGGCATTG	401	CAATGCCATCCTGGAGTTCC	1097
20	H45_1-20	GAATCCAGGATGGCATTGG	402	CCAATGCCATCCTGGAGTTC	1098
20	H45_2-21	AACTCCAGGATGGCATTGGG	403	CCCAATGCCATCCTGGAGTT	1099
20	H45_3-22	ACTCCAGGATGGCATTGGGC	404	GCCCAATGCCATCCTGGAGT	1100
20	H45_4-23	CTCCAGGATGGCATTGGGCA	405	TGCCCAATGCCATCCTGGAG	1101
20	H45_5-24	TCCAGGATGGCATTGGGCAG	406	CTGCCCAATGCCATCCTGGA	1102
20	H45_6-25	CCAGGATGGCATTGGGCAGC	407	GCTGCCCAATGCCATCCTGG	1103
20	H45_7-26	CAGGATGGCATTGGGCAGCG	408	CGCTGCCCAATGCCATCCTG	1104
20	H45_8-27	AGGATGGCATTGGGCAGCGG	409	CCGCTGCCCAATGCCATCCT	1105
20	H45_9-28	GGATGGCATTGGGCAGCGGC	410	GCCGCTGCCCAATGCCATCC	1106

[Tabla 4-12]

20	H45_10- 29	GATGGCATTGGGCAGCGGCA	411	TGCCGCTGCCCAATGCCATC	1107
20	H45_11- 30	ATGGCATTGGGCAGCGGCAA	412	TTGCCGCTGCCCAATGCCAT	1108
20	H45_12- 31	TGGCATTGGGCAGCGGCAAA	413	TTTGCCGCTGCCCAATGCCA	1109
20	H45_13- 32	GGCATTGGGCAGCGGCAAAC	414	GTTTGCCGCTGCCCAATGCC	1110
20	H45_14- 33	GCATTGGGCAGCGGCAAAC	415	AGTTTGCCGCTGCCCAATGC	1111
20	H45_15- 34	CATTGGGCAGCGGCAAAC	416	CAGTTTGCCGCTGCCCAATG	1112
20	H45_16- 35	ATTGGGCAGCGGCAAAC	417	ACAGTTTGCCGCTGCCCAAT	1113
20	H45_17- 36	TTGGGCAGCGGCAAAC	418	AACAGTTTGCCGCTGCCCAA	1114
20	H45_18- 37	TGGGCAGCGGCAAAC	419	CAACAGTTTGCCGCTGCCCA	1115
20	H45_19- 38	GGGCAGCGGCAAAC	420	ACAACAGTTTGCCGCTGCCC	1116
20	H45_20- 39	GGCAGCGGCAAAC	421	GACAACAGTTTGCCGCTGCC	1117
20	H45_21- 40	GCAGCGGCAAAC	422	TGACAACAGTTTGCCGCTGC	1118
20	H45_22- 41	CAGCGGCAAAC	423	CTGACAACAGTTTGCCGCTG	1119
20	H45_23- 42	AGCGGCAAAC	424	TCTGACAACAGTTTGCCGCT	1120
20	H45_24- 43	GCGGCAAAC	425	TTCTGACAACAGTTTGCCGC	1121
20	H45_25- 44	CGGCAAAC	426	GTTCTGACAACAGTTTGCCG	1122
20	H45_26- 45	GGCAAAC	427	TGTTCTGACAACAGTTTGCC	1123
20	H45_27- 46	GCAAAC	428	ATGTTCTGACAACAGTTTGC	1124

[Tabla 4-13]

20	H45_28-47	CAAAGTGTGTCAGAACATT	429	AATGTTCTGACAACAGTTTG	1125
20	H45_29-48	AAAGTGTGTCAGAACATTG	430	CAATGTTCTGACAACAGTTT	1126
20	H45_30-49	AACTGTTGTCAGAACATTGA	431	TCAATGTTCTGACAACAGTT	1127
20	H45_31-50	ACTGTTGTCAGAACATTGAA	432	TTCAATGTTCTGACAACAGT	1128
20	H45_32-51	CTGTGTCAGAACATTGAAT	433	ATTCAATGTTCTGACAACAG	1129
20	H45_33-52	TGTTGTCAGAACATTGAATG	434	CATTCAATGTTCTGACAACA	1130
20	H45_34-53	GTTGTCAGAACATTGAATGC	435	GCATTCAATGTTCTGACAAC	1131
20	H45_35-54	TTGTCAGAACATTGAATGCA	436	TGCATTCAATGTTCTGACAA	1132
20	H45_36-55	TGTCAGAACATTGAATGCAA	437	TTGCATTCAATGTTCTGACA	1133
20	H45_37-56	GTCAGAACATTGAATGCAAC	438	GTTGCATTCAATGTTCTGAC	1134
20	H45_38-57	TCAGAACATTGAATGCAACT	439	AGTTGCATTCAATGTTCTGA	1135
20	H45_39-58	CAGAACATTGAATGCAACTG	440	CAGTTGCATTCAATGTTCTG	1136
20	H45_40-59	AGAACATTGAATGCAACTGG	441	CCAGTTGCATTCAATGTTCT	1137
21	H45_(-2)-19	AGGAACTCCAGGATGGCATTG	442	CAATGCCATCCTGGAGTTCC T	1138
21	H45_(-1)-20	GGAAGTCCAGGATGGCATTGG	443	CCAATGCCATCCTGGAGTTC C	1139
21	H45_1-21	GAAGTCCAGGATGGCATTGGG	444	CCCAATGCCATCCTGGAGTT C	1140
21	H45_2-22	AACTCCAGGATGGCATTGGGC	445	GCCCAATGCCATCCTGGAGT T	1141
21	H45_3-23	ACTCCAGGATGGCATTGGGCA	446	TGCCCAATGCCATCCTGGAG T	1142

[Tabla 4-14]

21	H45_4-24	CTCCAGGATGGCATTGGGCAG	447	CTGCCCAATGCCATCCTGGA G	1143
21	H45_5-25	TCCAGGATGGCATTGGGCAGC	448	GCTGCCCAATGCCATCCTGG A	1144
21	H45_6-26	CCAGGATGGCATTGGGCAGCG	449	CGCTGCCCAATGCCATCCTG G	1145
21	H45_7-27	CAGGATGGCATTGGGCAGCGG	450	CCGCTGCCCAATGCCATCCT G	1146
21	H45_8-28	AGGATGGCATTGGGCAGCGGC	451	GCCGCTGCCCAATGCCATCC T	1147
21	H45_9-29	GGATGGCATTGGGCAGCGGCA	452	TGCCGCTGCCCAATGCCATC C	1148
21	H45_10-30	GATGGCATTGGGCAGCGGCAA	453	TTGCCGCTGCCCAATGCCAT C	1149
21	H45_11-31	ATGGCATTGGGCAGCGGCAAA	454	TTTGCCGCTGCCCAATGCCA T	1150
21	H45_12-32	TGGCATTGGGCAGCGGCAAAAC	455	GTTTGCCGCTGCCCAATGCC A	1151
21	H45_13-33	GGCATTGGGCAGCGGCAAACT	456	AGTTTGCCGCTGCCCAATGC C	1152
21	H45_14-34	GCATTGGGCAGCGGCAAACTG	457	CAGTTTGCCGCTGCCCAATG C	1153
21	H45_15-35	CATTGGGCAGCGGCAAACTGT	458	ACAGTTTGCCGCTGCCCAAT G	1154
21	H45_16-36	ATTGGGCAGCGGCAAACTGTT	459	AACAGTTTGCCGCTGCCCAA T	1155
21	H45_17-37	TTGGGCAGCGGCAAACTGTTG	460	CAACAGTTTGCCGCTGCCCA A	1156
21	H45_18-38	TGGGCAGCGGCAAACTGTTGT	461	ACAACAGTTTGCCGCTGCCC A	1157
21	H45_19-39	GGGCAGCGGCAAACTGTTGTC	462	GACAACAGTTTGCCGCTGCC C	1158
21	H45_20-40	GGCAGCGGCAAACTGTTGTCA	463	TGACAACAGTTTGCCGCTGC C	1159
21	H45_21-41	GCAGCGGCAAACTGTTGTGAG	464	CTGACAACAGTTTGCCGCTG C	1160

[Tabla 4-15]

21	H45_22-42	CAGCGGCAAACGTGTTGTCAGA	465	TCTGACAACAGTTTGCCGCT G	1161
21	H45_23-43	AGCGGCAAACGTGTTGTCAGAA	466	TTCTGACAACAGTTTGCCGC T	1162
21	H45_24-44	GCGGCAAACGTGTTGTCAGAAC	467	GTTCTGACAACAGTTTGCCG C	1163
21	H45_25-45	CGGCAAACGTGTTGTCAGAACA	468	TGTTCTGACAACAGTTTGCC G	1164
21	H45_26-46	GGCAAACGTGTTGTCAGAACAT	469	ATGTTCTGACAACAGTTTGC C	1165
21	H45_27-47	GCAAACGTGTTGTCAGAACATT	470	AATGTTCTGACAACAGTTTG C	1166
21	H45_28-48	CAAACGTGTTGTCAGAACATTG	471	CAATGTTCTGACAACAGTTT G	1167
21	H45_29-49	AAACGTGTTGTCAGAACATTGA	472	TCAATGTTCTGACAACAGTT T	1168
21	H45_30-50	AACTGTTGTCAGAACATTGAA	473	TTCAATGTTCTGACAACAGT T	1169
21	H45_31-51	ACTGTTGTCAGAACATTGAAT	474	ATTCAATGTTCTGACAACAG T	1170
21	H45_32-52	CTGTTGTCAGAACATTGAATG	475	CATTCAATGTTCTGACAACA G	1171
21	H45_33-53	TGTTGTCAGAACATTGAATGC	476	GCATTCAATGTTCTGACAAC A	1172
21	H45_34-54	GTTGTCAGAACATTGAATGCA	477	TGCATTCAATGTTCTGACAA C	1173
21	H45_35-55	TTGTCAGAACATTGAATGCAA	478	TTGCATTCAATGTTCTGACA A	1174
21	H45_36-56	TGTCAGAACATTGAATGCAAC	479	GTTGCATTCAATGTTCTGAC A	1175
21	H45_37-57	GTCAGAACATTGAATGCAACT	480	AGTTGCATTCAATGTTCTGA C	1176
21	H45_38-58	TCAGAACATTGAATGCAACTG	481	CAGTTGCATTCAATGTTCTG A	1177
21	H45_39-59	CAGAACATTGAATGCAACTGG	482	CCAGTTGCATTCAATGTTCT G	1178

[Tabla 4-16]

21	H45_40-60	AGAACATTGAATGCAACTGGG	483	CCCAGTTGCATTCAATGTTCT	1179
22	H45_(-3)-19	CAGGAATCCAGGATGGCATTG	484	CAATGCCATCCTGGAGTTCC	1180
22	H45_(-2)-20	AGGAATCCAGGATGGCATTGG	485	CCAATGCCATCCTGGAGTTCT	1181
22	H45_(-1)-21	GGAATCCAGGATGGCATTGGG	486	CCCAATGCCATCCTGGAGTTCC	1182
22	H45_1-22	GAATCCAGGATGGCATTGGGC	487	GCCCAATGCCATCCTGGAGTTC	1183
22	H45_2-23	AACTCCAGGATGGCATTGGGCA	488	TGCCCAATGCCATCCTGGAGTT	1184
22	H45_3-24	ACTCCAGGATGGCATTGGGCAG	489	CTGCCCAATGCCATCCTGGAGT	1185
22	H45_4-25	CTCCAGGATGGCATTGGGCAGC	490	GCTGCCCAATGCCATCCTGGAG	1186
22	H45_5-26	TCCAGGATGGCATTGGGCAGCG	491	CGCTGCCCAATGCCATCCTGG	1187
22	H45_6-27	CCAGGATGGCATTGGGCAGCGG	492	CCGCTGCCCAATGCCATCCTGG	1188
22	H45_7-28	CAGGATGGCATTGGGCAGCGGC	493	GCCGCTGCCCAATGCCATCCTGG	1189
22	H45_8-29	AGGATGGCATTGGGCAGCGGCA	494	TGCCGCTGCCCAATGCCATCCT	1190
22	H45_9-30	GGATGGCATTGGGCAGCGGCAA	495	TTGCCGCTGCCCAATGCCATCCT	1191
22	H45_10-31	GATGGCATTGGGCAGCGGCAAA	496	TTTGCCGCTGCCCAATGCCATCCT	1192
22	H45_11-32	ATGGCATTGGGCAGCGGCAAAC	497	GTTTGCCGCTGCCCAATGCCATCCT	1193
22	H45_12-33	TGGCATTGGGCAGCGGCAAAC	498	AGTTTGCCGCTGCCCAATGCCATCCT	1194
22	H45_13-34	GGCATTGGGCAGCGGCAAAC	499	CAGTTTGCCGCTGCCCAATGCCATCCT	1195
22	H45_14-35	GCATTGGGCAGCGGCAAAC	500	ACAGTTTGCCGCTGCCCAATGCCATCCT	1196

[Tabla 4-17]

22	H45_15- 36	CATTGGGCAGCGGCAAACGTGT	501	AACAGTTTGCCGCTGCCCAA TG	1197
22	H45_16- 37	ATTGGGCAGCGGCAAACGTGTG	502	CAACAGTTTGCCGCTGCCCA AT	1198
22	H45_17- 38	TTGGGCAGCGGCAAACGTGTGT	503	ACAACAGTTTGCCGCTGCCC AA	1199
22	H45_18- 39	TGGGCAGCGGCAAACGTGTGTC	504	GACAACAGTTTGCCGCTGCC CA	1200
22	H45_19- 40	GGGCAGCGGCAAACGTGTGTCA	505	TGACAACAGTTTGCCGCTGC CC	1201
22	H45_20- 41	GGCAGCGGCAAACGTGTGTGTCAG	506	CTGACAACAGTTTGCCGCTG CC	1202
22	H45_21- 42	GCAGCGGCAAACGTGTGTGTCAGA	507	TCTGACAACAGTTTGCCGCT GC	1203
22	H45_22- 43	CAGCGGCAAACGTGTGTGTCAGAA	508	TTCTGACAACAGTTTGCCGC TG	1204
22	H45_23- 44	AGCGGCAAACGTGTGTGTCAGAAC	509	GTTCTGACAACAGTTTGCCG CT	1205
22	H45_24- 45	GCGGCAAACGTGTGTGTCAGAACA	510	TGTTCTGACAACAGTTTGCC GC	1206
22	H45_25- 46	CGGCAAACGTGTGTGTCAGAACAT	511	ATGTTCTGACAACAGTTTGC CG	1207
22	H45_26- 47	GGCAAACGTGTGTGTCAGAACATT	512	AATGTTCTGACAACAGTTTG CC	1208
22	H45_27- 48	GCAAACGTGTGTGTCAGAACATTG	513	CAATGTTCTGACAACAGTTT GC	1209
22	H45_28- 49	CAAACGTGTGTGTCAGAACATTGA	514	TCAATGTTCTGACAACAGTT TG	1210
22	H45_29- 50	AACTGTTGTGTCAGAACATTGAA	515	TTCAATGTTCTGACAACAGT TT	1211
22	H45_30- 51	AACTGTTGTGTCAGAACATTGAAT	516	ATTCAATGTTCTGACAACAG TT	1212
22	H45_31- 52	ACTGTTGTGTCAGAACATTGAATG	517	CATTCAATGTTCTGACAACA GT	1213
22	H45_32- 53	CTGTTGTGTCAGAACATTGAATGC	518	GCATTCAATGTTCTGACAAC AG	1214

[Tabla 4-18]

22	H45_33-54	TGTTGTCAGAACATTGAATGCA	519	TGCATTCAATGTTCTGACAA CA	1215
22	H45_34-55	GTTGTCAGAACATTGAATGCAA	520	TTGCATTCAATGTTCTGACA AC	1216
22	H45_35-56	TTGTCAGAACATTGAATGCAAC	521	GTTGCATTCAATGTTCTGAC AA	1217
22	H45_36-57	TGTCAGAACATTGAATGCAACT	522	AGTTGCATTCAATGTTCTGA CA	1218
22	H45_37-58	GTCAGAACATTGAATGCAACTG	523	CAGTTGCATTCAATGTTCTG AC	1219
22	H45_38-59	TCAGAACATTGAATGCAACTGG	524	CCAGTTGCATTCAATGTTCT GA	1220
22	H45_39-60	CAGAACATTGAATGCAACTGGG	525	CCCAGTTGCATTCAATGTTC TG	1221
22	H45_40-61	AGAACATTGAATGCAACTGGGG	526	CCCCAGTTGCATTCAATGTT CT	1222
23	H45_(-4)-19	ACAGGAACTCCAGGATGGCATT G	527	CAATGCCATCCTGGAGTCC TGT	1223
23	H45_(-3)-20	CAGGAACTCCAGGATGGCATTG G	528	CCAATGCCATCCTGGAGTTC CTG	1224
23	H45_(-2)-21	AGGAACTCCAGGATGGCATTGG G	529	CCCAATGCCATCCTGGAGTT CCT	1225
23	H45_(-1)-22	GGAACTCCAGGATGGCATTGGG C	530	GCCCAATGCCATCCTGGAGT TCC	1226
23	H45_1-23	GAATCCAGGATGGCATTGGGC A	531	TGCCCAATGCCATCCTGGAG TTC	1227
23	H45_2-24	AACTCCAGGATGGCATTGGGCA G	532	CTGCCCAATGCCATCCTGGA GTT	1228
23	H45_3-25	ACTCCAGGATGGCATTGGGCAG C	533	GCTGCCCAATGCCATCCTGG AGT	1229
23	H45_4-26	CTCCAGGATGGCATTGGGCAGC G	534	CGCTGCCCAATGCCATCCTG GAG	1230
23	H45_5-27	TCCAGGATGGCATTGGGCAGCG G	535	CCGCTGCCCAATGCCATCCT GGA	1231
23	H45_6-28	CCAGGATGGCATTGGGCAGCGG C	536	GCCGCTGCCCAATGCCATCC TGG	1232

[Tabla 4-19]

23	H45_7-29	CAGGATGGCATTGGGCAGCGGC A	537	TGCCGCTGCCCAATGCCATC CTG	1233
23	H45_8-30	AGGATGGCATTGGGCAGCGGCA A	538	TTGCCGCTGCCCAATGCCAT CCT	1234
23	H45_9-31	GGATGGCATTGGGCAGCGGCAA A	539	TTTGCCGCTGCCCAATGCCA TCC	1235
23	H45_10-32	GATGGCATTGGGCAGCGGCAAA C	540	GTTTGCCGCTGCCCAATGCC ATC	1236
23	H45_11-33	ATGGCATTGGGCAGCGGCAAAAC T	541	AGTTTGCCGCTGCCCAATGC CAT	1237
23	H45_12-34	TGGCATTGGGCAGCGGCAAACT G	542	CAGTTTGCCGCTGCCCAATG CCA	1238
23	H45_13-35	GGCATTGGGCAGCGGCAAACTG T	543	ACAGTTTGCCGCTGCCCAAT GCC	1239
23	H45_14-36	GCATTGGGCAGCGGCAAACTGT T	544	AACAGTTTGCCGCTGCCCAA TGC	1240
23	H45_15-37	CATTGGGCAGCGGCAAACTGTT G	545	CAACAGTTTGCCGCTGCCCA ATG	1241
23	H45_16-38	ATTGGGCAGCGGCAAACTGTTG T	546	ACAACAGTTTGCCGCTGCC AAT	1242
23	H45_17-39	TTGGGCAGCGGCAAACTGTTGT C	547	GACAACAGTTTGCCGCTGCC CAA	1243
23	H45_18-40	TGGGCAGCGGCAAACTGTTGTC A	548	TGACAACAGTTTGCCGCTGC CCA	1244
23	H45_19-41	GGGCAGCGGCAAACTGTTGTCA G	549	CTGACAACAGTTTGCCGCTG CCC	1245
23	H45_20-42	GGCAGCGGCAAACTGTTGTGTCAG A	550	TCTGACAACAGTTTGCCGCT GCC	1246
23	H45_21-43	GCAGCGGCAAACTGTTGTGTCAGA A	551	TTCTGACAACAGTTTGCCGC TGC	1247
23	H45_22-44	CAGCGGCAAACTGTTGTGTCAGAA C	552	GTTCTGACAACAGTTTGCCG CTG	1248
23	H45_23-45	AGCGGCAAACTGTTGTGTCAGAAC A	553	TGTTCTGACAACAGTTTGCC GCT	1249
23	H45_24-46	GCGGCAAACTGTTGTGTCAGAAC T	554	ATGTTCTGACAACAGTTTGC CGC	1250

[Tabla 4-20]

23	H45_25- 47	CGGCAAACCTGTTGTCAGAACAT T	555	AATGTTCTGACAACAGTTTG CCG	1251
23	H45_26- 48	GGCAAACCTGTTGTCAGAACATT G	556	CAATGTTCTGACAACAGTTT GCC	1252
23	H45_27- 49	GCAAACCTGTTGTCAGAACATTG A	557	TCAATGTTCTGACAACAGTT TGC	1253
23	H45_28- 50	CAAACCTGTTGTCAGAACATTGA A	558	TTCAATGTTCTGACAACAGT TTG	1254
23	H45_29- 51	AAACCTGTTGTCAGAACATTGAA T	559	ATTCAATGTTCTGACAACAG TTT	1255
23	H45_30- 52	AACTGTTGTCAGAACATTGAAT G	560	CATTCAATGTTCTGACAACA GTT	1256
23	H45_31- 53	ACTGTTGTCAGAACATTGAATG C	561	GCATTCAATGTTCTGACAAC AGT	1257
23	H45_32- 54	CTGTTGTCAGAACATTGAATGC A	562	TGCATTCAATGTTCTGACAA CAG	1258
23	H45_33- 55	TGTTGTCAGAACATTGAATGCA A	563	TTGCATTCAATGTTCTGACA ACA	1259
23	H45_34- 56	GTTGTCAGAACATTGAATGCAA C	564	GTTGCATTCAATGTTCTGAC AAC	1260
23	H45_35- 57	TTGTCAGAACATTGAATGCAAC T	565	AGTTGCATTCAATGTTCTGA CAA	1261
23	H45_36- 58	TGTCAGAACATTGAATGCAACT G	566	CAGTTGCATTCAATGTTCTG ACA	1262
23	H45_37- 59	GTCAGAACATTGAATGCAACTG G	567	CCAGTTGCATTCAATGTTCT GAC	1263
23	H45_38- 60	TCAGAACATTGAATGCAACTGG G	568	CCCAGTTGCATTCAATGTTCT TGA	1264
23	H45_39- 61	CAGAACATTGAATGCAACTGGG G	569	CCCCAGTTGCATTCAATGTT CTG	1265
23	H45_40- 62	AGAACATTGAATGCAACTGGGG A	570	TCCCCAGTTGCATTCAATGT TCT	1266
24	H45_(- 5)-19	TACAGGAACTCCAGGATGGCAT TG	571	CAATGCCATCCTGGAGTTCC TGTA	1267
24	H45_(- 4)-20	ACAGGAACTCCAGGATGGCATT GG	572	CCAATGCCATCCTGGAGTTC CTGT	1268

[Tabla 4-21]

24	H45_(-3)-21	CAGGAAGCTCCAGGATGGCATTG GG	573	CCCAATGCCATCCTGGAGTT CCTG	1269
24	H45_(-2)-22	AGGAAGCTCCAGGATGGCATTGG GC	574	GCCCAATGCCATCCTGGAGT TCCT	1270
24	H45_(-1)-23	GGAACTCCAGGATGGCATTGGG CA	575	TGCCCCAATGCCATCCTGGAG TTCC	1271
24	H45_1-24	GAACTCCAGGATGGCATTGGGC AG	576	CTGCCCAATGCCATCCTGGA GTTC	1272
24	H45_2-25	AACTCCAGGATGGCATTGGGCA GC	577	GCTGCCCAATGCCATCCTGG AGTT	1273
24	H45_3-26	ACTCCAGGATGGCATTGGGCAG CG	578	CGCTGCCCAATGCCATCCTG GAGT	1274
24	H45_4-27	CTCCAGGATGGCATTGGGCAGC GG	579	CCGCTGCCCAATGCCATCCT GGAG	1275
24	H45_5-28	TCCAGGATGGCATTGGGCAGCG GC	580	GCCGCTGCCCAATGCCATCC TGGA	1276
24	H45_6-29	CCAGGATGGCATTGGGCAGCGG CA	581	TGCCGCTGCCCAATGCCATC CTGG	1277
24	H45_7-30	CAGGATGGCATTGGGCAGCGGC AA	582	TTGCCGCTGCCCAATGCCAT CCTG	1278
24	H45_8-31	AGGATGGCATTGGGCAGCGGCA AA	583	TTTGCCGCTGCCCAATGCCA TCCT	1279
24	H45_9-32	GGATGGCATTGGGCAGCGGCAA AC	584	GTTTGCCGCTGCCCAATGCC ATCC	1280
24	H45_10-33	GATGGCATTGGGCAGCGGCAAA CT	585	AGTTTGCCGCTGCCCAATGC CATC	1281
24	H45_11-34	ATGGCATTGGGCAGCGGCAAAAC TG	586	CAGTTTGCCGCTGCCCAATG CCAT	1282
24	H45_12-35	TGGCATTGGGCAGCGGCAAACT GT	587	ACAGTTTGCCGCTGCCCAAT GCCA	1283
24	H45_13-36	GGCATTGGGCAGCGGCAAACTG TT	588	AACAGTTTGCCGCTGCCCAA TGCC	1284
24	H45_14-37	GCATTGGGCAGCGGCAAACTGT TG	589	CAACAGTTTGCCGCTGCCCA ATGC	1285
24	H45_15-38	CATTGGGCAGCGGCAAACTGTT GT	590	ACAACAGTTTGCCGCTGCCC AATG	1286

[Tabla 4-22]

24	H45_16- 39	ATTGGGCAGCGGCAAACCTGTTG TC	591	GACAACAGTTTGCCGCTGCC CAAT	1287
24	H45_17- 40	TTGGGCAGCGGCAAACCTGTTGT CA	592	TGACAACAGTTTGCCGCTGC CCAA	1288
24	H45_18- 41	TGGGCAGCGGCAAACCTGTTGTC AG	593	CTGACAACAGTTTGCCGCTG CCCA	1289
24	H45_19- 42	GGGCAGCGGCAAACCTGTTGTCA GA	594	TCTGACAACAGTTTGCCGCT GCCC	1290
24	H45_20- 43	GGCAGCGGCAAACCTGTTGTCAG AA	595	TTCTGACAACAGTTTGCCGC TGCC	1291
24	H45_21- 44	GCAGCGGCAAACCTGTTGTCAGA AC	596	GTTCTGACAACAGTTTGCCG CTGC	1292
24	H45_22- 45	CAGCGGCAAACCTGTTGTCAGAA CA	597	TGTTCTGACAACAGTTTGCC GCTG	1293
24	H45_23- 46	AGCGGCAAACCTGTTGTCAGAAC AT	598	ATGTTCTGACAACAGTTTGC CGCT	1294
24	H45_24- 47	GCGGCAAACCTGTTGTCAGAAC TT	599	AATGTTCTGACAACAGTTTG CCGC	1295
24	H45_25- 48	CGGCAAACCTGTTGTCAGAACAT TG	600	CAATGTTCTGACAACAGTTT GCCG	1296
24	H45_26- 49	GGCAAACCTGTTGTCAGAACATT GA	601	TCAATGTTCTGACAACAGTT TGCC	1297
24	H45_27- 50	GCAAACCTGTTGTCAGAACATTG AA	602	TTCAATGTTCTGACAACAGT TTGC	1298
24	H45_28- 51	CAAACCTGTTGTCAGAACATTGA AT	603	ATTCAATGTTCTGACAACAG TTTG	1299
24	H45_29- 52	AAACCTGTTGTCAGAACATTGAA TG	604	CATTCAATGTTCTGACAACA GTTT	1300
24	H45_30- 53	AACTGTTGTCAGAACATTGAAT GC	605	GCATTCAATGTTCTGACAAC AGTT	1301
24	H45_31- 54	ACTGTTGTCAGAACATTGAATG CA	606	TGCATTCAATGTTCTGACAA CAGT	1302
24	H45_32- 55	CTGTTGTCAGAACATTGAATGC AA	607	TTGCATTCAATGTTCTGACA ACAG	1303
24	H45_33- 56	TGTTGTCAGAACATTGAATGCA AC	608	GTTGCATTCAATGTTCTGAC AACA	1304

[Tabla 4-23]

24	H45_34-57	GTTGTCAGAACATTGAATGCAA CT	609	AGTTGCATTCAATGTTCTGA CAAC	1305
24	H45_35-58	TTGTCAGAACATTGAATGCAAC TG	610	CAGTTGCATTCAATGTTCTG ACAA	1306
24	H45_36-59	TGTCAGAACATTGAATGCAACT GG	611	CCAGTTGCATTCAATGTTCT GACA	1307
24	H45_37-60	GTCAGAACATTGAATGCAACTG GG	612	CCCAGTTGCATTCAATGTTCT TGAC	1308
24	H45_38-61	TCAGAACATTGAATGCAACTGG GG	613	CCCCAGTTGCATTCAATGTT CTGA	1309
24	H45_39-62	CAGAACATTGAATGCAACTGGG GA	614	TCCCCAGTTGCATTCAATGT TCTG	1310
24	H45_40-63	AGAACATTGAATGCAACTGGGG AA	615	TTCCCCAGTTGCATTCAATG TTCT	1311
25	H45_(-6)-19	TTACAGGAACTCCAGGATGGCA TTG	616	CAATGCCATCCTGGAGTTCC TGTA	1312
25	H45_(-5)-20	TACAGGAACTCCAGGATGGCAT TGG	617	CCAATGCCATCCTGGAGTTC CTGTA	1313
25	H45_(-4)-21	ACAGGAACTCCAGGATGGCATT GGG	618	CCCAATGCCATCCTGGAGTT CCTGT	1314
25	H45_(-3)-22	CAGGAACTCCAGGATGGCATTG GGC	619	GCCCAATGCCATCCTGGAGT TCCTG	1315
25	H45_(-2)-23	AGGAACTCCAGGATGGCATTGG GCA	620	TGCCCCAATGCCATCCTGGAG TTCCT	1316
25	H45_(-1)-24	GGAATCCAGGATGGCATTGGG CAG	621	CTGCCCAATGCCATCCTGGA GTTCC	1317
25	H45_1-25	GAATCCAGGATGGCATTGGGC AGC	622	GCTGCCCAATGCCATCCTGG AGTTC	1318
25	H45_2-26	AACTCCAGGATGGCATTGGGCA GCG	623	CGCTGCCCAATGCCATCCTG GAGTT	1319
25	H45_3-27	ACTCCAGGATGGCATTGGGCAG CGG	624	CCGCTGCCCAATGCCATCCT GGAGT	1320
25	H45_4-28	CTCCAGGATGGCATTGGGCAGC GGC	625	GCCGCTGCCCAATGCCATCC TGGAG	1321
25	H45_5-29	TCCAGGATGGCATTGGGCAGCG GCA	626	TGCCGCTGCCCAATGCCATC CTGGA	1322

[Tabla 4-24]

25	H45_6-30	CCAGGATGGCATTGGGCAGCGG CAA	627	TTGCCGCTGCCCAATGCCAT CCTGG	1323
25	H45_7-31	CAGGATGGCATTGGGCAGCGGC AAA	628	TTTCCCGCTGCCCAATGCCA TCCTG	1324
25	H45_8-32	AGGATGGCATTGGGCAGCGGCA AAC	629	GTTTGCCGCTGCCCAATGCC ATCCT	1325
25	H45_9-33	GGATGGCATTGGGCAGCGGCAA ACT	630	AGTTTGCCGCTGCCCAATGC CATCC	1326
25	H45_10- 34	GATGGCATTGGGCAGCGGCAAA CTG	631	CAGTTTGCCGCTGCCCAATG CCATC	1327
25	H45_11- 35	ATGGCATTGGGCAGCGGCAAAAC TGT	632	ACAGTTTGCCGCTGCCCAAT GCCAT	1328
25	H45_12- 36	TGGCATTGGGCAGCGGCAAACT GTT	633	AACAGTTTGCCGCTGCCCAA TGCCA	1329
25	H45_13- 37	GGCATTGGGCAGCGGCAAACTG TTG	634	CAACAGTTTGCCGCTGCCCA ATGCC	1330
25	H45_14- 38	GCATTGGGCAGCGGCAAACTGT TGT	635	ACAACAGTTTGCCGCTGCC AATGC	1331
25	H45_15- 39	CATTGGGCAGCGGCAAACTGTT GTC	636	GACAACAGTTTGCCGCTGCC CAATG	1332
25	H45_16- 40	ATTGGGCAGCGGCAAACTGTTG TCA	637	TGACAACAGTTTGCCGCTGC CCAAT	1333
25	H45_17- 41	TTGGGCAGCGGCAAACTGTTGT CAG	638	CTGACAACAGTTTGCCGCTG CCCAA	1334
25	H45_18- 42	TGGGCAGCGGCAAACTGTTGTC AGA	639	TCTGACAACAGTTTGCCGCT GCCCCA	1335
25	H45_19- 43	GGGCAGCGGCAAACTGTTGTCA GAA	640	TTCTGACAACAGTTTGCCGC TGCCC	1336
25	H45_20- 44	GGCAGCGGCAAACTGTTGTCAG AAC	641	GTTCTGACAACAGTTTGCCG CTGCC	1337
25	H45_21- 45	GCAGCGGCAAACTGTTGTCAGA ACA	642	TGTTCTGACAACAGTTTGCC GCTGC	1338
25	H45_22- 46	CAGCGGCAAACTGTTGTCAGAA CAT	643	ATGTTCTGACAACAGTTTGC CGCTG	1339
25	H45_23- 47	AGCGGCAAACTGTTGTCAGAAC ATT	644	AATGTTCTGACAACAGTTTG CCGCT	1340

[Tabla 4-25]

25	H45_24-48	CGGGCAAAC TGTGTCAGAACAA TTG	645	CAATGTTCTGACAACAGTTT GCCGC	1341
25	H45_25-49	CGGGCAAAC TGTGTCAGAACAT TGA	646	TCAATGTTCTGACAACAGTT TGCCG	1342
25	H45_26-50	GGCAAAC TGTGTCAGAACATT GAA	647	TTCAATGTTCTGACAACAGT TTGCC	1343
25	H45_27-51	GCAAAC TGTGTCAGAACATTG AAT	648	ATTCAATGTTCTGACAACAG TTTGC	1344
25	H45_28-52	CAAAC TGTGTCAGAACATTGA ATG	649	CATTCAATGTTCTGACAACA GTTTG	1345
25	H45_29-53	AAAC TGTGTCAGAACATTGAA TGC	650	GCATTCAATGTTCTGACAAC AGTTT	1346
25	H45_30-54	AAC TGTGTCAGAACATTGAAT GCA	651	TGCATTCAATGTTCTGACAA CAGTT	1347
25	H45_31-55	ACTG TGTGTCAGAACATTGAATG CAA	652	TTGCATTCAATGTTCTGACA ACAGT	1348
25	H45_32-56	CTGTG TGTGTCAGAACATTGAATGC AAC	653	GTTGCATTCAATGTTCTGAC AACAG	1349
25	H45_33-57	TGTTG TGTGTCAGAACATTGAATGCA ACT	654	AGTTGCATTCAATGTTCTGA CAACA	1350
25	H45_34-58	GTTGT CAGAACATTGAATGCAA CTG	655	CAGTTGCATTCAATGTTCTG ACAAC	1351
25	H45_35-59	TTGT CAGAACATTGAATGCAAC TGG	656	CCAGTTGCATTCAATGTTCT GACAA	1352
25	H45_36-60	TGT CAGAACATTGAATGCAACT GGG	657	CCCAGTTGCATTCAATGTTCT TGACA	1353
25	H45_37-61	GTCAGAACATTGAATGCAACTG GGG	658	CCCCAGTTGCATTCAATGTT CTGAC	1354
25	H45_38-62	TCAGAACATTGAATGCAACTGG GGA	659	TCCCCAGTTGCATTCAATGT TCTGA	1355
25	H45_39-63	CAGAACATTGAATGCAACTGGG GAA	660	TTCCCCAGTTGCATTCAATG TTCTG	1356
25	H45_40-64	AGAACATTGAATGCAACTGGGG AAG	661	CTTCCCCAGTTGCATTCAAT GTCTT	1357
26	H45_(-7)-19	CTTACAGGAACTCCAGGATGGC ATTG	662	CAATGCCATCCTGGAGTTCC TGTAAG	1358

[Tabla 4-26]

26	H45_(-6)-20	TTACAGGAACTCCAGGATGGCA TTGG	663	CCAATGCCATCCTGGAGTTC CTGTAA	1359
26	H45_(-5)-21	TACAGGAACTCCAGGATGGCAT TGGG	664	CCCAATGCCATCCTGGAGTT CCTGTA	1360
26	H45_(-4)-22	ACAGGAACTCCAGGATGGCATT GGGC	665	GCCCAATGCCATCCTGGAGT TCCTGT	1361
26	H45_(-3)-23	CAGGAACTCCAGGATGGCATTG GGCA	666	TGCCCAATGCCATCCTGGAG TTCCTG	1362
26	H45_(-2)-24	AGGAACTCCAGGATGGCATTGG GCAG	667	CTGCCCAATGCCATCCTGGA GTTCTT	1363
26	H45_(-1)-25	GGAAGTCCAGGATGGCATTGGG CAGC	668	GCTGCCCAATGCCATCCTGG AGTTCC	1364
26	H45_1-26	GAAGTCCAGGATGGCATTGGGC AGCG	669	CGCTGCCCAATGCCATCCTG GAGTTC	1365
26	H45_2-27	AACTCCAGGATGGCATTGGGCA GCGG	670	CCGCTGCCCAATGCCATCCT GGAGTT	1366
26	H45_3-28	ACTCCAGGATGGCATTGGGCAG CGGC	671	GCCGCTGCCCAATGCCATCC TGGAGT	1367
26	H45_4-29	CTCCAGGATGGCATTGGGCAGC GGCA	672	TGCCGCTGCCCAATGCCATC CTGGAG	1368
26	H45_5-30	TCCAGGATGGCATTGGGCAGCG GCAA	673	TTGCCGCTGCCCAATGCCAT CCTGGA	1369
26	H45_6-31	CCAGGATGGCATTGGGCAGCGG CAAA	674	TTTGCCGCTGCCCAATGCCA TCCTGG	1370
26	H45_7-32	CAGGATGGCATTGGGCAGCGGC AAAC	675	GTTTGCCGCTGCCCAATGCC ATCCTG	1371
26	H45_8-33	AGGATGGCATTGGGCAGCGGCA AACT	676	AGTTTGCCGCTGCCCAATGC CATCCT	1372
26	H45_9-34	GGATGGCATTGGGCAGCGGCAA ACTG	677	CAGTTTGCCGCTGCCCAATG CCATCC	1373
26	H45_10-35	GATGGCATTGGGCAGCGGCAAA CTGT	678	ACAGTTTGCCGCTGCCCAAT GCCATC	1374
26	H45_11-36	ATGGCATTGGGCAGCGGCAAA TGTT	679	AACAGTTTGCCGCTGCCCAA TGCCAT	1375
26	H45_12-37	TGGCATTGGGCAGCGGCAAACT GTTG	680	CAACAGTTTGCCGCTGCCCA ATGCCA	1376

[Tabla 4-27]

26	H45_13-38	GGCATTGGGCAGCGGCAAACGTG TTGT	681	ACAACAGTTTGCCGCTGCCC AATGCC	1377
26	H45_14-39	GCATTGGGCAGCGGCAAACGTG TGTC	682	GACAACAGTTTGCCGCTGCC CAATGC	1378
26	H45_15-40	CATTGGGCAGCGGCAAACGTGTT GTCA	683	TGACAACAGTTTGCCGCTGC CCAATG	1379
26	H45_16-41	ATTGGGCAGCGGCAAACGTGTG TCAG	684	CTGACAACAGTTTGCCGCTG CCCAAT	1380
26	H45_17-42	TTGGGCAGCGGCAAACGTGTGT CAGA	685	TCTGACAACAGTTTGCCGCT GCCCAA	1381
26	H45_18-43	TGGGCAGCGGCAAACGTGTGTC AGAA	686	TTCTGACAACAGTTTGCCGC TGCCCA	1382
26	H45_19-44	GGGCAGCGGCAAACGTGTGTCA GAAC	687	GTTCTGACAACAGTTTGCCG CTGCCC	1383
26	H45_20-45	GGCAGCGGCAAACGTGTGTGTCAG AACA	688	TGTTCTGACAACAGTTTGCC GCTGCC	1384
26	H45_21-46	GCAGCGGCAAACGTGTGTGTCAGA ACAT	689	ATGTTCTGACAACAGTTTGC CGCTGC	1385
26	H45_22-47	CAGCGGCAAACGTGTGTGTCAGAA CATT	690	AATGTTCTGACAACAGTTTG CCGCTG	1386
26	H45_23-48	AGCGGCAAACGTGTGTGTCAGAAC ATTG	691	CAATGTTCTGACAACAGTTT GCCGCT	1387
26	H45_24-49	GCGGCAAACGTGTGTGTCAGAACAA TTGA	692	TCAATGTTCTGACAACAGTT TGCCGC	1388
26	H45_25-50	CGGCAAACGTGTGTGTCAGAACAT TGAA	693	TTCAATGTTCTGACAACAGT TTGCCG	1389
26	H45_26-51	GGCAAACGTGTGTGTCAGAACATT GAAT	694	ATTCAATGTTCTGACAACAG TTTGCC	1390
26	H45_27-52	GCAAACGTGTGTGTCAGAACATTG AATG	695	CATTCAATGTTCTGACAACA GTTTGC	1391
26	H45_28-53	CAAACGTGTGTGTCAGAACATTGA ATGC	696	GCATTCAATGTTCTGACAAC AGTTTG	1392
26	H45_29-54	AAACTGTTGTGTCAGAACATTGAA TGCA	697	TGCATTCAATGTTCTGACAA CAGTTT	1393
26	H45_30-55	AACTGTTGTGTCAGAACATTGAAT GCAA	698	TTGCATTCAATGTTCTGACA ACAGTT	1394

[Tabla 4-28]

26	H45_31-56	ACTGTTGTCAGAACATTGAATGCAAC	699	GTTGCATTCAATGTTCTGACAACAGT	1395
26	H45_32-57	CTGTTGTCAGAACATTGAATGCAACT	700	AGTTGCATTCAATGTTCTGACAACAG	1396
26	H45_33-58	TGTTGTCAGAACATTGAATGCAACTG	701	CAGTTGCATTCAATGTTCTGACAACA	1397
26	H45_34-59	GTTGTCAGAACATTGAATGCAACTGG	702	CCAGTTGCATTCAATGTTCTGACAAC	1398
26	H45_35-60	TTGTCAGAACATTGAATGCAACTGGG	703	CCCAGTTGCATTCAATGTTCTGACAA	1399
26	H45_36-61	TGTCAGAACATTGAATGCAACTGGGG	704	CCCCAGTTGCATTCAATGTTCTGACA	1400
26	H45_37-62	GTCAGAACATTGAATGCAACTGGGA	705	TCCCCAGTTGCATTCAATGTTCTGAC	1401
26	H45_38-63	TCAGAACATTGAATGCAACTGGGAA	706	TTCCCCAGTTGCATTCAATGTTCTGA	1402
26	H45_39-64	CAGAACATTGAATGCAACTGGGGAAG	707	CTTCCCCAGTTGCATTCAATGTTCTG	1403
26	H45_40-65	AGAACATTGAATGCAACTGGGGGAAGA	708	TCTTCCCCAGTTGCATTCAATGTTCT	1404
27	H45_(-8)-19	TCTTACAGGAACTCCAGGATGGCATTG	709	CAATGCCATCCTGGAGTTCCGTGAAGA	1405
27	H45_(-7)-20	CTTACAGGAACTCCAGGATGGCATTGG	710	CCAATGCCATCCTGGAGTTCCGTGTAAG	1406
27	H45_(-6)-21	TTACAGGAACTCCAGGATGGCATTGGG	711	CCCAATGCCATCCTGGAGTTCCCTGTAA	1407
27	H45_(-5)-22	TACAGGAACTCCAGGATGGCATTTGGGC	712	GCCCAATGCCATCCTGGAGTTCCCTGTA	1408
27	H45_(-4)-23	ACAGGAACTCCAGGATGGCATTGGGCA	713	TGCCCAATGCCATCCTGGAGTTTCTGT	1409
27	H45_(-3)-24	CAGGAACTCCAGGATGGCATTGGGAG	714	CTGCCCAATGCCATCCTGGAGTTTCTGT	1410
27	H45_(-2)-25	AGGAACTCCAGGATGGCATTGGGCAGC	715	GCTGCCCAATGCCATCCTGGAGTTTCT	1411
27	H45_(-1)-26	GGAAGCTCCAGGATGGCATTGGGCAGCG	716	CGCTGCCCAATGCCATCCTGGAGTTTCC	1412

[Tabla 4-29]

27	H45_1-27	GAAGCTCCAGGATGGCATTGGGC AGCGG	717	CCGCTGCCCAATGCCATCCT GGAGTTC	1413
27	H45_2-28	AACTCCAGGATGGCATTGGGCA GCGGC	718	GCCGCTGCCCAATGCCATCC TGGAGTT	1414
27	H45_3-29	ACTCCAGGATGGCATTGGGCAG CGGCA	719	TGCCGCTGCCCAATGCCATC CTGGAGT	1415
27	H45_4-30	CTCCAGGATGGCATTGGGCAGC GGCAA	720	TGCCGCTGCCCAATGCCAT CCTGGAG	1416
27	H45_5-31	TCCAGGATGGCATTGGGCAGCG GCAAA	721	TTTGCCGCTGCCCAATGCCA TCCTGGA	1417
27	H45_6-32	CCAGGATGGCATTGGGCAGCGG CAAAC	722	GTTTGCCGCTGCCCAATGCC ATCCTGG	1418
27	H45_7-33	CAGGATGGCATTGGGCAGCGGC AAACT	723	AGTTTGCCGCTGCCCAATGC CATCCTG	1419
27	H45_8-34	AGGATGGCATTGGGCAGCGGCA AACTG	724	CAGTTTGCCGCTGCCCAATG CCATCCT	1420
27	H45_9-35	GGATGGCATTGGGCAGCGGCAA ACTGT	725	ACAGTTTGCCGCTGCCCAAT GCCATCC	1421
27	H45_10- 36	GATGGCATTGGGCAGCGGCAAA CTGTT	726	AACAGTTTGCCGCTGCCCAA TGCCATC	1422
27	H45_11- 37	ATGGCATTGGGCAGCGGCAAAAC TGTGT	727	CAACAGTTTGCCGCTGCCCA ATGCCAT	1423
27	H45_12- 38	TGGCATTGGGCAGCGGCAAACT GTTGT	728	ACAACAGTTTGCCGCTGCC AATGCCA	1424
27	H45_13- 39	GGCATTGGGCAGCGGCAAACTG TTGTC	729	GACAACAGTTTGCCGCTGCC CAATGCC	1425
27	H45_14- 40	GCATTGGGCAGCGGCAAACTGT TGTC	730	TGACAACAGTTTGCCGCTGC CCAATGC	1426
27	H45_15- 41	CATTGGGCAGCGGCAAACTGTT GTCAG	731	CTGACAACAGTTTGCCGCTG CCCAATG	1427
27	H45_16- 42	ATTGGGCAGCGGCAAACTGTTG TCAGA	732	TCTGACAACAGTTTGCCGCT GCCCAAT	1428
27	H45_17- 43	TTGGGCAGCGGCAAACTGTTGT CAGAA	733	TTCTGACAACAGTTTGCCGC TGCCCAA	1429
27	H45_18- 44	TGGGCAGCGGCAAACTGTTGTC AGAAC	734	GTTCTGACAACAGTTTGCCG CTGCCCA	1430

[Tabla 4-30]

27	H45_19- 45	GGGAGCGGCAAACTGTTGTCA GAACA	735	TGTTCTGACAACAGTTTGCC GCTGCCC	1431
27	H45_20- 46	GGCAGCGGCAAACTGTTGTCAG AACAT	736	ATGTTCTGACAACAGTTTGC CGCTGCC	1432
27	H45_21- 47	GCAGCGGCAAACTGTTGTCAGA ACATT	737	AATGTTCTGACAACAGTTTG CCGCTGC	1433
27	H45_22- 48	CAGCGGCAAACTGTTGTCAGAA CATTG	738	CAATGTTCTGACAACAGTTT GCCGCTG	1434
27	H45_23- 49	AGCGGCAAACTGTTGTCAGAAC ATTGA	739	TCAATGTTCTGACAACAGTT TGCCGCT	1435
27	H45_24- 50	GCGGCAAACTGTTGTCAGAAC TTGAA	740	TTCAATGTTCTGACAACAGT TTGCCGC	1436
27	H45_25- 51	CGGCAAACTGTTGTCAGAACAT TGAAT	741	ATTCAATGTTCTGACAACAG TTGCCG	1437
27	H45_26- 52	GGCAAACTGTTGTCAGAACATT GAATG	742	CATTCAATGTTCTGACAACA GTTTGCC	1438
27	H45_27- 53	GCAAACTGTTGTCAGAACATTG AATGC	743	GCATTCAATGTTCTGACAAC AGTTTGC	1439
27	H45_28- 54	CAAACTGTTGTCAGAACATTGA ATGCA	744	TGCATTCAATGTTCTGACAA CAGTTTG	1440
27	H45_29- 55	AAACTGTTGTCAGAACATTGAA TGCAA	745	TTGCATTCAATGTTCTGACA ACAGTTT	1441
27	H45_30- 56	AACGTTGTCAGAACATTGAAT GCAAC	746	GTTGCATTCAATGTTCTGAC AACAGTT	1442
27	H45_31- 57	ACTGTTGTCAGAACATTGAATG CAACT	747	AGTTGCATTCAATGTTCTGA CAACAGT	1443
27	H45_32- 58	CTGTTGTCAGAACATTGAATGC AACTG	748	CAGTTGCATTCAATGTTCTG ACAACAG	1444
27	H45_33- 59	TGTTGTCAGAACATTGAATGCA ACTGG	749	CCAGTTGCATTCAATGTTCT GACAACA	1445
27	H45_34- 60	GTTGTCAGAACATTGAATGCAA CTGGG	750	CCCAGTTGCATTCAATGTTCT TGACAAC	1446
27	H45_35- 61	TTGTCAGAACATTGAATGCAAC TGGGG	751	CCCCAGTTGCATTCAATGTT CTGACAA	1447
27	H45_36- 62	TGTCAGAACATTGAATGCAACT GGGGA	752	TCCCCAGTTGCATTCAATGT TCTGACA	1448

[Tabla 4-31]

27	H45_37-63	GTCAGAACATTGAATGCAACTG GGGAA	753	TTCCCCAGTTGCATTCAATG TTCTGAC	1449
27	H45_38-64	TCAGAACATTGAATGCAACTGG GGAAG	754	CTTCCCCAGTTGCATTCAAT GTTCTGA	1450
27	H45_39-65	CAGAACATTGAATGCAACTGGG GAAGA	755	TCTTCCCCAGTTGCATTCAA TGTTCTG	1451
27	H45_40-66	AGAACATTGAATGCAACTGGGG AAGAA	756	TTCTTCCCCAGTTGCATTCA ATGTTCT	1452
28	H45_(-9)-19	ATCTTACAGGAACTCCAGGATG GCATTG	757	CAATGCCATCCTGGAGTTCC TGTAAGAT	1453
28	H45_(-8)-20	TCTTACAGGAACTCCAGGATGG CATTGG	758	CCAATGCCATCCTGGAGTTC CTGTAAGA	1454
28	H45_(-7)-21	CTTACAGGAACTCCAGGATGGC ATTGGG	759	CCCAATGCCATCCTGGAGTT CCTGTAAG	1455
28	H45_(-6)-22	TTACAGGAACTCCAGGATGGCA TTGGGC	760	GCCCAATGCCATCCTGGAGT TCCTGTAA	1456
28	H45_(-5)-23	TACAGGAACTCCAGGATGGCAT TGGGCA	761	TGCCCCAATGCCATCCTGGAG TTCCTGTA	1457
28	H45_(-4)-24	ACAGGAACTCCAGGATGGCATT GGGCAG	762	CTGCCCAATGCCATCCTGGA GTTCTGT	1458
28	H45_(-3)-25	CAGGAACTCCAGGATGGCATTG GGCAGC	763	GCTGCCCAATGCCATCCTGG AGTTCCTG	1459
28	H45_(-2)-26	AGGAACTCCAGGATGGCATTGG GCAGCG	764	CGCTGCCCAATGCCATCCTG GAGTTCCT	1460
28	H45_(-1)-27	GGAATCCAGGATGGCATTGGG CAGCGG	765	CCGCTGCCCAATGCCATCCT GGAGTTCC	1461
28	H45_1-28	GAATCCAGGATGGCATTGGGC AGCGGC	766	GCCGCTGCCCAATGCCATCC TGGAGTTC	1462
28	H45_2-29	AACTCCAGGATGGCATTGGGCA GCGGCA	767	TGCCGCTGCCCAATGCCATC CTGGAGTT	1463
28	H45_3-30	ACTCCAGGATGGCATTGGGCAG CGGCAA	768	TTGCCGCTGCCCAATGCCAT CCTGGAGT	1464
28	H45_4-31	CTCCAGGATGGCATTGGGCAGC GGCAAA	769	TTTGCCGCTGCCCAATGCCA TCCTGGAG	1465
28	H45_5-32	TCCAGGATGGCATTGGGCAGCG GCAAAC	770	GTTTGCCGCTGCCCAATGCC ATCCTGGA	1466

[Tabla 4-32]

28	H45_6-33	CCAGGATGGCATTGGGCAGCGG CAAAC	771	AGTTTGCCGCTGCCCAATGC CATCCTGG	1467
28	H45_7-34	CAGGATGGCATTGGGCAGCGGC AAACTG	772	CAGTTTGCCGCTGCCCAATG CCATCCTG	1468
28	H45_8-35	AGGATGGCATTGGGCAGCGGCA AACTGT	773	ACAGTTTGCCGCTGCCCAAT GCCATCCT	1469
28	H45_9-36	GGATGGCATTGGGCAGCGGCAA ACTGTT	774	AACAGTTTGCCGCTGCCCAA TGCCATCC	1470
28	H45_10- 37	GATGGCATTGGGCAGCGGCAAA CTGTG	775	CAACAGTTTGCCGCTGCCCA ATGCCATC	1471
28	H45_11- 38	ATGGCATTGGGCAGCGGCAAAAC TGTGT	776	ACAACAGTTTGCCGCTGCC AATGCCAT	1472
28	H45_12- 39	TGGCATTGGGCAGCGGCAAACT GTTGTC	777	GACAACAGTTTGCCGCTGCC CAATGCCA	1473
28	H45_13- 40	GGCATTGGGCAGCGGCAAACTG TTGTCA	778	TGACAACAGTTTGCCGCTGC CCAATGCC	1474
28	H45_14- 41	GCATTGGGCAGCGGCAAACTGT TGTCAG	779	CTGACAACAGTTTGCCGCTG CCCAATGC	1475
28	H45_15- 42	CATTGGGCAGCGGCAAACTGTT GTCAGA	780	TCTGACAACAGTTTGCCGCT GCCCAATG	1476
28	H45_16- 43	ATTGGGCAGCGGCAAACTGTTG TCAGAA	781	TTCTGACAACAGTTTGCCGC TGCCCAAT	1477
28	H45_17- 44	TTGGGCAGCGGCAAACTGTTGT CAGAAC	782	GTTCTGACAACAGTTTGCCG CTGCCCAA	1478
28	H45_18- 45	TGGGCAGCGGCAAACTGTTGTC AGAACA	783	TGTTCTGACAACAGTTTGCC GCTGCCCA	1479
28	H45_19- 46	GGGCAGCGGCAAACTGTTGTCA GAACAT	784	ATGTTCTGACAACAGTTTGC CGCTGCCC	1480
28	H45_20- 47	GGCAGCGGCAAACTGTTGTGTCAG AACATT	785	AATGTTCTGACAACAGTTTG CCGCTGCC	1481
28	H45_21- 48	GCAGCGGCAAACTGTTGTGTCAG ACATTG	786	CAATGTTCTGACAACAGTTT GCCGCTGC	1482
28	H45_22- 49	CAGCGGCAAACTGTTGTGTCAGAA CATTGA	787	TCAATGTTCTGACAACAGTT TGCCGCTG	1483
28	H45_23- 50	AGCGGCAAACTGTTGTGTCAGAAC ATTGAA	788	TTCAATGTTCTGACAACAGT TTGCCGCT	1484

[Tabla 4-33]

28	H45_24- 51	GCGGCAAACCTGTTGTCAGAACA TTGAAT	789	ATTCAATGTTCTGACAACAG TTTGCCGC	1485
28	H45_25- 52	CGGCAAACCTGTTGTCAGAACAT TGAATG	790	CATTCAATGTTCTGACAACA GTTTGCCG	1486
28	H45_26- 53	GGCAAACCTGTTGTCAGAACATT GAATGC	791	GCATTCAATGTTCTGACAAC AGTTTGCC	1487
28	H45_27- 54	GCAAACCTGTTGTCAGAACATTG AATGCA	792	TGCATTCAATGTTCTGACAA CAGTTTGC	1488
28	H45_28- 55	CAAACCTGTTGTCAGAACATTGA ATGCAA	793	TTGCATTCAATGTTCTGACA ACAGTTTG	1489
28	H45_29- 56	AAACTGTTGTCAGAACATTGAA TGCAAC	794	GTTGCATTCAATGTTCTGAC AACAGTTT	1490
28	H45_30- 57	AACTGTTGTCAGAACATTGAAT GCAACT	795	AGTTGCATTCAATGTTCTGA CAACAGTT	1491
28	H45_31- 58	ACTGTTGTCAGAACATTGAATG CAACTG	796	CAGTTGCATTCAATGTTCTG ACAACAGT	1492
28	H45_32- 59	CTGTTGTCAGAACATTGAATGC AACTGG	797	CCAGTTGCATTCAATGTTCT GACAACAG	1493
28	H45_33- 60	TGTTGTCAGAACATTGAATGCA ACTGGG	798	CCCAGTTGCATTCAATGTTCT TGACAACA	1494
28	H45_34- 61	GTTGTCAGAACATTGAATGCAA CTGGGG	799	CCCCAGTTGCATTCAATGTT CTGACAAC	1495
28	H45_35- 62	TTGTCAGAACATTGAATGCAAC TGGGGA	800	TCCCCAGTTGCATTCAATGT TCTGACAA	1496
28	H45_36- 63	TGTCAGAACATTGAATGCAACT GGGGAA	801	TTCCCCAGTTGCATTCAATG TTCTGACA	1497
28	H45_37- 64	GTCAGAACATTGAATGCAACTG GGGAAG	802	CTTCCCCAGTTGCATTCAAT GTTCTGAC	1498
28	H45_38- 65	TCAGAACATTGAATGCAACTGG GGAAGA	803	TCTTCCCCAGTTGCATTCAA TGTTCTGA	1499
28	H45_39- 66	CAGAACATTGAATGCAACTGGG GAAGAA	804	TTCTTCCCCAGTTGCATTCA ATGTTCTG	1500
28	H45_40- 67	AGAACATTGAATGCAACTGGGG AAGAAA	805	TTTCTTCCCCAGTTGCATTCA AATGTTCT	1501
29	H45_(- 10)-19	TATCTTACAGGAACTCCAGGAT GGCATTG	806	CAATGCCATCCTGGAGTTCC TGTAAGATA	1502

[Tabla 4-34]

29	H45_(-9)-20	ATCTTACAGGAACTCCAGGATG GCATTGG	807	CCAATGCCATCCTGGAGTTC CTGTAAGAT	1503
29	H45_(-8)-21	TCTTACAGGAACTCCAGGATGG CATTGGG	808	CCCAATGCCATCCTGGAGTT CCTGTAAGA	1504
29	H45_(-7)-22	CTTACAGGAACTCCAGGATGGC ATTGGGC	809	GCCCAATGCCATCCTGGAGT TCCTGTAAG	1505
29	H45_(-6)-23	TTACAGGAACTCCAGGATGGCA TTGGGCA	810	TGCCCAATGCCATCCTGGAG TTCCTGTAA	1506
29	H45_(-5)-24	TACAGGAACTCCAGGATGGCAT TGGGCAG	811	CTGCCCAATGCCATCCTGGA GTTCCTGTA	1507
29	H45_(-4)-25	ACAGGAACTCCAGGATGGCATT GGGCAGC	812	GCTGCCCAATGCCATCCTGG AGTTCCTGT	1508
29	H45_(-3)-26	CAGGAACTCCAGGATGGCATTG GGCAGCG	813	CGCTGCCCAATGCCATCCTG GAGTTCCTG	1509
29	H45_(-2)-27	AGGAACTCCAGGATGGCATTGG GCAGCGG	814	CCGCTGCCCAATGCCATCCT GGAGTTCCT	1510
29	H45_(-1)-28	GGA ACTCCAGGATGGCATTGGG CAGCGGC	815	GCCGCTGCCCAATGCCATCC TGGAGTCC	1511
29	H45_1-29	GA ACTCCAGGATGGCATTGGGC AGCGGCA	816	TGCCGCTGCCCAATGCCATC CTGGAGTTC	1512
29	H45_2-30	AACTCCAGGATGGCATTGGGCA GCGGCAA	817	TTGCCGCTGCCCAATGCCAT CCTGGAGTT	1513
29	H45_3-31	ACTCCAGGATGGCATTGGGCAG CGGCAAA	818	TTTGCCGCTGCCCAATGCCA TCCTGGAGT	1514
29	H45_4-32	CTCCAGGATGGCATTGGGCAGC GGCAAAC	819	GTTTGCCGCTGCCCAATGCC ATCCTGGAG	1515
29	H45_5-33	TCCAGGATGGCATTGGGCAGCG GCAA ACT	820	AGTTTGCCGCTGCCCAATGC CATCCTGGA	1516
29	H45_6-34	CCAGGATGGCATTGGGCAGCGG CAA ACTG	821	CAGTTTGCCGCTGCCCAATG CCATCCTGG	1517
29	H45_7-35	CAGGATGGCATTGGGCAGCGGC AA ACTGT	822	ACAGTTTGCCGCTGCCCAAT GCCATCCTG	1518
29	H45_8-36	AGGATGGCATTGGGCAGCGGCA AACTGTT	823	AACAGTTTGCCGCTGCCCAA TGCCATCCT	1519
29	H45_9-37	GGATGGCATTGGGCAGCGGCAA ACTGTTG	824	CAACAGTTTGCCGCTGCCCA ATGCCATCC	1520

[Tabla 4-35]

29	H45_10-38	GATGGCATTGGGCAGCGGCAAA CTGTTGT	825	ACAACAGTTTGCCGCTGCCC AATGCCATC	1521
29	H45_11-39	ATGGCATTGGGCAGCGGCAAAAC TGTGTGTC	826	GACAACAGTTTGCCGCTGCC CAATGCCAT	1522
29	H45_12-40	TGGCATTGGGCAGCGGCAAACT GTTGTCA	827	TGACAACAGTTTGCCGCTGC CCAATGCCA	1523
29	H45_13-41	GGCATTGGGCAGCGGCAAACTG TTGTCAG	828	CTGACAACAGTTTGCCGCTG CCCAATGCC	1524
29	H45_14-42	GCATTGGGCAGCGGCAAACTGT TGTCAGA	829	TCTGACAACAGTTTGCCGCT GCCCCAATGC	1525
29	H45_15-43	CATTGGGCAGCGGCAAACTGTT GTCAGAA	830	TTCTGACAACAGTTTGCCGC TGCCCAATG	1526
29	H45_16-44	ATTGGGCAGCGGCAAACTGTTG TCAGAAC	831	GTTCTGACAACAGTTTGCCG CTGCCCAAT	1527
29	H45_17-45	TTGGGCAGCGGCAAACTGTTGT CAGAACA	832	TGTTCTGACAACAGTTTGCC GCTGCCCAA	1528
29	H45_18-46	TGGGCAGCGGCAAACTGTTGTC AGAACAT	833	ATGTTCTGACAACAGTTTGC CGCTGCCCA	1529
29	H45_19-47	GGGCAGCGGCAAACTGTTGTCA GAACATT	834	AATGTTCTGACAACAGTTTG CCGCTGCCC	1530
29	H45_20-48	GGCAGCGGCAAACTGTTGTGTCAG AACATTG	835	CAATGTTCTGACAACAGTTT GCCGCTGCC	1531
29	H45_21-49	GCAGCGGCAAACTGTTGTGTCAGA ACATTGA	836	TCAATGTTCTGACAACAGTT TGCCGCTGC	1532
29	H45_22-50	CAGCGGCAAACTGTTGTGTCAGAA CATTGAA	837	TTCAATGTTCTGACAACAGT TTGCCGCTG	1533
29	H45_23-51	AGCGGCAAACTGTTGTGTCAGAAC ATTGAAT	838	ATTCAATGTTCTGACAACAG TTTGCCGCT	1534
29	H45_24-52	GCGGCAAACTGTTGTGTCAGAAC TTGAATG	839	CATTCAATGTTCTGACAACA GTTTGCCGC	1535
29	H45_25-53	CGGCAAACTGTTGTGTCAGAACAT TGAATGC	840	GCATTCAATGTTCTGACAAC AGTTTGCCG	1536
29	H45_26-54	GGCAAACTGTTGTGTCAGAACATT GAATGCA	841	TGCATTCAATGTTCTGACAA CAGTTTGCC	1537
29	H45_27-55	GCAAACTGTTGTGTCAGAACATTG AATGCAA	842	TTGCATTCAATGTTCTGACA ACAGTTTGC	1538

[Tabla 4-36]

29	H45_28-56	CAAACGTGTGTCAGAACATTGA ATGCAAC	843	GTTGCATTCAATGTTCTGAC AACAGTTTG	1539
29	H45_29-57	AAACTGTTGTCAGAACATTGAA TGCAACT	844	AGTTGCATTCAATGTTCTGA CAACAGTTT	1540
29	H45_30-58	AACTGTTGTCAGAACATTGAAT GCAACTG	845	CAGTTGCATTCAATGTTCTG ACAACAGTT	1541
29	H45_31-59	ACTGTTGTCAGAACATTGAATG CAACTGG	846	CCAGTTGCATTCAATGTTCT GACAACAGT	1542
29	H45_32-60	CTGTTGTCAGAACATTGAATGC AACTGGG	847	CCCAGTTGCATTCAATGTTCT TGACAACAG	1543
29	H45_33-61	TGTTGTCAGAACATTGAATGCA ACTGGGG	848	CCCCAGTTGCATTCAATGTT CTGACAACA	1544
29	H45_34-62	GTTGTCAGAACATTGAATGCAA CTGGGGA	849	TCCCCAGTTGCATTCAATGT TCTGACAAC	1545
29	H45_35-63	TTGTCAGAACATTGAATGCAAC TGGGGAA	850	TTCCCCAGTTGCATTCAATG TTCTGACAA	1546
29	H45_36-64	TGTCAGAACATTGAATGCAACT GGGGAAG	851	CTTCCCCAGTTGCATTCAAT GTTCTGACA	1547
29	H45_37-65	GTCAGAACATTGAATGCAACTG GGGAAGA	852	TCTTCCCCAGTTGCATTCAA TGTTCTGAC	1548
29	H45_38-66	TCAGAACATTGAATGCAACTGG GGAAGAA	853	TTCTTCCCCAGTTGCATTCA ATGTTCTGA	1549
29	H45_39-67	CAGAACATTGAATGCAACTGGG GAAGAAA	854	TTTCTTCCCCAGTTGCATTCT AATGTTCTG	1550
29	H45_40-68	AGAACATTGAATGCAACTGGGG AAGAAAT	855	ATTTCTTCCCCAGTTGCATT CAATGTTCT	1551
30	H45_(-11)-19	GTATCTTACAGGAACCTCAGGA TGGCATTG	856	CAATGCCATCCTGGAGTTCC TGTAAGATAC	1552
30	H45_(-10)-20	TATCTTACAGGAACCTCAGGAT GGCATTGG	857	CCAATGCCATCCTGGAGTTC CTGTAAGATA	1553
30	H45_(-9)-21	ATCTTACAGGAACCTCAGGATG GCATTGGG	858	CCCAATGCCATCCTGGAGTT CCTGTAAGAT	1554
30	H45_(-8)-22	TCTTACAGGAACCTCAGGATGG CATTGGGC	859	GCCCAATGCCATCCTGGAGT TCCTGTAAGA	1555
30	H45_(-7)-23	CTTACAGGAACCTCAGGATGGC ATTGGGCA	860	TGCCCAATGCCATCCTGGAG TTCTGTAAG	1556

[Tabla 4-37]

30	H45_(-6)-24	TTACAGGAACTCCAGGATGGCA TTGGGCAG	861	CTGCCCCAATGCCATCCTGGA GTTCTCTGTAA	1557
30	H45_(-5)-25	TACAGGAACTCCAGGATGGCAT TGGGCAGC	862	GCTGCCCCAATGCCATCCTGG AGTTCCTGTA	1558
30	H45_(-4)-26	ACAGGAACTCCAGGATGGCATT GGGCAGCG	863	CGCTGCCCCAATGCCATCCTG GAGTTCCTGT	1559
30	H45_(-3)-27	CAGGAACTCCAGGATGGCATTG GGCAGCGG	864	CCGCTGCCCCAATGCCATCCT GGAGTTCCTG	1560
30	H45_(-2)-28	AGGAACTCCAGGATGGCATTGG GCAGCGGC	865	GCCGCTGCCCCAATGCCATCC TGGAGTTCCT	1561
30	H45_(-1)-29	GGAATCCAGGATGGCATTGGG CAGCGGCA	866	TGCCGCTGCCCCAATGCCATC CTGGAGTTCC	1562
30	H45_1-30	GAATCCAGGATGGCATTGGGC AGCGGCAA	867	TTGCCGCTGCCCCAATGCCAT CCTGGAGTTC	1563
30	H45_2-31	AACTCCAGGATGGCATTGGGCA GCGGCAAA	868	TTTGCCGCTGCCCCAATGCCA TCCTGGAGTT	1564
30	H45_3-32	ACTCCAGGATGGCATTGGGCAG CGGCAAAAC	869	GTTTGCCGCTGCCCCAATGCC ATCCTGGAGT	1565
30	H45_4-33	CTCCAGGATGGCATTGGGCAGC GGCAAAC	870	AGTTTGCCGCTGCCCCAATGC CATCCTGGAG	1566
30	H45_5-34	TCCAGGATGGCATTGGGCAGCG GCAAAC	871	CAGTTTGCCGCTGCCCCAATG CCATCCTGGA	1567
30	H45_6-35	CCAGGATGGCATTGGGCAGCGG CAAAC	872	ACAGTTTGCCGCTGCCCCAAT GCCATCCTGG	1568
30	H45_7-36	CAGGATGGCATTGGGCAGCGGC AAAC	873	AACAGTTTGCCGCTGCCCCA TGCCATCCTG	1569
30	H45_8-37	AGGATGGCATTGGGCAGCGGCA AACTGTTG	874	CAACAGTTTGCCGCTGCCCCA ATGCCATCCT	1570
30	H45_9-38	GGATGGCATTGGGCAGCGGCAA ACTGTTGT	875	ACAACAGTTTGCCGCTGCCCC AATGCCATCC	1571
30	H45_10-39	GATGGCATTGGGCAGCGGCAAA CTGTTGTC	876	GACAACAGTTTGCCGCTGCC CAATGCCATC	1572
30	H45_11-40	ATGGCATTGGGCAGCGGCAAAAC TGTTGTCA	877	TGACAACAGTTTGCCGCTGC CCAATGCCAT	1573
30	H45_12-41	TGGCATTGGGCAGCGGCAAACT GTTGTCAG	878	CTGACAACAGTTTGCCGCTG CCCAATGCCA	1574

[Tabla 4-38]

30	H45_13-42	GGCATTGGGCAGCGGCAAACGTG TTGTCAGA	879	TCTGACAACAGTTTGCCGCT GCCCAATGCC	1575
30	H45_14-43	GCATTGGGCAGCGGCAAACGTG TGTCAGAA	880	TTCTGACAACAGTTTGCCGC TGCCCAATGC	1576
30	H45_15-44	CATTGGGCAGCGGCAAACGTG GTCAGAAC	881	GTTCTGACAACAGTTTGCCG CTGCCCAATG	1577
30	H45_16-45	ATTGGGCAGCGGCAAACGTG TCAGAACA	882	TGTTCTGACAACAGTTTGCC GCTGCCCAAT	1578
30	H45_17-46	TTGGGCAGCGGCAAACGTG CAGAACAT	883	ATGTTCTGACAACAGTTTGC CGCTGCCCAA	1579
30	H45_18-47	TGGGCAGCGGCAAACGTG AGAACATT	884	AATGTTCTGACAACAGTTG CCGCTGCCCA	1580
30	H45_19-48	GGGCAGCGGCAAACGTG GAACATTG	885	CAATGTTCTGACAACAGTT GCCGCTGCC	1581
30	H45_20-49	GGCAGCGGCAAACGTG AACATTGA	886	TCAATGTTCTGACAACAGTT TGCCGCTGCC	1582
30	H45_21-50	GCAGCGGCAAACGTG ACATTGAA	887	TTCAATGTTCTGACAACAGT TTGCCGCTGC	1583
30	H45_22-51	CAGCGGCAAACGTG CATTGAAT	888	ATTCAATGTTCTGACAACAG TTTGCCGCTG	1584
30	H45_23-52	AGCGGCAAACGTG ATTGAATG	889	CATTCAATGTTCTGACAACA GTTTGCCGCT	1585
30	H45_24-53	GCGGCAAACGTG TTGAATGC	890	GCATTCAATGTTCTGACAAC AGTTTGCCGC	1586
30	H45_25-54	CGGCAAACGTG TGAATGCA	891	TGCATTCAATGTTCTGACAA CAGTTTGCCG	1587
30	H45_26-55	GGCAAACGTG GAATGCAA	892	TTGCATTCAATGTTCTGACA ACAGTTTGCC	1588
30	H45_27-56	GCAAACGTG AATGCAAC	893	GTTGCATTCAATGTTCTGAC AACAGTTTGC	1589
30	H45_28-57	CAAACGTG ATGCAACT	894	AGTTGCATTCAATGTTCTGA CAACAGTTTG	1590
30	H45_29-58	AAACGTG TGCAACTG	895	CAGTTGCATTCAATGTTCTG ACAACAGTTT	1591
30	H45_30-59	AACGTG GCAACTGG	896	CCAGTTGCATTCAATGTTCT GACAACAGTT	1592

[Tabla 4-39]

30	H45_31-60	ACTGTTGTCAGAACATTGAATG CAACTGGG	897	CCCAGTTGCATTCAATGTTC TGACAACAGT	1593
30	H45_32-61	CTGTTGTCAGAACATTGAATGC AACTGGGG	898	CCCCAGTTGCATTCAATGTT CTGACAACAG	1594
30	H45_33-62	TGTTGTCAGAACATTGAATGCA ACTGGGGA	899	TCCCCAGTTGCATTCAATGT TCTGACAACA	1595
30	H45_34-63	GTTGTCAGAACATTGAATGCAA CTGGGGAA	900	TTCCCCAGTTGCATTCAATG TTCTGACAAC	1596
30	H45_35-64	TTGTCAGAACATTGAATGCAAC TGGGGAAG	901	CTTCCCCAGTTGCATTCAAT GTTCTGACAA	1597
30	H45_36-65	TGTCAGAACATTGAATGCAACT GGGGAAGA	902	TCTTCCCCAGTTGCATTCAA TGTTCTGACA	1598
30	H45_37-66	GTCAGAACATTGAATGCAACTG GGGAAGAA	903	TTCTTCCCCAGTTGCATTCA ATGTTCTGAC	1599
30	H45_38-67	TCAGAACATTGAATGCAACTGG GGAAGAAA	904	TTTCTTCCCCAGTTGCATTC AATGTTCTGA	1600
30	H45_39-68	CAGAACATTGAATGCAACTGGG GAAGAAAT	905	ATTTCTTCCCCAGTTGCATT CAATGTTCTG	1601
30	H45_40-69	AGAACATTGAATGCAACTGGGG AAGAAATA	906	TATTTCTTCCCCAGTTGCAT TCAATGTTCT	1602

En una modalidad, el primer oligómero unitario comprende una secuencia de bases complementaria a:

(a) cualquiera de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ

5 ID NOs: 211 a 906:

(b) una secuencia de bases que se hibrida bajo condiciones rigurosas a una secuencia de bases complementaria a cualquiera de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 211 a 906:

10 (c) una secuencia de bases que tiene al menos 85% de identidad con cualquiera de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 211 a 906, y tiene una longitud dentro de $\pm 15\%$ de la longitud de cualquiera de la secuencia de bases seleccionada; o

(d) una secuencia de bases parcial de cualquier secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en las secuencias de bases (a), (b), y (c).

15 En la presente, la secuencia de bases (c) es un tipo mutante de la secuencia de bases

(a), y los ejemplos de este tipo mutante también incluyen

(c) una secuencia de bases que tiene al menos 85% de identidad con cualquiera de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 211 a 906, y tiene una longitud dentro de $\pm 15\%$ de la longitud de cualquiera de la secuencia de bases seleccionada,

5

(c-2) una secuencia de bases que tiene al menos 86% de identidad con cualquiera de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 211 a 906, y tiene una longitud dentro de $\pm 14\%$ de la longitud de cualquiera de la secuencia de bases seleccionada,

10

(c-3) una secuencia de bases que tiene al menos 87% de identidad con cualquiera de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 211 a 906, y tiene una longitud dentro de $\pm 13\%$ de la longitud de cualquiera de la secuencia de bases seleccionada,

(c-4) una secuencia de bases que tiene al menos 88% de identidad con cualquiera de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 211 a 906, y tiene una longitud dentro de $\pm 12\%$ de la longitud de cualquiera de la secuencia de bases seleccionada,

15

(c-5) una secuencia de bases que tiene al menos 89% de identidad con cualquiera de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 211 a 906, y tiene una longitud dentro de $\pm 11\%$ de la longitud de cualquiera de la secuencia de bases seleccionada,

20

(c-6) una secuencia de bases que tiene al menos 90% de identidad con cualquiera de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 211 a 906, y tiene una longitud dentro de $\pm 10\%$ de la longitud de cualquiera de la secuencia de bases seleccionada,

25

(c-7) una secuencia de bases que tiene al menos 91% de identidad con cualquiera de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 211 a 906, y tiene una longitud dentro de $\pm 9\%$ de la longitud de cualquiera de la secuencia de bases seleccionada,

30

(c-8) una secuencia de bases que tiene al menos 92% de identidad con cualquiera de

una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 211 a 906, y tiene una longitud dentro de $\pm 8\%$ de la longitud de cualquiera de la secuencia de bases seleccionada,

- 5** (c-9) una secuencia de bases que tiene al menos 93% de identidad con cualquiera de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 211 a 906, y tiene una longitud dentro de $\pm 7\%$ de la longitud de cualquiera de la secuencia de bases seleccionada,

- 10** (c-10) una secuencia de bases que tiene al menos 94% de identidad con cualquiera de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 211 a 906, y tiene una longitud dentro de $\pm 6\%$ de la longitud de cualquiera de la secuencia de bases seleccionada,

- 15** (c-11) una secuencia de bases que tiene al menos 95% de identidad con cualquiera de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 211 a 906, y tiene una longitud dentro de $\pm 5\%$ de la longitud de cualquiera de la secuencia de bases seleccionada,

(c-12) una secuencia de bases que tiene al menos 96% de identidad con cualquiera de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 211 a 906, y tiene una longitud dentro de $\pm 4\%$ de la longitud de cualquiera de la secuencia de bases seleccionada,

- 20** (c-13) una secuencia de bases que tiene al menos 97% de identidad con cualquiera de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 211 a 906, y tiene una longitud dentro de $\pm 3\%$ de la longitud de cualquiera de la secuencia de bases seleccionada,

- 25** (c-14) una secuencia de bases que tiene al menos 98% de identidad con cualquiera de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 211 a 906, y tiene una longitud dentro de $\pm 2\%$ de la longitud de cualquiera de la secuencia de bases seleccionada,

- 30** (c-15) una secuencia de bases que tiene al menos 99% de identidad con cualquiera de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 211 a 906, y tiene una longitud dentro de $\pm 1\%$ de la longitud de cualquiera de la secuencia de bases

seleccionada, y

(c-16) una secuencia de bases que tiene al menos 99,5% de identidad con cualquiera de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 211 a 906, y tiene una longitud dentro de $\pm 0,5\%$ de la longitud de cualquiera de la secuencia de bases seleccionada.

5

En una modalidad, el primer oligómero unitario comprende o consiste en:

(a) cualquiera de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 907 a 1602; o

(b) una secuencia de bases que tiene al menos 85% de identidad con cualquiera de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 907 a 1602, y tiene una longitud dentro de $\pm 15\%$ de la longitud de cualquiera de la secuencia de bases seleccionada.

10

En la presente, la secuencia de bases (b) es un tipo mutante de la secuencia de bases (a), y ejemplos de este tipo mutante incluyen

(b-1) una secuencia de bases que tiene al menos 85% de identidad con cualquiera de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 907 a 1602, y tiene una longitud dentro del $\pm 15\%$ de la longitud de cualquier secuencia de bases seleccionada,

15

(b-2) una secuencia de bases que tiene al menos 86% de identidad con cualquiera de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 907 a 1602, y tiene una longitud dentro de $\pm 14\%$ de la longitud de cualquiera de la secuencia de bases seleccionada,

20

(b-3) una secuencia de bases que tiene al menos 87% de identidad con cualquiera de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 907 a 1602, y tiene una longitud dentro de $\pm 13\%$ de la longitud de cualquiera de la secuencia de bases seleccionada,

25

(b-4) una secuencia de bases que tiene al menos 88% de identidad con cualquiera de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 907 a 1602, y tiene una longitud dentro de $\pm 12\%$ de la longitud de cualquiera de la secuencia de bases

seleccionada,

(b-5) una secuencia de bases que tiene al menos 89% de identidad con cualquiera de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 907 a 1602, y tiene una longitud dentro de $\pm 11\%$ de la longitud de cualquiera de la secuencia de bases seleccionada,

(b-6) una secuencia de bases que tiene al menos 90% de identidad con cualquiera de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 907 a 1602, y tiene una longitud dentro de $\pm 10\%$ de la longitud de cualquiera de la secuencia de bases seleccionada,

(b-7) una secuencia de bases que tiene al menos 91% de identidad con cualquiera de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 907 a 1602, y tiene una longitud dentro de $\pm 9\%$ de la longitud de cualquiera de la secuencia de bases seleccionada,

(b-8) una secuencia de bases que tiene al menos 92% de identidad con cualquiera de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 907 a 1602, y tiene una longitud dentro de $\pm 8\%$ de la longitud de cualquiera de la secuencia de bases seleccionada,

(b-9) una secuencia de bases que tiene al menos 93% de identidad con cualquiera de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 907 a 1602, y tiene una longitud dentro de $\pm 7\%$ de la longitud de cualquiera de la secuencia de bases seleccionada,

(b-10) una secuencia de bases que tiene al menos 94% de identidad con cualquiera de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 907 a 1602, y tiene una longitud dentro de $\pm 6\%$ de la longitud de cualquiera de la secuencia de bases seleccionada,

(b-11) una secuencia de bases que tiene al menos 95% de identidad con cualquiera de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 907 a 1602, y tiene una longitud dentro de $\pm 5\%$ de la longitud de cualquiera de la secuencia de bases seleccionada,

(b-12) una secuencia de bases que tiene al menos 96% de identidad con cualquiera

de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 907 a 1602, y tiene una longitud dentro de $\pm 4\%$ de la longitud de cualquiera de la secuencia de bases seleccionada,

- 5** (b-13) una secuencia de bases que tiene al menos 97% de identidad con cualquiera de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 907 a 1602, y tiene una longitud dentro de $\pm 3\%$ de la longitud de cualquiera de la secuencia de bases seleccionada,

- 10** (b-14) una secuencia de bases que tiene al menos 98% de identidad con cualquiera de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 907 a 1602, y tiene una longitud dentro de $\pm 2\%$ de la longitud de cualquiera de la secuencia de bases seleccionada,

- 15** (b-15) una secuencia de bases que tiene al menos 99% de identidad con cualquiera de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 907 a 1602, y tiene una longitud dentro de $\pm 1\%$ de la longitud de cualquiera de la secuencia de bases seleccionada, y

(b-16) una secuencia de bases que tiene al menos 99,5% de identidad con cualquiera de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 907 a 1602, y tiene una longitud dentro de $\pm 0,5\%$ de la longitud de cualquiera de la secuencia de bases seleccionada.

- 20** En una modalidad, el primer oligómero unitario comprende o consiste en cualquier secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 907 a 1602,

En una modalidad, el primer oligómero unitario comprende o consiste en cualquier secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 1180, 1190, 1201, 1212, 1222, 1224, y 1239.

- 25** La Tabla 5 más adelante muestra ejemplos de la secuencia objetivo del segundo oligómero unitario y una secuencia complementaria (secuencia antisentido) de esta.

[Tabla 5-1]

Tabla 5

Longitud mer	Sitio objetivo	Objetivo secuencia	SEQ NO:	Antisentido secuencia (5' a 3')	SEQ NO:
1	H45_(-61)	C	1	G	106
1	H45_(-62)	T	2	A	107
1	H45_(-63)	A	3	T	108
1	H45_(-64)	A	4	T	109
1	H45_(-65)	T	5	A	110
1	H45_(-66)	T	6	A	111
2	H45_(-61)-(-60)	CT	7	AG	112
2	H45_(-62)-(-61)	TC	8	GA	113
2	H45_(-63)-(-62)	AT	9	AT	114
2	H45_(-64)-(-63)	AA	10	TT	115
2	H45_(-65)-(-64)	TA	11	TA	116
2	H45_(-66)-(-65)	TT	12	AA	117
2	H45_(-67)-(-66)	TT	13	AA	118
3	H45_(-61)-(-59)	CTT	14	AAG	119
3	H45_(-62)-(-60)	TCT	15	AGA	120
3	H45_(-63)-(-61)	ATC	16	GAT	121
3	H45_(-64)-(-62)	AAT	17	ATT	122
3	H45_(-65)-(-63)	TAA	18	TTA	123
3	H45_(-66)-(-64)	TTA	19	TAA	124
3	H45_(-67)-(-65)	TTT	20	AAA	125
3	H45_(-68)-(-66)	GTT	21	AAC	126
4	H45_(-61)-(-58)	CTTT	22	AAAG	127
4	H45_(-62)-(-59)	TCTT	23	AAGA	128
4	H45_(-63)-(-60)	ATCT	24	AGAT	129
4	H45_(-64)-(-61)	AATC	25	GATT	130

[Tabla 5-2]

4	H45_(-65)-(-62)	TAAT	26	ATTA	131
4	H45_(-66)-(-63)	TTAA	27	TTAA	132
4	H45_(-67)-(-64)	TTTA	28	TAAA	133
4	H45_(-68)-(-65)	GTTT	29	AAAC	134
4	H45_(-69)-(-66)	TGTT	30	AACA	135
5	H45_(-61)-(-57)	CTTT	31	AAAAG	136
5	H45_(-62)-(-58)	TCTTT	32	AAAGA	137
5	H45_(-63)-(-59)	ATCTT	33	AAGAT	138
5	H45_(-64)-(-60)	AATCT	34	AGATT	139
5	H45_(-65)-(-61)	TAATC	35	GATTA	140
5	H45_(-66)-(-62)	TTAAT	36	ATTAA	141
5	H45_(-67)-(-63)	TTTAA	37	TTAAA	142
5	H45_(-68)-(-64)	GTTTA	38	TAAAC	143
5	H45_(-69)-(-65)	TGTTT	39	AAACA	144
5	H45_(-70)-(-66)	CTGTT	40	AACAG	145
6	H45_(-61)-(-56)	CTTTC	41	GAAAAG	146
6	H45_(-62)-(-57)	TCTTTT	42	AAAAGA	147
6	H45_(-63)-(-58)	ATCTTT	43	AAAGAT	148
6	H45_(-64)-(-59)	AATCTT	44	AAGATT	149
6	H45_(-65)-(-60)	TAATCT	45	AGATTA	150
6	H45_(-66)-(-61)	TTAATC	46	GATTAA	151
6	H45_(-67)-(-62)	TTTAA	47	ATTAAA	152
6	H45_(-68)-(-63)	GTTTAA	48	TTAAAC	153
6	H45_(-69)-(-64)	TGTTA	49	TAAACA	154
6	H45_(-70)-(-65)	CTGTTT	50	AAACAG	155
6	H45_(-71)-(-66)	ACTGTT	51	AACAGT	156
7	H45_(-61)-(-55)	CTTTTCT	52	AGAAAAG	157
7	H45_(-62)-(-56)	TCTTTTC	53	GAAAAGA	158
7	H45_(-63)-(-57)	ATCTTTT	54	AAAAGAT	159
7	H45_(-64)-(-58)	AATCTTT	55	AAAGATT	160
7	H45_(-65)-(-59)	TAATCTT	56	AAGATTA	161
7	H45_(-66)-(-60)	TTAATCT	57	AGATTAA	162
7	H45_(-67)-(-61)	TTAATC	58	GATTAAA	163
7	H45_(-68)-(-62)	GTTTAA	59	ATTAAAC	164
7	H45_(-69)-(-63)	TGTTTAA	60	TTAAACA	165

[Tabla 5-3]

7	H45_(-70)-(-64)	CTGTTTA	61	TAAACAG	166
7	H45_(-71)-(-65)	ACTGTTT	62	AAACAGT	167
7	H45_(-72)-(-66)	CACTGTT	63	AACAGTG	168
8	H45_(-61)-(-54)	CTTTTCTC	64	GAGAAAAG	169
8	H45_(-62)-(-55)	TCTTTTCT	65	AGAAAAGA	170
8	H45_(-63)-(-56)	ATCTTTTC	66	GAAAAGAT	171
8	H45_(-64)-(-57)	AATCTTTT	67	AAAAGATT	172
8	H45_(-65)-(-58)	TAATCTTT	68	AAAGATTA	173
8	H45_(-66)-(-59)	TTAATCTT	69	AAGATTAA	174
8	H45_(-67)-(-60)	TTAATCTT	70	AGATTAAA	175
8	H45_(-68)-(-61)	GTTTAATC	71	GATTAAAC	176
8	H45_(-69)-(-62)	TGTTTAAT	72	ATTAAACA	177
8	H45_(-70)-(-63)	CTGTTTAA	73	TTAAACAG	178
8	H45_(-71)-(-64)	ACTGTTTA	74	TAAACAGT	179
8	H45_(-72)-(-65)	CACTGTTT	75	AAACAGTG	180
8	H45_(-73)-(-66)	ACACTGTT	76	AACAGTGT	181
9	H45_(-61)-(-53)	CTTTTCTCA	77	TGAGAAAAG	182
9	H45_(-62)-(-54)	TCTTTTCTC	78	GAGAAAAGA	183
9	H45_(-63)-(-55)	ATCTTTTCT	79	AGAAAAGAT	184
9	H45_(-64)-(-56)	AATCTTTTC	80	GAAAAGATT	185
9	H45_(-65)-(-57)	TAATCTTTT	81	AAAAGATTA	186
9	H45_(-66)-(-58)	TTAATCTTT	82	AAAGATTAA	187
9	H45_(-67)-(-59)	TTAATCTT	83	AAGATTAAA	188
9	H45_(-68)-(-60)	GTTTAATCT	84	AGATTAAAC	189
9	H45_(-69)-(-61)	TGTTTAATC	85	GATTAAACA	190
9	H45_(-70)-(-62)	CTGTTTAAT	86	ATTAAACAG	191
9	H45_(-71)-(-63)	ACTGTTTAA	87	TTAAACAGT	192
9	H45_(-72)-(-64)	CACTGTTTA	88	TAAACAGTG	193
9	H45_(-73)-(-65)	ACACTGTTT	89	AAACAGTGT	194
9	H45_(-74)-(-66)	CACACTGTT	90	AACAGTGTG	195
10	H45_(-61)-(-52)	CTTTTCTCAA	91	TTGAGAAAAG	196
10	H45_(-62)-(-53)	TCTTTTCTCA	92	TGAGAAAAGA	197
10	H45_(-63)-(-54)	ATCTTTTCTC	93	GAGAAAAGAT	198
10	H45_(-64)-(-55)	AATCTTTTCT	94	AGAAAAGATT	199
10	H45_(-65)-(-56)	TAATCTTTTC	95	GAAAAGATTA	200

[Tabla 5-4]

10	H45_(-66)-(-57)	TTAATCTTT	96	AAAAGATTAA	201
10	H45_(-67)-(-58)	TTAATCTTT	97	AAAGATTAAA	202
10	H45_(-68)-(-59)	GTTAATCTT	98	AAGATTAAAC	203
10	H45_(-69)-(-60)	TGTTAATCT	99	AGATTAAACA	204
10	H45_(-70)-(-61)	CTGTTAATC	100	GATTAAACAG	205
10	H45_(-71)-(-62)	ACTGTTAAT	101	ATTAAACAGT	206
10	H45_(-72)-(-63)	CACTGTTAA	102	TTAAACAGTG	207
10	H45_(-73)-(-64)	ACACTGTTA	103	TAAACAGTGT	208
10	H45_(-74)-(-65)	CACACTGTT	104	AAACAGTGTG	209
10	H45_(-75)-(-66)	GCACACTGTT	105	AACAGTGTGC	210

En una modalidad, el segundo oligómero unitario comprende una secuencia de bases complementaria a:

(a) cualquiera de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ

5 ID NOs: 1 a 105:

(b) una secuencia de bases que se hibrida bajo condiciones rigurosas a una secuencia de bases complementaria a cualquiera de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 1 a 105:

10 (c) una secuencia de bases que tiene al menos 85% de identidad con cualquiera de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 1 a 105, y tiene una longitud dentro del $\pm 15\%$ de la longitud de cualquier secuencia de bases seleccionada; o

(d) una secuencia de bases parcial de cualquier secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en las secuencias de bases (a), (b), y (c).

En la presente, la secuencia de bases (c) es un tipo mutante de la secuencia de bases

15 (a), y ejemplos de este tipo mutante incluyen

(c-1) una secuencia de bases que tiene al menos 85% de identidad con cualquiera de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 1 a 105, y tiene una longitud dentro de $\pm 15\%$ de la longitud de cualquiera de la secuencia de bases seleccionada,

20 (c-2) una secuencia de bases que tiene al menos 86% de identidad con cualquiera de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 1 a 105, y tiene una longitud dentro de $\pm 14\%$ de la longitud de cualquiera de la secuencia de bases

seleccionada,

(c-3) una secuencia de bases que tiene al menos 87% de identidad con cualquiera de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 1 a 105, y tiene una longitud dentro de $\pm 13\%$ de la longitud de cualquiera de la secuencia de bases seleccionada,

5

(c-4) una secuencia de bases que tiene al menos 88% de identidad con cualquiera de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 1 a 105, y tiene una longitud dentro de $\pm 12\%$ de la longitud de cualquiera de la secuencia de bases seleccionada,

10

(c-5) una secuencia de bases que tiene al menos 89% de identidad con cualquiera de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 1 a 105, y tiene una longitud dentro de $\pm 11\%$ de la longitud de cualquiera de la secuencia de bases seleccionada,

(c-6) una secuencia de bases que tiene al menos 90% de identidad con cualquiera de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 1 a 105, y tiene una longitud dentro de $\pm 10\%$ de la longitud de cualquiera de la secuencia de bases seleccionada,

15

(c-7) una secuencia de bases que tiene al menos 91% de identidad con cualquiera de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 1 a 105, y tiene una longitud dentro de $\pm 9\%$ de la longitud de cualquiera de la secuencia de bases seleccionada,

20

(c-8) una secuencia de bases que tiene al menos 92% de identidad con cualquiera de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 1 a 105, y tiene una longitud dentro de $\pm 8\%$ de la longitud de cualquiera de la secuencia de bases seleccionada,

25

(c-9) una secuencia de bases que tiene al menos 93% de identidad con cualquiera de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 1 a 105, y tiene una longitud dentro de $\pm 7\%$ de la longitud de cualquiera de la secuencia de bases seleccionada,

30

(c-10) una secuencia de bases que tiene al menos 94% de identidad con cualquiera de

una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 1 a 105, y tiene una longitud dentro de $\pm 6\%$ de la longitud de cualquiera de la secuencia de bases seleccionada,

- 5 (c-11) una secuencia de bases que tiene al menos 95% de identidad con cualquiera de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 1 a 105, y tiene una longitud dentro de $\pm 5\%$ de la longitud de cualquiera de la secuencia de bases seleccionada,

- 10 (c-12) una secuencia de bases que tiene al menos 96% de identidad con cualquiera de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 1 a 105, y tiene una longitud dentro de $\pm 4\%$ de la longitud de cualquiera de la secuencia de bases seleccionada,

- 15 (c-13) una secuencia de bases que tiene al menos 97% de identidad con cualquiera de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 1 a 105, y tiene una longitud dentro de $\pm 3\%$ de la longitud de cualquiera de la secuencia de bases seleccionada,

(c-14) una secuencia de bases que tiene al menos 98% de identidad con cualquiera de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 1 a 105, y tiene una longitud dentro de $\pm 2\%$ de la longitud de cualquiera de la secuencia de bases seleccionada,

- 20 (c-15) una secuencia de bases que tiene al menos 99% de identidad con cualquiera de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 1 a 105, y tiene una longitud dentro de $\pm 1\%$ de la longitud de cualquiera de la secuencia de bases seleccionada, y

- 25 (c-16) una secuencia de bases que tiene al menos 99,5% de identidad con cualquiera de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 1 a 105, y tiene una longitud dentro de $\pm 0,5\%$ de la longitud de cualquiera de la secuencia de bases seleccionada.

En una modalidad, el segundo oligómero unitario comprende o consiste en:

- 30 (a) cualquiera de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 106 a 210; o

(b) una secuencia de bases que tiene al menos 85% de identidad con cualquiera de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 106 a 210, y tiene una longitud dentro de $\pm 15\%$ de la longitud de cualquiera de la secuencia de bases seleccionada.

5 En la presente, la secuencia de bases (b) es un tipo mutante de la secuencia de bases (a), y ejemplos de este tipo mutante incluyen

(b-1) una secuencia de bases que tiene al menos 85% de identidad con cualquiera de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 106 a 210, y tiene una longitud dentro de $\pm 15\%$ de la longitud de cualquiera de la secuencia de bases seleccionada,

10

(b-2) una secuencia de bases que tiene al menos 86% de identidad con cualquiera de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 106 a 210, y tiene una longitud dentro de $\pm 14\%$ de la longitud de cualquiera de la secuencia de bases seleccionada,

15 (b-3) una secuencia de bases que tiene al menos 87% de identidad con cualquiera de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 106 a 210, y tiene una longitud dentro de $\pm 13\%$ de la longitud de cualquiera de la secuencia de bases seleccionada,

(b-4) una secuencia de bases que tiene al menos 88% de identidad con cualquiera de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 106 a 210, y tiene una longitud dentro de $\pm 12\%$ de la longitud de cualquiera de la secuencia de bases seleccionada,

20

(b-5) una secuencia de bases que tiene al menos 89% de identidad con cualquiera de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 106 a 210, y tiene una longitud dentro de $\pm 11\%$ de la longitud de cualquiera de la secuencia de bases seleccionada,

25

(b-6) una secuencia de bases que tiene al menos 90% de identidad con cualquiera de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 106 a 210, y tiene una longitud dentro de $\pm 10\%$ de la longitud de cualquiera de la secuencia de bases seleccionada,

30

(b-7) una secuencia de bases que tiene al menos 91% de identidad con cualquiera de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 106 a 210, y tiene una longitud dentro de $\pm 9\%$ de la longitud de cualquiera de la secuencia de bases seleccionada,

5 (b-8) una secuencia de bases que tiene al menos 92% de identidad con cualquiera de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 106 a 210, y tiene una longitud dentro de $\pm 8\%$ de la longitud de cualquiera de la secuencia de bases seleccionada,

10 (b-9) una secuencia de bases que tiene al menos 93% de identidad con cualquiera de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 106 a 210, y tiene una longitud dentro de $\pm 7\%$ de la longitud de cualquiera de la secuencia de bases seleccionada,

15 (b-10) una secuencia de bases que tiene al menos 94% de identidad con cualquiera de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 106 a 210, y tiene una longitud dentro de $\pm 6\%$ de la longitud de cualquiera de la secuencia de bases seleccionada,

20 (b-11) una secuencia de bases que tiene al menos 95% de identidad con cualquiera de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 106 a 210, y tiene una longitud dentro de $\pm 5\%$ de la longitud de cualquiera de la secuencia de bases seleccionada,

(b-12) una secuencia de bases que tiene al menos 96% de identidad con cualquiera de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 106 a 210, y tiene una longitud dentro de $\pm 4\%$ de la longitud de cualquiera de la secuencia de bases seleccionada,

25 (b-13) una secuencia de bases que tiene al menos 97% de identidad con cualquiera de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 106 a 210, y tiene una longitud dentro de $\pm 3\%$ de la longitud de cualquiera de la secuencia de bases seleccionada,

30 (b-14) una secuencia de bases que tiene al menos 98% de identidad con cualquiera de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 106 a 210,

y tiene una longitud dentro de $\pm 2\%$ de la longitud de cualquiera de la secuencia de bases seleccionada,

(b-15) una secuencia de bases que tiene al menos 99% de identidad con cualquiera de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 106 a 210, y tiene una longitud dentro de $\pm 1\%$ de la longitud de cualquiera de la secuencia de bases seleccionada, y

(b-16) una secuencia de bases que tiene al menos 99,5% de identidad con cualquiera de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 106 a 210, y tiene una longitud dentro de $\pm 0,5\%$ de la longitud de cualquiera de la secuencia de bases seleccionada.

En una modalidad, el segundo oligómero unitario comprende o consiste en cualquier secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 106 a 210.

En una modalidad, el segundo oligómero unitario comprende o consiste en cualquier secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 114, 124, 151, 201, 203, y 205.

En una modalidad, el primer oligómero unitario comprende o consiste en cualquier secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 907 a 1602, el segundo oligómero unitario comprende o consiste en cualquier secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 106 a 210, y el primer oligómero antisentido comprende el primer oligómero unitario y el segundo oligómero unitario de los extremos 5' en este orden.

En una modalidad, el primer oligómero antisentido comprende el primer oligómero unitario y el segundo oligómero unitario de los extremos 5' en este orden, y

el primer oligómero unitario comprende o consiste en una secuencia de bases de SEQ ID NO: 1201, y el segundo oligómero unitario comprende o consiste en una secuencia de bases de SEQ ID NO: 151,

el primer oligómero unitario comprende o consiste en una secuencia de bases de SEQ ID NO: 1201, y el segundo oligómero unitario comprende o consiste en una secuencia de bases de SEQ ID NO: 201,

el primer oligómero unitario comprende o consiste en una secuencia de bases de SEQ ID NO: 1201, y el segundo oligómero unitario comprende o consiste en una secuencia de bases de SEQ ID NO: 203,

- 5** el primer oligómero unitario comprende o consiste en una secuencia de bases de SEQ ID NO: 1201, y el segundo oligómero unitario comprende o consiste en una secuencia de bases de SEQ ID NO: 205,

el primer oligómero unitario comprende o consiste en una secuencia de bases de SEQ ID NO: 1239, y el segundo oligómero unitario comprende o consiste en una secuencia de bases de SEQ ID NO: 114,

- 10** el primer oligómero unitario comprende o consiste en una secuencia de bases de SEQ ID NO: 1224, y el segundo oligómero unitario comprende o consiste en una secuencia de bases de SEQ ID NO: 124,

- 15** el primer oligómero unitario comprende o consiste en una secuencia de bases de SEQ ID NO: 1180, y el segundo oligómero unitario comprende o consiste en una secuencia de bases de SEQ ID NO: 151,

el primer oligómero unitario comprende o consiste en una secuencia de bases de SEQ ID NO: 1190, y el segundo oligómero unitario comprende o consiste en una secuencia de bases de SEQ ID NO: 151,

- 20** el primer oligómero unitario comprende o consiste en una secuencia de bases de SEQ ID NO: 1212, y el segundo oligómero unitario comprende o consiste en una secuencia de bases de SEQ ID NO: 151, o

el primer oligómero unitario comprende o consiste en una secuencia de bases de SEQ ID NO: 1222, y el segundo oligómero unitario comprende o consiste en una secuencia de bases de SEQ ID NO: 151.

- 25** La Tabla 6 más adelante muestra ejemplos de la secuencia objetivo del segundo oligómero antisentido de la presente invención y una secuencia complementaria (secuencia antisentido) de esta.

[Tabla 6-1]

Tabla 6

Longi- tud mer	Sitio objetivo	Secuencia objetivo	SEQ NO:	Secuencia antisentido	SEQ NO:
15	H55_(- 18)-(-4)	ACATTGGTCCTTTG	3507	C A AAG C ACCAAATGT	4299
15	H55_(- 17)-(-3)	CATTGGTCCTTTGC	3508	GCAAAGGACCAAAATG	4300
15	H55_(- 16)-(-2)	ATTTGGTCCTTTGCA	3509	TGCAAAGGACCAAAT	4301
15	H55_(- 15)-(-1)	TTTGGTCCTTTGCAG	3510	CTGCAAAGGACCAAA	4302
15	H55_(- 14)-1	TTGGTCCTTTGCAGG	3511	CCTGCAAAGGACCAA	4303
15	H55_(- 13)-2	TGGTCCTTTGCAGGG	3512	CCCTGCAAAGGACCA	4304
15	H55_(- 12)-3	GGTCCTTTGCAGGGT	3513	ACCCTGCAAAGGACC	4305
15	H55_(- 11)-4	GTCCTTTGCAGGGTG	3514	CACCCTGCAAAGGAC	4306
15	H55_(- 10)-5	TCCTTTGCAGGGTGA	3515	TCACCCTGCAAAGGA	4307
15	H55_(-9)- 6	CCTTTGCAGGGTGAG	3516	CTCACCCTGCAAAGG	4308
15	H55_(-8)- 7	CTTTGCAGGGTGAGT	3517	ACTCACCCTGCAAAG	4309
15	H55_(-7)- 8	TTTGCAGGGTGAGTG	3518	CACTCACCCTGCAAA	4310
15	H55_(-6)- 9	TTGCAGGGTGAGTGA	3519	TCACTCACCCTGCAA	4311
15	H55_(-5)- 10	TGCAGGGTGAGTGAG	3520	CTCACTCACCCTGCA	4312
15	H55_(-4)- 11	GCAGGGTGAGTGAGC	3521	GCTCACTCACCCTGC	4313
15	H55_(-3)- 12	CAGGGTGAGTGAGCG	3522	CGCTCACTCACCCTG	4314
15	H55_(-2)-	AGGGTGAGTGAGCGA	3523	TCGCTCACTCACCCT	4315

[Tabla 6-2]

	13				
15	H55_(-1)-14	GGGTGAGTGAGCGAG	3524	CTCGCTCACTCACCC	4316
15	H55_1-15	GGTGAGTGAGCGAGA	3525	TCTCGCTCACTCACC	4317
15	H55_2-16	GTGAGTGAGCGAGAG	3526	CTCTCGCTCACTCAC	4318
15	H55_3-17	TGAGTGAGCGAGAGG	3527	CCTCTCGCTCACTCA	4319
15	H55_4-18	GAGTGAGCGAGAGGC	3528	GCCTCTCGCTCACTC	4320
15	H55_5-19	AGTGAGCGAGAGGCT	3529	AGCCTCTCGCTCACT	4321
15	H55_6-20	GTGAGCGAGAGGCTG	3530	CAGCCTCTCGCTCAC	4322
15	H55_7-21	TGAGCGAGAGGCTGC	3531	GCAGCCTCTCGCTCA	4323
15	H55_8-22	GAGCGAGAGGCTGCT	3532	AGCAGCCTCTCGCTC	4324
15	H55_9-23	AGCGAGAGGCTGCTT	3533	AAGCAGCCTCTCGCT	4325
15	H55_10-24	GCGAGAGGCTGCTTT	3534	AAAGCAGCCTCTCGC	4326
15	H55_11-25	CGAGAGGCTGCTTTG	3535	CAAAGCAGCCTCTCG	4327
15	H55_12-26	GAGAGGCTGCTTTGG	3536	CCAAAGCAGCCTCTC	4328
15	H55_13-27	AGAGGCTGCTTTGGA	3537	TCCAAAGCAGCCTCT	4329
15	H55_14-28	GAGGCTGCTTTGGAA	3538	TTCCAAAGCAGCCTC	4330
15	H55_15-29	AGGCTGCTTTGGAAG	3539	CTTCCAAAGCAGCCT	4331
15	H55_16-30	GGCTGCTTTGGAAGA	3540	TCTTCCAAAGCAGCC	4332
15	H55_17-31	GCTGCTTTGGAAGAA	3541	TTCTTCCAAAGCAGC	4333
15	H55_18-32	CTGCTTTGGAAGAAA	3542	TTTCTTCCAAAGCAG	4334
15	H55_19-33	TGCTTTGGAAGAAAC	3543	GTTTCTTCCAAAGCA	4335
15	H55_20-34	GCTTTGGAAGAAACT	3544	AGTTTCTTCCAAAGC	4336
15	H55_21-35	CTTTGGAAGAAACTC	3545	GAGTTTCTTCCAAAG	4337
15	H55_22-36	TTTGGAAGAAACTCA	3546	TGAGTTTCTTCCAAA	4338
15	H55_23-37	TTGGAAGAAACTCAT	3547	ATGAGTTTCTTCCAA	4339
15	H55_24-38	TGGAAGAAACTCATA	3548	TATGAGTTTCTTCCA	4340
16	H55_(-19)-(-4)	AACATTGGTCCTTTG	3549	CAAAGGACCAAATGTT	4341
16	H55_(-18)-(-3)	ACATTGGTCCTTTGC	3550	GCAAAGGACCAAATGT	4342
16	H55_(-17)-(-2)	CATTGGTCCTTTGCA	3551	TGCAAAGGACCAAATG	4343
16	H55_(-16)-(-1)	ATTTGGTCCTTTGCAG	3552	CTGCAAAGGACCAAAT	4344

[Tabla 6-3]

16	H55_(-15)-1	TTGGTCCTTTGCAGG	3553	CCTGCAAAGGACCAA	4345
16	H55_(-14)-2	TTGGTCCTTTGCAGGG	3554	CCCTGCAAAGGACCAA	4346
16	H55_(-13)-3	TGGTCCTTTGCAGGGT	3555	ACCCTGCAAAGGACCA	4347
16	H55_(-12)-4	GGTCCTTTGCAGGGTG	3556	CACCCTGCAAAGGACC	4348
16	H55_(-11)-5	GTCCTTTGCAGGGTGA	3557	TCACCCTGCAAAGGAC	4349
16	H55_(-10)-6	TCCTTTGCAGGGTGAG	3558	CTCACCCTGCAAAGGA	4350
16	H55_(-9)-7	CCTTTGCAGGGTGAGT	3559	ACTCACCCTGCAAAGG	4351
16	H55_(-8)-8	CTTTGCAGGGTGAGTG	3560	CACTCACCCTGCAAAG	4352
16	H55_(-7)-9	TTTGCAGGGTGAGTGA	3561	TCACTCACCCTGCAAA	4353
16	H55_(-6)-10	TTGCAGGGTGAGTGAG	3562	CTCACTCACCCTGCAA	4354
16	H55_(-5)-11	TGCAGGGTGAGTGAGC	3563	GCTCACTCACCCTGCA	4355
16	H55_(-4)-12	GCAGGGTGAGTGAGCG	3564	CGCTCACTCACCCTGC	4356
16	H55_(-3)-13	CAGGGTGAGTGAGCGA	3565	TCGCTCACTCACCCTG	4357
16	H55_(-2)-14	AGGGTGAGTGAGCGAG	3566	CTCGCTCACTCACCCT	4358
16	H55_(-1)-15	GGGTGAGTGAGCGAGA	3567	TCTCGCTCACTCACCC	4359
16	H55_1-16	GGTGAGTGAGCGAGAG	3568	CTCTCGCTCACTCACC	4360
16	H55_2-17	GTGAGTGAGCGAGAGG	3569	CCTCTCGCTCACTCAC	4361
16	H55_3-18	TGAGTGAGCGAGAGGC	3570	GCCTCTCGCTCACTCA	4362
16	H55_4-19	GAGTGAGCGAGAGGCT	3571	AGCCTCTCGCTCACTC	4363
16	H55_5-20	AGTGAGCGAGAGGCTG	3572	CAGCCTCTCGCTCACT	4364

[Tabla 6-4]

16	H55_6-21	GTGAGCGAGAGGCTGC	3573	GCAGCCTCTCGCTCAC	4365
16	H55_7-22	TGAGCGAGAGGCTGCT	3574	AGCAGCCTCTCGCTCA	4366
16	H55_8-23	GAGCGAGAGGCTGCTT	3575	AAGCAGCCTCTCGCTC	4367
16	H55_9-24	AGCGAGAGGCTGCTTT	3576	AAAGCAGCCTCTCGCT	4368
16	H55_10-25	GCGAGAGGCTGCTTTG	3577	CAAAGCAGCCTCTCGC	4369
16	H55_11-26	CGAGAGGCTGCTTTGG	3578	CCAAAGCAGCCTCTCG	4370
16	H55_12-27	GAGAGGCTGCTTTGGA	3579	TCCAAAGCAGCCTCTC	4371
16	H55_13-28	AGAGGCTGCTTTGGAA	3580	TTCCAAAGCAGCCTCT	4372
16	H55_14-29	GAGGCTGCTTTGGAAG	3581	CTTCCAAAGCAGCCTC	4373
16	H55_15-30	AGGCTGCTTTGGAAGA	3582	TCTTCCAAAGCAGCCT	4374
16	H55_16-31	GGCTGCTTTGGAAGAA	3583	TTCTTCCAAAGCAGCC	4375
16	H55_17-32	GCTGCTTTGGAAGAAA	3584	TTTCTTCCAAAGCAGC	4376
16	H55_18-33	CTGCTTTGGAAGAAAC	3585	GTTTCTTCCAAAGCAG	4377
16	H55_19-34	TGCTTTGGAAGAAACT	3586	AGTTTCTTCCAAAGCA	4378
16	H55_20-35	GCTTTGGAAGAAACTC	3587	GAGTTTCTTCCAAAGC	4379
16	H55_21-36	CTTTGGAAGAAACTCA	3588	TGAGTTTCTTCCAAAG	4380
16	H55_22-37	TTTGGAAGAAACTCAT	3589	ATGAGTTTCTTCCAAA	4381
16	H55_23-38	TTGGAAGAAACTCATA	3590	TATGAGTTTCTTCCAA	4382
16	H55_24-39	TGGAAGAAACTCATAG	3591	CTATGAGTTTCTTCCA	4383
17	H55_(- 20)-(-4)	GAACATTTGGTCCTTTG	3592	CAAAGGACCAAATGTTC	4384
17	H55_(- 19)-(-3)	AACATTTGGTCCTTTGC	3593	GCAAAGGACCAAATGTT	4385
17	H55_(- 18)-(-2)	ACATTTGGTCCTTTGCA	3594	TGCAAAGGACCAAATGT	4386
17	H55_(- 17)-(-1)	CATTTGGTCCTTTGCAG	3595	CTGCAAAGGACCAAATG	4387
17	H55_(- 16)-1	ATTTGGTCCTTTGCAGG	3596	CCTGCAAAGGACCAAAT	4388
17	H55_(- 15)-2	TTTGGTCCTTTGCAGGG	3597	CCCTGCAAAGGACCAAA	4389
17	H55_(- 14)-3	TTGGTCCTTTGCAGGGT	3598	ACCCTGCAAAGGACCAA	4390
17	H55_(- 13)-4	TGGTCCTTTGCAGGGTG	3599	CACCCTGCAAAGGACCA	4391

[Tabla 6-5]

17	H55_(-12)-5	GGTCCTTTGCAGGGTGA	3600	TCACCCTGCAAAGGACC	4392
17	H55_(-11)-6	GTCCTTTGCAGGGTGAG	3601	CTCACCTGCAAAGGAC	4393
17	H55_(-10)-7	TCCTTTGCAGGGTGAGT	3602	ACTCACCTGCAAAGGA	4394
17	H55_(-9)-8	CCTTTGCAGGGTGAGTG	3603	CACTCACCTGCAAAGG	4395
17	H55_(-8)-9	CTTTGCAGGGTGAGTGA	3604	TCACCTCACCTGCAAAG	4396
17	H55_(-7)-10	TTTGCAGGGTGAGTGAG	3605	CTCACTCACCTGCAAAA	4397
17	H55_(-6)-11	TTGCAGGGTGAGTGAGC	3606	GCTCACTCACCTGCAA	4398
17	H55_(-5)-12	TGCAGGGTGAGTGAGCG	3607	CGCTCACTCACCTGCA	4399
17	H55_(-4)-13	GCAGGGTGAGTGAGCGA	3608	TCGCTCACTCACCTGC	4400
17	H55_(-3)-14	CAGGGTGAGTGAGCGAG	3609	CTCGCTCACTCACCTG	4401
17	H55_(-2)-15	AGGGTGAGTGAGCGAGA	3610	TCTCGCTCACTCACCT	4402
17	H55_(-1)-16	GGGTGAGTGAGCGAGAG	3611	CTCTCGCTCACTCACCC	4403
17	H55_1-17	GGTGAGTGAGCGAGAGG	3612	CCTCTCGCTCACTCACC	4404
17	H55_2-18	GTGAGTGAGCGAGAGGC	3613	GCCTCTCGCTCACTCAC	4405
17	H55_3-19	TGAGTGAGCGAGAGGCT	3614	AGCCTCTCGCTCACTCA	4406
17	H55_4-20	GAGTGAGCGAGAGGCTG	3615	CAGCCTCTCGCTCACTC	4407
17	H55_5-21	AGTGAGCGAGAGGCTGC	3616	GCAGCCTCTCGCTCACT	4408
17	H55_6-22	GTGAGCGAGAGGCTGCT	3617	AGCAGCCTCTCGCTCAC	4409
17	H55_7-23	TGAGCGAGAGGCTGCTT	3618	AAGCAGCCTCTCGCTCA	4410
17	H55_8-24	GAGCGAGAGGCTGCTTT	3619	AAAGCAGCCTCTCGCTC	4411
17	H55_9-25	AGCGAGAGGCTGCTTTG	3620	CAAAGCAGCCTCTCGCT	4412
17	H55_10-26	GCGAGAGGCTGCTTTGG	3621	CCAAAGCAGCCTCTCGC	4413
17	H55_11-27	CGAGAGGCTGCTTTGGA	3622	TCCAAAGCAGCCTCTCG	4414

[Tabla 6-6]

17	H55_12-28	GAGAGGCTGCTTTGGAA	3623	TTCCAAAGCAGCCTCTC	4415
17	H55_13-29	AGAGGCTGCTTTGGAAG	3624	CTTCCAAAGCAGCCTCT	4416
17	H55_14-30	GAGGCTGCTTTGGAAGA	3625	TCTTCCAAAGCAGCCTC	4417
17	H55_15-31	AGGCTGCTTTGGAAGAA	3626	TTCTTCCAAAGCAGCCT	4418
17	H55_16-32	GGCTGCTTTGGAAGAAA	3627	TTTCTTCCAAAGCAGCC	4419
17	H55_17-33	GCTGCTTTGGAAGAAAC	3628	GTTTCTTCCAAAGCAGC	4420
17	H55_18-34	CTGCTTTGGAAGAACT	3629	AGTTTCTTCCAAAGCAG	4421
17	H55_19-35	TGCTTTGGAAGAACTC	3630	GAGTTTCTTCCAAAGCA	4422
17	H55_20-36	GCCTTGGAAGAACTCA	3631	TGAGTTTCTTCCAAAGC	4423
17	H55_21-37	CTTTGGAAGAACTCAT	3632	ATGAGTTTCTTCCAAAG	4424
17	H55_22-38	TTTGGAAGAACTCATA	3633	TATGAGTTTCTTCCAAA	4425
17	H55_23-39	TTGGAAGAACTCATAG	3634	CTATGAGTTTCTTCCAA	4426
17	H55_24-40	TGGAAGAACTCATAGA	3635	TCTATGAGTTTCTTCCA	4427
18	H55_(- 21)-(-4)	TGAACATTGGTCCTTTG	3636	CAAAGGACCAATGTTC	4428
18	H55_(- 20)-(-3)	GAACATTGGTCCTTTGC	3637	GCAAAGGACCAATGTTC	4429
18	H55_(- 19)-(-2)	AACATTGGTCCTTTGCA	3638	TGCAAAGGACCAATGTT	4430
18	H55_(- 18)-(-1)	ACATTGGTCCTTTGCAG	3639	CTGCAAAGGACCAATGT	4431
18	H55_(- 17)-1	CATTGGTCCTTTGCAGG	3640	CCTGCAAAGGACCAATG	4432
18	H55_(- 16)-2	ATTTGGTCCTTTGCAGGG	3641	CCCTGCAAAGGACCAAT	4433
18	H55_(- 15)-3	TTTGGTCCTTTGCAGGGT	3642	ACCCTGCAAAGGACCAAA	4434
18	H55_(- 14)-4	TTGGTCCTTTGCAGGGTG	3643	CACCCTGCAAAGGACCAA	4435
18	H55_(- 13)-5	TGGTCCTTTGCAGGGTGA	3644	TCACCCTGCAAAGGACCA	4436
18	H55_(- 12)-6	GGTCCTTTGCAGGGTGAG	3645	CTCACCTGCAAAGGACC	4437
18	H55_(- 11)-7	GTCCTTTGCAGGGTGAGT	3646	ACTCACCTGCAAAGGAC	4438

[Tabla 6-7]

18	H55_(-10)-8	TCCTTGCAGGGTGAGTG	3647	CACTCACCTGCAAAGGA	4439
18	H55_(-9)-9	CCTTGCAGGGTGAGTGA	3648	TCACTCACCTGCAAAGG	4440
18	H55_(-8)-10	CTTGCAGGGTGAGTGAG	3649	CTCACTCACCTGCAAAG	4441
18	H55_(-7)-11	TTTGCAGGGTGAGTGAGC	3650	GCTCACTCACCTGCAAA	4442
18	H55_(-6)-12	TTGCAGGGTGAGTGAGCG	3651	CGCTCACTCACCTGCAA	4443
18	H55_(-5)-13	TGCAGGGTGAGTGAGCGA	3652	TCGCTCACTCACCTGCA	4444
18	H55_(-4)-14	GCAGGGTGAGTGAGCGAG	3653	CTCGCTCACTCACCTGC	4445
18	H55_(-3)-15	CAGGGTGAGTGAGCGAGA	3654	TCTCGCTCACTCACCTG	4446
18	H55_(-2)-16	AGGGTGAGTGAGCGAGAG	3655	CTCTCGCTCACTCACCT	4447
18	H55_(-1)-17	GGGTGAGTGAGCGAGAGG	3656	CCTCTCGCTCACTCACCC	4448
18	H55_1-18	GGTGAGTGAGCGAGAGGC	3657	GCCTCTCGCTCACTCACC	4449
18	H55_2-19	GTGAGTGAGCGAGAGGCT	3658	AGCCTCTCGCTCACTCAC	4450
18	H55_3-20	TGAGTGAGCGAGAGGCTG	3659	CAGCCTCTCGCTCACTCA	4451
18	H55_4-21	GAGTGAGCGAGAGGCTGC	3660	GCAGCCTCTCGCTCACTC	4452
18	H55_5-22	AGTGAGCGAGAGGCTGCT	3661	AGCAGCCTCTCGCTCACT	4453
18	H55_6-23	GTGAGCGAGAGGCTGCTT	3662	AAGCAGCCTCTCGCTCAC	4454
18	H55_7-24	TGAGCGAGAGGCTGCTTT	3663	AAAGCAGCCTCTCGCTCA	4455
18	H55_8-25	GAGCGAGAGGCTGCTTTG	3664	CAAAGCAGCCTCTCGCTC	4456
18	H55_9-26	AGCGAGAGGCTGCTTTGG	3665	CCAAAGCAGCCTCTCGCT	4457
18	H55_10-27	GCGAGAGGCTGCTTTGGA	3666	TCCAAAGCAGCCTCTCGC	4458
18	H55_11-28	CGAGAGGCTGCTTTGGAA	3667	TTCCAAAGCAGCCTCTCG	4459
18	H55_12-29	GAGAGGCTGCTTTGGAAG	3668	CTTCCAAAGCAGCCTCTC	4460
18	H55_13-30	AGAGGCTGCTTTGGAAGA	3669	TCTTCCAAAGCAGCCTCT	4461
18	H55_14-31	GAGGCTGCTTTGGAAGAA	3670	TTCTTCCAAAGCAGCCTC	4462
18	H55_15-32	AGGCTGCTTTGGAAGAAA	3671	TTTCTTCCAAAGCAGCCT	4463

[Tabla 6-8]

18	H55_16-33	GGCTGCTTTGGAAGAAAC	3672	GTTTCTTCCAAAGCAGCC	4464
18	H55_17-34	GCTGCTTTGGAAGAAACT	3673	AGTTTCTTCCAAAGCAGC	4465
18	H55_18-35	CTGCTTTGGAAGAAACTC	3674	GAGTTTCTTCCAAAGCAG	4466
18	H55_19-36	TGCTTTGGAAGAAACTCA	3675	TGAGTTTCTTCCAAAGCA	4467
18	H55_20-37	GCTTTGGAAGAAACTCAT	3676	ATGAGTTTCTTCCAAAGC	4468
18	H55_21-38	CTTTGGAAGAAACTCATA	3677	TATGAGTTTCTTCCAAAG	4469
18	H55_22-39	TTTGGAAGAAACTCATAG	3678	CTATGAGTTTCTTCCAAA	4470
18	H55_23-40	TTGGAAGAAACTCATAGA	3679	TCTATGAGTTTCTTCCAA	4471
18	H55_24-41	TGGAAGAAACTCATAGAT	3680	ATCTATGAGTTTCTTCCA	4472
19	H55_(- 22)-(-4)	CTGAACATTGGTCCTTTG	3681	CAAAGGACCAAATGTTGAG	4473
19	H55_(- 21)-(-3)	TGAACATTGGTCCTTTGC	3682	GCAAAGGACCAAATGTTCA	4474
19	H55_(- 20)-(-2)	GAACATTGGTCCTTTGCA	3683	TGCAAAGGACCAAATGTTT	4475
19	H55_(- 19)-(-1)	AACATTGGTCCTTTGCAG	3684	CTGCAAAGGACCAAATGTT	4476
19	H55_(- 18)-1	ACATTGGTCCTTTGCAGG	3685	CCTGCAAAGGACCAAATGT	4477
19	H55_(- 17)-2	CATTGGTCCTTTGCAGGG	3686	CCCTGCAAAGGACCAAATG	4478
19	H55_(- 16)-3	ATTGGTCCTTTGCAGGGT	3687	ACCCTGCAAAGGACCAAAT	4479
19	H55_(- 15)-4	TTGGTCCTTTGCAGGGTG	3688	CACCCTGCAAAGGACCAAA	4480
19	H55_(- 14)-5	TTGGTCCTTTGCAGGGTGA	3689	TCACCCTGCAAAGGACCAA	4481
19	H55_(- 13)-6	TGGTCCTTTGCAGGGTGAG	3690	CTCACCCTGCAAAGGACCA	4482
19	H55_(- 12)-7	GGTCCTTTGCAGGGTGAGT	3691	ACTCACCCTGCAAAGGACC	4483
19	H55_(- 11)-8	GTCCTTTGCAGGGTGAGTG	3692	CACTCACCCTGCAAAGGAC	4484
19	H55_(- 10)-9	TCCTTTGCAGGGTGAGTGA	3693	TCACTCACCCTGCAAAGGA	4485

[Tabla 6-9]

19	H55_(-9)-10	CCTTTCAGGGTGAGTGAG	3694	CTCACTCACCTGCAAAGG	4486
19	H55_(-8)-11	CTTTCAGGGTGAGTGAGC	3695	GCTCACTCACCTGCAAAG	4487
19	H55_(-7)-12	TTTTCAGGGTGAGTGAGCG	3696	CGCTCACTCACCTGCAAA	4488
19	H55_(-6)-13	TTTCAGGGTGAGTGAGCGA	3697	TCGCTCACTCACCTGCAA	4489
19	H55_(-5)-14	TGCAGGGTGAGTGAGCGAG	3698	CTCGCTCACTCACCTGCA	4490
19	H55_(-4)-15	GCAGGGTGAGTGAGCGAGA	3699	TCTCGCTCACTCACCTGC	4491
19	H55_(-3)-16	CAGGGTGAGTGAGCGAGAG	3700	CTCTCGCTCACTCACCTG	4492
19	H55_(-2)-17	AGGGTGAGTGAGCGAGAGG	3701	CCTCTCGCTCACTCACCT	4493
19	H55_(-1)-18	GGGTGAGTGAGCGAGAGGC	3702	GCCTCTCGCTCACTCACCC	4494
19	H55_1-19	GGTGAGTGAGCGAGAGGCT	3703	AGCCTCTCGCTCACTCACC	4495
19	H55_2-20	GTGAGTGAGCGAGAGGCTG	3704	CAGCCTCTCGCTCACTCAC	4496
19	H55_3-21	TGAGTGAGCGAGAGGCTGC	3705	GCAGCCTCTCGCTCACTCA	4497
19	H55_4-22	GAGTGAGCGAGAGGCTGCT	3706	AGCAGCCTCTCGCTCACTC	4498
19	H55_5-23	AGTGAGCGAGAGGCTGCTT	3707	AAGCAGCCTCTCGCTCACT	4499
19	H55_6-24	GTGAGCGAGAGGCTGCTTT	3708	AAAGCAGCCTCTCGCTCAC	4500
19	H55_7-25	TGAGCGAGAGGCTGCTTTG	3709	CAAAGCAGCCTCTCGCTCA	4501
19	H55_8-26	GAGCGAGAGGCTGCTTTGG	3710	CCAAAGCAGCCTCTCGCTC	4502
19	H55_9-27	AGCGAGAGGCTGCTTTGGA	3711	TCCAAAGCAGCCTCTCGCT	4503
19	H55_10-28	GCGAGAGGCTGCTTTGGA	3712	TTCCAAAGCAGCCTCTCGC	4504
19	H55_11-29	CGAGAGGCTGCTTTGGAAG	3713	CTTCCAAAGCAGCCTCTCG	4505
19	H55_12-30	GAGAGGCTGCTTTGGAAGA	3714	TCTTCCAAAGCAGCCTCTC	4506
19	H55_13-31	AGAGGCTGCTTTGGAAGAA	3715	TTCTTCCAAAGCAGCCTCT	4507
19	H55_14-32	GAGGCTGCTTTGGAAGAAA	3716	TTTCTTCCAAAGCAGCCTC	4508
19	H55_15-33	AGGCTGCTTTGGAAGAAAC	3717	GTTTCTTCCAAAGCAGCCT	4509
19	H55_16-34	GGCTGCTTTGGAAGAAACT	3718	AGTTTCTTCCAAAGCAGCC	4510
19	H55_17-35	GCTGCTTTGGAAGAAACTC	3719	GAGTTTCTTCCAAAGCAGC	4511

[Tabla 6-10]

19	H55_18-36	CTGCTTTGGAAGAACTCA	3720	TGAGTTTCTTCCAAAGCAG	4512
19	H55_19-37	TGCTTTGGAAGAACTCAT	3721	ATGAGTTTCTTCCAAAGCA	4513
19	H55_20-38	GCTTTGGAAGAACTCATA	3722	TATGAGTTTCTTCCAAAGC	4514
19	H55_21-39	CTTTGGAAGAACTCATAG	3723	CTATGAGTTTCTTCCAAAG	4515
19	H55_22-40	TTTGAAGAACTCATAGA	3724	TCTATGAGTTTCTTCCAAA	4516
19	H55_23-41	TTGGAAGAACTCATAGAT	3725	ATCTATGAGTTTCTTCCAA	4517
19	H55_24-42	TGGAAGAACTCATAGATT	3726	AATCTATGAGTTTCTTCCA	4518
20	H55_(- 23)-(-4)	TCTGAACATTTGGTCCTTG	3727	CAAAGGACCAAATGTTTCA	4519
20	H55_(- 22)-(-3)	CTGAACATTTGGTCCTTTGC	3728	GCAAAGGACCAAATGTTTCA	4520
20	H55_(- 21)-(-2)	TGAACATTTGGTCCTTTGCA	3729	TGCAAAGGACCAAATGTTCA	4521
20	H55_(- 20)-(-1)	GAACATTTGGTCCTTTGCAG	3730	CTGCAAAGGACCAAATGTTT	4522
20	H55_(- 19)-1	AACATTTGGTCCTTTGCAGG	3731	CCTGCAAAGGACCAAATGTT	4523
20	H55_(- 18)-2	ACATTTGGTCCTTTGCAGGG	3732	CCCTGCAAAGGACCAAATGT	4524
20	H55_(- 17)-3	CATTTGGTCCTTTGCAGGGT	3733	ACCCTGCAAAGGACCAAATG	4525
20	H55_(- 16)-4	ATTTGGTCCTTTGCAGGGTG	3734	CACCCTGCAAAGGACCAAAT	4526
20	H55_(- 15)-5	TTTGGTCCTTTGCAGGGTGA	3735	TCACCCTGCAAAGGACCAAA	4527
20	H55_(- 14)-6	TTGGTCCTTTGCAGGGTGAG	3736	CTCACCCTGCAAAGGACCAA	4528
20	H55_(- 13)-7	TGGTCCTTTGCAGGGTGAGT	3737	ACTCACCCTGCAAAGGACCA	4529
20	H55_(- 12)-8	GGTCCTTTGCAGGGTGAGTG	3738	CACTCACCCTGCAAAGGACC	4530
20	H55_(- 11)-9	GTCCTTTGCAGGGTGAGTGA	3739	TCACTCACCCTGCAAAGGAC	4531
20	H55_(- 10)-10	TCCTTTGCAGGGTGAGTGAG	3740	CTCACTCACCCTGCAAAGGA	4532

[Tabla 6-11]

20	H55_(-9)-11	CCTTTCAGGGTGAGTGAGC	3741	GCTCACTCACCTGCAAAGG	4533
20	H55_(-8)-12	CTTTCAGGGTGAGTGAGCG	3742	CGCTCACTCACCTGCAAAG	4534
20	H55_(-7)-13	TTTGCAGGGTGAGTGAGCGA	3743	TCGCTCACTCACCTGCAAA	4535
20	H55_(-6)-14	TTGCAGGGTGAGTGAGCGAG	3744	CTCGCTCACTCACCTGCAA	4536
20	H55_(-5)-15	TGCAGGGTGAGTGAGCGAGA	3745	TCTCGCTCACTCACCTGCA	4537
20	H55_(-4)-16	GCAGGGTGAGTGAGCGAGAG	3746	CTCTCGCTCACTCACCTGC	4538
20	H55_(-3)-17	CAGGGTGAGTGAGCGAGAGG	3747	CCTCTCGCTCACTCACCTG	4539
20	H55_(-2)-18	AGGGTGAGTGAGCGAGAGGC	3748	GCCTCTCGCTCACTCACCT	4540
20	H55_(-1)-19	GGGTGAGTGAGCGAGAGGCT	3749	AGCCTCTCGCTCACTCACCC	4541
20	H55_1-20	GGTGAGTGAGCGAGAGGCTG	3750	CAGCCTCTCGCTCACTCACC	4542
20	H55_2-21	GTGAGTGAGCGAGAGGCTGC	3751	GCAGCCTCTCGCTCACTCAC	4543
20	H55_3-22	TGAGTGAGCGAGAGGCTGCT	3752	AGCAGCCTCTCGCTCACTCA	4544
20	H55_4-23	GAGTGAGCGAGAGGCTGCTT	3753	AAGCAGCCTCTCGCTCACTC	4545
20	H55_5-24	AGTGAGCGAGAGGCTGCTTT	3754	AAAGCAGCCTCTCGCTCACT	4546
20	H55_6-25	GTGAGCGAGAGGCTGCTTTG	3755	CAAAGCAGCCTCTCGCTCAC	4547
20	H55_7-26	TGAGCGAGAGGCTGCTTTGG	3756	CCAAAGCAGCCTCTCGCTCA	4548
20	H55_8-27	GAGCGAGAGGCTGCTTTGGA	3757	TCCAAAGCAGCCTCTCGCTC	4549
20	H55_9-28	AGCGAGAGGCTGCTTTGGAA	3758	TTCCAAAGCAGCCTCTCGCT	4550
20	H55_10-29	GCGAGAGGCTGCTTTGGAAG	3759	CTTCCAAAGCAGCCTCTCGC	4551
20	H55_11-30	CGAGAGGCTGCTTTGGAAGA	3760	TCTTCCAAAGCAGCCTCTCG	4552
20	H55_12-31	GAGAGGCTGCTTTGGAAGAA	3761	TTCTTCCAAAGCAGCCTCTC	4553
20	H55_13-32	AGAGGCTGCTTTGGAAGAAA	3762	TTTCTTCCAAAGCAGCCTCT	4554
20	H55_14-33	GAGGCTGCTTTGGAAGAAAC	3763	GTTTCTTCCAAAGCAGCCTC	4555
20	H55_15-34	AGGCTGCTTTGGAAGAAACT	3764	AGTTTCTTCCAAAGCAGCCT	4556
20	H55_16-35	GGCTGCTTTGGAAGAAACTC	3765	GAGTTTCTTCCAAAGCAGCC	4557
20	H55_17-36	GCTGCTTTGGAAGAAACTCA	3766	TGAGTTTCTTCCAAAGCAGC	4558

[Tabla 6-12]

20	H55_18-37	CTGCTTTGGAAGAACTCAT	3767	ATGAGTTTCTTCCAAAGCAG	4559
20	H55_19-38	TGCTTTGGAAGAACTCATA	3768	TATGAGTTTCTTCCAAAGCA	4560
20	H55_20-39	GCTTTGGAAGAACTCATAG	3769	CTATGAGTTTCTTCCAAAGC	4561
20	H55_21-40	CTTTGGAAGAACTCATAGA	3770	TCTATGAGTTTCTTCCAAAG	4562
20	H55_22-41	TTTGAAGAACTCATAGAT	3771	ATCTATGAGTTTCTTCCAAA	4563
20	H55_23-42	TTGGAAGAACTCATAGATT	3772	AATCTATGAGTTTCTTCCAA	4564
20	H55_24-43	TGGAAGAACTCATAGATTA	3773	TAATCTATGAGTTTCTTCCA	4565
21	H55_(- 24)-(-4)	ATCTGAACATTTGGTCCTTTG	3774	CAAAGGACCAAATGTTGAGAT	4566
21	H55_(- 23)-(-3)	TCTGAACATTTGGTCCTTTGC	3775	GCAAAGGACCAAATGTTGAGA	4567
21	H55_(- 22)-(-2)	CTGAACATTTGGTCCTTTGCA	3776	TGCAAAGGACCAAATGTTGAG	4568
21	H55_(- 21)-(-1)	TGAACATTTGGTCCTTTGCAG	3777	CTGCAAAGGACCAAATGTTCA	4569
21	H55_(- 20)-1	GAACATTTGGTCCTTTGCAGG	3778	CCTGCAAAGGACCAAATGTTG	4570
21	H55_(- 19)-2	AACATTTGGTCCTTTGCAGGG	3779	CCCTGCAAAGGACCAAATGTT	4571
21	H55_(- 18)-3	ACATTTGGTCCTTTGCAGGGT	3780	ACCCTGCAAAGGACCAAATGT	4572
21	H55_(- 17)-4	CATTTGGTCCTTTGCAGGGTG	3781	CACCCTGCAAAGGACCAAATG	4573
21	H55_(- 16)-5	ATTTGGTCCTTTGCAGGGTGA	3782	TCACCCTGCAAAGGACCAAAT	4574
21	H55_(- 15)-6	TTTGGTCCTTTGCAGGGTGAG	3783	CTCACCCTGCAAAGGACCAAA	4575
21	H55_(- 14)-7	TTGGTCCTTTGCAGGGTGAGT	3784	ACTCACCCTGCAAAGGACCAA	4576
21	H55_(- 13)-8	TGGTCCTTTGCAGGGTGAGTG	3785	CACTCACCCTGCAAAGGACCA	4577
21	H55_(- 12)-9	GGTCCTTTGCAGGGTGAGTGA	3786	TCACTCACCCTGCAAAGGACC	4578
21	H55_(- 11)-10	GTCTTTGCAGGGTGAGTGAG	3787	CTCACTCACCCTGCAAAGGAC	4579

[Tabla 6-13]

21	H55_(-10)-11	TCCTTGCAGGGTGAGTGAGC	3788	GCTCACTCACCTGCAAAGGA	4580
21	H55_(-9)-12	CCTTGCAGGGTGAGTGAGCG	3789	CGCTCACTCACCTGCAAAGG	4581
21	H55_(-8)-13	CTTGCAGGGTGAGTGAGCGA	3790	TCGCTCACTCACCTGCAAAG	4582
21	H55_(-7)-14	TTTGCAGGGTGAGTGAGCGAG	3791	CTCGCTCACTCACCTGCAAA	4583
21	H55_(-6)-15	TTGCAGGGTGAGTGAGCGAGA	3792	TCTCGCTCACTCACCTGCAA	4584
21	H55_(-5)-16	TGCAGGGTGAGTGAGCGAGAG	3793	CTCTCGCTCACTCACCTGCA	4585
21	H55_(-4)-17	GCAGGGTGAGTGAGCGAGAGG	3794	CCTCTCGCTCACTCACCTGC	4586
21	H55_(-3)-18	CAGGGTGAGTGAGCGAGAGGC	3795	GCCTCTCGCTCACTCACCTG	4587
21	H55_(-2)-19	AGGGTGAGTGAGCGAGAGGCT	3796	AGCCTCTCGCTCACTCACCT	4588
21	H55_(-1)-20	GGGTGAGTGAGCGAGAGGCTG	3797	CAGCCTCTCGCTCACTCACCC	4589
21	H55_1-21	GGTGAGTGAGCGAGAGGCTGC	3798	GCAGCCTCTCGCTCACTCACC	4590
21	H55_2-22	GTGAGTGAGCGAGAGGCTGCT	3799	AGCAGCCTCTCGCTCACTCAC	4591
21	H55_3-23	TGAGTGAGCGAGAGGCTGCTT	3800	AAGCAGCCTCTCGCTCACTCA	4592
21	H55_4-24	GAGTGAGCGAGAGGCTGCTTT	3801	AAAGCAGCCTCTCGCTCACTC	4593
21	H55_5-25	AGTGAGCGAGAGGCTGCTTTG	3802	CAAAGCAGCCTCTCGCTCACT	4594
21	H55_6-26	GTGAGCGAGAGGCTGCTTTGG	3803	CCAAAGCAGCCTCTCGCTCAC	4595
21	H55_7-27	TGAGCGAGAGGCTGCTTTGGA	3804	TCCAAAGCAGCCTCTCGCTCA	4596
21	H55_8-28	GAGCGAGAGGCTGCTTTGGAA	3805	TTCCAAAGCAGCCTCTCGCTC	4597
21	H55_9-29	AGCGAGAGGCTGCTTTGGAAG	3806	CTTCCAAAGCAGCCTCTCGCT	4598
21	H55_10-30	GCGAGAGGCTGCTTTGGAAGA	3807	TCTTCCAAAGCAGCCTCTCGC	4599
21	H55_11-31	CGAGAGGCTGCTTTGGAAGAA	3808	TTCTTCCAAAGCAGCCTCTCG	4600
21	H55_12-32	GAGAGGCTGCTTTGGAAGAAA	3809	TTTCTTCCAAAGCAGCCTCTC	4601
21	H55_13-33	AGAGGCTGCTTTGGAAGAAAC	3810	GTTTCTTCCAAAGCAGCCTCT	4602
21	H55_14-34	GAGGCTGCTTTGGAAGAAACT	3811	AGTTTCTTCCAAAGCAGCCTC	4603
21	H55_15-35	AGGCTGCTTTGGAAGAAACTC	3812	GAGTTTCTTCCAAAGCAGCCT	4604

[Tabla 6-14]

21	H55_16-36	GGCTGCTTTGGAAGAACTCA	3813	TGAGTTTCTTCCAAAGCAGCC	4605
21	H55_17-37	GCTGCTTTGGAAGAACTCAT	3814	ATGAGTTTCTTCCAAAGCAGC	4606
21	H55_18-38	CTGCTTTGGAAGAACTCATA	3815	TATGAGTTTCTTCCAAAGCAG	4607
21	H55_19-39	TGCTTTGGAAGAACTCATAG	3816	CTATGAGTTTCTTCCAAAGCA	4608
21	H55_20-40	GCTTTGGAAGAACTCATAGA	3817	TCTATGAGTTTCTTCCAAAGC	4609
21	H55_21-41	CTTTGGAAGAACTCATAGAT	3818	ATCTATGAGTTTCTTCCAAAG	4610
21	H55_22-42	TTTGGAAGAACTCATAGATT	3819	AATCTATGAGTTTCTTCCAAA	4611
21	H55_23-43	TTGGAAGAACTCATAGATTA	3820	TAATCTATGAGTTTCTTCCAA	4612
21	H55_24-44	TGGAAGAACTCATAGATTAC	3821	GTAATCTATGAGTTTCTTCCA	4613
22	H55_(- 25)-(-4)	CATCTGAACATTTGGTCCTTT G	3822	CAAAGGACCAAATGTTTCAGAT G	4614
22	H55_(- 24)-(-3)	ATCTGAACATTTGGTCCTTTG C	3823	GCAAAGGACCAAATGTTTCAGA T	4615
22	H55_(- 23)-(-2)	TCTGAACATTTGGTCCTTTGC A	3824	TGCAAAGGACCAAATGTTTCAG A	4616
22	H55_(- 22)-(-1)	CTGAACATTTGGTCCTTTGCA G	3825	CTGCAAAGGACCAAATGTTCA G	4617
22	H55_(- 21)-1	TGAACATTTGGTCCTTTGCAG G	3826	CCTGCAAAGGACCAAATGTTTC A	4618
22	H55_(- 20)-2	GAACATTTGGTCCTTTGCAGG G	3827	CCCTGCAAAGGACCAAATGTT C	4619
22	H55_(- 19)-3	AACATTTGGTCCTTTGCAGGG T	3828	ACCCTGCAAAGGACCAAATGT T	4620
22	H55_(- 18)-4	ACATTTGGTCCTTTGCAGGGT G	3829	CACCCTGCAAAGGACCAAATG T	4621
22	H55_(- 17)-5	CATTTGGTCCTTTGCAGGGTG A	3830	TCACCCTGCAAAGGACCAAAT G	4622
22	H55_(- 16)-6	ATTTGGTCCTTTGCAGGGTGA G	3831	CTCACCCTGCAAAGGACCAAA T	4623
22	H55_(- 15)-7	TTTGGTCCTTTGCAGGGTGAG T	3832	ACTCACCCTGCAAAGGACCAA A	4624
22	H55_(- 14)-8	TTGGTCCTTTGCAGGGTGAGT G	3833	CACTCACCCTGCAAAGGACCA A	4625
22	H55_(- 13)-9	TGGTCCTTTGCAGGGTGAGTG A	3834	TCACTCACCCTGCAAAGGACC A	4626

[Tabla 6-15]

22	H55_(-12)-10	GGTCCTTTGCAGGGTGAGTGA G	3835	CTCACTCACCCCTGCAAAGGAC C	4627
22	H55_(-11)-11	GTCCTTTGCAGGGTGAGTGAG C	3836	GCTCACTCACCCCTGCAAAGGA C	4628
22	H55_(-10)-12	TCCTTTGCAGGGTGAGTGAGC G	3837	CGCTCACTCACCCCTGCAAAGG A	4629
22	H55_(-9)-13	CCTTTGCAGGGTGAGTGAGCG A	3838	TCGCTCACTCACCCCTGCAAAG G	4630
22	H55_(-8)-14	CTTTGCAGGGTGAGTGAGCGA G	3839	CTCGCTCACTCACCCCTGCAAA G	4631
22	H55_(-7)-15	TTTGCAGGGTGAGTGAGCGAG A	3840	TCTCGCTCACTCACCCCTGCAA A	4632
22	H55_(-6)-16	TTGCAGGGTGAGTGAGCGAGA G	3841	CTCTCGCTCACTCACCCCTGCA A	4633
22	H55_(-5)-17	TGCAGGGTGAGTGAGCGAGAG G	3842	CCTCTCGCTCACTCACCCCTGC A	4634
22	H55_(-4)-18	GCAGGGTGAGTGAGCGAGAGG C	3843	GCCTCTCGCTCACTCACCCCTG C	4635
22	H55_(-3)-19	CAGGGTGAGTGAGCGAGAGGC T	3844	AGCCTCTCGCTCACTCACCCCT G	4636
22	H55_(-2)-20	AGGGTGAGTGAGCGAGAGGCT G	3845	CAGCCTCTCGCTCACTCACCC T	4637
22	H55_(-1)-21	GGGTGAGTGAGCGAGAGGCTG C	3846	GCAGCCTCTCGCTCACTCACCC C	4638
22	H55_1-22	GGTGAGTGAGCGAGAGGCTGC T	3847	AGCAGCCTCTCGCTCACTCAC C	4639
22	H55_2-23	GTGAGTGAGCGAGAGGCTGCT T	3848	AAGCAGCCTCTCGCTCACTCA C	4640
22	H55_3-24	TGAGTGAGCGAGAGGCTGCTT T	3849	AAAGCAGCCTCTCGCTCACTC A	4641
22	H55_4-25	GAGTGAGCGAGAGGCTGCTTT G	3850	CAAAGCAGCCTCTCGCTCACT C	4642
22	H55_5-26	AGTGAGCGAGAGGCTGCTTTG G	3851	CCAAAGCAGCCTCTCGCTCAC T	4643
22	H55_6-27	GTGAGCGAGAGGCTGCTTTGG A	3852	TCCAAAGCAGCCTCTCGCTCA C	4644

[Tabla 6-16]

22	H55_7-28	TGAGCGAGAGGCTGCTTTGGA A	3853	TTCCAAAGCAGCCTCTCGCTC A	4645
22	H55_8-29	GAGCGAGAGGCTGCTTTGGA G	3854	CTTCCAAAGCAGCCTCTCGCT C	4646
22	H55_9-30	AGCGAGAGGCTGCTTTGGAAG A	3855	TCTTCCAAAGCAGCCTCTCGC T	4647
22	H55_10-31	GCGAGAGGCTGCTTTGGAAGA A	3856	TTCTTCCAAAGCAGCCTCTCG C	4648
22	H55_11-32	CGAGAGGCTGCTTTGGAAGAA A	3857	TTTCTTCCAAAGCAGCCTCTC G	4649
22	H55_12-33	GAGAGGCTGCTTTGGAAGAAA C	3858	GTTTCTTCCAAAGCAGCCTCT C	4650
22	H55_13-34	AGAGGCTGCTTTGGAAGAAAC T	3859	AGTTTCTTCCAAAGCAGCCTC T	4651
22	H55_14-35	GAGGCTGCTTTGGAAGAAACT C	3860	GAGTTTCTTCCAAAGCAGCCT C	4652
22	H55_15-36	AGGCTGCTTTGGAAGAAACTC A	3861	TGAGTTTCTTCCAAAGCAGCC T	4653
22	H55_16-37	GGCTGCTTTGGAAGAAACTCA T	3862	ATGAGTTTCTTCCAAAGCAGC C	4654
22	H55_17-38	GCTGCTTTGGAAGAAACTCAT A	3863	TATGAGTTTCTTCCAAAGCAG C	4655
22	H55_18-39	CTGCTTTGGAAGAAACTCATA G	3864	CTATGAGTTTCTTCCAAAGCA G	4656
22	H55_19-40	TGCTTTGGAAGAAACTCATAG A	3865	TCTATGAGTTTCTTCCAAAGC A	4657
22	H55_20-41	GCTTTGGAAGAAACTCATAGA T	3866	ATCTATGAGTTTCTTCCAAAG C	4658
22	H55_21-42	CTTTGGAAGAAACTCATAGAT T	3867	AATCTATGAGTTTCTTCCAAA G	4659
22	H55_22-43	TTTGAAGAAACTCATAGATT A	3868	TAATCTATGAGTTTCTTCCAA A	4660
22	H55_23-44	TTGAAGAAACTCATAGATTA C	3869	GTAATCTATGAGTTTCTTCCA A	4661
22	H55_24-45	TGGAAGAAACTCATAGATTAC T	3870	AGTAATCTATGAGTTTCTTCC A	4662

[Tabla 6-17]

23	H55_(- 26)-(-4)	GCATCTGAACATTTGGTCCTT TG	3871	CAAAGGACCAAATGTTTCAGAT GC	4663
23	H55_(- 25)-(-3)	CATCTGAACATTTGGTCCTTT GC	3872	GCAAAGGACCAAATGTTTCAGA TG	4664
23	H55_(- 24)-(-2)	ATCTGAACATTTGGTCCTTTG CA	3873	TGCAAAGGACCAAATGTTTCAG AT	4665
23	H55_(- 23)-(-1)	TCTGAACATTTGGTCCTTTGC AG	3874	CTGCAAAGGACCAAATGTTCA GA	4666
23	H55_(- 22)-1	CTGAACATTTGGTCCTTTGCA GG	3875	CCTGCAAAGGACCAAATGTTTC AG	4667
23	H55_(- 21)-2	TGAACATTTGGTCCTTTGCAG GG	3876	CCCTGCAAAGGACCAAATGTT CA	4668
23	H55_(- 20)-3	GAACATTTGGTCCTTTGCAGG GT	3877	ACCCTGCAAAGGACCAAATGT TC	4669
23	H55_(- 19)-4	AACATTTGGTCCTTTGCAGGG TG	3878	CACCCTGCAAAGGACCAAATG TT	4670
23	H55_(- 18)-5	ACATTTGGTCCTTTGCAGGGT GA	3879	TCACCCTGCAAAGGACCAAAT GT	4671
23	H55_(- 17)-6	CATTTGGTCCTTTGCAGGGTG AG	3880	CTCACCCTGCAAAGGACCAAAA TG	4672
23	H55_(- 16)-7	ATTTGGTCCTTTGCAGGGTGA GT	3881	ACTCACCCTGCAAAGGACCAA AT	4673
23	H55_(- 15)-8	TTTGGTCCTTTGCAGGGTGAG TG	3882	CACTCACCCTGCAAAGGACCA AA	4674
23	H55_(- 14)-9	TTGGTCCTTTGCAGGGTGAGT GA	3883	TCACTCACCCTGCAAAGGACC AA	4675
23	H55_(- 13)-10	TGGTCCTTTGCAGGGTGAGTG AG	3884	CTCACTCACCCTGCAAAGGAC CA	4676
23	H55_(- 12)-11	GGTCCTTTGCAGGGTGAGTGA GC	3885	GCTCACTCACCCTGCAAAGGA CC	4677
23	H55_(- 11)-12	GTCCTTTGCAGGGTGAGTGAG CG	3886	CGCTCACTCACCCTGCAAAGG AC	4678
23	H55_(- 10)-13	TCCTTTGCAGGGTGAGTGAGC GA	3887	TCGCTCACTCACCCTGCAAAG GA	4679
23	H55_(-9)- 14	CCTTTGCAGGGTGAGTGAGCG AG	3888	CTCGCTCACTCACCCTGCAAAA GG	4680

[Tabla 6-18]

23	H55_(-8)-15	CTTTCAGGGTGAGTGAGCGA GA	3889	TCTCGCTCACTCACCTGCAA AG	4681
23	H55_(-7)-16	TTTGCAGGGTGAGTGAGCGAG AG	3890	CTCTCGCTCACTCACCTGCA AA	4682
23	H55_(-6)-17	TTGCAGGGTGAGTGAGCGAGA GG	3891	CCTCTCGCTCACTCACCTGC AA	4683
23	H55_(-5)-18	TGCAGGGTGAGTGAGCGAGAG GC	3892	GCCTCTCGCTCACTCACCTG CA	4684
23	H55_(-4)-19	GCAGGGTGAGTGAGCGAGAGG CT	3893	AGCCTCTCGCTCACTCACCT GC	4685
23	H55_(-3)-20	CAGGGTGAGTGAGCGAGAGGC TG	3894	CAGCCTCTCGCTCACTCACCC TG	4686
23	H55_(-2)-21	AGGGTGAGTGAGCGAGAGGCT GC	3895	GCAGCCTCTCGCTCACTCACC CT	4687
23	H55_(-1)-22	GGGTGAGTGAGCGAGAGGCTG CT	3896	AGCAGCCTCTCGCTCACTCAC CC	4688
23	H55_1-23	GGTGAGTGAGCGAGAGGCTGC TT	3897	AAGCAGCCTCTCGCTCACTCA CC	4689
23	H55_2-24	GTGAGTGAGCGAGAGGCTGCT TT	3898	AAAGCAGCCTCTCGCTCACTC AC	4690
23	H55_3-25	TGAGTGAGCGAGAGGCTGCTT TG	3899	CAAAGCAGCCTCTCGCTCACT CA	4691
23	H55_4-26	GAGTGAGCGAGAGGCTGCTTT GG	3900	CCAAAGCAGCCTCTCGCTCAC TC	4692
23	H55_5-27	AGTGAGCGAGAGGCTGCTTTG GA	3901	TCCAAAGCAGCCTCTCGCTCA CT	4693
23	H55_6-28	GTGAGCGAGAGGCTGCTTTGG AA	3902	TTCCAAAGCAGCCTCTCGCTC AC	4694
23	H55_7-29	TGAGCGAGAGGCTGCTTTGGA AG	3903	CTTCCAAAGCAGCCTCTCGCT CA	4695
23	H55_8-30	GAGCGAGAGGCTGCTTTGGAA GA	3904	TCTTCCAAAGCAGCCTCTCGC TC	4696
23	H55_9-31	AGCGAGAGGCTGCTTTGGAAG AA	3905	TTCTTCCAAAGCAGCCTCTCG CT	4697
23	H55_10-32	GCGAGAGGCTGCTTTGGAAGA AA	3906	TTTCTTCCAAAGCAGCCTCTC GC	4698

[Tabla 6-19]

23	H55_11-33	CGAGAGGCTGCTTTGGAAGAA AC	3907	GTTTCTTCCAAAGCAGCCTCT CG	4699
23	H55_12-34	GAGAGGCTGCTTTGGAAGAAA CT	3908	AGTTTCTTCCAAAGCAGCCTC TC	4700
23	H55_13-35	AGAGGCTGCTTTGGAAGAAAC TC	3909	GAGTTTCTTCCAAAGCAGCCT CT	4701
23	H55_14-36	GAGGCTGCTTTGGAAGAAACT CA	3910	TGAGTTTCTTCCAAAGCAGCC TC	4702
23	H55_15-37	AGGCTGCTTTGGAAGAAACTC AT	3911	ATGAGTTTCTTCCAAAGCAGC CT	4703
23	H55_16-38	GGCTGCTTTGGAAGAAACTCA TA	3912	TATGAGTTTCTTCCAAAGCAG CC	4704
23	H55_17-39	GCTGCTTTGGAAGAAACTCAT AG	3913	CTATGAGTTTCTTCCAAAGCA GC	4705
23	H55_18-40	CTGCTTTGGAAGAAACTCATA GA	3914	TCTATGAGTTTCTTCCAAAGC AG	4706
23	H55_19-41	TGCTTTGGAAGAAACTCATAG AT	3915	ATCTATGAGTTTCTTCCAAAG CA	4707
23	H55_20-42	GCTTTGGAAGAAACTCATAGA TT	3916	AATCTATGAGTTTCTTCCAAA GC	4708
23	H55_21-43	CTTTGGAAGAAACTCATAGAT TA	3917	TAATCTATGAGTTTCTTCCAA AG	4709
23	H55_22-44	TTTGAAGAAACTCATAGATT AC	3918	GTAATCTATGAGTTTCTTCCA AA	4710
23	H55_23-45	TTGAAGAAACTCATAGATTA CT	3919	AGTAATCTATGAGTTTCTTCC AA	4711
23	H55_24-46	TGGAAGAAACTCATAGATTAC TG	3920	CAGTAATCTATGAGTTTCTTC CA	4712
24	H55_(- 27)-(-4)	TGCATCTGAACATTTGGTCCT TTG	3921	CAAAGGACCAAATGTTTCAGAT GCA	4713
24	H55_(- 26)-(-3)	GCATCTGAACATTTGGTCCTT TGC	3922	GCAAAGGACCAAATGTTTCAGA TGC	4714
24	H55_(- 25)-(-2)	CATCTGAACATTTGGTCCTTT GCA	3923	TGCAAAGGACCAAATGTTTCAG ATG	4715
24	H55_(- 24)-(-1)	ATCTGAACATTTGGTCCTTTG CAG	3924	CTGCAAAGGACCAAATGTTCA GAT	4716

[Tabla 6-20]

24	H55_(-23)-1	TCTGAACATTTGGTCCTTTGC AGG	3925	CCTGCAAAGGACCAAATGTTC AGA	4717
24	H55_(-22)-2	CTGAACATTTGGTCCTTTGCA GGG	3926	CCCTGCAAAGGACCAAATGTT CAG	4718
24	H55_(-21)-3	TGAACATTTGGTCCTTTGCAG GGT	3927	ACCCTGCAAAGGACCAAATGT TCA	4719
24	H55_(-20)-4	GAACATTTGGTCCTTTGCAGG GTG	3928	CACCCTGCAAAGGACCAAATG TTC	4720
24	H55_(-19)-5	AACATTTGGTCCTTTGCAGGG TGA	3929	TCACCCTGCAAAGGACCAAAT GTT	4721
24	H55_(-18)-6	ACATTTGGTCCTTTGCAGGGT GAG	3930	CTCACCCTGCAAAGGACCAAA TGT	4722
24	H55_(-17)-7	CATTTGGTCCTTTGCAGGGTG AGT	3931	ACTCACCTGCAAAGGACCAA ATG	4723
24	H55_(-16)-8	ATTTGGTCCTTTGCAGGGTGA GTG	3932	CACTCACCTGCAAAGGACCA AAT	4724
24	H55_(-15)-9	TTTGGTCCTTTGCAGGGTGAG TGA	3933	TCACCTCACCTGCAAAGGACC AAA	4725
24	H55_(-14)-10	TTGGTCCTTTGCAGGGTGAGT GAG	3934	CTCACTCACCTGCAAAGGAC CAA	4726
24	H55_(-13)-11	TGGTCCTTTGCAGGGTGAGTG AGC	3935	GCTCACTCACCTGCAAAGGA CCA	4727
24	H55_(-12)-12	GGTCCTTTGCAGGGTGAGTGA GCG	3936	CGCTCACTCACCTGCAAAGG ACC	4728
24	H55_(-11)-13	GTCCTTTGCAGGGTGAGTGAG CGA	3937	TCGCTCACTCACCTGCAAAG GAC	4729
24	H55_(-10)-14	TCCTTTGCAGGGTGAGTGAGC GAG	3938	CTCGCTCACTCACCTGCAAA GGA	4730
24	H55_(-9)-15	CCTTTGCAGGGTGAGTGAGCG AGA	3939	TCTCGCTCACTCACCTGCAA AGG	4731
24	H55_(-8)-16	CTTTGCAGGGTGAGTGAGCGA GAG	3940	CTCTCGCTCACTCACCTGCA AAG	4732
24	H55_(-7)-17	TTTGCAGGGTGAGTGAGCGAG AGG	3941	CCTCTCGCTCACTCACCTGC AAA	4733
24	H55_(-6)-18	TTGCAGGGTGAGTGAGCGAGA GGC	3942	GCCTCTCGCTCACTCACCTG CAA	4734

[Tabla 6-21]

24	H55_ ⁽⁻⁵⁾ -19	TGCAGGGTGAGTGAGCGAGAGGCT	3943	AGCCTCTCGCTCACTCACCCCTGCA	4735
24	H55_ ⁽⁻⁴⁾ -20	GCAGGGTGAGTGAGCGAGAGGCTG	3944	CAGCCTCTCGCTCACTCACCC	4736
24	H55_ ⁽⁻³⁾ -21	CAGGGTGAGTGAGCGAGAGGCTG	3945	GCAGCCTCTCGCTCACTCACCTG	4737
24	H55_ ⁽⁻²⁾ -22	AGGGTGAGTGAGCGAGAGGCTGCT	3946	AGCAGCCTCTCGCTCACTCACCT	4738
24	H55_ ⁽⁻¹⁾ -23	GGGTGAGTGAGCGAGAGGCTGCTT	3947	AAGCAGCCTCTCGCTCACTCACTCA	4739
24	H55_1-24	GGTGAGTGAGCGAGAGGCTGCTTT	3948	AAAGCAGCCTCTCGCTCACTCACTCA	4740
24	H55_2-25	GTGAGTGAGCGAGAGGCTGCTTTG	3949	CAAAGCAGCCTCTCGCTCACTCACTCA	4741
24	H55_3-26	TGAGTGAGCGAGAGGCTGCTTTGG	3950	CCAAAGCAGCCTCTCGCTCACTCACTCA	4742
24	H55_4-27	GAGTGAGCGAGAGGCTGCTTTGGGA	3951	TCCAAAGCAGCCTCTCGCTCACTCACTCA	4743
24	H55_5-28	AGTGAGCGAGAGGCTGCTTTGGGA	3952	TTCCAAAGCAGCCTCTCGCTCACTCACTCA	4744
24	H55_6-29	GTGAGCGAGAGGCTGCTTTGGGA	3953	CTTCCAAAGCAGCCTCTCGCTCACTCACTCA	4745
24	H55_7-30	TGAGCGAGAGGCTGCTTTGGGA	3954	TCTTCCAAAGCAGCCTCTCGCTCACTCACTCA	4746
24	H55_8-31	GAGCGAGAGGCTGCTTTGGGA	3955	TTCTTCCAAAGCAGCCTCTCGCTCACTCACTCA	4747
24	H55_9-32	AGCGAGAGGCTGCTTTGGGA	3956	TTTCTTCCAAAGCAGCCTCTCGCTCACTCACTCA	4748
24	H55_10-33	GCGAGAGGCTGCTTTGGGA	3957	GTTTCTTCCAAAGCAGCCTCTCGCTCACTCACTCA	4749
24	H55_11-34	CGAGAGGCTGCTTTGGGA	3958	AGTTTCTTCCAAAGCAGCCTCTCGCTCACTCACTCA	4750
24	H55_12-35	GAGAGGCTGCTTTGGGA	3959	GAGTTTCTTCCAAAGCAGCCTCTCGCTCACTCACTCA	4751
24	H55_13-36	AGAGGCTGCTTTGGGA	3960	TGAGTTTCTTCCAAAGCAGCCTCTCGCTCACTCACTCA	4752

[Tabla 6-22]

24	H55_14-37	GAGGCTGCTTTGGAAGAACT CAT	3961	ATGAGTTTCTTCCAAAGCAGC CTC	4753
24	H55_15-38	AGGCTGCTTTGGAAGAACTC ATA	3962	TATGAGTTTCTTCCAAAGCAG CCT	4754
24	H55_16-39	GGCTGCTTTGGAAGAACTCA TAG	3963	CTATGAGTTTCTTCCAAAGCA GCC	4755
24	H55_17-40	GCTGCTTTGGAAGAACTCAT AGA	3964	TCTATGAGTTTCTTCCAAAGC AGC	4756
24	H55_18-41	CTGCTTTGGAAGAACTCATA GAT	3965	ATCTATGAGTTTCTTCCAAAG CAG	4757
24	H55_19-42	TGCTTTGGAAGAACTCATAG ATT	3966	AATCTATGAGTTTCTTCCAAA GCA	4758
24	H55_20-43	GCTTTGGAAGAACTCATAGA TTA	3967	TAATCTATGAGTTTCTTCCAA AGC	4759
24	H55_21-44	CTTTGGAAGAACTCATAGAT TAC	3968	GTAATCTATGAGTTTCTTCCA AAG	4760
24	H55_22-45	TTTGAAGAACTCATAGATT ACT	3969	AGTAATCTATGAGTTTCTTCC AAA	4761
24	H55_23-46	TTGAAGAACTCATAGATTA CTG	3970	CAGTAATCTATGAGTTTCTTC CAA	4762
24	H55_24-47	TGGAAGAACTCATAGATTAC TGC	3971	GCAGTAATCTATGAGTTTCTT CCA	4763
25	H55_(- 28)-(-4)	TTGCATCTGAACATTTGGTCC TTTG	3972	CAAAGGACCAAATGTTTCAGAT GCAA	4764
25	H55_(- 27)-(-3)	TGCATCTGAACATTTGGTCCT TTGC	3973	GCAAAGGACCAAATGTTTCAGA TGCA	4765
25	H55_(- 26)-(-2)	GCATCTGAACATTTGGTCCTT TGCA	3974	TGCAAAGGACCAAATGTTTCAG ATGC	4766
25	H55_(- 25)-(-1)	CATCTGAACATTTGGTCCTTT GCAG	3975	CTGCAAAGGACCAAATGTTCA GATG	4767
25	H55_(- 24)-1	ATCTGAACATTTGGTCCTTTG CAGG	3976	CCTGCAAAGGACCAAATGTTTC AGAT	4768
25	H55_(- 23)-2	TCTGAACATTTGGTCCTTTGC AGGG	3977	CCCTGCAAAGGACCAAATGTT CAGA	4769
25	H55_(- 22)-3	CTGAACATTTGGTCCTTTGCA GGGT	3978	ACCCTGCAAAGGACCAAATGT TCAG	4770

[Tabla 6-23]

25	H55_(-21)-4	TGAACATTTGGTCCTTTGCAG GGTG	3979	CACCCTGCAAAGGACCAAATG TTCA	4771
25	H55_(-20)-5	GAACATTTGGTCCTTTGCAGG GTGA	3980	TCACCCTGCAAAGGACCAAAT GTTC	4772
25	H55_(-19)-6	AACATTTGGTCCTTTGCAGGG TGAG	3981	CTCACCCTGCAAAGGACCAAA TGTT	4773
25	H55_(-18)-7	ACATTTGGTCCTTTGCAGGGT GAGT	3982	ACTCACCCTGCAAAGGACCAA ATGT	4774
25	H55_(-17)-8	CATTTGGTCCTTTGCAGGGTG AGTG	3983	CACTCACCCTGCAAAGGACCA AATG	4775
25	H55_(-16)-9	ATTTGGTCCTTTGCAGGGTGA GTGA	3984	TCACTCACCCTGCAAAGGACC AAAT	4776
25	H55_(-15)-10	TTTGGTCCTTTGCAGGGTGAG TGAG	3985	CTCACTCACCCTGCAAAGGAC CAAA	4777
25	H55_(-14)-11	TTGGTCCTTTGCAGGGTGAGT GAGC	3986	GCTCACTCACCCTGCAAAGGA CCAA	4778
25	H55_(-13)-12	TGGTCCTTTGCAGGGTGAGTG AGCG	3987	CGCTCACTCACCCTGCAAAGG ACCA	4779
25	H55_(-12)-13	GGTCCTTTGCAGGGTGAGTGA GCGA	3988	TCGCTCACTCACCCTGCAAAG GACC	4780
25	H55_(-11)-14	GTCCTTTGCAGGGTGAGTGAG CGAG	3989	CTCGCTCACTCACCCTGCAAA GGAC	4781
25	H55_(-10)-15	TCCTTTGCAGGGTGAGTGAGC GAGA	3990	TCTCGCTCACTCACCCTGCAA AGGA	4782
25	H55_(-9)-16	CCTTTGCAGGGTGAGTGAGCG AGAG	3991	CTCTCGCTCACTCACCCTGCA AAGG	4783
25	H55_(-8)-17	CTTTGCAGGGTGAGTGAGCGA GAGG	3992	CCTCTCGCTCACTCACCCTGC AAAG	4784
25	H55_(-7)-18	TTTGCAGGGTGAGTGAGCGAG AGGC	3993	GCCTCTCGCTCACTCACCCTG CAAA	4785
25	H55_(-6)-19	TTGCAGGGTGAGTGAGCGAGA GGCT	3994	AGCCTCTCGCTCACTCACCCT GCAA	4786
25	H55_(-5)-20	TGCAGGGTGAGTGAGCGAGAG GCTG	3995	CAGCCTCTCGCTCACTCACC TGCA	4787
25	H55_(-4)-21	GCAGGGTGAGTGAGCGAGAGG CTGC	3996	GCAGCCTCTCGCTCACTCACC CTGC	4788

[Tabla 6-24]

25	H55_(-3)-22	CAGGGTGAGTGAGCGAGAGGC TGCT	3997	AGCAGCCTCTCGCTCACTCAC CCTG	4789
25	H55_(-2)-23	AGGGTGAGTGAGCGAGAGGCT GCTT	3998	AAGCAGCCTCTCGCTCACTCA CCCT	4790
25	H55_(-1)-24	GGGTGAGTGAGCGAGAGGCTG CTTT	3999	AAAGCAGCCTCTCGCTCACTC ACCC	4791
25	H55_1-25	GGTGAGTGAGCGAGAGGCTGC TTTG	4000	CAAAGCAGCCTCTCGCTCACT CACC	4792
25	H55_2-26	GTGAGTGAGCGAGAGGCTGCT TTGG	4001	CCAAAGCAGCCTCTCGCTCAC TCAC	4793
25	H55_3-27	TGAGTGAGCGAGAGGCTGCTT TGGA	4002	TCCAAAGCAGCCTCTCGCTCA CTCA	4794
25	H55_4-28	GAGTGAGCGAGAGGCTGCTTT GGAA	4003	TTCCAAAGCAGCCTCTCGCTC ACTC	4795
25	H55_5-29	AGTGAGCGAGAGGCTGCTTTG GAAG	4004	CTTCCAAAGCAGCCTCTCGCT CACT	4796
25	H55_6-30	GTGAGCGAGAGGCTGCTTTGG AAGA	4005	TCTTCCAAAGCAGCCTCTCGC TCAC	4797
25	H55_7-31	TGAGCGAGAGGCTGCTTTGGA AGAA	4006	TTCTTCCAAAGCAGCCTCTCG CTCA	4798
25	H55_8-32	GAGCGAGAGGCTGCTTTGGAA GAAA	4007	TTTCTTCCAAAGCAGCCTCTC GCTC	4799
25	H55_9-33	AGCGAGAGGCTGCTTTGGAAG AAAC	4008	GTTTCTTCCAAAGCAGCCTCT CGCT	4800
25	H55_10-34	GCGAGAGGCTGCTTTGGAAGA AACT	4009	AGTTTCTTCCAAAGCAGCCTC TCGC	4801
25	H55_11-35	CGAGAGGCTGCTTTGGAAGAA ACTC	4010	GAGTTTCTTCCAAAGCAGCCT CTCG	4802
25	H55_12-36	GAGAGGCTGCTTTGGAAGAAA CTCA	4011	TGAGTTTCTTCCAAAGCAGCC TCTC	4803
25	H55_13-37	AGAGGCTGCTTTGGAAGAAAC TCAT	4012	ATGAGTTTCTTCCAAAGCAGC CTCT	4804
25	H55_14-38	GAGGCTGCTTTGGAAGAAACT CATA	4013	TATGAGTTTCTTCCAAAGCAG CCTC	4805
25	H55_15-39	AGGCTGCTTTGGAAGAAACTC ATAG	4014	CTATGAGTTTCTTCCAAAGCA GCCT	4806

[Tabla 6-25]

25	H55_16-40	GGCTGCTTTGGAAGAACTCA TAGA	4015	TCTATGAGTTTCTTCCAAAGC AGCC	4807
25	H55_17-41	GCTGCTTTGGAAGAACTCAT AGAT	4016	ATCTATGAGTTTCTTCCAAAG CAGC	4808
25	H55_18-42	CTGCTTTGGAAGAACTCATA GATT	4017	AATCTATGAGTTTCTTCCAAA GCAG	4809
25	H55_19-43	TGCTTTGGAAGAACTCATAG ATTA	4018	TAATCTATGAGTTTCTTCCAA AGCA	4810
25	H55_20-44	GCTTTGGAAGAACTCATAGA TTAC	4019	GTAATCTATGAGTTTCTTCCA AAGC	4811
25	H55_21-45	CTTTGGAAGAACTCATAGAT TACT	4020	AGTAATCTATGAGTTTCTTCC AAAG	4812
25	H55_22-46	TTTGAAGAACTCATAGATT ACTG	4021	CAGTAATCTATGAGTTTCTTC CAAA	4813
25	H55_23-47	TTGGAAGAACTCATAGATTA CTGC	4022	GCAGTAATCTATGAGTTTCTT CCAA	4814
25	H55_24-48	TGGAAGAACTCATAGATTAC TGCA	4023	TGCAGTAATCTATGAGTTTCT TCCA	4815
26	H55_(- 29)-(-4)	ATTGCATCTGAACATTTGGTC CTTTG	4024	CAAAGGACCAAATGTTTCAGAT GCAAT	4816
26	H55_(- 28)-(-3)	TTGCATCTGAACATTTGGTCC TTTGC	4025	GCAAAGGACCAAATGTTTCAGA TGCAA	4817
26	H55_(- 27)-(-2)	TGCATCTGAACATTTGGTCCT TTGCA	4026	TGCAAAGGACCAAATGTTTCAG ATGCA	4818
26	H55_(- 26)-(-1)	GCATCTGAACATTTGGTCCTT TGCAG	4027	CTGCAAAGGACCAAATGTTCA GATGC	4819
26	H55_(- 25)-1	CATCTGAACATTTGGTCCTTT GCAGG	4028	CCTGCAAAGGACCAAATGTTTC AGATG	4820
26	H55_(- 24)-2	ATCTGAACATTTGGTCCTTTG CAGGG	4029	CCCTGCAAAGGACCAAATGTT CAGAT	4821
26	H55_(- 23)-3	TCTGAACATTTGGTCCTTTGC AGGGT	4030	ACCCTGCAAAGGACCAAATGT TCAGA	4822
26	H55_(- 22)-4	CTGAACATTTGGTCCTTTGCA GGGTG	4031	CACCCTGCAAAGGACCAAATG TTCAG	4823
26	H55_(- 21)-5	TGAACATTTGGTCCTTTGCAG GGTGA	4032	TCACCCTGCAAAGGACCAAAT GTTCA	4824

[Tabla 6-26]

26	H55_(-20)-6	GAACATTGGTCCTTTGCAGG GTGAG	4033	CTCACCTGCAAAGGACCAAA TGTTT	4825
26	H55_(-19)-7	AACATTGGTCCTTTGCAGGG TGAGT	4034	ACTCACCTGCAAAGGACCAA ATGTT	4826
26	H55_(-18)-8	ACATTGGTCCTTTGCAGGGT GAGTG	4035	CACTCACCTGCAAAGGACCA AATGT	4827
26	H55_(-17)-9	CATTGGTCCTTTGCAGGGTG AGTGA	4036	TCACTCACCTGCAAAGGACC AAATG	4828
26	H55_(-16)-10	ATTTGGTCCTTTGCAGGGTGA GTGAG	4037	CTCACTCACCTGCAAAGGAC CAAAAT	4829
26	H55_(-15)-11	TTTGGTCCTTTGCAGGGTGAG TGAGC	4038	GCTCACTCACCTGCAAAGGA CCAAA	4830
26	H55_(-14)-12	TTGGTCCTTTGCAGGGTGAGT GAGCG	4039	CGCTCACTCACCTGCAAAGG ACCAA	4831
26	H55_(-13)-13	TGGTCCTTTGCAGGGTGAGTG AGCGA	4040	TCGCTCACTCACCTGCAAAG GACCA	4832
26	H55_(-12)-14	GGTCCTTTGCAGGGTGAGTGA GCGAG	4041	CTCGCTCACTCACCTGCAAA GGACC	4833
26	H55_(-11)-15	GTCCTTTGCAGGGTGAGTGAG CGAGA	4042	TCTCGCTCACTCACCTGCAA AGGAC	4834
26	H55_(-10)-16	TCCTTTGCAGGGTGAGTGAGC GAGAG	4043	CTCTCGCTCACTCACCTGCA AAGGA	4835
26	H55_(-9)-17	CCTTTGCAGGGTGAGTGAGCG AGAGG	4044	CCTCTCGCTCACTCACCTGCA AAAGG	4836
26	H55_(-8)-18	CTTTGCAGGGTGAGTGAGCGA GAGGC	4045	GCCTCTCGCTCACTCACCTG CAAAG	4837
26	H55_(-7)-19	TTTGCAGGGTGAGTGAGCGAG AGGCT	4046	AGCCTCTCGCTCACTCACCT GCAAA	4838
26	H55_(-6)-20	TTGCAGGGTGAGTGAGCGAGA GGCTG	4047	CAGCCTCTCGCTCACTCACCC TGCAA	4839
26	H55_(-5)-21	TGCAGGGTGAGTGAGCGAGAG GCTGC	4048	GCAGCCTCTCGCTCACTCACC CTGCA	4840
26	H55_(-4)-22	GCAGGGTGAGTGAGCGAGAGG CTGCT	4049	AGCAGCCTCTCGCTCACTCAC CCTGC	4841
26	H55_(-3)-23	CAGGGTGAGTGAGCGAGAGGC TGCTT	4050	AAGCAGCCTCTCGCTCACTCA CCCTG	4842

[Tabla 6-27]

26	H55_(-2)-24	AGGGTGAGTGAGCGAGAGGCTGCTTT	4051	AAAGCAGCCTCTCGCTCACTCACCT	4843
26	H55_(-1)-25	GGGTGAGTGAGCGAGAGGCTGCTTTG	4052	CAAAGCAGCCTCTCGCTCACTCACCC	4844
26	H55_1-26	GGTGAGTGAGCGAGAGGCTGCTTTGG	4053	CCAAAGCAGCCTCTCGCTCACTCACC	4845
26	H55_2-27	GTGAGTGAGCGAGAGGCTGCTTTGGA	4054	TCCAAAGCAGCCTCTCGCTCACTCAC	4846
26	H55_3-28	TGAGTGAGCGAGAGGCTGCTTTGGAA	4055	TTCCAAAGCAGCCTCTCGCTCACTCA	4847
26	H55_4-29	GAGTGAGCGAGAGGCTGCTTTGGAAG	4056	CTTCCAAAGCAGCCTCTCGCTCACTC	4848
26	H55_5-30	AGTGAGCGAGAGGCTGCTTTGGAAGA	4057	TCTTCCAAAGCAGCCTCTCGCTCACT	4849
26	H55_6-31	GTGAGCGAGAGGCTGCTTTGGAAAGAA	4058	TTCTTCCAAAGCAGCCTCTCGCTCAC	4850
26	H55_7-32	TGAGCGAGAGGCTGCTTTGGAAAGAAA	4059	TTTCTTCCAAAGCAGCCTCTCGCTCA	4851
26	H55_8-33	GAGCGAGAGGCTGCTTTGGAAAGAAAC	4060	GTTTCTTCCAAAGCAGCCTCTCGCTC	4852
26	H55_9-34	AGCGAGAGGCTGCTTTGGAAGAAACT	4061	AGTTTCTTCCAAAGCAGCCTCTCGCT	4853
26	H55_10-35	GCGAGAGGCTGCTTTGGAAGAAACTC	4062	GAGTTTCTTCCAAAGCAGCCTCTCGCT	4854
26	H55_11-36	CGAGAGGCTGCTTTGGAAGAAACTCA	4063	TGAGTTTCTTCCAAAGCAGCCTCTCG	4855
26	H55_12-37	GAGAGGCTGCTTTGGAAGAAACTCAT	4064	ATGAGTTTCTTCCAAAGCAGCCTCTC	4856
26	H55_13-38	AGAGGCTGCTTTGGAAGAAACTCAT	4065	TATGAGTTTCTTCCAAAGCAGCCTCT	4857
26	H55_14-39	GAGGCTGCTTTGGAAGAAACTCATAG	4066	CTATGAGTTTCTTCCAAAGCAGCCTC	4858
26	H55_15-40	AGGCTGCTTTGGAAGAAACTCATAGA	4067	TCTATGAGTTTCTTCCAAAGCAGCCT	4859
26	H55_16-41	GGCTGCTTTGGAAGAAACTCATAGAT	4068	ATCTATGAGTTTCTTCCAAAGCAGCC	4860

[Tabla 6-28]

26	H55_17-42	GCTGCTTTGGAAGAACTCAT AGATT	4069	AATCTATGAGTTTCTTCCAA GCAGC	4861
26	H55_18-43	CTGCTTTGGAAGAACTCATA GATTA	4070	TAATCTATGAGTTTCTTCCAA AGCAG	4862
26	H55_19-44	TGCTTTGGAAGAACTCATAG ATTAC	4071	GTAATCTATGAGTTTCTTCCA AAGCA	4863
26	H55_20-45	GCTTTGGAAGAACTCATAGA TACT	4072	AGTAATCTATGAGTTTCTTCC AAAGC	4864
26	H55_21-46	CTTTGGAAGAACTCATAGAT TACTG	4073	CAGTAATCTATGAGTTTCTTC CAAAG	4865
26	H55_22-47	TTTGGAAGAACTCATAGATT ACTGC	4074	GCAGTAATCTATGAGTTTCTT CCAAA	4866
26	H55_23-48	TTGGAAGAACTCATAGATTA CTGCA	4075	TGCAGTAATCTATGAGTTTCT TCCAA	4867
26	H55_24-49	TGGAAGAACTCATAGATTAC TGCAA	4076	TTGCAGTAATCTATGAGTTTC TTCCA	4868
27	H55_(- 30)-(-4)	AATTGCATCTGAACATTGGT CCTTTG	4077	CAAAGGACCAAATGTTTCAGAT GCAATT	4869
27	H55_(- 29)-(-3)	ATTGCATCTGAACATTGGTC CTTTGC	4078	GCAAAGGACCAAATGTTTCAGA TGCAAT	4870
27	H55_(- 28)-(-2)	TTGCATCTGAACATTGGTCC TTTGCA	4079	TGCAAAGGACCAAATGTTTCAG ATGCAA	4871
27	H55_(- 27)-(-1)	TGCATCTGAACATTGGTCCT TTGCAG	4080	CTGCAAAGGACCAAATGTTCA GATGCA	4872
27	H55_(- 26)-1	GCATCTGAACATTGGTCCTT TGCAGG	4081	CCTGCAAAGGACCAAATGTTTC AGATGC	4873
27	H55_(- 25)-2	CATCTGAACATTGGTCCTTT GCAGGG	4082	CCCTGCAAAGGACCAAATGTT CAGATG	4874
27	H55_(- 24)-3	ATCTGAACATTGGTCCTTTG CAGGGT	4083	ACCCTGCAAAGGACCAAATGT TCAGAT	4875
27	H55_(- 23)-4	TCTGAACATTGGTCCTTTGC AGGGTG	4084	CACCCTGCAAAGGACCAAATG TTCAGA	4876
27	H55_(- 22)-5	CTGAACATTGGTCCTTTGCA GGGTGA	4085	TCACCCTGCAAAGGACCAAAT GTTTCAG	4877
27	H55_(- 21)-6	TGAACATTGGTCCTTTGCAG GGTGAG	4086	CTCACCCTGCAAAGGACCAAAA TGTTCA	4878

[Tabla 6-29]

27	H55_(-20)-7	GAACATTGGTCCTTTGCAGG GTGAGT	4087	ACTCACCTGCAAAGGACCA ATGTTT	4879
27	H55_(-19)-8	AACATTGGTCCTTTGCAGGG TGAGTG	4088	CACTCACCTGCAAAGGACCA AATGTT	4880
27	H55_(-18)-9	ACATTGGTCCTTTGCAGGGT GAGTGA	4089	TCACTCACCTGCAAAGGACC AAATGT	4881
27	H55_(-17)-10	CATTGGTCCTTTGCAGGGTG AGTGAG	4090	CTCACTCACCTGCAAAGGAC CAAATG	4882
27	H55_(-16)-11	ATTTGGTCCTTTGCAGGGTGA GTGAGC	4091	GCTCACTCACCTGCAAAGGA CCAAAT	4883
27	H55_(-15)-12	TTTGGTCCTTTGCAGGGTGAG TGAGCG	4092	CGCTCACTCACCTGCAAAGG ACCAAA	4884
27	H55_(-14)-13	TTGGTCCTTTGCAGGGTGAGT GAGCGA	4093	TCGCTCACTCACCTGCAAAG GACCAA	4885
27	H55_(-13)-14	TGGTCCTTTGCAGGGTGAGTG AGCGAG	4094	CTCGCTCACTCACCTGCAAA GGACCA	4886
27	H55_(-12)-15	GGTCCTTTGCAGGGTGAGTGA GCGAGA	4095	TCTCGCTCACTCACCTGCAA AGGACC	4887
27	H55_(-11)-16	GTCCTTTGCAGGGTGAGTGAG CGAGAG	4096	CTCTCGCTCACTCACCTGCA AAGGAC	4888
27	H55_(-10)-17	TCCTTTGCAGGGTGAGTGAGC GAGAGG	4097	CCTCTCGCTCACTCACCTGC AAAGGA	4889
27	H55_(-9)-18	CCTTTGCAGGGTGAGTGAGCG AGAGGC	4098	GCCTCTCGCTCACTCACCTG CAAAGG	4890
27	H55_(-8)-19	CTTTGCAGGGTGAGTGAGCGA GAGGCT	4099	AGCCTCTCGCTCACTCACCT GCAAAG	4891
27	H55_(-7)-20	TTTGCAGGGTGAGTGAGCGAG AGGCTG	4100	CAGCCTCTCGCTCACTACCC TGCAAA	4892
27	H55_(-6)-21	TTGCAGGGTGAGTGAGCGAGA GGCTGC	4101	GCAGCCTCTCGCTCACTACC CTGCAA	4893
27	H55_(-5)-22	TGCAGGGTGAGTGAGCGAGAG GCTGCT	4102	AGCAGCCTCTCGCTCACTAC CCTGCA	4894
27	H55_(-4)-23	GCAGGGTGAGTGAGCGAGAGG CTGCTT	4103	AAGCAGCCTCTCGCTCACTCA CCCTGC	4895
27	H55_(-3)-24	CAGGGTGAGTGAGCGAGAGGC TGCTTT	4104	AAAGCAGCCTCTCGCTCACTC ACCCCTG	4896

[Tabla 6-30]

27	H55_(-2)-25	AGGGTGAGTGAGCGAGAGGCT GCTTTG	4105	CAAAGCAGCCTCTCGCTCACT CACCCCT	4897
27	H55_(-1)-26	GGGTGAGTGAGCGAGAGGCTG CTTTGG	4106	CCAAAGCAGCCTCTCGCTCAC TCACCC	4898
27	H55_1-27	GGTGAGTGAGCGAGAGGCTGC TTTGGA	4107	TCCAAAGCAGCCTCTCGCTCA CTCACC	4899
27	H55_2-28	GTGAGTGAGCGAGAGGCTGCT TTGGAA	4108	TTCCAAAGCAGCCTCTCGCTC ACTCAC	4900
27	H55_3-29	TGAGTGAGCGAGAGGCTGCTT TGGAAG	4109	CTTCCAAAGCAGCCTCTCGCT CACTCA	4901
27	H55_4-30	GAGTGAGCGAGAGGCTGCTTT GGAAGA	4110	TCTTCCAAAGCAGCCTCTCGC TCACTC	4902
27	H55_5-31	AGTGAGCGAGAGGCTGCTTTG GAAGAA	4111	TTCTTCCAAAGCAGCCTCTCG CTCACT	4903
27	H55_6-32	GTGAGCGAGAGGCTGCTTTGG AAGAAA	4112	TTTCTTCCAAAGCAGCCTCTC GCTCAC	4904
27	H55_7-33	TGAGCGAGAGGCTGCTTTGGA AGAAAC	4113	GTTTCTTCCAAAGCAGCCTCT CGCTCA	4905
27	H55_8-34	GAGCGAGAGGCTGCTTTGGAA GAAACT	4114	AGTTTCTTCCAAAGCAGCCTC TCGCTC	4906
27	H55_9-35	AGCGAGAGGCTGCTTTGGAAG AAACTC	4115	GAGTTTCTTCCAAAGCAGCCT CTCGCT	4907
27	H55_10-36	GCGAGAGGCTGCTTTGGAAGA AACTCA	4116	TGAGTTTCTTCCAAAGCAGCC TCTCGC	4908
27	H55_11-37	CGAGAGGCTGCTTTGGAAGAA ACTCAT	4117	ATGAGTTTCTTCCAAAGCAGC CTCTCG	4909
27	H55_12-38	GAGAGGCTGCTTTGGAAGAAA CTCATA	4118	TATGAGTTTCTTCCAAAGCAG CCTCTC	4910
27	H55_13-39	AGAGGCTGCTTTGGAAGAAAC TCATAG	4119	CTATGAGTTTCTTCCAAAGCA GCCTCT	4911
27	H55_14-40	GAGGCTGCTTTGGAAGAAACT CATAGA	4120	TCTATGAGTTTCTTCCAAAGC AGCCTC	4912
27	H55_15-41	AGGCTGCTTTGGAAGAAACTC ATAGAT	4121	ATCTATGAGTTTCTTCCAAAG CAGCCT	4913
27	H55_16-42	GGCTGCTTTGGAAGAAACTCA TAGATT	4122	AATCTATGAGTTTCTTCCAAA GCAGCC	4914

[Tabla 6-31]

27	H55_17-43	GCTGCTTTGGAAGAACTCAT AGATTA	4123	TAATCTATGAGTTTCTTCCAA AGCAGC	4915
27	H55_18-44	CTGCTTTGGAAGAACTCATA GATTAC	4124	GTAATCTATGAGTTTCTTCCA AAGCAG	4916
27	H55_19-45	TGCTTTGGAAGAACTCATAG ATTACT	4125	AGTAATCTATGAGTTTCTTCC AAAGCA	4917
27	H55_20-46	GCTTTGGAAGAACTCATAGA TTACTG	4126	CAGTAATCTATGAGTTTCTTC CAAAGC	4918
27	H55_21-47	CTTTGGAAGAACTCATAGAT TACTGC	4127	GCAGTAATCTATGAGTTTCTT CCAAAG	4919
27	H55_22-48	TTTGGAAGAACTCATAGATT ACTGCA	4128	TGCAGTAATCTATGAGTTTCT TCCAAA	4920
27	H55_23-49	TTGGAAGAACTCATAGATTA CTGCAA	4129	TTGCAGTAATCTATGAGTTTC TTCCAA	4921
27	H55_24-50	TGGAAGAACTCATAGATTAC TGCAAC	4130	GTTGCAGTAATCTATGAGTTT CTTCCA	4922
28	H55_(- 31)-(-4)	TAATTGCATCTGAACATTGG TCCTTTG	4131	CAAAGGACCAAATGTTTCAGAT GCAATTA	4923
28	H55_(- 30)-(-3)	AATTGCATCTGAACATTGGT CCTTTGC	4132	GCAAAGGACCAAATGTTTCAGA TGCAATT	4924
28	H55_(- 29)-(-2)	ATTGCATCTGAACATTGGTC CTTTGCA	4133	TGCAAAGGACCAAATGTTTCAG ATGCAAT	4925
28	H55_(- 28)-(-1)	TTGCATCTGAACATTGGTCC TTTGCA	4134	CTGCAAAGGACCAAATGTTCA GATGCAA	4926
28	H55_(- 27)-1	TGCATCTGAACATTGGTCCT TTGCAGG	4135	CCTGCAAAGGACCAAATGTTTC AGATGCA	4927
28	H55_(- 26)-2	GCATCTGAACATTGGTCCTT TGCAGGG	4136	CCCTGCAAAGGACCAAATGTT CAGATGC	4928
28	H55_(- 25)-3	CATCTGAACATTGGTCCTTT GCAGGGT	4137	ACCCTGCAAAGGACCAAATGT TCAGATG	4929
28	H55_(- 24)-4	ATCTGAACATTGGTCCTTTG CAGGGTG	4138	CACCCTGCAAAGGACCAAATG TTCAGAT	4930
28	H55_(- 23)-5	TCTGAACATTGGTCCTTTGC AGGGTGA	4139	TCACCCTGCAAAGGACCAAAT GTTTCAGA	4931
28	H55_(- 22)-6	CTGAACATTGGTCCTTTGCA GGGTGAG	4140	CTCACCCTGCAAAGGACCAAAA TGTTTCAG	4932

[Tabla 6-32]

28	H55_(-21)-7	TGAACATTTGGTCCTTTGCAG GGTGAGT	4141	ACTCACCCCTGCAAAGGACCAA ATGTTCA	4933
28	H55_(-20)-8	GAACATTTGGTCCTTTGCAGG GTGAGTG	4142	CACTCACCCCTGCAAAGGACCA AATGTTC	4934
28	H55_(-19)-9	AACATTTGGTCCTTTGCAGGG TGAGTGA	4143	TCACCTCACCCCTGCAAAGGACC AAATGTT	4935
28	H55_(-18)-10	ACATTTGGTCCTTTGCAGGGT GAGTGAG	4144	CTCACTCACCCCTGCAAAGGAC CAAATGT	4936
28	H55_(-17)-11	CATTTGGTCCTTTGCAGGGTG AGTGAGC	4145	GCTCACTCACCCCTGCAAAGGA CCAAATG	4937
28	H55_(-16)-12	ATTTGGTCCTTTGCAGGGTGA GTGAGCG	4146	CGCTCACTCACCCCTGCAAAGG ACCAAAT	4938
28	H55_(-15)-13	TTTGGTCCTTTGCAGGGTGAG TGAGCGA	4147	TCGCTCACTCACCCCTGCAAAG GACCAAA	4939
28	H55_(-14)-14	TTGGTCCTTTGCAGGGTGAGT GAGCGAG	4148	CTCGCTCACTCACCCCTGCAAA GGACCAA	4940
28	H55_(-13)-15	TGGTCCTTTGCAGGGTGAGTG AGCGAGA	4149	TCTCGCTCACTCACCCCTGCAA AGGACCA	4941
28	H55_(-12)-16	GGTCCTTTGCAGGGTGAGTGA GCGAGAG	4150	CTCTCGCTCACTCACCCCTGCA AAGGACC	4942
28	H55_(-11)-17	GTCCTTTGCAGGGTGAGTGAG CGAGAGG	4151	CCTCTCGCTCACTCACCCCTGC AAAGGAC	4943
28	H55_(-10)-18	TCCTTTGCAGGGTGAGTGAGC GAGAGGC	4152	GCCTCTCGCTCACTCACCCCTG CAAAGGA	4944
28	H55_(-9)-19	CCTTTGCAGGGTGAGTGAGCG AGAGGCT	4153	AGCCTCTCGCTCACTCACCCCT GCAAAGG	4945
28	H55_(-8)-20	CTTTGCAGGGTGAGTGAGCGA GAGGCTG	4154	CAGCCTCTCGCTCACTCACCC TGCAAAG	4946
28	H55_(-7)-21	TTTGCAGGGTGAGTGAGCGAG AGGCTGC	4155	GCAGCCTCTCGCTCACTCACC CTGCAAA	4947
28	H55_(-6)-22	TTGCAGGGTGAGTGAGCGAGA GGCTGCT	4156	AGCAGCCTCTCGCTCACTCAC CCTGCAA	4948
28	H55_(-5)-23	TGCAGGGTGAGTGAGCGAGAG GCTGCTT	4157	AAGCAGCCTCTCGCTCACTCA CCCTGCA	4949
28	H55_(-4)-24	GCAGGGTGAGTGAGCGAGAGG CTGCTTT	4158	AAAGCAGCCTCTCGCTCACTC ACCCTGC	4950

[Tabla 6-33]

28	H55_(-3)-25	CAGGGTGAGTGAGCGAGAGGC TGCTTTG	4159	CAAAGCAGCCTCTCGCTCACT CACCCCTG	4951
28	H55_(-2)-26	AGGGTGAGTGAGCGAGAGGCT GCTTTGG	4160	CCAAAGCAGCCTCTCGCTCAC TCACCCT	4952
28	H55_(-1)-27	GGGTGAGTGAGCGAGAGGCTG CTTTGGA	4161	TCCAAAGCAGCCTCTCGCTCA CTCACCC	4953
28	H55_1-28	GGTGAGTGAGCGAGAGGCTGC TTTGGA	4162	TTCCAAAGCAGCCTCTCGCTC ACTCACC	4954
28	H55_2-29	GTGAGTGAGCGAGAGGCTGCT TTGGAAG	4163	CTTCCAAAGCAGCCTCTCGCT CACTCAC	4955
28	H55_3-30	TGAGTGAGCGAGAGGCTGCTT TGGAAGA	4164	TCTTCCAAAGCAGCCTCTCGC TCACTCA	4956
28	H55_4-31	GAGTGAGCGAGAGGCTGCTTT GGAAGAA	4165	TTCTTCCAAAGCAGCCTCTCG CTCACTC	4957
28	H55_5-32	AGTGAGCGAGAGGCTGCTTTG GAAGAAA	4166	TTTCTTCCAAAGCAGCCTCTC GCTCACT	4958
28	H55_6-33	GTGAGCGAGAGGCTGCTTTGG AAGAAAC	4167	GTTTCTTCCAAAGCAGCCTCT CGCTCAC	4959
28	H55_7-34	TGAGCGAGAGGCTGCTTTGGA AGAAACT	4168	AGTTTCTTCCAAAGCAGCCTC TCGCTCA	4960
28	H55_8-35	GAGCGAGAGGCTGCTTTGGA GAAACTC	4169	GAGTTTCTTCCAAAGCAGCCT CTCGCTC	4961
28	H55_9-36	AGCGAGAGGCTGCTTTGGAAG AAACTCA	4170	TGAGTTTCTTCCAAAGCAGCC TCTCGCT	4962
28	H55_10-37	GCGAGAGGCTGCTTTGGAAGA AACTCAT	4171	ATGAGTTTCTTCCAAAGCAGC CTCTCGC	4963
28	H55_11-38	CGAGAGGCTGCTTTGGAAGAA ACTCATA	4172	TATGAGTTTCTTCCAAAGCAG CCTCTCG	4964
28	H55_12-39	GAGAGGCTGCTTTGGAAGAAA CTCATAG	4173	CTATGAGTTTCTTCCAAAGCA GCCTCTC	4965
28	H55_13-40	AGAGGCTGCTTTGGAAGAAAC TCATAGA	4174	TCTATGAGTTTCTTCCAAAGC AGCCTCT	4966
28	H55_14-41	GAGGCTGCTTTGGAAGAAACT CATAGAT	4175	ATCTATGAGTTTCTTCCAAAG CAGCCTC	4967
28	H55_15-42	AGGCTGCTTTGGAAGAAACTC ATAGATT	4176	AATCTATGAGTTTCTTCCAAA GCAGCCT	4968

[Tabla 6-34]

28	H55_16-43	GGCTGCTTTGGAAGAACTCA TAGATTA	4177	TAATCTATGAGTTTCTTCCAA AGCAGCC	4969
28	H55_17-44	GCTGCTTTGGAAGAACTCAT AGATTAC	4178	GTAATCTATGAGTTTCTTCCA AAGCAGC	4970
28	H55_18-45	CTGCTTTGGAAGAACTCATA GATTACT	4179	AGTAATCTATGAGTTTCTTCC AAAGCAG	4971
28	H55_19-46	TGCTTTGGAAGAACTCATAG ATTACTG	4180	CAGTAATCTATGAGTTTCTTC CAAAGCA	4972
28	H55_20-47	GCTTTGGAAGAACTCATAGA TTACTGC	4181	GCAGTAATCTATGAGTTTCTT CCAAAGC	4973
28	H55_21-48	CTTTGGAAGAACTCATAGAT TACTGCA	4182	TGCAGTAATCTATGAGTTTCT TCCAAAG	4974
28	H55_22-49	TTTGAAGAACTCATAGATT ACTGCAA	4183	TTGCAGTAATCTATGAGTTTC TTCCAAA	4975
28	H55_23-50	TTGGAAGAACTCATAGATTA CTGCAAC	4184	GTTGCAGTAATCTATGAGTTT CTTCCAA	4976
28	H55_24-51	TGGAAGAACTCATAGATTAC TGCAACA	4185	TGTTGCAGTAATCTATGAGTT TCTTCCA	4977
29	H55_(- 32)-(-4)	ATAATTGCATCTGAACATTGG GTCCTTTG	4186	CAAAGGACCAAATGTTTCAGAT GCAATTAT	4978
29	H55_(- 31)-(-3)	TAATTGCATCTGAACATTGG TCCTTTGC	4187	GCAAAGGACCAAATGTTTCAGA TGCAATTA	4979
29	H55_(- 30)-(-2)	AATTGCATCTGAACATTGGT CCTTTGCA	4188	TGCAAAGGACCAAATGTTTCAG ATGCAATT	4980
29	H55_(- 29)-(-1)	ATTGCATCTGAACATTGGTC CTTTGCAG	4189	CTGCAAAGGACCAAATGTTC GATGCAAT	4981
29	H55_(- 28)-1	TTGCATCTGAACATTGGTCC TTTGCAGG	4190	CCTGCAAAGGACCAAATGTTC AGATGCAA	4982
29	H55_(- 27)-2	TGCATCTGAACATTGGTCCT TTGCAGGG	4191	CCCTGCAAAGGACCAAATGTT CAGATGCA	4983
29	H55_(- 26)-3	GCATCTGAACATTGGTCCTT TGCAGGGT	4192	ACCCTGCAAAGGACCAAATGT TCAGATGC	4984
29	H55_(- 25)-4	CATCTGAACATTGGTCCTTT GCAGGGTG	4193	CACCCTGCAAAGGACCAAATG TTCAGATG	4985
29	H55_(- 24)-5	ATCTGAACATTGGTCCTTTG CAGGGTGA	4194	TCACCCTGCAAAGGACCAAAT GTTTCAGAT	4986

[Tabla 6-35]

29	H55_(-23)-6	TCTGAACATTTGGTCCTTTGCA AGGGTGAG	4195	CTCACCCCTGCAAAGGACCAAA TGTTTCAGA	4987
29	H55_(-22)-7	CTGAACATTTGGTCCTTTGCA GGGTGAGT	4196	ACTCACCCCTGCAAAGGACCAA ATGTTTCAG	4988
29	H55_(-21)-8	TGAACATTTGGTCCTTTGCAG GGTGAGTG	4197	CACTCACCCCTGCAAAGGACCA AATGTTCA	4989
29	H55_(-20)-9	GAACATTTGGTCCTTTGCAGG GTGAGTGA	4198	TCACCTCACCCCTGCAAAGGACC AAATGTTT	4990
29	H55_(-19)-10	AACATTTGGTCCTTTGCAGGG TGAGTGAG	4199	CTCACTCACCCCTGCAAAGGAC CAATGTT	4991
29	H55_(-18)-11	ACATTTGGTCCTTTGCAGGGT GAGTGAGC	4200	GCTCACTCACCCCTGCAAAGGA CCAAATGT	4992
29	H55_(-17)-12	CATTTGGTCCTTTGCAGGGTG AGTGAGCG	4201	CGCTCACTCACCCCTGCAAAGG ACCAAATG	4993
29	H55_(-16)-13	ATTTGGTCCTTTGCAGGGTGA GTGAGCGA	4202	TCGCTCACTCACCCCTGCAAAG GACCAAAT	4994
29	H55_(-15)-14	TTTGGTCCTTTGCAGGGTGAG TGAGCGAG	4203	CTCGCTCACTCACCCCTGCAAA GGACCAAA	4995
29	H55_(-14)-15	TTGGTCCTTTGCAGGGTGAGT GAGCGAGA	4204	TCTCGCTCACTCACCCCTGCAA AGGACCAA	4996
29	H55_(-13)-16	TGGTCCTTTGCAGGGTGAGTG AGCGAGAG	4205	CTCTCGCTCACTCACCCCTGCA AAGGACCA	4997
29	H55_(-12)-17	GGTCCTTTGCAGGGTGAGTGA GCGAGAGG	4206	CCTCTCGCTCACTCACCCCTGC AAAGGACC	4998
29	H55_(-11)-18	GTCCTTTGCAGGGTGAGTGAG CGAGAGGC	4207	GCCTCTCGCTCACTCACCCCTG CAAAGGAC	4999
29	H55_(-10)-19	TCCTTTGCAGGGTGAGTGAGC GAGAGGCT	4208	AGCCTCTCGCTCACTCACCCCT GCAAAGGA	5000
29	H55_(-9)-20	CCTTTGCAGGGTGAGTGAGCG AGAGGCTG	4209	CAGCCTCTCGCTCACTCACCC TGCAAAGG	5001
29	H55_(-8)-21	CTTTGCAGGGTGAGTGAGCGA GAGGCTGC	4210	GCAGCCTCTCGCTCACTCACC CTGCAAAG	5002
29	H55_(-7)-22	TTTGCAGGGTGAGTGAGCGAG AGGCTGCT	4211	AGCAGCCTCTCGCTCACTCAC CCTGCAAA	5003
29	H55_(-6)-23	TTGCAGGGTGAGTGAGCGAGA GGCTGCTT	4212	AAGCAGCCTCTCGCTCACTCA CCCTGCAA	5004

[Tabla 6-36]

29	H55_(-5)-24	TGCAGGGTGAGTGAGCGAGAGGCTGCTTT	4213	AAAGCAGCCTCTCGCTCACTCACCCTGCA	5005
29	H55_(-4)-25	GCAGGGTGAGTGAGCGAGAGGCTGCTTTG	4214	CAAAGCAGCCTCTCGCTCACTCACCCTGC	5006
29	H55_(-3)-26	CAGGGTGAGTGAGCGAGAGGCCCTGCTTTGG	4215	CCAAAGCAGCCTCTCGCTCACTCACCCTG	5007
29	H55_(-2)-27	AGGGTGAGTGAGCGAGAGGCTGCTTTGGA	4216	TCCAAAGCAGCCTCTCGCTCACTCACCCT	5008
29	H55_(-1)-28	GGGTGAGTGAGCGAGAGGCTGCTTTGGA	4217	TTCCAAAGCAGCCTCTCGCTCACTCACC	5009
29	H55_1-29	GGTGAGTGAGCGAGAGGCTGCTTTGGAAG	4218	CTTCCAAAGCAGCCTCTCGCTCACTCACC	5010
29	H55_2-30	GTGAGTGAGCGAGAGGCTGCTTTGGAAGA	4219	TCTTCCAAAGCAGCCTCTCGCTCACTCAC	5011
29	H55_3-31	TGAGTGAGCGAGAGGCTGCTTTGGAAGAA	4220	TTCTTCCAAAGCAGCCTCTCGCTCACTCA	5012
29	H55_4-32	GAGTGAGCGAGAGGCTGCTTTGGAAGAAA	4221	TTTCTTCCAAAGCAGCCTCTCGCTCACTC	5013
29	H55_5-33	AGTGAGCGAGAGGCTGCTTTGGAAGAAAC	4222	GTTTCTTCCAAAGCAGCCTCTCGCTCACT	5014
29	H55_6-34	GTGAGCGAGAGGCTGCTTTGGAAGAAAGAACT	4223	AGTTTCTTCCAAAGCAGCCTCTCGCTCAC	5015
29	H55_7-35	TGAGCGAGAGGCTGCTTTGGAAGAAAGAACTC	4224	GAGTTTCTTCCAAAGCAGCCTCTCGCTCA	5016
29	H55_8-36	GAGCGAGAGGCTGCTTTGGAAGAAAGAACTCA	4225	TGAGTTTCTTCCAAAGCAGCCTCTCGCTC	5017
29	H55_9-37	AGCGAGAGGCTGCTTTGGAAGAAAGAACTCAT	4226	ATGAGTTTCTTCCAAAGCAGCCTCTCGCT	5018
29	H55_10-38	GCGAGAGGCTGCTTTGGAAGAAAGAACTCATA	4227	TATGAGTTTCTTCCAAAGCAGCCTCTCGC	5019
29	H55_11-39	CGAGAGGCTGCTTTGGAAGAAAGAACTCATAG	4228	CTATGAGTTTCTTCCAAAGCAGCCTCTCG	5020
29	H55_12-40	GAGAGGCTGCTTTGGAAGAAAGAACTCATAGA	4229	TCTATGAGTTTCTTCCAAAGCAGCCTCTC	5021
29	H55_13-41	AGAGGCTGCTTTGGAAGAAAGAACTCATAGAT	4230	ATCTATGAGTTTCTTCCAAAGCAGCCTCT	5022

[Tabla 6-37]

29	H55_14-42	GAGGCTGCTTTGGAAGAACT CATAGATT	4231	AATCTATGAGTTTCTTCCAA GCAGCCTC	5023
29	H55_15-43	AGGCTGCTTTGGAAGAACTC ATAGATTA	4232	TAATCTATGAGTTTCTTCAA AGCAGCCT	5024
29	H55_16-44	GGCTGCTTTGGAAGAACTCA TAGATTAC	4233	GTAATCTATGAGTTTCTCCA AAGCAGCC	5025
29	H55_17-45	GCTGCTTTGGAAGAACTCAT AGATTACT	4234	AGTAATCTATGAGTTTCTCC AAAGCAGC	5026
29	H55_18-46	CTGCTTTGGAAGAACTCATA GATTACTG	4235	CAGTAATCTATGAGTTTCTTC CAAAGCAG	5027
29	H55_19-47	TGCTTTGGAAGAACTCATAG ATTACTGC	4236	GCAGTAATCTATGAGTTTCTT CCAAAGCA	5028
29	H55_20-48	GCTTTGGAAGAACTCATAGA TTACTGCA	4237	TGCAGTAATCTATGAGTTTCT TCCAAAGC	5029
29	H55_21-49	CTTTGGAAGAACTCATAGAT TACTGCAA	4238	TTGCAGTAATCTATGAGTTTC TTCCAAAG	5030
29	H55_22-50	TTTGAAGAACTCATAGATT ACTGCAAC	4239	GTTGCAGTAATCTATGAGTTT CTTCCAAA	5031
29	H55_23-51	TTGAAGAACTCATAGATTA CTGCAACA	4240	TGTTGCAGTAATCTATGAGTT TCTTCCAA	5032
29	H55_24-52	TGGAAGAACTCATAGATTAC TGCAACAG	4241	CTGTTGCAGTAATCTATGAGT TTCTTCCA	5033
30	H55_(- 33)-(-4)	AATAATTGCATCTGAACATTT GGTCCTTTG	4242	CAAAGGACCAAATGTTGAGAT GCAATTATT	5034
30	H55_(- 32)-(-3)	ATAATTGCATCTGAACATTTG GTCCTTTGC	4243	GCAAAGGACCAAATGTTGAGA TGCAATTAT	5035
30	H55_(- 31)-(-2)	TAATTGCATCTGAACATTTGG TCCTTTGCA	4244	TGCAAAGGACCAAATGTTGAG ATGCAATTA	5036
30	H55_(- 30)-(-1)	AATTGCATCTGAACATTTGGT CCTTTGCAG	4245	CTGCAAAGGACCAAATGTTCA GATGCAATT	5037
30	H55_(- 29)-1	ATTGCATCTGAACATTTGGTC CTTTGCAGG	4246	CCTGCAAAGGACCAAATGTTTC AGATGCAAT	5038
30	H55_(- 28)-2	TTGCATCTGAACATTTGGTCC TTTGCAAGG	4247	CCCTGCAAAGGACCAAATGTT CAGATGCAA	5039
30	H55_(- 27)-3	TGCATCTGAACATTTGGTCCT TTGCAGGGT	4248	ACCCTGCAAAGGACCAAATGT TCAGATGCA	5040

[Tabla 6-38]

30	H55_(-26)-4	GCATCTGAACATTGGTCCTT TGCAGGGTG	4249	CACCCTGCAAAGGACCAAATG TTCAGATGC	5041
30	H55_(-25)-5	CATCTGAACATTGGTCCTTT GCAGGGTGA	4250	TCACCCTGCAAAGGACCAAAT GTTTCAGATG	5042
30	H55_(-24)-6	ATCTGAACATTGGTCCTTTG CAGGGTGAG	4251	CTCACCTGCAAAGGACCAAA TGTTCAGAT	5043
30	H55_(-23)-7	TCTGAACATTGGTCCTTTGC AGGGTGAGT	4252	ACTCACCTGCAAAGGACCAA ATGTTTCAGA	5044
30	H55_(-22)-8	CTGAACATTGGTCCTTTGCA GGGTGAGTG	4253	CACTCACCTGCAAAGGACCA AATGTTTCAG	5045
30	H55_(-21)-9	TGAACATTGGTCCTTTGCAG GGTGAGTGA	4254	TCACTCACCTGCAAAGGACC AAATGTTCA	5046
30	H55_(-20)-10	GAACATTGGTCCTTTGCAGG GTGAGTGAG	4255	CTCACTCACCTGCAAAGGAC CAAATGTTT	5047
30	H55_(-19)-11	AACATTGGTCCTTTGCAGGG TGAGTGAGC	4256	GCTCACTCACCTGCAAAGGA CCAAATGTT	5048
30	H55_(-18)-12	ACATTGGTCCTTTGCAGGGT GAGTGAGCG	4257	CGCTCACTCACCTGCAAAGG ACCAAATGT	5049
30	H55_(-17)-13	CATTGGTCCTTTGCAGGGTG AGTGAGCGA	4258	TCGCTCACTCACCTGCAAAG GACCAAATG	5050
30	H55_(-16)-14	ATTTGGTCCTTTGCAGGGTGA GTGAGCGAG	4259	CTCGCTCACTCACCTGCAAA GGACCAAAT	5051
30	H55_(-15)-15	TTTGGTCCTTTGCAGGGTGAG TGAGCGAGA	4260	TCTCGCTCACTCACCTGCAA AGGACCAAA	5052
30	H55_(-14)-16	TTGGTCCTTTGCAGGGTGAGT GAGCGAGAG	4261	CTCTCGCTCACTCACCTGCA AAGGACCAA	5053
30	H55_(-13)-17	TGGTCCTTTGCAGGGTGAGTG AGCGAGAGG	4262	CCTCTCGCTCACTCACCTGCA AAAGGACCA	5054
30	H55_(-12)-18	GGTCCTTTGCAGGGTGAGTGA GCGAGAGGC	4263	GCCTCTCGCTCACTCACCTG CAAAGGACC	5055
30	H55_(-11)-19	GTCCTTTGCAGGGTGAGTGAG CGAGAGGCT	4264	AGCCTCTCGCTCACTCACCT GCAAAGGAC	5056
30	H55_(-10)-20	TCCTTTGCAGGGTGAGTGAGC GAGAGGCTG	4265	CAGCCTCTCGCTCACTCACCC TGCAAAGGA	5057
30	H55_(-9)-21	CCTTTGCAGGGTGAGTGAGCG AGAGGCTGC	4266	GCAGCCTCTCGCTCACTCACC CTGCAAAGG	5058

[Tabla 6-39]

30	H55_(-8)- 22	CTTTCAGGGTGAGTGAGCGA GAGGCTGCT	4267	AGCAGCCTCTCGCTCACTCAC CCTGCAAAG	5059
30	H55_(-7)- 23	TTTGAGGGTGAGTGAGCGAG AGGCTGCTT	4268	AAGCAGCCTCTCGCTCACTCA CCCTGCAAA	5060
30	H55_(-6)- 24	TTGCAGGGTGAGTGAGCGAGA GGCTGCTTT	4269	AAAGCAGCCTCTCGCTCACTC ACCCTGCAA	5061
30	H55_(-5)- 25	TGCAGGGTGAGTGAGCGAGAG GCTGCTTTG	4270	CAAAGCAGCCTCTCGCTCACT CACCCTGCA	5062
30	H55_(-4)- 26	GCAGGGTGAGTGAGCGAGAGG CTGCTTTGG	4271	CCAAAGCAGCCTCTCGCTCAC TCACCCTGC	5063
30	H55_(-3)- 27	CAGGGTGAGTGAGCGAGAGGC TGCTTTGGA	4272	TCCAAAGCAGCCTCTCGCTCA CTCACCCTG	5064
30	H55_(-2)- 28	AGGGTGAGTGAGCGAGAGGCT GCTTTGGAA	4273	TTCCAAAGCAGCCTCTCGCTC ACTCACCT	5065
30	H55_(-1)- 29	GGGTGAGTGAGCGAGAGGCTG CTTTGGAAG	4274	CTTCCAAAGCAGCCTCTCGCT CACTCACCC	5066
30	H55_1-30	GGTGAGTGAGCGAGAGGCTGC TTTGAAGA	4275	TCTTCCAAAGCAGCCTCTCGC TCACTCACC	5067
30	H55_2-31	GTGAGTGAGCGAGAGGCTGCT TTGGAAGAA	4276	TTCTTCCAAAGCAGCCTCTCG CTCACTCAC	5068
30	H55_3-32	TGAGTGAGCGAGAGGCTGCTT TGGAAGAAA	4277	TTTCTTCCAAAGCAGCCTCTC GCTCACTCA	5069
30	H55_4-33	GAGTGAGCGAGAGGCTGCTTT GGAAGAAAC	4278	GTTTCTTCCAAAGCAGCCTCT CGCTCACTC	5070
30	H55_5-34	AGTGAGCGAGAGGCTGCTTTG GAAGAAACT	4279	AGTTTCTTCCAAAGCAGCCTC TCGCTCACT	5071
30	H55_6-35	GTGAGCGAGAGGCTGCTTTGG AAGAAACTC	4280	GAGTTTCTTCCAAAGCAGCCT CTCGCTCAC	5072
30	H55_7-36	TGAGCGAGAGGCTGCTTTGGA AGAAACTCA	4281	TGAGTTTCTTCCAAAGCAGCC TCTCGCTCA	5073
30	H55_8-37	GAGCGAGAGGCTGCTTTGGAA GAAACTCAT	4282	ATGAGTTTCTTCCAAAGCAGC CTCTCGCTC	5074
30	H55_9-38	AGCGAGAGGCTGCTTTGGAAG AAACTCATA	4283	TATGAGTTTCTTCCAAAGCAG CCTCTCGCT	5075
30	H55_10-39	GCGAGAGGCTGCTTTGGAAGA AACTCATAG	4284	CTATGAGTTTCTTCCAAAGCA GCCTCTCGC	5076

[Tabla 6-40]

30	H55_11-40	CGAGAGGCTGCTTTGGAAGAA ACTCATAGA	4285	TCTATGAGTTTCTTCCAAAGC AGCCTCTCG	5077
30	H55_12-41	GAGAGGCTGCTTTGGAAGAAA CTCATAGAT	4286	ATCTATGAGTTTCTTCCAAAG CAGCCTCTC	5078
30	H55_13-42	AGAGGCTGCTTTGGAAGAAAC TCATAGATT	4287	AATCTATGAGTTTCTTCCAAA GCAGCCTCT	5079
30	H55_14-43	GAGGCTGCTTTGGAAGAAACT CATAGATTA	4288	TAATCTATGAGTTTCTTCCAA AGCAGCCTC	5080
30	H55_15-44	AGGCTGCTTTGGAAGAAACTC ATAGATTAC	4289	GTAATCTATGAGTTTCTTCCA AAGCAGCCT	5081
30	H55_16-45	GGCTGCTTTGGAAGAAACTCA TAGATTACT	4290	AGTAATCTATGAGTTTCTTCC AAAGCAGCC	5082
30	H55_17-46	GCTGCTTTGGAAGAAACTCAT AGATTACTG	4291	CAGTAATCTATGAGTTTCTTC CAAAGCAGC	5083
30	H55_18-47	CTGCTTTGGAAGAAACTCATA GATTACTGC	4292	GCAGTAATCTATGAGTTTCTT CCAAAGCAG	5084
30	H55_19-48	TGCTTTGGAAGAAACTCATAG ATTACTGCA	4293	TGCAGTAATCTATGAGTTTCT TCCAAAGCA	5085
30	H55_20-49	GCTTTGGAAGAAACTCATAGA TTACTGCAA	4294	TTGCAGTAATCTATGAGTTTC TTCCAAAGC	5086
30	H55_21-50	CTTTGGAAGAAACTCATAGAT TACTGCAAC	4295	GTTGCAGTAATCTATGAGTTT CTTCCAAAG	5087
30	H55_22-51	TTTGAAGAAACTCATAGATT ACTGCAACA	4296	TGTTGCAGTAATCTATGAGTT TCTTCCAAA	5088
30	H55_23-52	TTGGAAGAAACTCATAGATTA CTGCAACAG	4297	CTGTTGCAGTAATCTATGAGT TTCTTCCAA	5089
30	H55_24-53	TGGAAGAAACTCATAGATTAC TGCAACAGT	4298	ACTGTTGCAGTAATCTATGAG TTTCTTCCA	5090

En una modalidad, el segundo oligómero antisentido de la presente invención comprende una secuencia de bases complementaria a:

(a) cualquiera de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 3507 a 4298;

(b) una secuencia de bases que se hibrida bajo condiciones rigurosas a una secuencia de bases complementaria a cualquiera de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 3507 a 4298:

(c) una secuencia de bases que tiene al menos 85% de identidad con cualquiera de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 3507 a 4298,

y tiene una longitud dentro del $\pm 15\%$ de la longitud de cualquier secuencia de bases seleccionada; o

(d) una secuencia de bases parcial de cualquier secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en las secuencias de bases (a), (b), y (c).

5 En la presente, la secuencia de bases (c) es un tipo mutante de la secuencia de bases (a), y ejemplos de este tipo mutante incluyen

(c-1) una secuencia de bases que tiene al menos 85% de identidad con cualquiera de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 3507 a 4298, y tiene una longitud dentro de $\pm 15\%$ de la longitud de cualquiera de la secuencia de bases seleccionada,

10

(c-2) una secuencia de bases que tiene al menos 86% de identidad con cualquiera de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 3507 a 4298, y tiene una longitud dentro de $\pm 14\%$ de la longitud de cualquiera de la secuencia de bases seleccionada,

15 (c-3) una secuencia de bases que tiene al menos 87% de identidad con cualquiera de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 3507 a 4298, y tiene una longitud dentro de $\pm 13\%$ de la longitud de cualquiera de la secuencia de bases seleccionada,

(c-4) una secuencia de bases que tiene al menos 88% de identidad con cualquiera de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 3507 a 4298, y tiene una longitud dentro de $\pm 12\%$ de la longitud de cualquiera de la secuencia de bases seleccionada,

20

(c-5) una secuencia de bases que tiene al menos 89% de identidad con cualquiera de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 3507 a 4298, y tiene una longitud dentro de $\pm 11\%$ de la longitud de cualquiera de la secuencia de bases seleccionada,

25

(c-6) una secuencia de bases que tiene al menos 90% de identidad con cualquiera de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 3507 a 4298, y tiene una longitud dentro de $\pm 10\%$ de la longitud de cualquiera de la secuencia de bases seleccionada,

30

(c-7) una secuencia de bases que tiene al menos 91% de identidad con cualquiera de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 3507 a 4298, y tiene una longitud dentro de $\pm 9\%$ de la longitud de cualquiera de la secuencia de bases seleccionada,

5 (c-8) una secuencia de bases que tiene al menos 92% de identidad con cualquiera de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 3507 a 4298, y tiene una longitud dentro de $\pm 8\%$ de la longitud de cualquiera de la secuencia de bases seleccionada,

10 (c-9) una secuencia de bases que tiene al menos 93% de identidad con cualquiera de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 3507 a 4298, y tiene una longitud dentro de $\pm 7\%$ de la longitud de cualquiera de la secuencia de bases seleccionada,

15 (c-10) una secuencia de bases que tiene al menos 94% de identidad con cualquiera de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 3507 a 4298, y tiene una longitud dentro de $\pm 6\%$ de la longitud de cualquiera de la secuencia de bases seleccionada,

20 (c-11) una secuencia de bases que tiene al menos 95% de identidad con cualquiera de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 3507 a 4298, y tiene una longitud dentro de $\pm 5\%$ de la longitud de cualquiera de la secuencia de bases seleccionada,

(c-12) una secuencia de bases que tiene al menos 96% de identidad con cualquiera de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 3507 a 4298, y tiene una longitud dentro de $\pm 4\%$ de la longitud de cualquiera de la secuencia de bases seleccionada,

25 (c-13) una secuencia de bases que tiene al menos 97% de identidad con cualquiera de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 3507 a 4298, y tiene una longitud dentro de $\pm 3\%$ de la longitud de cualquiera de la secuencia de bases seleccionada,

30 (c-14) una secuencia de bases que tiene al menos 98% de identidad con cualquiera de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 3507 a 4298,

y tiene una longitud dentro de $\pm 2\%$ de la longitud de cualquiera de la secuencia de bases seleccionada,

- 5 (c-15) una secuencia de bases que tiene al menos 99% de identidad con cualquiera de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 3507 a 4298, y tiene una longitud dentro de $\pm 1\%$ de la longitud de cualquiera de la secuencia de bases seleccionada, y

- 10 (c-16) una secuencia de bases que tiene al menos 99,5% de identidad con cualquiera de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 3507 a 4298, y tiene una longitud dentro de $\pm 0,5\%$ de la longitud de cualquiera de la secuencia de bases seleccionada.

En una modalidad, el segundo oligómero antisentido de la presente invención comprende o consiste en:

- (a) cualquiera de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 4299 a 5090; o
- 15 (b) una secuencia de bases que tiene al menos 85% de identidad con cualquiera de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 4299 a 5090, y tiene una longitud dentro de $\pm 15\%$ de la longitud de cualquiera de la secuencia de bases seleccionada.

- 20 En la presente, la secuencia de bases (b) es un tipo mutante de la secuencia de bases (a), y ejemplos de este tipo mutante incluyen

- (b-1) una secuencia de bases que tiene al menos 85% de identidad con cualquiera de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 4299 a 5090, y tiene una longitud dentro de $\pm 15\%$ de la longitud de cualquiera de la secuencia de bases seleccionada,
- 25 (b-2) una secuencia de bases que tiene al menos 86% de identidad con cualquiera de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 4299 a 5090, y tiene una longitud dentro de $\pm 14\%$ de la longitud de cualquiera de la secuencia de bases seleccionada,

(b-3) una secuencia de bases que tiene al menos 87% de identidad con cualquiera de

una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 4299 a 5090, y tiene una longitud dentro de $\pm 13\%$ de la longitud de cualquiera de la secuencia de bases seleccionada,

5 (b-4) una secuencia de bases que tiene al menos 88% de identidad con cualquiera de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 4299 a 5090, y tiene una longitud dentro de $\pm 12\%$ de la longitud de cualquiera de la secuencia de bases seleccionada,

10 (b-5) una secuencia de bases que tiene al menos 89% de identidad con cualquiera de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 4299 a 5090, y tiene una longitud dentro de $\pm 11\%$ de la longitud de cualquiera de la secuencia de bases seleccionada,

15 (b-6) una secuencia de bases que tiene al menos 90% de identidad con cualquiera de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 4299 a 5090, y tiene una longitud dentro de $\pm 10\%$ de la longitud de cualquiera de la secuencia de bases seleccionada,

(b-7) una secuencia de bases que tiene al menos 91% de identidad con cualquiera de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 4299 a 5090, y tiene una longitud dentro de $\pm 9\%$ de la longitud de cualquiera de la secuencia de bases seleccionada,

20 (b-8) una secuencia de bases que tiene al menos 92% de identidad con cualquiera de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 4299 a 5090, y tiene una longitud dentro de $\pm 8\%$ de la longitud de cualquiera de la secuencia de bases seleccionada,

25 (b-9) una secuencia de bases que tiene al menos 93% de identidad con cualquiera de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 4299 a 5090, y tiene una longitud dentro de $\pm 7\%$ de la longitud de cualquiera de la secuencia de bases seleccionada,

30 (b-10) una secuencia de bases que tiene al menos 94% de identidad con cualquiera de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 4299 a 5090, y tiene una longitud dentro de $\pm 6\%$ de la longitud de cualquiera de la secuencia de

bases seleccionada,

(b-11) una secuencia de bases que tiene al menos 95% de identidad con cualquiera de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 4299 a 5090, y tiene una longitud dentro de $\pm 5\%$ de la longitud de cualquiera de la secuencia de bases seleccionada,

(b-12) una secuencia de bases que tiene al menos 96% de identidad con cualquiera de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 4299 a 5090, y tiene una longitud dentro de $\pm 4\%$ de la longitud de cualquiera de la secuencia de bases seleccionada,

(b-13) una secuencia de bases que tiene al menos 97% de identidad con cualquiera de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 4299 a 5090, y tiene una longitud dentro de $\pm 3\%$ de la longitud de cualquiera de la secuencia de bases seleccionada,

(b-14) una secuencia de bases que tiene al menos 98% de identidad con cualquiera de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 4299 a 5090, y tiene una longitud dentro de $\pm 2\%$ de la longitud de cualquiera de la secuencia de bases seleccionada,

(b-15) una secuencia de bases que tiene al menos 99% de identidad con cualquiera de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 4299 a 5090, y tiene una longitud dentro de $\pm 1\%$ de la longitud de cualquiera de la secuencia de bases seleccionada, y

(b-16) una secuencia de bases que tiene al menos 99,5% de identidad con cualquiera de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 4299 a 5090, y tiene una longitud dentro de $\pm 0,5\%$ de la longitud de cualquiera de la secuencia de bases seleccionada.

En una modalidad, el segundo oligómero antisentido de la presente invención comprende o consiste en cualquier secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 4299 a 5090.

En una modalidad, el segundo oligómero antisentido comprende o consiste en cualquier secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 4698,

4702, 4752, 4923, 4926, 4936, 4950, y 4977.

La Tabla 7 más adelante muestra ejemplos de la secuencia objetivo del tercer oligómero antisentido de la presente invención y una secuencia complementaria (secuencia antisentido) de esta.

5 [Tabla 7-1]

Tabla 7

Longitud mer	Objetivo sitio	Secuencia objetivo	SEQ ID NO:	Secuencia antisentido (5' a 3')	SEQ ID NO:
15	H45_16 9-183	AAAAAGAGGTAGGGC	1603	GCCCTACCTCTTTT	255 5
15	H45_17 0-184	AAAAGAGGTAGGGCG	1604	CGCCCTACCTCTTTT	255 6
15	H45_17 1-185	AAAGAGGTAGGGCGA	1605	TCGCCCTACCTCTTT	255 7
15	H45_17 2-186	AAGAGGTAGGGCGAC	1606	GTCGCCCTACCTCTT	255 8
15	H45_17 3-187	AGAGGTAGGGCGACA	1607	TGTCGCCCTACCTCT	255 9
15	H45_17 4-188	GAGGTAGGGCGACAG	1608	CTGTGCCCTACCTC	256 0

[Tabla 7-2]

15	H45_17 5-189	AGGTAGGGCGACAGA	1609	TCTGTGCGCCCTACCT	256 1
15	H45_17 6-190	GGTAGGGCGACAGAT	1610	ATCTGTGCGCCCTACC	256 2
15	H45_17 7-191	GTAGGGCGACAGATC	1611	GATCTGTGCGCCCTAC	256 3
15	H45_17 8-192	TAGGGCGACAGATCT	1612	AGATCTGTGCGCCCTA	256 4
15	H45_17 9-193	AGGGCGACAGATCTA	1613	TAGATCTGTGCGCCCT	256 5
15	H45_18 0-194	GGGCGACAGATCTAA	1614	TTAGATCTGTGCGCCC	256 6
15	H45_18 1-195	GGCGACAGATCTAAT	1615	ATTAGATCTGTGCGCC	256 7
15	H45_18 2-196	GCGACAGATCTAATA	1616	TATTAGATCTGTGCGC	256 8
15	H45_18 3-197	CGACAGATCTAATAG	1617	CTATTAGATCTGTGCG	256 9
15	H45_18 4-198	GACAGATCTAATAGG	1618	CCTATTAGATCTGTGTC	257 0
15	H45_18 5-199	ACAGATCTAATAGGA	1619	TCCTATTAGATCTGT	257 1
15	H45_18 6-200	CAGATCTAATAGGAA	1620	TTCTATTAGATCTG	257 2
15	H45_18 7-201	AGATCTAATAGGAAT	1621	ATTCCTATTAGATCT	257 3
15	H45_18 8-202	GATCTAATAGGAATG	1622	CATTCCTATTAGATC	257 4
15	H45_18 9-203	ATCTAATAGGAATGA	1623	TCATTCCTATTAGAT	257 5
15	H45_19 0-204	TCTAATAGGAATGAA	1624	TTTTCCTATTAGAT	257 6
15	H45_19 1-205	CTAATAGGAATGAAA	1625	TTTCATTCCTATTAG	257 7
15	H45_19 2-206	TAATAGGAATGAAAA	1626	TTTTTCATTCCTATTA	257 8

[Tabla 7-3]

15	H45_19 3-207	AATAGGAATGAAAAC	1627	GTTTTCATTCCTATT	257 9
15	H45_19 4-208	ATAGGAATGAAAACA	1628	TGTTTTCATTCCTAT	258 0
15	H45_19 5-209	TAGGAATGAAAACAT	1629	ATGTTTTCATTCCTA	258 1
15	H45_19 6-210	AGGAATGAAAACATT	1630	AATGTTTTCATTCCT	258 2
15	H45_19 7-211	GGAATGAAAACATTT	1631	AAATGTTTTCATTC	258 3
15	H45_19 8-212	GAATGAAAACATTTT	1632	AAAATGTTTTCATTC	258 4
15	H45_19 9-213	AATGAAAACATTTTA	1633	TAAATGTTTTCATTT	258 5
15	H45_20 0-214	ATGAAAACATTTTAG	1634	CTAAATGTTTTCAT	258 6
15	H45_20 1-215	TGAAAACATTTTAGC	1635	GCTAAATGTTTTCA	258 7
15	H45_20 2-216	GAAAACATTTTAGCA	1636	TGCTAAATGTTTTC	258 8
15	H45_20 3-217	AAAACATTTTAGCAG	1637	CTGCTAAATGTTTT	258 9
15	H45_20 4-218	AAACATTTTAGCAGA	1638	TCTGCTAAATGTTT	259 0
15	H45_20 5-219	AACATTTTAGCAGAC	1639	GTCTGCTAAATGTT	259 1
15	H45_20 6-220	ACATTTTAGCAGACT	1640	AGTCTGCTAAATGT	259 2
15	H45_20 7-221	CATTTTAGCAGACTT	1641	AAGTCTGCTAAATG	259 3
15	H45_20 8-222	ATTTTAGCAGACTTT	1642	AAAGTCTGCTAAAT	259 4
15	H45_20 9-223	TTTtagCAGACTTTT	1643	AAAAGTCTGCTAAAA	259 5
15	H45_21 0-224	TTTAGCAGACTTTTT	1644	AAAAAGTCTGCTAAA	259 6

[Tabla 7-4]

15	H45_21 1-225	TTAGCAGACTTTTAA	1645	TAAAAAGTCTGCTAA	259 7
15	H45_21 2-226	TAGCAGACTTTTAA	1646	TTAAAAAGTCTGCTA	259 8
15	H45_21 3-227	AGCAGACTTTTAAAG	1647	CTTAAAAAGTCTGCT	259 9
15	H45_21 4-228	GCAGACTTTTAAAGC	1648	GCTTAAAAAGTCTGC	260 0
15	H45_21 5-229	CAGACTTTTAAAGCT	1649	AGCTTAAAAAGTCTG	260 1
15	H45_21 6-230	AGACTTTTAAAGCTT	1650	AAGCTTAAAAAGTCT	260 2
15	H45_21 7-231	GACTTTTAAAGCTTT	1651	AAAGCTTAAAAAGTC	260 3
15	H45_21 8-232	ACTTTTAAAGCTTTC	1652	GAAAGCTTAAAAAGT	260 4
15	H45_21 9-233	CTTTTAAAGCTTTCT	1653	AGAAAGCTTAAAAAG	260 5
15	H45_22 0-234	TTTTTAAAGCTTTCTT	1654	AAGAAAGCTTAAAAA	260 6
16	H45_16 8-183	AAAAAAGAGGTAGGGC	1655	GCCCTACCTCTTTTTT	260 7
16	H45_16 9-184	AAAAAGAGGTAGGGCG	1656	CGCCCTACCTCTTTTT	260 8
16	H45_17 0-185	AAAAGAGGTAGGGCGA	1657	TCGCCCTACCTCTTTT	260 9
16	H45_17 1-186	AAAGAGGTAGGGCGAC	1658	GTCGCCCTACCTCTTT	261 0
16	H45_17 2-187	AAGAGGTAGGGCGACA	1659	TGTCGCCCTACCTCTT	261 1
16	H45_17 3-188	AGAGGTAGGGCGACAG	1660	CTGTGCCCTACCTCT	261 2
16	H45_17 4-189	GAGGTAGGGCGACAGA	1661	TCTGTGCCCTACCTC	261 3
16	H45_17 5-190	AGGTAGGGCGACAGAT	1662	ATCTGTGCCCTACCT	261 4

[Tabla 7-5]

16	H45_17 6-191	GGTAGGGCGACAGATC	1663	GATCTGTGCCCCTACC	261 5
16	H45_17 7-192	GTAGGGCGACAGATCT	1664	AGATCTGTGCCCCTAC	261 6
16	H45_17 8-193	TAGGGCGACAGATCTA	1665	TAGATCTGTGCCCCTA	261 7
16	H45_17 9-194	AGGGCGACAGATCTAA	1666	TTAGATCTGTGCCCCT	261 8
16	H45_18 0-195	GGGCGACAGATCTAAT	1667	ATTAGATCTGTGCCCC	261 9
16	H45_18 1-196	GGCGACAGATCTAATA	1668	TATTAGATCTGTGCC	262 0
16	H45_18 2-197	GCGACAGATCTAATAG	1669	CTATTAGATCTGTCCG	262 1
16	H45_18 3-198	CGACAGATCTAATAGG	1670	CCTATTAGATCTGTGCG	262 2
16	H45_18 4-199	GACAGATCTAATAGGA	1671	TCCTATTAGATCTGTC	262 3
16	H45_18 5-200	ACAGATCTAATAGGAA	1672	TTCCTATTAGATCTGT	262 4
16	H45_18 6-201	CAGATCTAATAGGAAT	1673	ATTCCTATTAGATCTG	262 5
16	H45_18 7-202	AGATCTAATAGGAATG	1674	CATTCCTATTAGATCT	262 6
16	H45_18 8-203	GATCTAATAGGAATGA	1675	TCATTCCTATTAGATC	262 7
16	H45_18 9-204	ATCTAATAGGAATGAA	1676	TTCATTCCTATTAGAT	262 8
16	H45_19 0-205	TCTAATAGGAATGAAA	1677	TTTCATTCCTATTAGA	262 9
16	H45_19 1-206	CTAATAGGAATGAAAA	1678	TTTTCATTCCTATTAG	263 0
16	H45_19 2-207	TAATAGGAATGAAAAC	1679	GTTTTCATTCCTATTA	263 1
16	H45_19 3-208	AATAGGAATGAAAACA	1680	TGTTTTCATTCCTATT	263 2

[Tabla 7-6]

16	H45_19 4-209	ATAGGAATGAAAACAT	1681	ATGTTTTTCATTCTAT	263 3
16	H45_19 5-210	TAGGAATGAAAACATT	1682	AATGTTTTTCATTCTA	263 4
16	H45_19 6-211	AGGAATGAAAACATTT	1683	AAATGTTTTTCATTCT	263 5
16	H45_19 7-212	GGAATGAAAACATTTT	1684	AAAATGTTTTTCATTCC	263 6
16	H45_19 8-213	GAATGAAAACATTTTA	1685	TAAAATGTTTTTCATTC	263 7
16	H45_19 9-214	AATGAAAACATTTTAG	1686	CTAAAATGTTTTTCATT	263 8
16	H45_20 0-215	ATGAAAACATTTTAGC	1687	GCTAAAATGTTTTTCAT	263 9
16	H45_20 1-216	TGAAAACATTTTAGCA	1688	TGCTAAAATGTTTTCA	264 0
16	H45_20 2-217	GAAAACATTTTAGCAG	1689	CTGCTAAAATGTTTTC	264 1
16	H45_20 3-218	AAAACATTTTAGCAGA	1690	TCTGCTAAAATGTTTT	264 2
16	H45_20 4-219	AAACATTTTAGCAGAC	1691	GTCTGCTAAAATGTTT	264 3
16	H45_20 5-220	AACATTTTAGCAGACT	1692	AGTCTGCTAAAATGTT	264 4
16	H45_20 6-221	ACATTTTAGCAGACTT	1693	AAGTCTGCTAAAATGT	264 5
16	H45_20 7-222	CATTTTAGCAGACTTT	1694	AAAGTCTGCTAAAATG	264 6
16	H45_20 8-223	ATTTTAGCAGACTTTT	1695	AAAAGTCTGCTAAAAT	264 7
16	H45_20 9-224	TTTTAGCAGACTTTTT	1696	AAAAAGTCTGCTAAAA	264 8
16	H45_21 0-225	TTTAGCAGACTTTTTA	1697	TAAAAAGTCTGCTAAA	264 9
16	H45_21 1-226	TTAGCAGACTTTTTAA	1698	TTAAAAAGTCTGCTAA	265 0

[Tabla 7-7]

16	H45_21 2-227	TAGCAGACTTTTAAAG	1699	CTTAAAAAGTCTGCTA	265 1
16	H45_21 3-228	AGCAGACTTTTAAAGC	1700	GCTTAAAAAGTCTGCT	265 2
16	H45_21 4-229	GCAGACTTTTAAAGCT	1701	AGCTTAAAAAGTCTGC	265 3
16	H45_21 5-230	CAGACTTTTAAAGCTT	1702	AAGCTTAAAAAGTCTG	265 4
16	H45_21 6-231	AGACTTTTAAAGCTTT	1703	AAAGCTTAAAAAGTCT	265 5
16	H45_21 7-232	GACTTTTAAAGCTTTC	1704	GAAAGCTTAAAAAGTC	265 6
16	H45_21 8-233	ACTTTTAAAGCTTTCT	1705	AGAAAGCTTAAAAAGT	265 7
16	H45_21 9-234	CTTTTAAAGCTTTCTT	1706	AAGAAAGCTTAAAAAG	265 8
16	H45_22 0-235	TTTTTAAAGCTTTCTT	1707	AAAGAAAGCTTAAAAA	265 9
17	H45_16 7-183	GAAAAAAGAGGTAGGGC	1708	GCCCTACCTCTTTTTC	266 0
17	H45_16 8-184	AAAAAAGAGGTAGGGCG	1709	CGCCCTACCTCTTTTT	266 1
17	H45_16 9-185	AAAAAGAGGTAGGGCGA	1710	TCGCCCTACCTCTTTTT	266 2
17	H45_17 0-186	AAAAGAGGTAGGGCGAC	1711	GTCGCCCTACCTCTTTT	266 3
17	H45_17 1-187	AAAGAGGTAGGGCGACA	1712	TGTCGCCCTACCTCTTT	266 4
17	H45_17 2-188	AAGAGGTAGGGCGACAG	1713	CTGTGCCCTACCTCTT	266 5
17	H45_17 3-189	AGAGGTAGGGCGACAGA	1714	TCTGTGCCCTACCTCT	266 6
17	H45_17 4-190	GAGGTAGGGCGACAGAT	1715	ATCTGTGCCCTACCTC	266 7
17	H45_17 5-191	AGGTAGGGCGACAGATC	1716	GATCTGTGCCCTACCT	266 8

[Tabla 7-8]

17	H45_17 6-192	GGTAGGGCGACAGATCT	1717	AGATCTGTCGCCCTACC	266 9
17	H45_17 7-193	GTAGGGCGACAGATCTA	1718	TAGATCTGTCGCCCTAC	267 0
17	H45_17 8-194	TAGGGCGACAGATCTAA	1719	TTAGATCTGTCGCCCTA	267 1
17	H45_17 9-195	AGGGCGACAGATCTAAT	1720	ATTAGATCTGTCGCCCT	267 2
17	H45_18 0-196	GGGCGACAGATCTAATA	1721	TATTAGATCTGTCGCCC	267 3
17	H45_18 1-197	GGCGACAGATCTAATAG	1722	CTATTAGATCTGTCGCC	267 4
17	H45_18 2-198	GCGACAGATCTAATAGG	1723	CCTATTAGATCTGTCGC	267 5
17	H45_18 3-199	CGACAGATCTAATAGGA	1724	TCCTATTAGATCTGTCG	267 6
17	H45_18 4-200	GACAGATCTAATAGGAA	1725	TTCTATTAGATCTGTC	267 7
17	H45_18 5-201	ACAGATCTAATAGGAAT	1726	ATTCCTATTAGATCTGT	267 8
17	H45_18 6-202	CAGATCTAATAGGAATG	1727	CATTCCTATTAGATCTG	267 9
17	H45_18 7-203	AGATCTAATAGGAATGA	1728	TCATTCCTATTAGATCT	268 0
17	H45_18 8-204	GATCTAATAGGAATGAA	1729	TTCATTCCTATTAGATC	268 1
17	H45_18 9-205	ATCTAATAGGAATGAAA	1730	TTTCATTCCTATTAGAT	268 2
17	H45_19 0-206	TCTAATAGGAATGAAAA	1731	TTTTTCATTCCTATTAGA	268 3
17	H45_19 1-207	CTAATAGGAATGAAAAC	1732	GTTTTTCATTCCTATTAG	268 4
17	H45_19 2-208	TAATAGGAATGAAAACA	1733	TGTTTTTCATTCCTATTA	268 5
17	H45_19 3-209	AATAGGAATGAAAACAT	1734	ATGTTTTTCATTCCTATT	268 6

[Tabla 7-9]

17	H45_19 4-210	ATAGGAATGAAAACATT	1735	AATGTTTTCATTCCCTAT	268 7
17	H45_19 5-211	TAGGAATGAAAACATTT	1736	AAATGTTTTTCATTCCCTA	268 8
17	H45_19 6-212	AGGAATGAAAACATTTT	1737	AAAATGTTTTTCATTCCCT	268 9
17	H45_19 7-213	GGAATGAAAACATTTTA	1738	TAAAATGTTTTTCATTCC	269 0
17	H45_19 8-214	GAATGAAAACATTTTAG	1739	CTAAAATGTTTTTCATTCC	269 1
17	H45_19 9-215	AATGAAAACATTTTAGC	1740	GCTAAAATGTTTTTCATT	269 2
17	H45_20 0-216	ATGAAAACATTTTAGCA	1741	TGCTAAAATGTTTTTCAT	269 3
17	H45_20 1-217	TGAAAACATTTTAGCAG	1742	CTGCTAAAATGTTTTCA	269 4
17	H45_20 2-218	GAAAACATTTTAGCAGA	1743	TCTGCTAAAATGTTTTTC	269 5
17	H45_20 3-219	AAAACATTTTAGCAGAC	1744	GTCTGCTAAAATGTTTTT	269 6
17	H45_20 4-220	AAACATTTTAGCAGACT	1745	AGTCTGCTAAAATGTTTT	269 7
17	H45_20 5-221	AACATTTTAGCAGACTT	1746	AAGTCTGCTAAAATGTT	269 8
17	H45_20 6-222	ACATTTTAGCAGACTTT	1747	AAAGTCTGCTAAAATGT	269 9
17	H45_20 7-223	CATTTTAGCAGACTTTT	1748	AAAAGTCTGCTAAAATG	270 0
17	H45_20 8-224	ATTTTAGCAGACTTTTT	1749	AAAAAGTCTGCTAAAAT	270 1
17	H45_20 9-225	TTTTAGCAGACTTTTTA	1750	TAAAAAGTCTGCTAAAA	270 2
17	H45_21 0-226	TTTAGCAGACTTTTTAA	1751	TTAAAAAGTCTGCTAAA	270 3
17	H45_21 1-227	TTAGCAGACTTTTTAAG	1752	CTTAAAAAGTCTGCTAA	270 4

[Tabla 7-10]

17	H45_21 2-228	TAGCAGACTTTTAAAGC	1753	GCTTAAAAAGTCTGCTA	270 5
17	H45_21 3-229	AGCAGACTTTTAAAGCT	1754	AGCTTAAAAAGTCTGCT	270 6
17	H45_21 4-230	GCAGACTTTTAAAGCTT	1755	AAGCTTAAAAAGTCTGC	270 7
17	H45_21 5-231	CAGACTTTTAAAGCTTT	1756	AAAGCTTAAAAAGTCTG	270 8
17	H45_21 6-232	AGACTTTTAAAGCTTTC	1757	GAAAGCTTAAAAAGTCT	270 9
17	H45_21 7-233	GACTTTTAAAGCTTCT	1758	AGAAAGCTTAAAAAGTC	271 0
17	H45_21 8-234	ACTTTTAAAGCTTCTT	1759	AAGAAAGCTTAAAAAGT	271 1
17	H45_21 9-235	CTTTTAAAGCTTCTTT	1760	AAAGAAAGCTTAAAAAG	271 2
17	H45_22 0-236	TTTTTAAGCTTCTTTA	1761	TAAAGAAAGCTTAAAAA	271 3
18	H45_16 6-183	AGAAAAAGAGGTAGGGC	1762	GCCCTACCTCTTTTCT	271 4
18	H45_16 7-184	GAAAAAGAGGTAGGGCG	1763	CGCCCTACCTCTTTTCT	271 5
18	H45_16 8-185	AAAAAGAGGTAGGGCGA	1764	TCGCCCTACCTCTTTTT	271 6
18	H45_16 9-186	AAAAAGAGGTAGGGCGAC	1765	GTCGCCCTACCTCTTTTT	271 7
18	H45_17 0-187	AAAAGAGGTAGGGCGACA	1766	TGTGCCCTACCTCTTTT	271 8
18	H45_17 1-188	AAAGAGGTAGGGCGACAG	1767	CTGTGCCCTACCTCTTT	271 9
18	H45_17 2-189	AAGAGGTAGGGCGACAGA	1768	TCTGTGCCCTACCTCTT	272 0
18	H45_17 3-190	AGAGGTAGGGCGACAGAT	1769	ATCTGTGCCCTACCTCT	272 1
18	H45_17 4-191	GAGGTAGGGCGACAGATC	1770	GATCTGTGCCCTACCTC	272 2

[Tabla 7-11]

18	H45_17 5-192	AGGTAGGGCGACAGATCT	1771	AGATCTGTCGCCCTACCT	272 3
18	H45_17 6-193	GGTAGGGCGACAGATCTA	1772	TAGATCTGTCGCCCTACC	272 4
18	H45_17 7-194	GTAGGGCGACAGATCTAA	1773	TTAGATCTGTCGCCCTAC	272 5
18	H45_17 8-195	TAGGGCGACAGATCTAAT	1774	ATTAGATCTGTCGCCCTA	272 6
18	H45_17 9-196	AGGGCGACAGATCTAATA	1775	TATTAGATCTGTCGCCCT	272 7
18	H45_18 0-197	GGGCGACAGATCTAATAG	1776	CTATTAGATCTGTCGCCC	272 8
18	H45_18 1-198	GGCGACAGATCTAATAGG	1777	CCTATTAGATCTGTCGCC	272 9
18	H45_18 2-199	GCGACAGATCTAATAGGA	1778	TCCTATTAGATCTGTCGC	273 0
18	H45_18 3-200	CGACAGATCTAATAGGAA	1779	TTCTATTAGATCTGTCG	273 1
18	H45_18 4-201	GACAGATCTAATAGGAAT	1780	ATTCCTATTAGATCTGTC	273 2
18	H45_18 5-202	ACAGATCTAATAGGAATG	1781	CATTCTATTAGATCTGT	273 3
18	H45_18 6-203	CAGATCTAATAGGAATGA	1782	TCATTCTATTAGATCTG	273 4
18	H45_18 7-204	AGATCTAATAGGAATGAA	1783	TTCATTCTATTAGATCT	273 5
18	H45_18 8-205	GATCTAATAGGAATGAAA	1784	TTTCATTCTATTAGATC	273 6
18	H45_18 9-206	ATCTAATAGGAATGAAAA	1785	TTTTATTCTATTAGAT	273 7
18	H45_19 0-207	TCTAATAGGAATGAAAAC	1786	GTTTTATTCTATTAGA	273 8
18	H45_19 1-208	CTAATAGGAATGAAAACA	1787	TGTTTTATTCTATTAG	273 9
18	H45_19 2-209	TAATAGGAATGAAAACAT	1788	ATGTTTTATTCTATTA	274 0

[Tabla 7-12]

18	H45_19 3-210	AATAGGAATGAAAACATT	1789	AATGTTTTCATTCCCTATT	274 1
18	H45_19 4-211	ATAGGAATGAAAACATTT	1790	AAATGTTTTTCATTCCCTAT	274 2
18	H45_19 5-212	TAGGAATGAAAACATTTT	1791	AAAATGTTTTTCATTCCCTA	274 3
18	H45_19 6-213	AGGAATGAAAACATTTTA	1792	TAAAATGTTTTTCATTCCCT	274 4
18	H45_19 7-214	GGAATGAAAACATTTTAG	1793	CTAAAATGTTTTTCATTCC	274 5
18	H45_19 8-215	GAATGAAAACATTTTAGC	1794	GCTAAAATGTTTTTCATTCC	274 6
18	H45_19 9-216	AATGAAAACATTTTAGCA	1795	TGCTAAAATGTTTTTCATT	274 7
18	H45_20 0-217	ATGAAAACATTTTAGCAG	1796	CTGCTAAAATGTTTTTCAT	274 8
18	H45_20 1-218	TGAAAACATTTTAGCAGA	1797	TCTGCTAAAATGTTTTTCA	274 9
18	H45_20 2-219	GAAAACATTTTAGCAGAC	1798	GTCTGCTAAAATGTTTTTC	275 0
18	H45_20 3-220	AAAACATTTTAGCAGACT	1799	AGTCTGCTAAAATGTTTT	275 1
18	H45_20 4-221	AAACATTTTAGCAGACTT	1800	AAGTCTGCTAAAATGTTT	275 2
18	H45_20 5-222	AACATTTTAGCAGACTTT	1801	AAAGTCTGCTAAAATGTT	275 3
18	H45_20 6-223	ACATTTTAGCAGACTTTT	1802	AAAAGTCTGCTAAAATGT	275 4
18	H45_20 7-224	CATTTTAGCAGACTTTTT	1803	AAAAAGTCTGCTAAAATG	275 5
18	H45_20 8-225	ATTTTAGCAGACTTTTAA	1804	TAAAAAGTCTGCTAAAAT	275 6
18	H45_20 9-226	TTTLAGCAGACTTTTAA	1805	TTAAAAAGTCTGCTAAAA	275 7
18	H45_21 0-227	TTTAGCAGACTTTTAAAG	1806	CTTAAAAAGTCTGCTAAA	275 8

[Tabla 7-13]

18	H45_21 1-228	TTAGCAGACTTTTAAAGC	1807	GCTTAAAAAGTCTGCTAA	275 9
18	H45_21 2-229	TAGCAGACTTTTAAAGCT	1808	AGCTTAAAAAGTCTGCTA	276 0
18	H45_21 3-230	AGCAGACTTTTAAAGCTT	1809	AAGCTTAAAAAGTCTGCT	276 1
18	H45_21 4-231	GCAGACTTTTAAAGCTTT	1810	AAAGCTTAAAAAGTCTGC	276 2
18	H45_21 5-232	CAGACTTTTAAAGCTTTC	1811	GAAAGCTTAAAAAGTCTG	276 3
18	H45_21 6-233	AGACTTTTAAAGCTTTCT	1812	AGAAAGCTTAAAAAGTCT	276 4
18	H45_21 7-234	GACTTTTAAAGCTTTCTT	1813	AAGAAAGCTTAAAAAGTC	276 5
18	H45_21 8-235	ACTTTTAAAGCTTTCTTT	1814	AAAGAAAGCTTAAAAAGT	276 6
18	H45_21 9-236	CTTTTAAAGCTTTCTTTA	1815	TAAAGAAAGCTTAAAAAG	276 7
18	H45_22 0-237	TTTTTAAAGCTTTCTTTAG	1816	CTAAAGAAAGCTTAAAAA	276 8
19	H45_16 5-183	CAGAAAAAGAGGTAGGGC	1817	GCCCTACCTCTTTTTTCTG	276 9
19	H45_16 6-184	AGAAAAAGAGGTAGGGCG	1818	CGCCCTACCTCTTTTTTCT	277 0
19	H45_16 7-185	GAAAAAGAGGTAGGGCGA	1819	TCGCCCTACCTCTTTTTTC	277 1
19	H45_16 8-186	AAAAAGAGGTAGGGCGAC	1820	GTCGCCCTACCTCTTTTTT	277 2
19	H45_16 9-187	AAAAAGAGGTAGGGCGACA	1821	TGTCGCCCTACCTCTTTTT	277 3
19	H45_17 0-188	AAAAGAGGTAGGGCGACAG	1822	CTGTCGCCCTACCTCTTTT	277 4
19	H45_17 1-189	AAAGAGGTAGGGCGACAGA	1823	TCTGTCGCCCTACCTCTTT	277 5
19	H45_17 2-190	AAGAGGTAGGGCGACAGAT	1824	ATCTGTCGCCCTACCTCTT	277 6

[Tabla 7-14]

19	H45_17 3-191	AGAGGTAGGGCGACAGATC	1825	GATCTGTGCCCCTACCTCT	277 7
19	H45_17 4-192	GAGGTAGGGCGACAGATCT	1826	AGATCTGTGCCCCTACCTC	277 8
19	H45_17 5-193	AGGTAGGGCGACAGATCTA	1827	TAGATCTGTGCCCCTACCT	277 9
19	H45_17 6-194	GGTAGGGCGACAGATCTAA	1828	TTAGATCTGTGCCCCTACC	278 0
19	H45_17 7-195	GTAGGGCGACAGATCTAAT	1829	ATTAGATCTGTGCCCCTAC	278 1
19	H45_17 8-196	TAGGGCGACAGATCTAATA	1830	TATTAGATCTGTGCCCCTA	278 2
19	H45_17 9-197	AGGGCGACAGATCTAATAG	1831	CTATTAGATCTGTGCCCCT	278 3
19	H45_18 0-198	GGGCGACAGATCTAATAGG	1832	CCTATTAGATCTGTGCCCC	278 4
19	H45_18 1-199	GGCGACAGATCTAATAGGA	1833	TCCTATTAGATCTGTGCCC	278 5
19	H45_18 2-200	GCGACAGATCTAATAGGAA	1834	TTCCTATTAGATCTGTGCG	278 6
19	H45_18 3-201	CGACAGATCTAATAGGAAT	1835	ATTCTATTAGATCTGTGCG	278 7
19	H45_18 4-202	GACAGATCTAATAGGAATG	1836	CATTCTATTAGATCTGTC	278 8
19	H45_18 5-203	ACAGATCTAATAGGAATGA	1837	TCATTCTATTAGATCTGT	278 9
19	H45_18 6-204	CAGATCTAATAGGAATGAA	1838	TTCATTCTATTAGATCTG	279 0
19	H45_18 7-205	AGATCTAATAGGAATGAAA	1839	TTTCATTCTATTAGATCT	279 1
19	H45_18 8-206	GATCTAATAGGAATGAAAA	1840	TTTTCATTCTATTAGATC	279 2
19	H45_18 9-207	ATCTAATAGGAATGAAAAC	1841	GTTTTCATTCTATTAGAT	279 3
19	H45_19 0-208	TCTAATAGGAATGAAAACA	1842	TGTTTTCATTCTATTAGA	279 4

[Tabla 7-15]

19	H45_19 1-209	CTAATAGGAATGAAAACAT	1843	ATGTTTTTCATTCTATTAG	279 5
19	H45_19 2-210	TAATAGGAATGAAAACATT	1844	AATGTTTTTCATTCTATTA	279 6
19	H45_19 3-211	AATAGGAATGAAAACATT	1845	AAATGTTTTTCATTCTATT	279 7
19	H45_19 4-212	ATAGGAATGAAAACATTTT	1846	AAAATGTTTTTCATTCTAT	279 8
19	H45_19 5-213	TAGGAATGAAAACATTTTA	1847	TAAAATGTTTTTCATTCCTA	279 9
19	H45_19 6-214	AGGAATGAAAACATTTTAG	1848	CTAAAAATGTTTTTCATTCT	280 0
19	H45_19 7-215	GGAATGAAAACATTTTAGC	1849	GCTAAAAATGTTTTTCATTC	280 1
19	H45_19 8-216	GAATGAAAACATTTTAGCA	1850	TGCTAAAAATGTTTTCATTC	280 2
19	H45_19 9-217	AATGAAAACATTTTAGCAG	1851	CTGCTAAAAATGTTTTCATT	280 3
19	H45_20 0-218	ATGAAAACATTTTAGCAGA	1852	TCTGCTAAAAATGTTTTCAT	280 4
19	H45_20 1-219	TGAAAACATTTTAGCAGAC	1853	GTCTGCTAAAAATGTTTTCA	280 5
19	H45_20 2-220	GAAAACATTTTAGCAGACT	1854	AGTCTGCTAAAAATGTTTT	280 6
19	H45_20 3-221	AAAACATTTTAGCAGACTT	1855	AAGTCTGCTAAAAATGTTTT	280 7
19	H45_20 4-222	AAACATTTTAGCAGACTTT	1856	AAAGTCTGCTAAAAATGTTT	280 8
19	H45_20 5-223	AACATTTTAGCAGACTTTT	1857	AAAAGTCTGCTAAAAATGTT	280 9
19	H45_20 6-224	ACATTTTAGCAGACTTTTT	1858	AAAAAGTCTGCTAAAAATGT	281 0
19	H45_20 7-225	CATTTTAGCAGACTTTTTA	1859	TAAAAAGTCTGCTAAAAATG	281 1
19	H45_20 8-226	ATTTTAGCAGACTTTTTAA	1860	TTAAAAAGTCTGCTAAAAAT	281 2

[Tabla 7-16]

19	H45_20 9-227	TTTAGCAGACTTTTAAG	1861	CTTAAAAAGTCTGCTAAAA	281 3
19	H45_21 0-228	TTTAGCAGACTTTTAAGC	1862	GCTTAAAAAGTCTGCTAAA	281 4
19	H45_21 1-229	TTAGCAGACTTTTAAGCT	1863	AGCTTAAAAAGTCTGCTAA	281 5
19	H45_21 2-230	TAGCAGACTTTTAAGCTT	1864	AAGCTTAAAAAGTCTGCTA	281 6
19	H45_21 3-231	AGCAGACTTTTAAGCTTT	1865	AAAGCTTAAAAAGTCTGCT	281 7
19	H45_21 4-232	GCAGACTTTTAAGCTTTC	1866	GAAAGCTTAAAAAGTCTGC	281 8
19	H45_21 5-233	CAGACTTTTAAGCTTTCT	1867	AGAAAGCTTAAAAAGTCTG	281 9
19	H45_21 6-234	AGACTTTTAAGCTTTCTT	1868	AAGAAAGCTTAAAAAGTCT	282 0
19	H45_21 7-235	GACTTTTAAGCTTTCTTT	1869	AAAGAAAGCTTAAAAAGTC	282 1
19	H45_21 8-236	ACTTTTAAGCTTTCTTTA	1870	TAAAGAAAGCTTAAAAAGT	282 2
19	H45_21 9-237	CTTTTAAGCTTTCTTTAG	1871	CTAAAGAAAGCTTAAAAAG	282 3
19	H45_22 0-238	TTTTTAAGCTTTCTTTAGA	1872	TCTAAAGAAAGCTTAAAAA	282 4
20	H45_16 4-183	ACAGAAAAAGAGGTAGGGC	1873	GCCCTACCTCTTTTTCTGT	282 5
20	H45_16 5-184	CAGAAAAAGAGGTAGGGCG	1874	CGCCCTACCTCTTTTTCTG	282 6
20	H45_16 6-185	AGAAAAAGAGGTAGGGCGA	1875	TCGCCCTACCTCTTTTTCT	282 7
20	H45_16 7-186	GAAAAAGAGGTAGGGCGAC	1876	GTCGCCCTACCTCTTTTTTC	282 8
20	H45_16 8-187	AAAAAGAGGTAGGGCGACA	1877	TGTCGCCCTACCTCTTTTTT	282 9
20	H45_16 9-188	AAAAAGAGGTAGGGCGACAG	1878	CTGTCGCCCTACCTCTTTTT	283 0

[Tabla 7-17]

20	H45_17 0-189	AAAAGAGGTAGGGCGACAGA	1879	TCTGTCGCCCTACCTCTTT	283 1
20	H45_17 1-190	AAAGAGGTAGGGCGACAGAT	1880	ATCTGTCGCCCTACCTCTT	283 2
20	H45_17 2-191	AAGAGGTAGGGCGACAGATC	1881	GATCTGTCGCCCTACCTCTT	283 3
20	H45_17 3-192	AGAGGTAGGGCGACAGATCT	1882	AGATCTGTCGCCCTACCTCT	283 4
20	H45_17 4-193	GAGGTAGGGCGACAGATCTA	1883	TAGATCTGTCGCCCTACCTC	283 5
20	H45_17 5-194	AGGTAGGGCGACAGATCTAA	1884	TTAGATCTGTCGCCCTACCT	283 6
20	H45_17 6-195	GGTAGGGCGACAGATCTAAT	1885	ATTAGATCTGTCGCCCTACC	283 7
20	H45_17 7-196	GTAGGGCGACAGATCTAATA	1886	TATTAGATCTGTCGCCCTAC	283 8
20	H45_17 8-197	TAGGGCGACAGATCTAATAG	1887	CTATTAGATCTGTCGCCCTA	283 9
20	H45_17 9-198	AGGGCGACAGATCTAATAGG	1888	CCTATTAGATCTGTCGCCCT	284 0
20	H45_18 0-199	GGGCGACAGATCTAATAGGA	1889	TCCTATTAGATCTGTCGCCC	284 1
20	H45_18 1-200	GGCGACAGATCTAATAGGAA	1890	TTCTATTAGATCTGTCGCC	284 2
20	H45_18 2-201	GCGACAGATCTAATAGGAAT	1891	ATTCCTATTAGATCTGTCGC	284 3
20	H45_18 3-202	CGACAGATCTAATAGGAATG	1892	CATTCCTATTAGATCTGTCG	284 4
20	H45_18 4-203	GACAGATCTAATAGGAATGA	1893	TCATTCCTATTAGATCTGTC	284 5
20	H45_18 5-204	ACAGATCTAATAGGAATGAA	1894	TTCATTCCTATTAGATCTGT	284 6
20	H45_18 6-205	CAGATCTAATAGGAATGAAA	1895	TTTCATTCCTATTAGATCTG	284 7
20	H45_18 7-206	AGATCTAATAGGAATGAAAA	1896	TTTTTCATTCCTATTAGATCT	284 8

[Tabla 7-18]

20	H45_18 8-207	GATCTAATAGGAATGAAAAC	1897	GTTTTTCATTCTATTAGATC	284 9
20	H45_18 9-208	ATCTAATAGGAATGAAAACA	1898	TGTTTTTCATTCTATTAGAT	285 0
20	H45_19 0-209	TCTAATAGGAATGAAAACAT	1899	ATGTTTTTCATTCTATTAGA	285 1
20	H45_19 1-210	CTAATAGGAATGAAAACATT	1900	AATGTTTTTCATTCTATTAG	285 2
20	H45_19 2-211	TAATAGGAATGAAAACATTT	1901	AAATGTTTTTCATTCTATTA	285 3
20	H45_19 3-212	AATAGGAATGAAAACATTTT	1902	AAAATGTTTTTCATTCTATT	285 4
20	H45_19 4-213	ATAGGAATGAAAACATTTTA	1903	TAAAATGTTTTTCATTCTAT	285 5
20	H45_19 5-214	TAGGAATGAAAACATTTTAG	1904	CTAAAATGTTTTTCATTCTA	285 6
20	H45_19 6-215	AGGAATGAAAACATTTTAGC	1905	GCTAAAATGTTTTTCATTCT	285 7
20	H45_19 7-216	GGAATGAAAACATTTTAGCA	1906	TGCTAAAATGTTTTTCATTCC	285 8
20	H45_19 8-217	GAATGAAAACATTTTAGCAG	1907	CTGCTAAAATGTTTTCATTC	285 9
20	H45_19 9-218	AATGAAAACATTTTAGCAGA	1908	TCTGCTAAAATGTTTTCATT	286 0
20	H45_20 0-219	ATGAAAACATTTTAGCAGAC	1909	GTCTGCTAAAATGTTTTCAT	286 1
20	H45_20 1-220	TGAAAACATTTTAGCAGACT	1910	AGTCTGCTAAAATGTTTTCA	286 2
20	H45_20 2-221	GAAAACATTTTAGCAGACTT	1911	AAGTCTGCTAAAATGTTTTC	286 3
20	H45_20 3-222	AAAACATTTTAGCAGACTTT	1912	AAAGTCTGCTAAAATGTTTT	286 4
20	H45_20 4-223	AAACATTTTAGCAGACTTTT	1913	AAAAGTCTGCTAAAATGTTT	286 5
20	H45_20 5-224	AACATTTTAGCAGACTTTTT	1914	AAAAAGTCTGCTAAAATGTT	286 6

[Tabla 7-19]

20	H45_20 6-225	ACATTTTAGCAGACTTTTAA	1915	TAAAAAGTCTGCTAAAAATGT	286 7
20	H45_20 7-226	CATTTTAGCAGACTTTTAA	1916	TTAAAAAGTCTGCTAAAAATG	286 8
20	H45_20 8-227	ATTTTAGCAGACTTTTAAAG	1917	CTTAAAAAGTCTGCTAAAAAT	286 9
20	H45_20 9-228	TTTTAGCAGACTTTTAAAGC	1918	GCTTAAAAAGTCTGCTAAAA	287 0
20	H45_21 0-229	TTTAGCAGACTTTTAAAGCT	1919	AGCTTAAAAAGTCTGCTAAA	287 1
20	H45_21 1-230	TTAGCAGACTTTTAAAGCTT	1920	AAGCTTAAAAAGTCTGCTAA	287 2
20	H45_21 2-231	TAGCAGACTTTTAAAGCTTT	1921	AAAGCTTAAAAAGTCTGCTA	287 3
20	H45_21 3-232	AGCAGACTTTTAAAGCTTTC	1922	GAAAGCTTAAAAAGTCTGCT	287 4
20	H45_21 4-233	GCAGACTTTTAAAGCTTTCT	1923	AGAAAGCTTAAAAAGTCTGC	287 5
20	H45_21 5-234	CAGACTTTTAAAGCTTTCTT	1924	AAGAAAGCTTAAAAAGTCTG	287 6
20	H45_21 6-235	AGACTTTTAAAGCTTTCTTT	1925	AAAGAAAGCTTAAAAAGTCT	287 7
20	H45_21 7-236	GACTTTTAAAGCTTTCTTTA	1926	TAAAGAAAGCTTAAAAAGTC	287 8
20	H45_21 8-237	ACTTTTAAAGCTTTCTTTAG	1927	CTAAAGAAAGCTTAAAAAGT	287 9
20	H45_21 9-238	CTTTTAAAGCTTTCTTTAGA	1928	TCTAAAGAAAGCTTAAAAAG	288 0
20	H45_22 0-239	TTTTTAAAGCTTTCTTTAGAA	1929	TTCTAAAGAAAGCTTAAAAA	288 1
21	H45_16 3-183	GACAGAAAAAGAGGTAGGGC	1930	GCCCTACCTCTTTTTCTGTC	288 2
21	H45_16 4-184	ACAGAAAAAGAGGTAGGGCG	1931	CGCCCTACCTCTTTTTCTGT	288 3
21	H45_16 5-185	CAGAAAAAGAGGTAGGGCGA	1932	TCGCCCTACCTCTTTTTCTG	288 4

[Tabla 7-20]

21	H45_16 6-186	AGAAAAAGAGGTAGGGCGAC	1933	GTCGCCCTACCTCTTTTTCT	288 5
21	H45_16 7-187	GAAAAAGAGGTAGGGCGACA	1934	TGTCGCCCTACCTCTTTTTTC	288 6
21	H45_16 8-188	AAAAAGAGGTAGGGCGACAG	1935	CTGTCGCCCTACCTCTTTTTT	288 7
21	H45_16 9-189	AAAAAGAGGTAGGGCGACAGA	1936	TCTGTCGCCCTACCTCTTTTT	288 8
21	H45_17 0-190	AAAAGAGGTAGGGCGACAGAT	1937	ATCTGTCGCCCTACCTCTTTT	288 9
21	H45_17 1-191	AAAGAGGTAGGGCGACAGATC	1938	GATCTGTCGCCCTACCTCTTT	289 0
21	H45_17 2-192	AAGAGGTAGGGCGACAGATCT	1939	AGATCTGTCGCCCTACCTCTT	289 1
21	H45_17 3-193	AGAGGTAGGGCGACAGATCTA	1940	TAGATCTGTCGCCCTACCTCT	289 2
21	H45_17 4-194	GAGGTAGGGCGACAGATCTAA	1941	TTAGATCTGTCGCCCTACCTC	289 3
21	H45_17 5-195	AGGTAGGGCGACAGATCTAAT	1942	ATTAGATCTGTCGCCCTACCT	289 4
21	H45_17 6-196	GGTAGGGCGACAGATCTAATA	1943	TATTAGATCTGTCGCCCTACC	289 5
21	H45_17 7-197	GTAGGGCGACAGATCTAATAG	1944	CTATTAGATCTGTCGCCCTAC	289 6
21	H45_17 8-198	TAGGGCGACAGATCTAATAGG	1945	CCTATTAGATCTGTCGCCCTA	289 7
21	H45_17 9-199	AGGGCGACAGATCTAATAGGA	1946	TCCTATTAGATCTGTCGCCCT	289 8
21	H45_18 0-200	GGGCGACAGATCTAATAGGAA	1947	TCCTATTAGATCTGTCGCCC	289 9
21	H45_18 1-201	GGCGACAGATCTAATAGGAAT	1948	ATTCCTATTAGATCTGTCGCC	290 0
21	H45_18 2-202	GCGACAGATCTAATAGGAATG	1949	CATTCCTATTAGATCTGTCGC	290 1
21	H45_18 3-203	CGACAGATCTAATAGGAATGA	1950	TCATTCCTATTAGATCTGTCG	290 2

[Tabla 7-21]

21	H45_18 4-204	GACAGATCTAATAGGAATGAA	1951	TTCATTCTATTAGATCTGTC	290 3
21	H45_18 5-205	ACAGATCTAATAGGAATGAAA	1952	TTTCATTCTATTAGATCTGT	290 4
21	H45_18 6-206	CAGATCTAATAGGAATGAAAA	1953	TTTTTCATTCTATTAGATCTG	290 5
21	H45_18 7-207	AGATCTAATAGGAATGAAAAC	1954	GTTTTTCATTCTATTAGATCT	290 6
21	H45_18 8-208	GATCTAATAGGAATGAAAACA	1955	TGTTTTTCATTCTATTAGATC	290 7
21	H45_18 9-209	ATCTAATAGGAATGAAAACAT	1956	ATGTTTTTCATTCTATTAGAT	290 8
21	H45_19 0-210	TCTAATAGGAATGAAAACATT	1957	AATGTTTTTCATTCTATTAGA	290 9
21	H45_19 1-211	CTAATAGGAATGAAAACATTT	1958	AAATGTTTTTCATTCTATTAG	291 0
21	H45_19 2-212	TAATAGGAATGAAAACATTTT	1959	AAAATGTTTTTCATTCTATTA	291 1
21	H45_19 3-213	AATAGGAATGAAAACATTTTA	1960	TAAAATGTTTTTCATTCTATT	291 2
21	H45_19 4-214	ATAGGAATGAAAACATTTTAG	1961	CTAAAATGTTTTTCATTCTAT	291 3
21	H45_19 5-215	TAGGAATGAAAACATTTTAGC	1962	GCTAAAATGTTTTTCATTCTA	291 4
21	H45_19 6-216	AGGAATGAAAACATTTTAGCA	1963	TGCTAAAATGTTTTTCATTCT	291 5
21	H45_19 7-217	GGAATGAAAACATTTTAGCAG	1964	CTGCTAAAATGTTTTTCATTCC	291 6
21	H45_19 8-218	GAATGAAAACATTTTAGCAGA	1965	TCTGCTAAAATGTTTTTCATTC	291 7
21	H45_19 9-219	AATGAAAACATTTTAGCAGAC	1966	GTCTGCTAAAATGTTTTTCATT	291 8
21	H45_20 0-220	ATGAAAACATTTTAGCAGACT	1967	AGTCTGCTAAAATGTTTTTCAT	291 9
21	H45_20 1-221	TGAAAACATTTTAGCAGACTT	1968	AAGTCTGCTAAAATGTTTTCA	292 0

[Tabla 7-22]

21	H45_20 2-222	GAAACATTTTAGCAGACTTT	1969	AAAGTCTGCTAAAAATGTTTC	292 1
21	H45_20 3-223	AAAACATTTTAGCAGACTTTT	1970	AAAAGTCTGCTAAAAATGTTT	292 2
21	H45_20 4-224	AAACATTTTAGCAGACTTTTT	1971	AAAAAGTCTGCTAAAAATGTT	292 3
21	H45_20 5-225	AACATTTTAGCAGACTTTTTA	1972	TAAAAAGTCTGCTAAAAATGT	292 4
21	H45_20 6-226	ACATTTTAGCAGACTTTTTAA	1973	TTAAAAAGTCTGCTAAAAATGT	292 5
21	H45_20 7-227	CATTTTAGCAGACTTTTTAAG	1974	CTTAAAAAGTCTGCTAAAAATG	292 6
21	H45_20 8-228	ATTTTAGCAGACTTTTTAAGC	1975	GCTTAAAAAGTCTGCTAAAAAT	292 7
21	H45_20 9-229	TTTAGCAGACTTTTTAAGCT	1976	AGCTTAAAAAGTCTGCTAAAA	292 8
21	H45_21 0-230	TTTAGCAGACTTTTTAAGCTT	1977	AAGCTTAAAAAGTCTGCTAAA	292 9
21	H45_21 1-231	TTAGCAGACTTTTTAAGCTTT	1978	AAAGCTTAAAAAGTCTGCTAA	293 0
21	H45_21 2-232	TAGCAGACTTTTTAAGCTTTC	1979	GAAAGCTTAAAAAGTCTGCTA	293 1
21	H45_21 3-233	AGCAGACTTTTTAAGCTTTCT	1980	AGAAAGCTTAAAAAGTCTGCT	293 2
21	H45_21 4-234	GCAGACTTTTTAAGCTTTCTT	1981	AAGAAAGCTTAAAAAGTCTGC	293 3
21	H45_21 5-235	CAGACTTTTTAAGCTTTCTTT	1982	AAAGAAAGCTTAAAAAGTCTG	293 4
21	H45_21 6-236	AGACTTTTTAAGCTTTCTTTA	1983	TAAAGAAAGCTTAAAAAGTCT	293 5
21	H45_21 7-237	GACTTTTTAAGCTTTCTTTAG	1984	CTAAAGAAAGCTTAAAAAGTC	293 6
21	H45_21 8-238	ACTTTTTAAGCTTTCTTTAGA	1985	TCTAAAGAAAGCTTAAAAAGT	293 7
21	H45_21 9-239	CTTTTTAAGCTTTCTTTAGAA	1986	TTCTAAAGAAAGCTTAAAAAG	293 8

[Tabla 7-23]

21	H45_22 0-240	TTTTTAAGCTTTCTTTAGAAG	1987	CTTCTAAAGAAAGCTTAAAAA	293 9
22	H45_16 2-183	AGACAGAAAAAAGAGGTAGGGC	1988	GCCCTACCTCTTTTTTCTGTCT	294 0
22	H45_16 3-184	GACAGAAAAAAGAGGTAGGGCG	1989	CGCCCTACCTCTTTTTTCTGTC	294 1
22	H45_16 4-185	ACAGAAAAAAGAGGTAGGGCGA	1990	TCGCCCTACCTCTTTTTTCTGT	294 2
22	H45_16 5-186	CAGAAAAAAGAGGTAGGGCGAC	1991	GTCGCCCTACCTCTTTTTTCTG	294 3
22	H45_16 6-187	AGAAAAAAGAGGTAGGGCGACA	1992	TGTCGCCCTACCTCTTTTTTCT	294 4
22	H45_16 7-188	GAAAAAAGAGGTAGGGCGACAG	1993	CTGTCGCCCTACCTCTTTTTTC	294 5
22	H45_16 8-189	AAAAAAGAGGTAGGGCGACAGA	1994	TCTGTCGCCCTACCTCTTTTTT	294 6
22	H45_16 9-190	AAAAAGAGGTAGGGCGACAGAT	1995	ATCTGTCGCCCTACCTCTTTTT	294 7
22	H45_17 0-191	AAAAGAGGTAGGGCGACAGATC	1996	GATCTGTCGCCCTACCTCTTTT	294 8
22	H45_17 1-192	AAAGAGGTAGGGCGACAGATCT	1997	AGATCTGTCGCCCTACCTCTTT	294 9
22	H45_17 2-193	AAGAGGTAGGGCGACAGATCTA	1998	TAGATCTGTCGCCCTACCTCTT	295 0
22	H45_17 3-194	AGAGGTAGGGCGACAGATCTAA	1999	TTAGATCTGTCGCCCTACCTCT	295 1
22	H45_17 4-195	GAGGTAGGGCGACAGATCTAAT	2000	ATTAGATCTGTCGCCCTACCTC	295 2
22	H45_17 5-196	AGGTAGGGCGACAGATCTAATA	2001	TATTAGATCTGTCGCCCTACCT	295 3
22	H45_17 6-197	GGTAGGGCGACAGATCTAATAG	2002	CTATTAGATCTGTCGCCCTACC	295 4
22	H45_17 7-198	GTAGGGCGACAGATCTAATAGG	2003	CCTATTAGATCTGTCGCCCTAC	295 5
22	H45_17 8-199	TAGGGCGACAGATCTAATAGGA	2004	TCCTATTAGATCTGTCGCCCTA	295 6

[Tabla 7-24]

22	H45_17 9-200	AGGGCGACAGATCTAATAGGAA	2005	TTCCTATTAGATCTGTCGCCCT	295 7
22	H45_18 0-201	GGGCGACAGATCTAATAGGAAT	2006	ATTCCTATTAGATCTGTCGCCC	295 8
22	H45_18 1-202	GGCGACAGATCTAATAGGAATG	2007	CATTCCTATTAGATCTGTCGCC	295 9
22	H45_18 2-203	GCGACAGATCTAATAGGAATGA	2008	TCATTCCTATTAGATCTGTCGC	296 0
22	H45_18 3-204	CGACAGATCTAATAGGAATGAA	2009	TTCATTCCTATTAGATCTGTCG	296 1
22	H45_18 4-205	GACAGATCTAATAGGAATGAAA	2010	TTTCATTCCTATTAGATCTGTC	296 2
22	H45_18 5-206	ACAGATCTAATAGGAATGAAAA	2011	TTTTTCATTCCTATTAGATCTGT	296 3
22	H45_18 6-207	CAGATCTAATAGGAATGAAAAC	2012	GTTTTTCATTCCTATTAGATCTG	296 4
22	H45_18 7-208	AGATCTAATAGGAATGAAAACA	2013	TGTTTTTCATTCCTATTAGATCT	296 5
22	H45_18 8-209	GATCTAATAGGAATGAAAACAT	2014	ATGTTTTTCATTCCTATTAGATC	296 6
22	H45_18 9-210	ATCTAATAGGAATGAAAACATT	2015	AATGTTTTTCATTCCTATTAGAT	296 7
22	H45_19 0-211	TCTAATAGGAATGAAAACATTT	2016	AAATGTTTTTCATTCCTATTAGA	296 8
22	H45_19 1-212	CTAATAGGAATGAAAACATTTT	2017	AAAATGTTTTTCATTCCTATTAG	296 9
22	H45_19 2-213	TAATAGGAATGAAAACATTTTA	2018	TAAAATGTTTTTCATTCCTATTA	297 0
22	H45_19 3-214	AATAGGAATGAAAACATTTTAG	2019	CTAAAATGTTTTTCATTCCTATT	297 1
22	H45_19 4-215	ATAGGAATGAAAACATTTTAGC	2020	GCTAAAATGTTTTTCATTCCTAT	297 2
22	H45_19 5-216	TAGGAATGAAAACATTTTAGCA	2021	TGCTAAAATGTTTTTCATTCCTA	297 3
22	H45_19 6-217	AGGAATGAAAACATTTTAGCAG	2022	CTGCTAAAATGTTTTTCATTCCT	297 4

[Tabla 7-25]

22	H45_19 7-218	GGAATGAAAACATTTTAGCAGA	2023	TCTGCTAAAATGTTTTCATTCC	297 5
22	H45_19 8-219	GAATGAAAACATTTTAGCAGAC	2024	GTCTGCTAAAATGTTTTCATTC	297 6
22	H45_19 9-220	AATGAAAACATTTTAGCAGACT	2025	AGTCTGCTAAAATGTTTTCATT	297 7
22	H45_20 0-221	ATGAAAACATTTTAGCAGACTT	2026	AAGTCTGCTAAAATGTTTTCAT	297 8
22	H45_20 1-222	TGAAAACATTTTAGCAGACTTT	2027	AAAGTCTGCTAAAATGTTTTC	297 9
22	H45_20 2-223	GAAAACATTTTAGCAGACTTTT	2028	AAAAGTCTGCTAAAATGTTTTC	298 0
22	H45_20 3-224	AAAACATTTTAGCAGACTTTTT	2029	AAAAAGTCTGCTAAAATGTTTT	298 1
22	H45_20 4-225	AAACATTTTAGCAGACTTTTTA	2030	TAAAAAGTCTGCTAAAATGTTT	298 2
22	H45_20 5-226	AACATTTTAGCAGACTTTTTAA	2031	TTAAAAAGTCTGCTAAAATGTT	298 3
22	H45_20 6-227	ACATTTTAGCAGACTTTTTAAG	2032	CTTAAAAAGTCTGCTAAAATGT	298 4
22	H45_20 7-228	CATTTTAGCAGACTTTTTAAGC	2033	GCTTAAAAAGTCTGCTAAAATG	298 5
22	H45_20 8-229	ATTTTAGCAGACTTTTTAAGCT	2034	AGCTTAAAAAGTCTGCTAAAAT	298 6
22	H45_20 9-230	TTTTAGCAGACTTTTTAAGCTT	2035	AAGCTTAAAAAGTCTGCTAAAA	298 7
22	H45_21 0-231	TTTAGCAGACTTTTTAAGCTTT	2036	AAAGCTTAAAAAGTCTGCTAAA	298 8
22	H45_21 1-232	TTAGCAGACTTTTTAAGCTTTC	2037	GAAAGCTTAAAAAGTCTGCTAA	298 9
22	H45_21 2-233	TAGCAGACTTTTTAAGCTTTCT	2038	AGAAAGCTTAAAAAGTCTGCTA	299 0
22	H45_21 3-234	AGCAGACTTTTTAAGCTTTCTT	2039	AAGAAAGCTTAAAAAGTCTGCT	299 1
22	H45_21 4-235	GCAGACTTTTTAAGCTTTCTTT	2040	AAAGAAAGCTTAAAAAGTCTGC	299 2

[Tabla 7-26]

22	H45_21 5-236	CAGACTTTTAAAGCTTTCTTTA	2041	TAAAGAAAGCTTAAAAAGTCTG	299 3
22	H45_21 6-237	AGACTTTTAAAGCTTTCTTTAG	2042	CTAAAGAAAGCTTAAAAAGTCT	299 4
22	H45_21 7-238	GACTTTTAAAGCTTTCTTTAGA	2043	TCTAAAGAAAGCTTAAAAAGTC	299 5
22	H45_21 8-239	ACTTTTAAAGCTTTCTTTAGAA	2044	TTCTAAAGAAAGCTTAAAAAGT	299 6
22	H45_21 9-240	CTTTTAAAGCTTTCTTTAGAAG	2045	CTTCTAAAGAAAGCTTAAAAAG	299 7
22	H45_22 0-241	TTTTTAAAGCTTTCTTTAGAAGA	2046	TCTTCTAAAGAAAGCTTAAAAA	299 8
23	H45_16 1-183	CAGACAGAAAAAGAGGTAGGGC	2047	GCCCTACCTCTTTTTTCTGTCTG	299 9
23	H45_16 2-184	AGACAGAAAAAGAGGTAGGGCG	2048	CGCCCTACCTCTTTTTTCTGTCT	300 0
23	H45_16 3-185	GACAGAAAAAGAGGTAGGGCGA	2049	TCGCCCTACCTCTTTTTTCTGTC	300 1
23	H45_16 4-186	ACAGAAAAAGAGGTAGGGCGAC	2050	GTGCCCTACCTCTTTTTTCTGT	300 2
23	H45_16 5-187	CAGAAAAAGAGGTAGGGCGACA	2051	TGTCGCCCTACCTCTTTTTTCTG	300 3
23	H45_16 6-188	AGAAAAAGAGGTAGGGCGACAG	2052	CTGTGCCCTACCTCTTTTTTCT	300 4
23	H45_16 7-189	GAAAAAGAGGTAGGGCGACAGA	2053	TCTGTGCCCTACCTCTTTTTTC	300 5
23	H45_16 8-190	AAAAAGAGGTAGGGCGACAGAT	2054	ATCTGTGCCCTACCTCTTTTTT	300 6
23	H45_16 9-191	AAAAAGAGGTAGGGCGACAGATC	2055	GATCTGTGCCCTACCTCTTTTT	300 7
23	H45_17 0-192	AAAAGAGGTAGGGCGACAGATCT	2056	AGATCTGTGCCCTACCTCTTTT	300 8
23	H45_17 1-193	AAAGAGGTAGGGCGACAGATCTA	2057	TAGATCTGTGCCCTACCTCTTT	300 9
23	H45_17 2-194	AAGAGGTAGGGCGACAGATCTAA	2058	TTAGATCTGTGCCCTACCTCTT	301 0

[Tabla 7-27]

23	H45_17 3-195	AGAGGTAGGGCGACAGATCTAAT	2059	ATTAGATCTGTGCGCCTACCTCT	301 1
23	H45_17 4-196	GAGGTAGGGCGACAGATCTAATA	2060	TATTAGATCTGTGCGCCTACCTC	301 2
23	H45_17 5-197	AGGTAGGGCGACAGATCTAATAG	2061	CTATTAGATCTGTGCGCCTACCT	301 3
23	H45_17 6-198	GGTAGGGCGACAGATCTAATAGG	2062	CCTATTAGATCTGTGCGCCTACC	301 4
23	H45_17 7-199	GTAGGGCGACAGATCTAATAGGA	2063	TCCTATTAGATCTGTGCGCCTAC	301 5
23	H45_17 8-200	TAGGGCGACAGATCTAATAGGAA	2064	TTCCTATTAGATCTGTGCGCCTA	301 6
23	H45_17 9-201	AGGGCGACAGATCTAATAGGAAT	2065	ATTCCTATTAGATCTGTGCGCCT	301 7
23	H45_18 0-202	GGGCGACAGATCTAATAGGAATG	2066	CATTCCTATTAGATCTGTGCGCCC	301 8
23	H45_18 1-203	GGCGACAGATCTAATAGGAATGA	2067	TCATTCCTATTAGATCTGTGCGCC	301 9
23	H45_18 2-204	GCGACAGATCTAATAGGAATGAA	2068	TTCATTCCTATTAGATCTGTGCGC	302 0
23	H45_18 3-205	CGACAGATCTAATAGGAATGAAA	2069	TTCATTCCTATTAGATCTGTGCG	302 1
23	H45_18 4-206	GACAGATCTAATAGGAATGAAAA	2070	TTTCATTCCTATTAGATCTGTG	302 2
23	H45_18 5-207	ACAGATCTAATAGGAATGAAAAC	2071	GTTTCATTCCTATTAGATCTGT	302 3
23	H45_18 6-208	CAGATCTAATAGGAATGAAAACA	2072	TGTTTCATTCCTATTAGATCTG	302 4
23	H45_18 7-209	AGATCTAATAGGAATGAAAACAT	2073	ATGTTTCATTCCTATTAGATCT	302 5
23	H45_18 8-210	GATCTAATAGGAATGAAAACATT	2074	AATGTTTCATTCCTATTAGATC	302 6
23	H45_18 9-211	ATCTAATAGGAATGAAAACATTT	2075	AAATGTTTCATTCCTATTAGAT	302 7
23	H45_19 0-212	TCTAATAGGAATGAAAACATTTT	2076	AAAATGTTTCATTCCTATTAGA	302 8

[Tabla 7-28]

23	H45_19 1-213	CTAATAGGAATGAAAACATTTTA	2077	TAAAATGTTTTCATTCCTATTAG	302 9
23	H45_19 2-214	TAATAGGAATGAAAACATTTTAG	2078	CTAAAATGTTTTCATTCCTATTA	303 0
23	H45_19 3-215	AATAGGAATGAAAACATTTTAGC	2079	GCTAAAATGTTTTCATTCCTATT	303 1
23	H45_19 4-216	ATAGGAATGAAAACATTTTAGCA	2080	TGCTAAAATGTTTTCATTCCTAT	303 2
23	H45_19 5-217	TAGGAATGAAAACATTTTAGCAG	2081	CTGCTAAAATGTTTTCATTCCTA	303 3
23	H45_19 6-218	AGGAATGAAAACATTTTAGCAGA	2082	TCTGCTAAAATGTTTTCATTCCT	303 4
23	H45_19 7-219	GGAATGAAAACATTTTAGCAGAC	2083	GTCTGCTAAAATGTTTTCATTC	303 5
23	H45_19 8-220	GAATGAAAACATTTTAGCAGACT	2084	AGTCTGCTAAAATGTTTTCATTC	303 6
23	H45_19 9-221	AATGAAAACATTTTAGCAGACTT	2085	AAGTCTGCTAAAATGTTTTCATT	303 7
23	H45_20 0-222	ATGAAAACATTTTAGCAGACTTT	2086	AAAGTCTGCTAAAATGTTTTCAT	303 8
23	H45_20 1-223	TGAAAACATTTTAGCAGACTTTT	2087	AAAAGTCTGCTAAAATGTTTTCA	303 9
23	H45_20 2-224	GAAAACATTTTAGCAGACTTTTT	2088	AAAAAGTCTGCTAAAATGTTTT	304 0
23	H45_20 3-225	AAAACATTTTAGCAGACTTTTTA	2089	TAAAAAGTCTGCTAAAATGTTTT	304 1
23	H45_20 4-226	AAACATTTTAGCAGACTTTTTAA	2090	TTAAAAAGTCTGCTAAAATGTTT	304 2
23	H45_20 5-227	AACATTTTAGCAGACTTTTTAAG	2091	CTAAAAAGTCTGCTAAAATGTT	304 3
23	H45_20 6-228	ACATTTTAGCAGACTTTTTAAGC	2092	GCTAAAAAGTCTGCTAAAATGT	304 4
23	H45_20 7-229	CATTTTAGCAGACTTTTTAAGCT	2093	AGCTAAAAAGTCTGCTAAAATG	304 5
23	H45_20 8-230	ATTTTAGCAGACTTTTTAAGCTT	2094	AAGCTAAAAAGTCTGCTAAAAT	304 6

[Tabla 7-29]

23	H45_20 9-231	TTTAGCAGACTTTTAAAGCTTT	2095	AAAGCTTAAAAAGTCTGCTAAAA	304 7
23	H45_21 0-232	TTTAGCAGACTTTTAAAGCTTTC	2096	GAAAGCTTAAAAAGTCTGCTAAA	304 8
23	H45_21 1-233	TTAGCAGACTTTTAAAGCTTTCT	2097	AGAAAGCTTAAAAAGTCTGCTAA	304 9
23	H45_21 2-234	TAGCAGACTTTTAAAGCTTTCTT	2098	AAGAAAGCTTAAAAAGTCTGCTA	305 0
23	H45_21 3-235	AGCAGACTTTTAAAGCTTTCTTT	2099	AAAGAAAGCTTAAAAAGTCTGCT	305 1
23	H45_21 4-236	GCAGACTTTTAAAGCTTTCTTTA	2100	TAAAGAAAGCTTAAAAAGTCTGC	305 2
23	H45_21 5-237	CAGACTTTTAAAGCTTTCTTTAG	2101	CTAAAGAAAGCTTAAAAAGTCTG	305 3
23	H45_21 6-238	AGACTTTTAAAGCTTTCTTTAGA	2102	TCTAAAGAAAGCTTAAAAAGTCT	305 4
23	H45_21 7-239	GACTTTTAAAGCTTTCTTTAGAA	2103	TTCTAAAGAAAGCTTAAAAAGTC	305 5
23	H45_21 8-240	ACTTTTAAAGCTTTCTTTAGAAG	2104	CTTCTAAAGAAAGCTTAAAAAGT	305 6
23	H45_21 9-241	CTTTTAAAGCTTTCTTTAGAAGA	2105	TCTTCTAAAGAAAGCTTAAAAAG	305 7
23	H45_22 0-242	TTTTTAAAGCTTTCTTTAGAAGAA	2106	TTCTTCTAAAGAAAGCTTAAAAA	305 8
24	H45_16 0-183	TCAGACAGAAAAAGAGGTAGGG C	2107	GCCCTACCTCTTTTTTCTGTCTG A	305 9
24	H45_16 1-184	CAGACAGAAAAAGAGGTAGGGC G	2108	CGCCCTACCTCTTTTTTCTGTCT G	306 0
24	H45_16 2-185	AGACAGAAAAAGAGGTAGGGCG A	2109	TCGCCCTACCTCTTTTTTCTGTC T	306 1
24	H45_16 3-186	GACAGAAAAAGAGGTAGGGCGA C	2110	GTCGCCCTACCTCTTTTTTCTGT C	306 2
24	H45_16 4-187	ACAGAAAAAGAGGTAGGGCGAC A	2111	TGTCGCCCTACCTCTTTTTTCTG T	306 3
24	H45_16 5-188	CAGAAAAAGAGGTAGGGCGACA G	2112	CTGTCGCCCTACCTCTTTTTTCT G	306 4

[Tabla 7-30]

24	H45_16 6-189	AGAAAAAGAGGTAGGGCGACAG A	2113	TCTGTCGCCCTACCTCTTTTTC T	306 5
24	H45_16 7-190	GAAAAAGAGGTAGGGCGACAGA T	2114	ATCTGTCGCCCTACCTCTTTTT C	306 6
24	H45_16 8-191	AAAAAGAGGTAGGGCGACAGAT C	2115	GATCTGTCGCCCTACCTCTTTTT T	306 7
24	H45_16 9-192	AAAAAGAGGTAGGGCGACAGATC T	2116	AGATCTGTCGCCCTACCTCTTTT T	306 8
24	H45_17 0-193	AAAAGAGGTAGGGCGACAGATCT A	2117	TAGATCTGTCGCCCTACCTCTTT T	306 9
24	H45_17 1-194	AAAGAGGTAGGGCGACAGATCTA A	2118	TTAGATCTGTCGCCCTACCTCTT T	307 0
24	H45_17 2-195	AAGAGGTAGGGCGACAGATCTAA T	2119	ATTAGATCTGTCGCCCTACCTCT T	307 1
24	H45_17 3-196	AGAGGTAGGGCGACAGATCTAAT A	2120	TATTAGATCTGTCGCCCTACCTC T	307 2
24	H45_17 4-197	GAGGTAGGGCGACAGATCTAATA G	2121	CTATTAGATCTGTCGCCCTACCT C	307 3
24	H45_17 5-198	AGGTAGGGCGACAGATCTAATAG G	2122	CCTATTAGATCTGTCGCCCTACC T	307 4
24	H45_17 6-199	GGTAGGGCGACAGATCTAATAGG A	2123	TCCTATTAGATCTGTCGCCCTAC C	307 5
24	H45_17 7-200	GTAGGGCGACAGATCTAATAGGA A	2124	TTCTATTAGATCTGTCGCCCTA C	307 6
24	H45_17 8-201	TAGGGCGACAGATCTAATAGGAA T	2125	ATTCCTATTAGATCTGTCGCCCT A	307 7
24	H45_17 9-202	AGGGCGACAGATCTAATAGGAAT G	2126	CATTCCTATTAGATCTGTCGCCC T	307 8
24	H45_18 0-203	GGGCGACAGATCTAATAGGAATG A	2127	TCATTCCTATTAGATCTGTCGCC C	307 9
24	H45_18 1-204	GGCGACAGATCTAATAGGAATGA A	2128	TTTTCCTATTAGATCTGTCGCG C	308 0
24	H45_18 2-205	GCGACAGATCTAATAGGAATGAA A	2129	TTTCATTCCTATTAGATCTGTCG C	308 1
24	H45_18 3-206	CGACAGATCTAATAGGAATGAAA A	2130	TTTTTCATTCCTATTAGATCTGTC G	308 2

[Tabla 7-31]

24	H45_18 4-207	GACAGATCTAATAGGAATGAAAA C	2131	GTTTTCATTCTATTAGATCTGT C	308 3
24	H45_18 5-208	ACAGATCTAATAGGAATGAAAAAC A	2132	TGTTTTCAITCCTATTAGATCTG T	308 4
24	H45_18 6-209	CAGATCTAATAGGAATGAAAAACA T	2133	ATGTTTTCATTCCTATTAGATCT G	308 5
24	H45_18 7-210	AGATCTAATAGGAATGAAAAACAT T	2134	AATGTTTTCATTCCTATTAGATC T	308 6
24	H45_18 8-211	GATCTAATAGGAATGAAAAACATT T	2135	AAATGTTTTCATTCCTATTAGAT C	308 7
24	H45_18 9-212	ATCTAATAGGAATGAAAAACATTT T	2136	AAAATGTTTTCATTCCTATTAGA T	308 8
24	H45_19 0-213	TCTAATAGGAATGAAAAACATTTT A	2137	TAAAATGTTTTCATTCCTATTAG A	308 9
24	H45_19 1-214	CTAATAGGAATGAAAAACATTTTA G	2138	CTAAAATGTTTTCATTCCTATTA G	309 0
24	H45_19 2-215	TAATAGGAATGAAAAACATTTTAG C	2139	GCTAAAATGTTTTCATTCCTATT A	309 1
24	H45_19 3-216	AATAGGAATGAAAAACATTTTAGC A	2140	TGCTAAAATGTTTTCATTCCTAT T	309 2
24	H45_19 4-217	ATAGGAATGAAAAACATTTTAGCA G	2141	CTGCTAAAATGTTTTCATTCCTA T	309 3
24	H45_19 5-218	TAGGAATGAAAAACATTTTAGCAG A	2142	TCTGCTAAAATGTTTTCATTCCT A	309 4
24	H45_19 6-219	AGGAATGAAAAACATTTTAGCAGA C	2143	GTCTGCTAAAATGTTTTCATTC T	309 5
24	H45_19 7-220	GGAATGAAAAACATTTTAGCAGAC T	2144	AGTCTGCTAAAATGTTTTCATTC C	309 6
24	H45_19 8-221	GAATGAAAAACATTTTAGCAGACT T	2145	AAGTCTGCTAAAATGTTTTCAT C	309 7
24	H45_19 9-222	AATGAAAAACATTTTAGCAGACTT T	2146	AAAGTCTGCTAAAATGTTTTCAT T	309 8
24	H45_20 0-223	ATGAAAAACATTTTAGCAGACTTT T	2147	AAAAGTCTGCTAAAATGTTTTCA T	309 9
24	H45_20 1-224	TGAAAAACATTTTAGCAGACTTTT T	2148	AAAAAGTCTGCTAAAATGTTTTC A	310 0

[Tabla 7-32]

24	H45_20 2-225	GAAACATTTTAGCAGACTTTT A	2149	TAAAAAGTCTGCTAAAAATGTTT C	310 1
24	H45_20 3-226	AAAACATTTTAGCAGACTTTTAA A	2150	TTAAAAAGTCTGCTAAAAATGTTT T	310 2
24	H45_20 4-227	AAACATTTTAGCAGACTTTTAA G	2151	CTTAAAAAGTCTGCTAAAAATGTT T	310 3
24	H45_20 5-228	AACATTTTAGCAGACTTTTAAAG C	2152	GCTTAAAAAGTCTGCTAAAAATGT T	310 4
24	H45_20 6-229	ACATTTTAGCAGACTTTTAAAGC T	2153	AGCTTAAAAAGTCTGCTAAAAATG T	310 5
24	H45_20 7-230	CATTTTAGCAGACTTTTAAAGCT T	2154	AAGCTTAAAAAGTCTGCTAAAAAT G	310 6
24	H45_20 8-231	ATTTTAGCAGACTTTTAAAGCTT T	2155	AAAGCTTAAAAAGTCTGCTAAAA T	310 7
24	H45_20 9-232	TTTtagCAGACTTTTAAAGCTTT C	2156	GAAAGCTTAAAAAGTCTGCTAAA A	310 8
24	H45_21 0-233	TTTAGCAGACTTTTAAAGCTTTC T	2157	AGAAAGCTTAAAAAGTCTGCTAA A	310 9
24	H45_21 1-234	TTAGCAGACTTTTAAAGCTTTCT T	2158	AAGAAAGCTTAAAAAGTCTGCTA A	311 0
24	H45_21 2-235	TAGCAGACTTTTAAAGCTTTCTT T	2159	AAAGAAAGCTTAAAAAGTCTGCT A	311 1
24	H45_21 3-236	AGCAGACTTTTAAAGCTTTCTTT A	2160	TAAAGAAAGCTTAAAAAGTCTGC T	311 2
24	H45_21 4-237	GCAGACTTTTAAAGCTTTCTTTA G	2161	CTAAAGAAAGCTTAAAAAGTCTG C	311 3
24	H45_21 5-238	CAGACTTTTAAAGCTTTCTTTAG A	2162	TCTAAAGAAAGCTTAAAAAGTCT G	311 4
24	H45_21 6-239	AGACTTTTAAAGCTTTCTTTAGA A	2163	TTCTAAAGAAAGCTTAAAAAGTC T	311 5
24	H45_21 7-240	GACTTTTAAAGCTTTCTTTAGAA G	2164	CTTCTAAAGAAAGCTTAAAAAGT C	311 6
24	H45_21 8-241	ACTTTTAAAGCTTTCTTTAGAAG A	2165	TCTTCTAAAGAAAGCTTAAAAAG T	311 7
24	H45_21 9-242	CTTTTAAAGCTTTCTTTAGAAGA A	2166	TTCTTCTAAAGAAAGCTTAAAA G	311 8

[Tabla 7-33]

24	H45_22 0-243	TTTTAAGCTTTCTTTAGAAGAA T	2167	ATTCTTCTAAAGAAAGCTTAAAA A	311 9
25	H45_15 9-183	GTCAGACAGAAAAAGAGGTAGG GC	2168	GCCCTACCTCTTTTTTCTGTCTG AC	312 0
25	H45_16 0-184	TCAGACAGAAAAAGAGGTAGGG CG	2169	CGCCCTACCTCTTTTTTCTGTCT GA	312 1
25	H45_16 1-185	CAGACAGAAAAAGAGGTAGGGC GA	2170	TCGCCCTACCTCTTTTTTCTGTC TG	312 2
25	H45_16 2-186	AGACAGAAAAAGAGGTAGGGCG AC	2171	GTCGCCCTACCTCTTTTTTCTGT CT	312 3
25	H45_16 3-187	GACAGAAAAAGAGGTAGGGCGA CA	2172	TGTCGCCCTACCTCTTTTTTCTG TC	312 4
25	H45_16 4-188	ACAGAAAAAGAGGTAGGGCGAC AG	2173	CTGTGCCCTACCTCTTTTTTCT GT	312 5
25	H45_16 5-189	CAGAAAAAGAGGTAGGGCGACA GA	2174	TCTGTGCCCTACCTCTTTTTTC TG	312 6
25	H45_16 6-190	AGAAAAAGAGGTAGGGCGACAG AT	2175	ATCTGTGCCCTACCTCTTTTTT CT	312 7
25	H45_16 7-191	GAAAAAGAGGTAGGGCGACAGA TC	2176	GATCTGTGCCCTACCTCTTTTT TC	312 8
25	H45_16 8-192	AAAAAGAGGTAGGGCGACAGAT CT	2177	AGATCTGTGCCCTACCTCTTTT TT	312 9
25	H45_16 9-193	AAAAAGAGGTAGGGCGACAGATC TA	2178	TAGATCTGTGCCCTACCTCTTT TT	313 0
25	H45_17 0-194	AAAAGAGGTAGGGCGACAGATCT AA	2179	TTAGATCTGTGCCCTACCTCTT TT	313 1
25	H45_17 1-195	AAAGAGGTAGGGCGACAGATCTA AT	2180	ATTAGATCTGTGCCCTACCTCT TT	313 2
25	H45_17 2-196	AAGAGGTAGGGCGACAGATCTAA TA	2181	TATTAGATCTGTGCCCTACCTC TT	313 3
25	H45_17 3-197	AGAGGTAGGGCGACAGATCTAAT AG	2182	CTATTAGATCTGTGCCCTACCT CT	313 4
25	H45_17 4-198	GAGGTAGGGCGACAGATCTAATA GG	2183	CCTATTAGATCTGTGCCCTACC TC	313 5
25	H45_17 5-199	AGGTAGGGCGACAGATCTAATAG GA	2184	TCCTATTAGATCTGTGCCCTAC CT	313 6

[Tabla 7-34]

25	H45_17 6-200	GGTAGGGCGACAGATCTAATAGG AA	2185	TTCCTATTAGATCTGTCGCCCTA CC	313 7
25	H45_17 7-201	GTAGGGCGACAGATCTAATAGGA AT	2186	ATTCCTATTAGATCTGTCGCCCT AC	313 8
25	H45_17 8-202	TAGGGCGACAGATCTAATAGGAA TG	2187	CATTCTATTAGATCTGTCGCC TA	313 9
25	H45_17 9-203	AGGGCGACAGATCTAATAGGAAT GA	2188	TCATTCTATTAGATCTGTCGCC CT	314 0
25	H45_18 0-204	GGGCGACAGATCTAATAGGAATG AA	2189	TTCATTCTATTAGATCTGTGCG CC	314 1
25	H45_18 1-205	GGCGACAGATCTAATAGGAATGA AA	2190	TTTCATTCTATTAGATCTGTGCG CC	314 2
25	H45_18 2-206	GCGACAGATCTAATAGGAATGAA AA	2191	TTTTATTCTATTAGATCTGTGCG GC	314 3
25	H45_18 3-207	CGACAGATCTAATAGGAATGAAA AC	2192	GTTTTCATTCTATTAGATCTGTG CG	314 4
25	H45_18 4-208	GACAGATCTAATAGGAATGAAAA CA	2193	TGTTTTATTCTATTAGATCTGTG TC	314 5
25	H45_18 5-209	ACAGATCTAATAGGAATGAAAAC AT	2194	ATGTTTTATTCTATTAGATCTGTG GT	314 6
25	H45_18 6-210	CAGATCTAATAGGAATGAAAACA TT	2195	AATGTTTTATTCTATTAGATCTGTG TG	314 7
25	H45_18 7-211	AGATCTAATAGGAATGAAAACAT TT	2196	AAATGTTTTATTCTATTAGATCTGTG CT	314 8
25	H45_18 8-212	GATCTAATAGGAATGAAAACATT TT	2197	AAAATGTTTTATTCTATTAGATCTGTG TC	314 9
25	H45_18 9-213	ATCTAATAGGAATGAAAACATTT TA	2198	TAAAAATGTTTTATTCTATTAGATCTGTG AT	315 0
25	H45_19 0-214	TCTAATAGGAATGAAAACATTTT AG	2199	CTAAAAATGTTTTATTCTATTAGATCTGTG GA	315 1
25	H45_19 1-215	CTAATAGGAATGAAAACATTTT GC	2200	GCTAAAAATGTTTTATTCTATTAGATCTGTG AG	315 2
25	H45_19 2-216	TAATAGGAATGAAAACATTTTAG CA	2201	TGCTAAAAATGTTTTATTCTATTAGATCTGTG TA	315 3
25	H45_19 3-217	AATAGGAATGAAAACATTTTAGC AG	2202	CTGCTAAAAATGTTTTATTCTATTAGATCTGTG TT	315 4

[Tabla 7-35]

25	H45_19 4-218	ATAGGAATGAAAACATTTTAGCA GA	2203	TCTGCTAAAAATGTTTCATTCT AT	315 5
25	H45_19 5-219	TAGGAATGAAAACATTTTAGCAG AC	2204	GTCTGCTAAAAATGTTTCATTCC TA	315 6
25	H45_19 6-220	AGGAATGAAAACATTTTAGCAGA CT	2205	AGTCTGCTAAAAATGTTTCATT CT	315 7
25	H45_19 7-221	GGAATGAAAACATTTTAGCAGAC TT	2206	AAGTCTGCTAAAAATGTTTCATT CC	315 8
25	H45_19 8-222	GAATGAAAACATTTTAGCAGACT TT	2207	AAAGTCTGCTAAAAATGTTTCAT TC	315 9
25	H45_19 9-223	AATGAAAACATTTTAGCAGACTT TT	2208	AAAAGTCTGCTAAAAATGTTTCA TT	316 0
25	H45_20 0-224	ATGAAAACATTTTAGCAGACTTT TT	2209	AAAAAGTCTGCTAAAAATGTTTC AT	316 1
25	H45_20 1-225	TGAAAACATTTTAGCAGACTTTT TA	2210	TAAAAAGTCTGCTAAAAATGTTT CA	316 2
25	H45_20 2-226	GAAAACATTTTAGCAGACTTTTT AA	2211	TTAAAAAGTCTGCTAAAAATGTT TC	316 3
25	H45_20 3-227	AAAACATTTTAGCAGACTTTTTA AG	2212	CTAAAAAGTCTGCTAAAAATGTT TT	316 4
25	H45_20 4-228	AAACATTTTAGCAGACTTTTTAA GC	2213	GCTTAAAAAGTCTGCTAAAAATGT TT	316 5
25	H45_20 5-229	AACATTTTAGCAGACTTTTTAAG CT	2214	AGCTTAAAAAGTCTGCTAAAAATG TT	316 6
25	H45_20 6-230	ACATTTTAGCAGACTTTTTAAGC TT	2215	AAGCTTAAAAAGTCTGCTAAAAAT GT	316 7
25	H45_20 7-231	CATTTTAGCAGACTTTTTAAGCT TT	2216	AAAGCTTAAAAAGTCTGCTAAAA TG	316 8
25	H45_20 8-232	ATTTTAGCAGACTTTTTAAGCTT TC	2217	GAAAGCTTAAAAAGTCTGCTAAA AT	316 9
25	H45_20 9-233	TTTTAGCAGACTTTTTAAGCTTT CT	2218	AGAAAGCTTAAAAAGTCTGCTAA AA	317 0
25	H45_21 0-234	TTTAGCAGACTTTTTAAGCTTTC TT	2219	AAGAAAGCTTAAAAAGTCTGCTA AA	317 1
25	H45_21 1-235	TTAGCAGACTTTTTAAGCTTTCT TT	2220	AAAGAAAGCTTAAAAAGTCTGCT AA	317 2

[Tabla 7-36]

25	H45_21 2-236	TAGCAGACTTTTAAAGCTTCTT TA	2221	TAAAGAAAGCTTAAAAAGTCTGC TA	317 3
25	H45_21 3-237	AGCAGACTTTTAAAGCTTCTTT AG	2222	CTAAAGAAAGCTTAAAAAGTCTG CT	317 4
25	H45_21 4-238	GCAGACTTTTAAAGCTTCTTTA GA	2223	TCTAAAGAAAGCTTAAAAAGTCT GC	317 5
25	H45_21 5-239	CAGACTTTTAAAGCTTCTTTAG AA	2224	TTCTAAAGAAAGCTTAAAAAGTC TG	317 6
25	H45_21 6-240	AGACTTTTAAAGCTTCTTTAGA AG	2225	CTTCTAAAGAAAGCTTAAAAAGT CT	317 7
25	H45_21 7-241	GACTTTTAAAGCTTCTTTAGAA GA	2226	TCTTCTAAAGAAAGCTTAAAAAG TC	317 8
25	H45_21 8-242	ACTTTTAAAGCTTCTTTAGAA AA	2227	TTCTTCTAAAGAAAGCTTAAAA GT	317 9
25	H45_21 9-243	CTTTTAAAGCTTCTTTAGAA AT	2228	ATTCTTCTAAAGAAAGCTTAAAA AG	318 0
25	H45_22 0-244	TTTTAAAGCTTCTTTAGAA TA	2229	TATTCTTCTAAAGAAAGCTTAAA AA	318 1
26	H45_15 8-183	TGTCAGACAGAAAAAGAGGTAG GGC	2230	GCCCTACCTCTTTTTCTGTCTG ACA	318 2
26	H45_15 9-184	GTCAGACAGAAAAAGAGGTAGG GCG	2231	CGCCCTACCTCTTTTTCTGTCT GAC	318 3
26	H45_16 0-185	TCAGACAGAAAAAGAGGTAGGG CGA	2232	TCGCCCTACCTCTTTTTCTGTG TGA	318 4
26	H45_16 1-186	CAGACAGAAAAAGAGGTAGGGC GAC	2233	GTCGCCCTACCTCTTTTTCTGT CTG	318 5
26	H45_16 2-187	AGACAGAAAAAGAGGTAGGGCG ACA	2234	TGTCGCCCTACCTCTTTTTCTG TCT	318 6
26	H45_16 3-188	GACAGAAAAAGAGGTAGGGCGA CAG	2235	CTGTGCCCTACCTCTTTTTCT GTC	318 7
26	H45_16 4-189	ACAGAAAAAGAGGTAGGGCGAC AGA	2236	TCTGTGCCCTACCTCTTTTTCT TGT	318 8
26	H45_16 5-190	CAGAAAAAGAGGTAGGGCGACA GAT	2237	ATCTGTGCCCTACCTCTTTTT CTG	318 9
26	H45_16 6-191	AGAAAAAGAGGTAGGGCGACAG ATC	2238	GATCTGTGCCCTACCTCTTTTT TCT	319 0

[Tabla 7-37]

26	H45_16 7-192	AAAAAAGAGGTAGGGCGACAGA TCT	2239	AGATCTGTCGCCCTACCTCTTT TTC	319 1
26	H45_16 8-193	AAAAAAGAGGTAGGGCGACAGAT CTA	2240	TAGATCTGTCGCCCTACCTCTTT TTT	319 2
26	H45_16 9-194	AAAAAAGAGGTAGGGCGACAGATC TAA	2241	TTAGATCTGTCGCCCTACCTCTT TTT	319 3
26	H45_17 0-195	AAAAGAGGTAGGGCGACAGATCT AAT	2242	ATTAGATCTGTCGCCCTACCTCT TTT	319 4
26	H45_17 1-196	AAAGAGGTAGGGCGACAGATCTA ATA	2243	TATTAGATCTGTCGCCCTACCTC TTT	319 5
26	H45_17 2-197	AAGAGGTAGGGCGACAGATCTAA TAG	2244	CTATTAGATCTGTCGCCCTACCT CTT	319 6
26	H45_17 3-198	AGAGGTAGGGCGACAGATCTAAT AGG	2245	CCTATTAGATCTGTCGCCCTACC TCT	319 7
26	H45_17 4-199	GAGGTAGGGCGACAGATCTAATA GGA	2246	TCCTATTAGATCTGTCGCCCTAC CTC	319 8
26	H45_17 5-200	AGGTAGGGCGACAGATCTAATAG GAA	2247	TTCTATTAGATCTGTCGCCCTA CCT	319 9
26	H45_17 6-201	GGTAGGGCGACAGATCTAATAGG AAT	2248	ATTCCTATTAGATCTGTCGCCCT ACC	320 0
26	H45_17 7-202	GTAGGGCGACAGATCTAATAGGA ATG	2249	CATTCCTATTAGATCTGTCGCC TAC	320 1
26	H45_17 8-203	TAGGGCGACAGATCTAATAGGAA TGA	2250	TCATTCCTATTAGATCTGTCGCC CTA	320 2
26	H45_17 9-204	AGGGCGACAGATCTAATAGGAAT GAA	2251	TTCATTCCTATTAGATCTGTCGC CCT	320 3
26	H45_18 0-205	GGGCGACAGATCTAATAGGAATG AAA	2252	TTTCATTCCTATTAGATCTGTCG CCC	320 4
26	H45_18 1-206	GCGACAGATCTAATAGGAATGA AAA	2253	TTTTCATTCCTATTAGATCTGTC GCC	320 5
26	H45_18 2-207	GCGACAGATCTAATAGGAATGAA AAC	2254	GTTTTTCATTCCTATTAGATCTGT CGC	320 6
26	H45_18 3-208	CGACAGATCTAATAGGAATGAAA ACA	2255	TGTTTTTCATTCCTATTAGATCTG TCG	320 7
26	H45_18 4-209	GACAGATCTAATAGGAATGAAAA CAT	2256	ATGTTTTTCATTCCTATTAGATCT GTC	320 8

[Tabla 7-38]

26	H45_18 5-210	ACAGATCTAATAGGAATGAAAAC ATT	2257	AATGTTTTTCATTCCCTATTAGATC TGT	320 9
26	H45_18 6-211	CAGATCTAATAGGAATGAAAACA TTT	2258	AAATGTTTTTCATTCCCTATTAGAT CTG	321 0
26	H45_18 7-212	AGATCTAATAGGAATGAAAACAT TTT	2259	AAAAATGTTTTTCATTCCCTATTAGA TCT	321 1
26	H45_18 8-213	GATCTAATAGGAATGAAAACATT TTA	2260	TAAAATGTTTTTCATTCCCTATTAG ATC	321 2
26	H45_18 9-214	ATCTAATAGGAATGAAAACATTT TAG	2261	CTAAAATGTTTTTCATTCCCTATTA GAT	321 3
26	H45_19 0-215	TCTAATAGGAATGAAAACATTTT AGC	2262	GCTAAAATGTTTTTCATTCCCTATT AGA	321 4
26	H45_19 1-216	CTAATAGGAATGAAAACATTTTA GCA	2263	TGCTAAAATGTTTTTCATTCCCTAT TAG	321 5
26	H45_19 2-217	TAATAGGAATGAAAACATTTTAG CAG	2264	CTGCTAAAATGTTTTTCATTCCCTA TTA	321 6
26	H45_19 3-218	AATAGGAATGAAAACATTTTAGC AGA	2265	TCTGCTAAAATGTTTTTCATTCCCT ATT	321 7
26	H45_19 4-219	ATAGGAATGAAAACATTTTAGCA GAC	2266	GTCTGCTAAAATGTTTTTCATTCC TAT	321 8
26	H45_19 5-220	TAGGAATGAAAACATTTTAGCAG ACT	2267	AGTCTGCTAAAATGTTTTTCATTCC CTA	321 9
26	H45_19 6-221	AGGAATGAAAACATTTTAGCAGA CTT	2268	AAGTCTGCTAAAATGTTTTTCATT CCT	322 0
26	H45_19 7-222	GGAATGAAAACATTTTAGCAGAC TTT	2269	AAAGTCTGCTAAAATGTTTTTCAT TCC	322 1
26	H45_19 8-223	GAATGAAAACATTTTAGCAGACT TTT	2270	AAAAGTCTGCTAAAATGTTTTTCA TTC	322 2
26	H45_19 9-224	AATGAAAACATTTTAGCAGACTT TTT	2271	AAAAAGTCTGCTAAAATGTTTTTC ATT	322 3
26	H45_20 0-225	ATGAAAACATTTTAGCAGACTTT TTA	2272	TAAAAAGTCTGCTAAAATGTTTT CAT	322 4
26	H45_20 1-226	TGAAAACATTTTAGCAGACTTTT TAA	2273	TTAAAAAGTCTGCTAAAATGTTTT TCA	322 5
26	H45_20 2-227	GAAAACATTTTAGCAGACTTTTT AAG	2274	CTTAAAAAGTCTGCTAAAATGTT TTC	322 6

[Tabla 7-39]

26	H45_20 3-228	AAAACATTTTAGCAGACTTTTAA AGC	2275	GCTTAAAAAGTCTGCTAAAATGT TTT	322 7
26	H45_20 4-229	AAACATTTTAGCAGACTTTTAA GCT	2276	AGCTTAAAAAGTCTGCTAAAATG TTT	322 8
26	H45_20 5-230	AACATTTTAGCAGACTTTTAAAG CTT	2277	AAGCTTAAAAAGTCTGCTAAAAT GTT	322 9
26	H45_20 6-231	ACATTTTAGCAGACTTTTAAAGC TTT	2278	AAAGCTTAAAAAGTCTGCTAAAA TGT	323 0
26	H45_20 7-232	CATTTTAGCAGACTTTTAAAGCT TTC	2279	GAAAGCTTAAAAAGTCTGCTAAA ATG	323 1
26	H45_20 8-233	ATTTTAGCAGACTTTTAAAGCTT TCT	2280	AGAAAGCTTAAAAAGTCTGCTAA AAT	323 2
26	H45_20 9-234	TTTLAGCAGACTTTTAAAGCTTT CTT	2281	AAGAAAGCTTAAAAAGTCTGCTA AAA	323 3
26	H45_21 0-235	TTTAGCAGACTTTTAAAGCTTTC TTT	2282	AAAGAAAGCTTAAAAAGTCTGCT AAA	323 4
26	H45_21 1-236	TTAGCAGACTTTTAAAGCTTTCT TTA	2283	TAAAGAAAGCTTAAAAAGTCTGC TAA	323 5
26	H45_21 2-237	TAGCAGACTTTTAAAGCTTTCTT TAG	2284	CTAAAGAAAGCTTAAAAAGTCTG CTA	323 6
26	H45_21 3-238	AGCAGACTTTTAAAGCTTTCTTT AGA	2285	TCTAAAGAAAGCTTAAAAAGTCT GCT	323 7
26	H45_21 4-239	GCAGACTTTTAAAGCTTTCTTTA GAA	2286	TTCTAAAGAAAGCTTAAAAAGTC TGC	323 8
26	H45_21 5-240	CAGACTTTTAAAGCTTTCTTTAG AAG	2287	CTTCTAAAGAAAGCTTAAAAAGT CTG	323 9
26	H45_21 6-241	AGACTTTTAAAGCTTTCTTTAGA AGA	2288	TCTTCTAAAGAAAGCTTAAAAAG TCT	324 0
26	H45_21 7-242	GACTTTTAAAGCTTTCTTTAGAA GAA	2289	TTCTTCTAAAGAAAGCTTAAAA GTC	324 1
26	H45_21 8-243	ACTTTTAAAGCTTTCTTTAGAAG AAT	2290	ATTCTTCTAAAGAAAGCTTAAAA AGT	324 2
26	H45_21 9-244	CTTTTAAAGCTTTCTTTAGAAGA ATA	2291	TATTCTTCTAAAGAAAGCTTAAA AAG	324 3
26	H45_22 0-245	TTTTTAAAGCTTTCTTTAGAAGAA TAT	2292	ATATTCTTCTAAAGAAAGCTTAA AAA	324 4

[Tabla 7-40]

27	H45_15 7-183	CTGTCAGACAGAAAAAGAGGTA GGGC	2293	GCCCTACCTCTTTTTCTGTCTG ACAG	324 5
27	H45_15 8-184	TGTCAGACAGAAAAAGAGGTAG GGCG	2294	CGCCCTACCTCTTTTTCTGTCT GACA	324 6
27	H45_15 9-185	GTCAGACAGAAAAAGAGGTAGG GCGA	2295	TCGCCCTACCTCTTTTTCTGTG TGAC	324 7
27	H45_16 0-186	TCAGACAGAAAAAGAGGTAGGG CGAC	2296	GTCGCCCTACCTCTTTTTCTGT CTGA	324 8
27	H45_16 1-187	CAGACAGAAAAAGAGGTAGGGC GACA	2297	TGTCGCCCTACCTCTTTTTCTG TCTG	324 9
27	H45_16 2-188	AGACAGAAAAAGAGGTAGGGCG ACAG	2298	CTGTCGCCCTACCTCTTTTTCT GTCT	325 0
27	H45_16 3-189	GACAGAAAAAGAGGTAGGGCGA CAGA	2299	TCGTGCGCCCTACCTCTTTTTTC TGTC	325 1
27	H45_16 4-190	ACAGAAAAAGAGGTAGGGCGAC AGAT	2300	ATCTGTGCGCCCTACCTCTTTTT CTGT	325 2
27	H45_16 5-191	CAGAAAAAGAGGTAGGGCGACA GATC	2301	GATCTGTGCGCCCTACCTCTTTTT TCTG	325 3
27	H45_16 6-192	AGAAAAAGAGGTAGGGCGACAG ATCT	2302	AGATCTGTGCGCCCTACCTCTTTT TTCT	325 4
27	H45_16 7-193	GAAAAAGAGGTAGGGCGACAGA TCTA	2303	TAGATCTGTGCGCCCTACCTCTTT TTTC	325 5
27	H45_16 8-194	AAAAAGAGGTAGGGCGACAGAT CTAA	2304	TTAGATCTGTGCGCCCTACCTCTT TTTT	325 6
27	H45_16 9-195	AAAAAGAGGTAGGGCGACAGATC TAAT	2305	ATTAGATCTGTGCGCCCTACCTCT TTTT	325 7
27	H45_17 0-196	AAAAGAGGTAGGGCGACAGATCT AATA	2306	TATTAGATCTGTGCGCCCTACCTC TTTT	325 8
27	H45_17 1-197	AAAGAGGTAGGGCGACAGATCTA ATAG	2307	CTATTAGATCTGTGCGCCCTACCT CTTT	325 9
27	H45_17 2-198	AAGAGGTAGGGCGACAGATCTAA TAGG	2308	CCTATTAGATCTGTGCGCCCTACC TCTT	326 0
27	H45_17 3-199	AGAGGTAGGGCGACAGATCTAAT AGGA	2309	TCCTATTAGATCTGTGCGCCCTAC CTCT	326 1
27	H45_17 4-200	GAGGTAGGGCGACAGATCTAATA GGAA	2310	TTCCTATTAGATCTGTGCGCCCTA CCTC	326 2

[Tabla 7-41]

27	H45_17 5-201	AGGTAGGGCGACAGATCTAATAG GAAT	2311	ATTCTTATTAGATCTGTGCCCC ACCT	326 3
27	H45_17 6-202	GGTAGGGCGACAGATCTAATAGG AATG	2312	CATTCTTATTAGATCTGTGCCCC TACC	326 4
27	H45_17 7-203	GTAGGGCGACAGATCTAATAGGA ATGA	2313	TCATTCTTATTAGATCTGTGCCC CTAC	326 5
27	H45_17 8-204	TAGGGCGACAGATCTAATAGGAA TGAA	2314	TTCATTCTTATTAGATCTGTGCG CCTA	326 6
27	H45_17 9-205	AGGGCGACAGATCTAATAGGAAT GAAA	2315	TTTCATTCTTATTAGATCTGTGCG CCCT	326 7
27	H45_18 0-206	GGGCGACAGATCTAATAGGAATG AAAA	2316	TTTTATTCTTATTAGATCTGTGCG GCCC	326 8
27	H45_18 1-207	GGCGACAGATCTAATAGGAATGA AAAC	2317	GTTTTATTCTTATTAGATCTGTG CGCC	326 9
27	H45_18 2-208	GCGACAGATCTAATAGGAATGAA AACA	2318	TGTTTTATTCTTATTAGATCTGTG TCGC	327 0
27	H45_18 3-209	CGACAGATCTAATAGGAATGAAA ACAT	2319	ATGTTTTATTCTTATTAGATCTGTG GTGC	327 1
27	H45_18 4-210	GACAGATCTAATAGGAATGAAAA CATT	2320	AATGTTTTATTCTTATTAGATCTGTG TGTC	327 2
27	H45_18 5-211	ACAGATCTAATAGGAATGAAAAC ATTT	2321	AAATGTTTTATTCTTATTAGATCTGTG CTGT	327 3
27	H45_18 6-212	CAGATCTAATAGGAATGAAAACA TTTT	2322	AAAATGTTTTATTCTTATTAGATCTGTG TCTG	327 4
27	H45_18 7-213	AGATCTAATAGGAATGAAAACAT TTTA	2323	TAAAATGTTTTATTCTTATTAGATCTGTG ATCT	327 5
27	H45_18 8-214	GATCTAATAGGAATGAAAACATT TTAG	2324	CTAAAATGTTTTATTCTTATTAGATCTGTG GATC	327 6
27	H45_18 9-215	ATCTAATAGGAATGAAAACATTT TAGC	2325	GCTAAAATGTTTTATTCTTATTAGATCTGTG AGAT	327 7
27	H45_19 0-216	TCTAATAGGAATGAAAACATTTT AGCA	2326	TGCTAAAATGTTTTATTCTTATTAGATCTGTG TAGA	327 8
27	H45_19 1-217	CTAATAGGAATGAAAACATTTTA GCAG	2327	CTGCTAAAATGTTTTATTCTTATTAGATCTGTG TTAG	327 9
27	H45_19 2-218	TAATAGGAATGAAAACATTTTAG CAGA	2328	TCTGCTAAAATGTTTTATTCTTATTAGATCTGTG ATTA	328 0

[Tabla 7-42]

27	H45_19 3-219	AATAGGAATGAAAACATTTTAGC AGAC	2329	GTCTGCTAAAATGTTTTTCATTCC TATT	328 1
27	H45_19 4-220	ATAGGAATGAAAACATTTTAGCA GACT	2330	AGTCTGCTAAAATGTTTTCATTC CTAT	328 2
27	H45_19 5-221	TAGGAATGAAAACATTTTAGCAG ACTT	2331	AAGTCTGCTAAAATGTTTTCATT CCTA	328 3
27	H45_19 6-222	AGGAATGAAAACATTTTAGCAGA CTTT	2332	AAAGTCTGCTAAAATGTTTTCAT TCCT	328 4
27	H45_19 7-223	GGAATGAAAACATTTTAGCAGAC TTTT	2333	AAAAGTCTGCTAAAATGTTTTCA TTCC	328 5
27	H45_19 8-224	GAATGAAAACATTTTAGCAGACT TTTT	2334	AAAAAGTCTGCTAAAATGTTTTC ATTC	328 6
27	H45_19 9-225	AATGAAAACATTTTAGCAGACTT TTTA	2335	TAAAAAGTCTGCTAAAATGTTTT CATT	328 7
27	H45_20 0-226	ATGAAAACATTTTAGCAGACTTT TTAA	2336	TTAAAAAGTCTGCTAAAATGTTT TCAT	328 8
27	H45_20 1-227	TGAAAACATTTTAGCAGACTTTT TAAG	2337	CTTAAAAAGTCTGCTAAAATGTT TTCA	328 9
27	H45_20 2-228	GAAAACATTTTAGCAGACTTTTT AAGC	2338	GCTTAAAAAGTCTGCTAAAATGT TTTC	329 0
27	H45_20 3-229	AAAACATTTTAGCAGACTTTTTA AGCT	2339	AGCTTAAAAAGTCTGCTAAAATG TTTT	329 1
27	H45_20 4-230	AAACATTTTAGCAGACTTTTTAA GCTT	2340	AAGCTTAAAAAGTCTGCTAAAAT GTTT	329 2
27	H45_20 5-231	AACATTTTAGCAGACTTTTTAAG CTTT	2341	AAAGCTTAAAAAGTCTGCTAAAA TGTT	329 3
27	H45_20 6-232	ACATTTTAGCAGACTTTTTAAGC TTTC	2342	GAAAGCTTAAAAAGTCTGCTAAA ATGT	329 4
27	H45_20 7-233	CATTTTAGCAGACTTTTTAAGCT TTCT	2343	AGAAAGCTTAAAAAGTCTGCTAA AATG	329 5
27	H45_20 8-234	ATTTTAGCAGACTTTTTAAGCTT TCTT	2344	AAGAAAGCTTAAAAAGTCTGCTA AAAT	329 6
27	H45_20 9-235	TTTTAGCAGACTTTTTAAGCTTT CTTT	2345	AAAGAAAGCTTAAAAAGTCTGCT AAAA	329 7
27	H45_21 0-236	TTTAGCAGACTTTTTAAGCTTTC TTTA	2346	TAAAGAAAGCTTAAAAAGTCTGC TAAA	329 8

[Tabla 7-43]

27	H45_21 1-237	TTAGCAGACTTTTAAAGCTTTCT TTAG	2347	CTAAAGAAAGCTTAAAAAGTCTG CTAA	329 9
27	H45_21 2-238	TAGCAGACTTTTAAAGCTTTCTT TAGA	2348	TCTAAAGAAAGCTTAAAAAGTCT GCTA	330 0
27	H45_21 3-239	AGCAGACTTTTAAAGCTTTCTTT AGAA	2349	TTCTAAAGAAAGCTTAAAAAGTC TGCT	330 1
27	H45_21 4-240	GCAGACTTTTAAAGCTTTCTTTA GAAG	2350	CTTCTAAAGAAAGCTTAAAAAGT CTGC	330 2
27	H45_21 5-241	CAGACTTTTAAAGCTTTCTTTAG AAGA	2351	TCTTCTAAAGAAAGCTTAAAAAG TCTG	330 3
27	H45_21 6-242	AGACTTTTAAAGCTTTCTTTAGA AGAA	2352	TTCTTCTAAAGAAAGCTTAAAA GTCT	330 4
27	H45_21 7-243	GACTTTTAAAGCTTTCTTTAGAA GAAT	2353	ATCTTCTAAAGAAAGCTTAAAA AGTC	330 5
27	H45_21 8-244	ACTTTTAAAGCTTTCTTTAGAAG AATA	2354	TATTCTTCTAAAGAAAGCTTAAA AAGT	330 6
27	H45_21 9-245	CTTTTAAAGCTTTCTTTAGAAGA ATAT	2355	ATATTCTTCTAAAGAAAGCTTAA AAAG	330 7
27	H45_22 0-246	TTTTAAAGCTTTCTTTAGAAGAA TATT	2356	AATATTCTTCTAAAGAAAGCTTA AAAA	330 8
28	H45_15 6-183	GCTGTCAGACAGAAAAAGAGGT AGGGC	2357	GCCCTACCTCTTTTTCTGTCTG ACAGC	330 9
28	H45_15 7-184	CTGTCAGACAGAAAAAGAGGTA GGGCG	2358	CGCCCTACCTCTTTTTCTGTCT GACAG	331 0
28	H45_15 8-185	TGTCAGACAGAAAAAGAGGTAG GGCGA	2359	TCGCCCTACCTCTTTTTCTGTC TGACA	331 1
28	H45_15 9-186	GTCAGACAGAAAAAGAGGTAGG GCGAC	2360	GTCGCCCTACCTCTTTTTCTGT CTGAC	331 2
28	H45_16 0-187	TCAGACAGAAAAAGAGGTAGGG CGACA	2361	TGTCGCCCTACCTCTTTTTCTG TCTGA	331 3
28	H45_16 1-188	CAGACAGAAAAAGAGGTAGGGC GACAG	2362	CTGTCGCCCTACCTCTTTTTCT GTCTG	331 4
28	H45_16 2-189	AGACAGAAAAAGAGGTAGGGCG ACAGA	2363	TCTGTCGCCCTACCTCTTTTTTC TGICT	331 5
28	H45_16 3-190	GACAGAAAAAGAGGTAGGGCGA CAGAT	2364	ATCTGTCGCCCTACCTCTTTTT CTGTC	331 6

[Tabla 7-44]

28	H45_16 4-191	ACAGAAAAAGAGGTAGGGCGAC AGATC	2365	GATCTGTCGCCCTACCTCTTTT TCTGT	331 7
28	H45_16 5-192	CAGAAAAAGAGGTAGGGCGACA GATCT	2366	AGATCTGTCGCCCTACCTCTTT TTCTG	331 8
28	H45_16 6-193	AGAAAAAGAGGTAGGGCGACAG ATCTA	2367	TAGATCTGTCGCCCTACCTCTT TTTCT	331 9
28	H45_16 7-194	GAAAAAGAGGTAGGGCGACAGA TCTAA	2368	TTAGATCTGTCGCCCTACCTCTT TTTTC	332 0
28	H45_16 8-195	AAAAAGAGGTAGGGCGACAGAT CTAAT	2369	ATTAGATCTGTCGCCCTACCTCT TTTTT	332 1
28	H45_16 9-196	AAAAAGAGGTAGGGCGACAGATC TAATA	2370	TATTAGATCTGTCGCCCTACCTC TTTTT	332 2
28	H45_17 0-197	AAAAGAGGTAGGGCGACAGATCT AATAG	2371	CTATTAGATCTGTCGCCCTACCT CTTTT	332 3
28	H45_17 1-198	AAAGAGGTAGGGCGACAGATCTA ATAGG	2372	CCTATTAGATCTGTCGCCCTACC TCTTT	332 4
28	H45_17 2-199	AAGAGGTAGGGCGACAGATCTAA TAGGA	2373	TCCTATTAGATCTGTCGCCCTAC CTCTT	332 5
28	H45_17 3-200	AGAGGTAGGGCGACAGATCTAAT AGGAA	2374	TTCCTATTAGATCTGTCGCCCTA CCTCT	332 6
28	H45_17 4-201	GAGGTAGGGCGACAGATCTAATA GGAAT	2375	ATTCCTATTAGATCTGTCGCCCT ACCTC	332 7
28	H45_17 5-202	AGGTAGGGCGACAGATCTAATAG GAATG	2376	CATTTCCTATTAGATCTGTCGCC TACCT	332 8
28	H45_17 6-203	GGTAGGGCGACAGATCTAATAGG AATGA	2377	TCATTTCCTATTAGATCTGTCGCC CTACC	332 9
28	H45_17 7-204	GTAGGGCGACAGATCTAATAGGA ATGAA	2378	TTCATTTCCTATTAGATCTGTCGC CCTAC	333 0
28	H45_17 8-205	TAGGGCGACAGATCTAATAGGAA TGAAA	2379	TTTCATTTCCTATTAGATCTGTCG CCCTA	333 1
28	H45_17 9-206	AGGGCGACAGATCTAATAGGAAT GAAAA	2380	TTTTTCATTTCCTATTAGATCTGTC GCCCT	333 2
28	H45_18 0-207	GGGCGACAGATCTAATAGGAATG AAAAC	2381	GTTTTTCATTTCCTATTAGATCTGT CGCCC	333 3
28	H45_18 1-208	GGCGACAGATCTAATAGGAATGA AAACA	2382	TGTTTTTCATTTCCTATTAGATCTG TCGCC	333 4

[Tabla 7-45]

28	H45_18 2-209	GCGACAGATCTAATAGGAATGAA AACAT	2383	ATGTTTTTCATTCTCTATTAGATCT GTCGC	333 5
28	H45_18 3-210	CGACAGATCTAATAGGAATGAAA ACATT	2384	AATGTTTTTCATTCTCTATTAGATC TGTCG	333 6
28	H45_18 4-211	GACAGATCTAATAGGAATGAAAA CATT	2385	AAATGTTTTTCATTCTCTATTAGAT CTGTC	333 7
28	H45_18 5-212	ACAGATCTAATAGGAATGAAAAAC ATTTT	2386	AAAATGTTTTTCATTCTCTATTAGA TCTGT	333 8
28	H45_18 6-213	CAGATCTAATAGGAATGAAAAACA TTTTA	2387	TAAAATGTTTTTCATTCTCTATTAG ATCTG	333 9
28	H45_18 7-214	AGATCTAATAGGAATGAAAAACAT TTTAG	2388	CTAAAATGTTTTTCATTCTCTATTA GATCT	334 0
28	H45_18 8-215	GATCTAATAGGAATGAAAAACATT TTAGC	2389	GCTAAAATGTTTTTCATTCTCTATT AGATC	334 1
28	H45_18 9-216	ATCTAATAGGAATGAAAAACATTT TAGCA	2390	TGCTAAAATGTTTTTCATTCTCTAT TAGAT	334 2
28	H45_19 0-217	TCTAATAGGAATGAAAAACATTTT AGCAG	2391	CTGCTAAAATGTTTTTCATTCTCTA TTAGA	334 3
28	H45_19 1-218	CTAATAGGAATGAAAAACATTTTA GCAGA	2392	TCTGCTAAAATGTTTTTCATTCTCT ATTAG	334 4
28	H45_19 2-219	TAATAGGAATGAAAAACATTTTAG CAGAC	2393	GTCTGCTAAAATGTTTTTCATTCTC TATTA	334 5
28	H45_19 3-220	AATAGGAATGAAAAACATTTTAGC AGACT	2394	AGTCTGCTAAAATGTTTTTCATTCT CTATT	334 6
28	H45_19 4-221	ATAGGAATGAAAAACATTTTAGCA GACTT	2395	AAGTCTGCTAAAATGTTTTTCATTCT CCTAT	334 7
28	H45_19 5-222	TAGGAATGAAAAACATTTTAGCAG ACTTT	2396	AAAGTCTGCTAAAATGTTTTTCATT TCCTA	334 8
28	H45_19 6-223	AGGAATGAAAAACATTTTAGCAGA CTTTT	2397	AAAAGTCTGCTAAAATGTTTTTCATT TTCTT	334 9
28	H45_19 7-224	GGAATGAAAAACATTTTAGCAGAC TTTTT	2398	AAAAAGTCTGCTAAAATGTTTTTCATT ATTCC	335 0
28	H45_19 8-225	GAATGAAAAACATTTTAGCAGACT TTTTA	2399	TAAAAAGTCTGCTAAAATGTTTTTCATT CATT	335 1
28	H45_19 9-226	AATGAAAAACATTTTAGCAGACTT TTTAA	2400	TTAAAAAGTCTGCTAAAATGTTTTTCATT TCATT	335 2

[Tabla 7-46]

28	H45_20 0-227	ATGAAAACATTTTAGCAGACTTT TTAAG	2401	CTTAAAAAGTCTGCTAAAAATGTT TTCAT	335 3
28	H45_20 1-228	TGAAAACATTTTAGCAGACTTTT TAAGC	2402	GCTTAAAAAGTCTGCTAAAAATGT TTTCA	335 4
28	H45_20 2-229	GAAAACATTTTAGCAGACTTTTT AAGCT	2403	AGCTTAAAAAGTCTGCTAAAAATG TTTTTC	335 5
28	H45_20 3-230	AAAACATTTTAGCAGACTTTTTA AGCTT	2404	AAGCTTAAAAAGTCTGCTAAAAAT GTTTT	335 6
28	H45_20 4-231	AAACATTTTAGCAGACTTTTTAA GCTTT	2405	AAAGCTTAAAAAGTCTGCTAAAA TGTTT	335 7
28	H45_20 5-232	AACATTTTAGCAGACTTTTTAAG CTTTC	2406	GAAAGCTTAAAAAGTCTGCTAAA ATGTT	335 8
28	H45_20 6-233	ACATTTTAGCAGACTTTTTAAGC TTTCT	2407	AGAAAGCTTAAAAAGTCTGCTAA AATGT	335 9
28	H45_20 7-234	CATTTTAGCAGACTTTTTAAGCT TTCIT	2408	AAGAAAGCTTAAAAAGTCTGCTA AAATG	336 0
28	H45_20 8-235	ATTTTAGCAGACTTTTTAAGCTT TCTTT	2409	AAAGAAAGCTTAAAAAGTCTGCT AAAAAT	336 1
28	H45_20 9-236	TTTTAGCAGACTTTTTAAGCTTT CTTTA	2410	TAAAGAAAGCTTAAAAAGTCTGC TAAAA	336 2
28	H45_21 0-237	TTTAGCAGACTTTTTAAGCTTTC TTTAG	2411	CTAAAGAAAGCTTAAAAAGTCTG CTAAA	336 3
28	H45_21 1-238	TTAGCAGACTTTTTAAGCTTTCT TTAGA	2412	TCTAAAGAAAGCTTAAAAAGTCT GCTAA	336 4
28	H45_21 2-239	TAGCAGACTTTTTAAGCTTTCTT TAGAA	2413	TTCTAAAGAAAGCTTAAAAAGTC TGCTA	336 5
28	H45_21 3-240	AGCAGACTTTTTAAGCTTTCTTT AGAAG	2414	CTTCTAAAGAAAGCTTAAAAAGT CTGCT	336 6
28	H45_21 4-241	GCAGACTTTTTAAGCTTTCTTTA GAAGA	2415	TCTTCTAAAGAAAGCTTAAAAAG TCTGC	336 7
28	H45_21 5-242	CAGACTTTTTAAGCTTTCTTTAG AAGAA	2416	TTCTTCTAAAGAAAGCTTAAAA GTCTG	336 8
28	H45_21 6-243	AGACTTTTTAAGCTTTCTTTAGA AGAAT	2417	ATTCTTCTAAAGAAAGCTTAAAA AGTCT	336 9
28	H45_21 7-244	GACTTTTTAAGCTTTCTTTAGAA GAATA	2418	TATTCTTCTAAAGAAAGCTTAAA AAGTC	337 0

[Tabla 7-47]

28	H45_21 8-245	ACTTTTAAAGCTTCTTTAGAAG AATAT	2419	ATATTCTTCTAAAGAAAGCTTAA AAAGT	337 1
28	H45_21 9-246	CTTTTAAAGCTTCTTTAGAAGA ATATT	2420	AATATTCTTCTAAAGAAAGCTTA AAAAG	337 2
28	H45_22 0-247	TTTTTAAAGCTTCTTTAGAAGAA TATTT	2421	AAATATCTTCTAAAGAAAGCTT AAAAA	337 3
29	H45_15 5-183	AGCTGTCAGACAGAAAAAGAGG TAGGGC	2422	GCCCTACCTCTTTTTTCTGTCTG ACAGCT	337 4
29	H45_15 6-184	GCTGTCAGACAGAAAAAGAGGT AGGGCG	2423	CGCCCTACCTCTTTTTTCTGTCT GACAGC	337 5
29	H45_15 7-185	CTGTCAGACAGAAAAAGAGGTA GGCGCA	2424	TCGCCCTACCTCTTTTTTCTGTC TGACAG	337 6
29	H45_15 8-186	TGTCAGACAGAAAAAGAGGTAG GGCGAC	2425	GTCGCCCTACCTCTTTTTTCTGT CTGACA	337 7
29	H45_15 9-187	GTCAGACAGAAAAAGAGGTAGG GCGACA	2426	TGTCGCCCTACCTCTTTTTTCTG TCTGAC	337 8
29	H45_16 0-188	TCAGACAGAAAAAGAGGTAGGG CGACAG	2427	CTGTCGCCCTACCTCTTTTTTCT GTCTGA	337 9
29	H45_16 1-189	CAGACAGAAAAAGAGGTAGGGC GACAGA	2428	TCTGTCGCCCTACCTCTTTTTTC TGTCTG	338 0
29	H45_16 2-190	AGACAGAAAAAGAGGTAGGGCG ACAGAT	2429	ATCTGTCGCCCTACCTCTTTTT CTGTCT	338 1
29	H45_16 3-191	GACAGAAAAAGAGGTAGGGCGA CAGATC	2430	GATCTGTCGCCCTACCTCTTTTT TCTGTC	338 2
29	H45_16 4-192	ACAGAAAAAGAGGTAGGGCGAC AGATCT	2431	AGATCTGTCGCCCTACCTCTTTT TTCTGT	338 3
29	H45_16 5-193	CAGAAAAAGAGGTAGGGCGACA GATCTA	2432	TAGATCTGTCGCCCTACCTCTTT TTTCTG	338 4
29	H45_16 6-194	AGAAAAAGAGGTAGGGCGACAG ATCTAA	2433	TTAGATCTGTCGCCCTACCTCTT TTTTCT	338 5
29	H45_16 7-195	GAAAAAGAGGTAGGGCGACAGA TCTAAT	2434	ATTAGATCTGTCGCCCTACCTCT TTTTTC	338 6
29	H45_16 8-196	AAAAAGAGGTAGGGCGACAGAT CTAATA	2435	TATTAGATCTGTCGCCCTACCTC TTTTTT	338 7
29	H45_16 9-197	AAAAAGAGGTAGGGCGACAGATC TAATAG	2436	CTATTAGATCTGTCGCCCTACCT CTTTTT	338 8

[Tabla 7-48]

29	H45_17 0-198	AAAAGAGGTAGGGCGACAGATCT AATAGG	2437	CCTATTAGATCTGTCGCCCTACC TCTTTT	338 9
29	H45_17 1-199	AAAGAGGTAGGGCGACAGATCTA ATAGGA	2438	TCCTATTAGATCTGTCGCCCTAC CTCTTT	339 0
29	H45_17 2-200	AAGAGGTAGGGCGACAGATCTAA TAGGAA	2439	TTCTATTAGATCTGTCGCCCTA CCTCTT	339 1
29	H45_17 3-201	AGAGGTAGGGCGACAGATCTAAT AGGAAT	2440	ATTCTATTAGATCTGTCGCCCT ACCTCT	339 2
29	H45_17 4-202	GAGGTAGGGCGACAGATCTAATA GGAATG	2441	CATTCTATTAGATCTGTCGCC TACCTC	339 3
29	H45_17 5-203	AGGTAGGGCGACAGATCTAATAG GAATGA	2442	TCATTCTATTAGATCTGTCGCC CTACCT	339 4
29	H45_17 6-204	GGTAGGGCGACAGATCTAATAGG AATGAA	2443	TTTATTCTATTAGATCTGTCGC CCTACC	339 5
29	H45_17 7-205	GTAGGGCGACAGATCTAATAGGA ATGAAA	2444	TTTATTCTATTAGATCTGTCG CCCTAC	339 6
29	H45_17 8-206	TAGGGCGACAGATCTAATAGGAA TGAAAA	2445	TTTTATTCTATTAGATCTGTC GCCCTA	339 7
29	H45_17 9-207	AGGGCGACAGATCTAATAGGAAT GAAAAC	2446	GTTTTATTCTATTAGATCTGT CGCCCT	339 8
29	H45_18 0-208	GGGCGACAGATCTAATAGGAATG AAAACA	2447	TGTTTTATTCTATTAGATCTG TCGCCC	339 9
29	H45_18 1-209	GGCGACAGATCTAATAGGAATGA AAACAT	2448	ATGTTTTATTCTATTAGATCT GTCGCC	340 0
29	H45_18 2-210	GCGACAGATCTAATAGGAATGAA AATATT	2449	AATGTTTTATTCTATTAGATC TGTCGC	340 1
29	H45_18 3-211	CGACAGATCTAATAGGAATGAAA ACATTT	2450	AAATGTTTTATTCTATTAGAT CTGTCTG	340 2
29	H45_18 4-212	GACAGATCTAATAGGAATGAAAA CATTTT	2451	AAAATGTTTTATTCTATTAGA TCTGTC	340 3
29	H45_18 5-213	ACAGATCTAATAGGAATGAAAAC ATTTTA	2452	TAAAATGTTTTATTCTATTAG ATCTGT	340 4
29	H45_18 6-214	CAGATCTAATAGGAATGAAAACA TTTTAG	2453	CTAAAATGTTTTATTCTATTA GATCTG	340 5
29	H45_18 7-215	AGATCTAATAGGAATGAAAACAT TTTAGC	2454	GCTAAAATGTTTTATTCTATT AGATCT	340 6

[Tabla 7-49]

29	H45_18 8-216	GATCTAATAGGAATGAAAACATT TTAGCA	2455	TGCTAAAATGTTTTCATTCCTAT TAGATC	340 7
29	H45_18 9-217	ATCTAATAGGAATGAAAACATTT TAGCAG	2456	CTGCTAAAATGTTTTCATTCCTA TTAGAT	340 8
29	H45_19 0-218	TCTAATAGGAATGAAAACATTTT AGCAGA	2457	TCTGCTAAAATGTTTTCATTCCT ATTAGA	340 9
29	H45_19 1-219	CTAATAGGAATGAAAACATTTTA GCAGAC	2458	GTCTGCTAAAATGTTTTCATTC TATTAG	341 0
29	H45_19 2-220	TAATAGGAATGAAAACATTTTAG CAGACT	2459	AGTCTGCTAAAATGTTTTCATTC CTATTA	341 1
29	H45_19 3-221	AATAGGAATGAAAACATTTTAGC AGACTT	2460	AAGTCTGCTAAAATGTTTTCAT CCTATT	341 2
29	H45_19 4-222	ATAGGAATGAAAACATTTTAGCA GACTTT	2461	AAAGTCTGCTAAAATGTTTTCAT TCCTAT	341 3
29	H45_19 5-223	TAGGAATGAAAACATTTTAGCAG ACTTTT	2462	AAAAGTCTGCTAAAATGTTTTCA TTCCTA	341 4
29	H45_19 6-224	AGGAATGAAAACATTTTAGCAGA CTTTTT	2463	AAAAAGTCTGCTAAAATGTTTT ATTCCT	341 5
29	H45_19 7-225	GGAATGAAAACATTTTAGCAGAC TTTTTA	2464	TAAAAAGTCTGCTAAAATGTTTT CATTCC	341 6
29	H45_19 8-226	GAATGAAAACATTTTAGCAGACT TTTTAA	2465	TTAAAAAGTCTGCTAAAATGTTT TCATT	341 7
29	H45_19 9-227	AATGAAAACATTTTAGCAGACTT TTTAAG	2466	CTAAAAAGTCTGCTAAAATGTT TTCATT	341 8
29	H45_20 0-228	ATGAAAACATTTTAGCAGACTTT TTAAGC	2467	GCTTAAAAAGTCTGCTAAAATGT TTTCAT	341 9
29	H45_20 1-229	TGAAAACATTTTAGCAGACTTTT TAAGCT	2468	AGCTTAAAAAGTCTGCTAAAATG TTTTCA	342 0
29	H45_20 2-230	GAAAACATTTTAGCAGACTTTTT AAGCTT	2469	AAGCTTAAAAAGTCTGCTAAAAT GTTTT	342 1
29	H45_20 3-231	AAAACATTTTAGCAGACTTTTTA AGCTTT	2470	AAAGCTTAAAAAGTCTGCTAAAA TGTTTT	342 2
29	H45_20 4-232	AAACATTTTAGCAGACTTTTTAA GCTTTC	2471	GAAAGCTTAAAAAGTCTGCTAAA ATGTTT	342 3
29	H45_20 5-233	AACATTTTAGCAGACTTTTTAAG CTTTCT	2472	AGAAAGCTTAAAAAGTCTGCTAA AATGTT	342 4

[Tabla 7-50]

29	H45_20 6-234	ACATTTTAGCAGACTTTTAAAGC TTTCTT	2473	AAGAAAGCTTAAAAAGTCTGCTA AAATGT	342 5
29	H45_20 7-235	CATTTTAGCAGACTTTTAAAGCT TTCTTT	2474	AAAGAAAGCTTAAAAAGTCTGCT AAAATG	342 6
29	H45_20 8-236	ATTTTAGCAGACTTTTAAAGCTT TCTTTA	2475	TAAAGAAAGCTTAAAAAGTCTGC TAAAAAT	342 7
29	H45_20 9-237	TTTTAGCAGACTTTTAAAGCTTT CTTTAG	2476	CTAAAGAAAGCTTAAAAAGTCTG CTAAAA	342 8
29	H45_21 0-238	TTTAGCAGACTTTTAAAGCTTTC TTTAGA	2477	TCTAAAGAAAGCTTAAAAAGTCT GCTAAA	342 9
29	H45_21 1-239	TTAGCAGACTTTTAAAGCTTTCT TTAGAA	2478	TTCTAAAGAAAGCTTAAAAAGTC TGCTAA	343 0
29	H45_21 2-240	TAGCAGACTTTTAAAGCTTTCTT TAGAAG	2479	CTTCTAAAGAAAGCTTAAAAAGT CTGCTA	343 1
29	H45_21 3-241	AGCAGACTTTTAAAGCTTTCTTT AGAAGA	2480	TCTTCTAAAGAAAGCTTAAAAAG TCTGCT	343 2
29	H45_21 4-242	GCAGACTTTTAAAGCTTTCTTTA GAAGAA	2481	TTCTTCTAAAGAAAGCTTAAAAA GTCTGC	343 3
29	H45_21 5-243	CAGACTTTTAAAGCTTTCTTTAG AAGAAT	2482	ATTCTTCTAAAGAAAGCTTAAAA AGTCTG	343 4
29	H45_21 6-244	AGACTTTTAAAGCTTTCTTTAGA AGAATA	2483	TATTCTTCTAAAGAAAGCTTAAA AAGTCT	343 5
29	H45_21 7-245	GACTTTTAAAGCTTTCTTTAGAA GAATAT	2484	ATATTCTTCTAAAGAAAGCTTAA AAAGTC	343 6
29	H45_21 8-246	ACTTTTAAAGCTTTCTTTAGAAG AATATT	2485	AATATTCTTCTAAAGAAAGCTTA AAAAGT	343 7
29	H45_21 9-247	CTTTTAAAGCTTTCTTTAGAAGA ATATTT	2486	AAATATTCTTCTAAAGAAAGCTT AAAAAG	343 8
29	H45_22 0-248	TTTTTAAAGCTTTCTTTAGAAGAA TATTTT	2487	GAAATATTCTTCTAAAGAAAGCT TAAAAA	343 9
30	H45_15 4-183	CAGCTGTCAGACAGAAAAAAGAG GTAGGGC	2488	GCCCTACCTCTTTTTTCTGTCTG ACAGCTG	344 0
30	H45_15 5-184	AGCTGTCAGACAGAAAAAAGAGG TAGGGCG	2489	CGCCCTACCTCTTTTTTCTGTCT GACAGCT	344 1
30	H45_15 6-185	GCTGTCAGACAGAAAAAAGAGGT AGGGCGA	2490	TCGCCCTACCTCTTTTTTCTGTC TGACAGC	344 2

[Tabla 7-51]

30	H45_15 7-186	CTGTCAGACAGAAAAAAGAGGTA GGGCGAC	2491	GTCGCCCTACCTCTTTTTTCTGT CTGACAG	344 3
30	H45_15 8-187	TGTCAGACAGAAAAAAGAGGTAG GGCGACA	2492	TGTCGCCCTACCTCTTTTTTCTG TCTGACA	344 4
30	H45_15 9-188	GTCAGACAGAAAAAAGAGGTAGG GCGACAG	2493	CTGTCGCCCTACCTCTTTTTTCT GTCTGAC	344 5
30	H45_16 0-189	TCAGACAGAAAAAAGAGGTAGGG CGACAGA	2494	TCTGTGCCCTACCTCTTTTTTC TGTCTGA	344 6
30	H45_16 1-190	CAGACAGAAAAAAGAGGTAGGGC GACAGAT	2495	ATCTGTGCCCTACCTCTTTTTT CTGTCTG	344 7
30	H45_16 2-191	AGACAGAAAAAAGAGGTAGGGCG ACAGATC	2496	GATCTGTGCCCTACCTCTTTTT TCTGTCT	344 8
30	H45_16 3-192	GACAGAAAAAAGAGGTAGGGCGA CAGATCT	2497	AGATCTGTGCCCTACCTCTTTT TTCTGTC	344 9
30	H45_16 4-193	ACAGAAAAAAGAGGTAGGGCGAC AGATCTA	2498	TAGATCTGTGCCCTACCTCTTT TTTCTGT	345 0
30	H45_16 5-194	CAGAAAAAAGAGGTAGGGCGACA GATCTAA	2499	TTAGATCTGTGCCCTACCTCTT TTTTCTG	345 1
30	H45_16 6-195	AGAAAAAAGAGGTAGGGCGACAG ATCTAAT	2500	ATTAGATCTGTGCCCTACCTCT TTTTTCT	345 2
30	H45_16 7-196	GA AAAAAGAGGTAGGGCGACAGA TCTAATA	2501	TATTAGATCTGTGCCCTACCTC TTTTTTC	345 3
30	H45_16 8-197	AAAAAAGAGGTAGGGCGACAGAT CTAATAG	2502	CTATTAGATCTGTGCCCTACCT CTTTTTT	345 4
30	H45_16 9-198	AAAAAGAGGTAGGGCGACAGATC TAATAGG	2503	CCTATTAGATCTGTGCCCTACC TCTTTTT	345 5
30	H45_17 0-199	AAAAGAGGTAGGGCGACAGATCT AATAGGA	2504	TCCTATTAGATCTGTGCCCTAC CTCTTTT	345 6
30	H45_17 1-200	AAAGAGGTAGGGCGACAGATCTA ATAGGAA	2505	TTCTATTAGATCTGTGCCCTA CCTCTTT	345 7
30	H45_17 2-201	AAGAGGTAGGGCGACAGATCTAA TAGGAAT	2506	ATTCCTATTAGATCTGTGCCCT ACCTCTT	345 8
30	H45_17 3-202	AGAGGTAGGGCGACAGATCTAAT AGGAATG	2507	CATTCTATTAGATCTGTGCCCT TACCTCT	345 9
30	H45_17 4-203	GAGGTAGGGCGACAGATCTAATA GGAATGA	2508	TCATTCTATTAGATCTGTGCC CTACCTC	346 0

[Tabla 7-52]

30	H45_17 5-204	AGGTAGGGCGACAGATCTAATAG GAATGAA	2509	TTCATTCTATTAGATCTGTCGC CCTACCT	346 1
30	H45_17 6-205	GGTAGGGCGACAGATCTAATAGG AATGAAA	2510	TTTCATTCTATTAGATCTGTCG CCCTACC	346 2
30	H45_17 7-206	GTAGGGCGACAGATCTAATAGGA ATGAAAA	2511	TTTTCATTCTATTAGATCTGTC GCCCTAC	346 3
30	H45_17 8-207	TAGGGCGACAGATCTAATAGGAA TGAAAAAC	2512	GTTTTTCATTCTATTAGATCTGT CGCCCTA	346 4
30	H45_17 9-208	AGGGCGACAGATCTAATAGGAAT GAAAAACA	2513	TGTTTTTCATTCTATTAGATCTG TCGCCCT	346 5
30	H45_18 0-209	GGGCGACAGATCTAATAGGAATG AAAACAT	2514	ATGTTTTTCATTCTATTAGATCT GTCGCCC	346 6
30	H45_18 1-210	GGCGACAGATCTAATAGGAATGA AAACATT	2515	AATGTTTTTCATTCTATTAGATC TGTCGCC	346 7
30	H45_18 2-211	GCGACAGATCTAATAGGAATGAA AACATTT	2516	AAATGTTTTTCATTCTATTAGAT CTGTCGC	346 8
30	H45_18 3-212	CGACAGATCTAATAGGAATGAAA ACATTTT	2517	AAAATGTTTTTCATTCTATTAGA TCTGTCG	346 9
30	H45_18 4-213	GACAGATCTAATAGGAATGAAAA CATTTTA	2518	TAAAATGTTTTTCATTCTATTAG ATCTGTC	347 0
30	H45_18 5-214	ACAGATCTAATAGGAATGAAAAC ATTTTAG	2519	CTAAAATGTTTTTCATTCTATTA GATCTGT	347 1
30	H45_18 6-215	CAGATCTAATAGGAATGAAAACA TTTTAGC	2520	GCTAAAATGTTTTTCATTCTATT AGATCTG	347 2
30	H45_18 7-216	AGATCTAATAGGAATGAAAACAT TTTAGCA	2521	TGCTAAAATGTTTTTCATTCTAT TAGATCT	347 3
30	H45_18 8-217	GATCTAATAGGAATGAAAACATT TTAGCAG	2522	CTGCTAAAATGTTTTTCATTCTA TTAGATC	347 4
30	H45_18 9-218	ATCTAATAGGAATGAAAACATTT TAGCAGA	2523	TCTGCTAAAATGTTTTTCATTCT ATTAGAT	347 5
30	H45_19 0-219	TCTAATAGGAATGAAAACATTTT AGCAGAC	2524	GTCTGCTAAAATGTTTTTCATTCC TATTAGA	347 6
30	H45_19 1-220	CTAATAGGAATGAAAACATTTTA GCAGACT	2525	AGTCTGCTAAAATGTTTCATTCT CTATTAG	347 7
30	H45_19 2-221	TAATAGGAATGAAAACATTTTAG CAGACTT	2526	AAGTCTGCTAAAATGTTTCATT CCTATTA	347 8

[Tabla 7-53]

30	H45_19 3-222	AATAGGAATGAAAACATTTTAGC AGACTTT	2527	AAAGTCTGCTAAAAATGTTTCAT TCCTATT	347 9
30	H45_19 4-223	ATAGGAATGAAAACATTTTAGCA GACTTTT	2528	AAAAGTCTGCTAAAAATGTTTCA TTCCTAT	348 0
30	H45_19 5-224	TAGGAATGAAAACATTTTAGCAG ACTTTTT	2529	AAAAAGTCTGCTAAAAATGTTTC ATTCCTA	348 1
30	H45_19 6-225	AGGAATGAAAACATTTTAGCAGA CTTTTTA	2530	TAAAAAGTCTGCTAAAAATGTTTT CATTCTT	348 2
30	H45_19 7-226	GGAATGAAAACATTTTAGCAGAC TTTTTAA	2531	TTAAAAAGTCTGCTAAAAATGTTT TCATTCC	348 3
30	H45_19 8-227	GAATGAAAACATTTTAGCAGACT TTTTAAG	2532	CTTAAAAAGTCTGCTAAAAATGTT TTCATT	348 4
30	H45_19 9-228	AATGAAAACATTTTAGCAGACTT TTTAAGC	2533	GCTTAAAAAGTCTGCTAAAAATGT TTTCATT	348 5
30	H45_20 0-229	ATGAAAACATTTTAGCAGACTTT TTAAGCT	2534	AGCTTAAAAAGTCTGCTAAAAATG TTTTCAT	348 6
30	H45_20 1-230	TGAAAACATTTTAGCAGACTTTT TAAGCTT	2535	AAGCTTAAAAAGTCTGCTAAAAAT GTTTCA	348 7
30	H45_20 2-231	GAAAACATTTTAGCAGACTTTTT AAGCTTT	2536	AAAGCTTAAAAAGTCTGCTAAAA TGTTTTT	348 8
30	H45_20 3-232	AAAACATTTTAGCAGACTTTTTTA AGCTTTC	2537	GAAAGCTTAAAAAGTCTGCTAAA ATGTTTT	348 9
30	H45_20 4-233	AAACATTTTAGCAGACTTTTTTAA GCTTTCT	2538	AGAAAGCTTAAAAAGTCTGCTAA AATGTTT	349 0
30	H45_20 5-234	AACATTTTAGCAGACTTTTTAAG CTTTCTT	2539	AAGAAAGCTTAAAAAGTCTGCTA AAATGTT	349 1
30	H45_20 6-235	ACATTTTAGCAGACTTTTTAAGC TTTCTTT	2540	AAAGAAAGCTTAAAAAGTCTGCT AAAATGT	349 2
30	H45_20 7-236	CATTTTAGCAGACTTTTTAAGCT TTCTTTA	2541	TAAAGAAAGCTTAAAAAGTCTGC TAAAAATG	349 3
30	H45_20 8-237	ATTTTAGCAGACTTTTTAAGCTT TCTTTAG	2542	CTAAAGAAAGCTTAAAAAGTCTG CTAAAAAT	349 4
30	H45_20 9-238	TTTAGCAGACTTTTTAAGCTTT CTTTAGA	2543	TCTAAAGAAAGCTTAAAAAGTCT GCTAAAA	349 5
30	H45_21 0-239	TTTAGCAGACTTTTTAAGCTTTC TTTAGAA	2544	TTCTAAAGAAAGCTTAAAAAGTC TGCTAAA	349 6

[Tabla 7-54]

30	H45_21 1-240	TTAGCAGACTTTTAAAGCTTTCT TTAGAAG	2545	CTTCTAAAGAAAGCTTAAAAAGT CTGCTAA	349 7
30	H45_21 2-241	TAGCAGACTTTTAAAGCTTTCTT TAGAAGA	2546	TCTTCTAAAGAAAGCTTAAAAAG TCTGCTA	349 8
30	H45_21 3-242	AGCAGACTTTTAAAGCTTTCTTT AGAAGAA	2547	TTCTTCTAAAGAAAGCTTAAAAA GTCTGCT	349 9
30	H45_21 4-243	GCAGACTTTTAAAGCTTTCTTTA GAAGAAT	2548	ATTCTTCTAAAGAAAGCTTAAAA AGTCTGC	350 0
30	H45_21 5-244	CAGACTTTTAAAGCTTTCTTTAG AAGAATA	2549	TATTCTTCTAAAGAAAGCTTAAA AAGTCTG	350 1
30	H45_21 6-245	AGACTTTTAAAGCTTTCTTTAGA AGAATAT	2550	ATATTCTTCTAAAGAAAGCTTAA AAAGTCT	350 2
30	H45_21 7-246	GACTTTTAAAGCTTTCTTTAGAA GAATATT	2551	AATATTCTTCTAAAGAAAGCTTA AAAAGTC	350 3
30	H45_21 8-247	ACTTTTAAAGCTTTCTTTAGAAG AATATTT	2552	AAATATTCTTCTAAAGAAAGCTT AAAAAGT	350 4
30	H45_21 9-248	CTTTTAAAGCTTTCTTTAGAAGA ATATTTT	2553	GAAATATTCTTCTAAAGAAAGCT TAAAAAG	350 5
30	H45_22 0-249	TTTTTAAAGCTTTCTTTAGAAGAA TATTTCA	2554	TGAAATATTCTTCTAAAGAAAGC TTAAAAA	350 6

En una modalidad, el tercer oligómero antisentido de la presente invención comprende una secuencia de bases complementaria a:

(a) cualquiera de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ

5 ID NOs: 1603 a 2554;

(b) una secuencia de bases que se hibrida bajo condiciones rigurosas a una secuencia de bases complementaria a cualquiera de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 1603 a 2554;

10 (c) una secuencia de bases que tiene al menos 85% de identidad con cualquiera de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 1603 a 2554, y tiene una longitud dentro de $\pm 15\%$ de la longitud de cualquiera de la secuencia de bases seleccionada; o

(d) una secuencia de bases parcial de cualquier secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en las secuencias de bases (a), (b), y (c).

15 En una modalidad, el tercer oligómero antisentido comprende o consiste en una

secuencia de bases complementaria a:

(a) cualquiera de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 1611 a 1654, 1664 a 1707, 1718 a 1761, 1773 a 1816, 1829 a 1872, 1886 a 1929, 1944 a 1987, 2003 a 2046, 2063 a 2106, 2124 a 2167, 2186 a 2229, 2249 a 2292, 2313 a 2356, 2378 a 2421, 2444 a 2487 y 2511 a 2554;

(b) una secuencia de bases que se hibrida bajo condiciones rigurosas a una secuencia de bases complementaria a cualquiera de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 1611 a 1654, 1664 a 1707, 1718 a 1761, 1773 a 1816, 1829 a 1872, 1886 a 1929, 1944 a 1987, 2003 a 2046, 2063 a 2106, 2124 a 2167, 2186 a 2229, 2249 a 2292, 2313 a 2356, 2378 a 2421, 2444 a 2487 y 2511 a 2554;

(c) una secuencia de bases que tiene al menos 85% de identidad con cualquiera de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 1611 a 1654, 1664 a 1707, 1718 a 1761, 1773 a 1816, 1829 a 1872, 1886 a 1929, 1944 a 1987, 2003 a 2046, 2063 a 2106, 2124 a 2167, 2186 a 2229, 2249 a 2292, 2313 a 2356, 2378 a 2421, 2444 a 2487 y 2511 a 2554, y tiene una longitud dentro del $\pm 15\%$ de la longitud de cualquier secuencia de bases seleccionada; o

(d) una secuencia de bases parcial de cualquier secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en las secuencias de bases (a), (b), y (c).

En una modalidad, el tercer oligómero antisentido comprende o consiste en una secuencia de bases complementaria a:

(a) cualquiera de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 1614 a 1654, 1667 a 1707, 1721 a 1761, 1776 a 1816, 1832 a 1872, 1889 a 1929, 1947 a 1987, 2006 a 2046, 2066 a 2106, 2127 a 2167, 2189 a 2229, 2252 a 2292, 2316 a 2356, 2381 a 2421, 2447 a 2487 y 2514 a 2554;

(b) una secuencia de bases que se hibrida bajo condiciones rigurosas a una secuencia de bases complementaria a cualquiera de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 1614 a 1654, 1667 a 1707, 1721 a 1761, 1776 a 1816, 1832 a 1872, 1889 a 1929, 1947 a 1987, 2006 a 2046, 2066 a 2106, 2127 a 2167, 2189 a 2229, 2252 a 2292, 2316 a 2356, 2381 a 2421, 2447 a 2487 y 2514 a 2554;

(c) una secuencia de bases que tiene al menos 85% de identidad con cualquiera de

una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 1614 a 1654, 1667 a 1707, 1721 a 1761, 1776 a 1816, 1832 a 1872, 1889 a 1929, 1947 a 1987, 2006 a 2046, 2066 a 2106, 2127 a 2167, 2189 a 2229, 2252 a 2292, 2316 a 2356, 2381 a 2421, 2447 a 2487 y 2514 a 2554, y tiene una longitud dentro del $\pm 15\%$ de la longitud de cualquier

5 secuencia de bases seleccionada; o

(d) una secuencia de bases parcial de cualquier secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en las secuencias de bases (a), (b), y (c).

En una modalidad, el tercer oligómero antisentido comprende o consiste en una secuencia de bases complementaria a:

10 (a) cualquiera de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 1617 a 1654, 1670 a 1707, 1724 a 1761, 1779 a 1816, 1835 a 1872, 1892 a 1929, 1950 a 1987, 2009 a 2046, 2069 a 2106, 2130 a 2167, 2192 a 2229, 2255 a 2292, 2319 a 2356, 2384 a 2421, 2450 a 2487 y 2517 a 2554;

15 (b) una secuencia de bases que se hibrida bajo condiciones rigurosas a una secuencia de bases complementaria a cualquiera de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 1617 a 1654, 1670 a 1707, 1724 a 1761, 1779 a 1816, 1835 a 1872, 1892 a 1929, 1950 a 1987, 2009 a 2046, 2069 a 2106, 2130 a 2167, 2192 a 2229, 2255 a 2292, 2319 a 2356, 2384 a 2421, 2450 a 2487 y 2517 a 2554;

20 (c) una secuencia de bases que tiene al menos 85% de identidad con cualquiera de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 1617 a 1654, 1670 a 1707, 1724 a 1761, 1779 a 1816, 1835 a 1872, 1892 a 1929, 1950 a 1987, 2009 a 2046, 2069 a 2106, 2130 a 2167, 2192 a 2229, 2255 a 2292, 2319 a 2356, 2384 a 2421, 2450 a 2487 y 2517 a 2554, y tiene una longitud dentro del $\pm 15\%$ de la longitud de cualquier secuencia de bases seleccionada; o

25 (d) una secuencia de bases parcial de cualquier secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en las secuencias de bases (a), (b), y (c).

En la presente, la secuencia de bases (c) es un tipo mutante de la secuencia de bases (a), y ejemplos de este tipo mutante incluyen

30 (c-1) una secuencia de bases que tiene al menos 85% de identidad con cualquiera de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 1603 a 2554,

y tiene una longitud dentro de $\pm 15\%$ de la longitud de cualquiera de la secuencia de bases seleccionada,

(c-2) una secuencia de bases que tiene al menos 86% de identidad con cualquiera de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 1603 a 2554, y tiene una longitud dentro de $\pm 14\%$ de la longitud de cualquiera de la secuencia de bases seleccionada,

(c-3) una secuencia de bases que tiene al menos 87% de identidad con cualquiera de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 1603 a 2554, y tiene una longitud dentro de $\pm 13\%$ de la longitud de cualquiera de la secuencia de bases seleccionada,

(c-4) una secuencia de bases que tiene al menos 88% de identidad con cualquiera de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 1603 a 2554, y tiene una longitud dentro de $\pm 12\%$ de la longitud de cualquiera de la secuencia de bases seleccionada,

(c-5) una secuencia de bases que tiene al menos 89% de identidad con cualquiera de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 1603 a 2554, y tiene una longitud dentro de $\pm 11\%$ de la longitud de cualquiera de la secuencia de bases seleccionada,

(c-6) una secuencia de bases que tiene al menos 90% de identidad con cualquiera de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 1603 a 2554, y tiene una longitud dentro de $\pm 10\%$ de la longitud de cualquiera de la secuencia de bases seleccionada,

(c-7) una secuencia de bases que tiene al menos 91% de identidad con cualquiera de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 1603 a 2554, y tiene una longitud dentro de $\pm 9\%$ de la longitud de cualquiera de la secuencia de bases seleccionada,

(c-8) una secuencia de bases que tiene al menos 92% de identidad con cualquiera de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 1603 a 2554, y tiene una longitud dentro de $\pm 8\%$ de la longitud de cualquiera de la secuencia de bases seleccionada,

(c-9) una secuencia de bases que tiene al menos 93% de identidad con cualquiera de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 1603 a 2554, y tiene una longitud dentro de $\pm 7\%$ de la longitud de cualquiera de la secuencia de bases seleccionada,

5 (c-10) una secuencia de bases que tiene al menos 94% de identidad con cualquiera de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 1603 a 2554, y tiene una longitud dentro de $\pm 6\%$ de la longitud de cualquiera de la secuencia de bases seleccionada,

10 (c-11) una secuencia de bases que tiene al menos 95% de identidad con cualquiera de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 1603 a 2554, y tiene una longitud dentro de $\pm 5\%$ de la longitud de cualquiera de la secuencia de bases seleccionada,

15 (c-12) una secuencia de bases que tiene al menos 96% de identidad con cualquiera de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 1603 a 2554, y tiene una longitud dentro de $\pm 4\%$ de la longitud de cualquiera de la secuencia de bases seleccionada,

20 (c-13) una secuencia de bases que tiene al menos 97% de identidad con cualquiera de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 1603 a 2554, y tiene una longitud dentro de $\pm 3\%$ de la longitud de cualquiera de la secuencia de bases seleccionada,

(c-14) una secuencia de bases que tiene al menos 98% de identidad con cualquiera de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 1603 a 2554, y tiene una longitud dentro de $\pm 2\%$ de la longitud de cualquiera de la secuencia de bases seleccionada,

25 (c-15) una secuencia de bases que tiene al menos 99% de identidad con cualquiera de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 1603 a 2554, y tiene una longitud dentro de $\pm 1\%$ de la longitud de cualquiera de la secuencia de bases seleccionada, y

30 (c-16) una secuencia de bases que tiene al menos 99,5% de identidad con cualquiera de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 1603 a

2554, y tiene una longitud dentro de $\pm 0,5\%$ de la longitud de cualquiera de la secuencia de bases seleccionada.

En una modalidad, el tercer oligómero antisentido comprende o consiste en:

(a) cualquiera de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ

5 ID NOs: 2555 a 3506; o

(b) una secuencia de bases que tiene al menos 85% de identidad con cualquiera de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 2555 a 3506, y tiene una longitud dentro de $\pm 15\%$ de la longitud de cualquiera de la secuencia de bases seleccionada.

10 En la presente, la secuencia de bases (b) es un tipo mutante de la secuencia de bases (a), y ejemplos de este tipo mutante incluyen

(b-1) una secuencia de bases que tiene al menos 85% de identidad con cualquiera de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 2555 a 3506, y tiene una longitud dentro de $\pm 15\%$ de la longitud de cualquiera de la secuencia de bases
15 seleccionada,

(b-2) una secuencia de bases que tiene al menos 86% de identidad con cualquiera de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 2555 a 3506, y tiene una longitud dentro de $\pm 14\%$ de la longitud de cualquiera de la secuencia de bases seleccionada,

20 (b-3) una secuencia de bases que tiene al menos 87% de identidad con cualquiera de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 2555 a 3506, y tiene una longitud dentro de $\pm 13\%$ de la longitud de cualquiera de la secuencia de bases seleccionada,

25 (b-4) una secuencia de bases que tiene al menos 88% de identidad con cualquiera de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 2555 a 3506, y tiene una longitud dentro de $\pm 12\%$ de la longitud de cualquiera de la secuencia de bases seleccionada,

(b-5) una secuencia de bases que tiene al menos 89% de identidad con cualquiera de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 2555 a 3506,

y tiene una longitud dentro de $\pm 11\%$ de la longitud de cualquiera de la secuencia de bases seleccionada,

(b-6) una secuencia de bases que tiene al menos 90% de identidad con cualquiera de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 2555 a 3506, y tiene una longitud dentro de $\pm 10\%$ de la longitud de cualquiera de la secuencia de bases seleccionada,

(b-7) una secuencia de bases que tiene al menos 91% de identidad con cualquiera de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 2555 a 3506, y tiene una longitud dentro de $\pm 9\%$ de la longitud de cualquiera de la secuencia de bases seleccionada,

(b-8) una secuencia de bases que tiene al menos 92% de identidad con cualquiera de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 2555 a 3506, y tiene una longitud dentro de $\pm 8\%$ de la longitud de cualquiera de la secuencia de bases seleccionada,

(b-9) una secuencia de bases que tiene al menos 93% de identidad con cualquiera de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 2555 a 3506, y tiene una longitud dentro de $\pm 7\%$ de la longitud de cualquiera de la secuencia de bases seleccionada,

(b-10) una secuencia de bases que tiene al menos 94% de identidad con cualquiera de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 2555 a 3506, y tiene una longitud dentro de $\pm 6\%$ de la longitud de cualquiera de la secuencia de bases seleccionada,

(b-11) una secuencia de bases que tiene al menos 95% de identidad con cualquiera de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 2555 a 3506, y tiene una longitud dentro de $\pm 5\%$ de la longitud de cualquiera de la secuencia de bases seleccionada,

(b-12) una secuencia de bases que tiene al menos 96% de identidad con cualquiera de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 2555 a 3506, y tiene una longitud dentro de $\pm 4\%$ de la longitud de cualquiera de la secuencia de bases seleccionada,

(b-13) una secuencia de bases que tiene al menos 97% de identidad con cualquiera de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 2555 a 3506, y tiene una longitud dentro de $\pm 3\%$ de la longitud de cualquiera de la secuencia de bases seleccionada,

5 (b-14) una secuencia de bases que tiene al menos 98% de identidad con cualquiera de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 2555 a 3506, y tiene una longitud dentro de $\pm 2\%$ de la longitud de cualquiera de la secuencia de bases seleccionada,

10 (b-15) una secuencia de bases que tiene al menos 99% de identidad con cualquiera de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 2555 a 3506, y tiene una longitud dentro de $\pm 1\%$ de la longitud de cualquiera de la secuencia de bases seleccionada, y

15 (b-16) una secuencia de bases que tiene al menos 99,5% de identidad con cualquiera de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 2555 a 3506, y tiene una longitud dentro de $\pm 0,5\%$ de la longitud de cualquiera de la secuencia de bases seleccionada.

En una modalidad, el tercer oligómero antisentido de la presente invención comprende o consiste en cualquier secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 2555 a 3506.

20 En una modalidad, el tercer oligómero antisentido comprende o consiste en una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 3060, 3065, 3077, 3082, 3087, 3090, 3096, 3108, 3119 y 3320. En una modalidad, el tercer oligómero antisentido comprende o consiste en una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 3077, 3082, 3087, 3090, 3096, 3108, y 3119. En una modalidad, el tercer

25 oligómero antisentido comprende o consiste en una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 3082, 3087, 3090, 3096, 3108, y 3119.

Una combinación del primer oligómero unitario y el segundo oligómero unitario comprendidos en el primer oligómero antisentido de la presente invención, y el segundo oligómero antisentido de la presente invención (opcionalmente el tercer oligómero antisentido

30 de la presente invención) no está limitada, y se puede usar cualquier combinación.

En una modalidad, el primer oligómero antisentido comprende el primer oligómero

unitario y el segundo oligómero unitario de los extremos 5' en este orden, y

el primer oligómero unitario comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 1201, el segundo oligómero unitario comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 151, y el segundo oligómero antisentido comprende o consiste en una secuencia de bases de SEQ ID NO: 4950,

5

el primer oligómero unitario comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 1201, el segundo oligómero unitario comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 201, y el segundo oligómero antisentido comprende o consiste en una secuencia de bases de SEQ ID NO: 4950,

10

el primer oligómero unitario comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 1201, el segundo oligómero unitario comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 203, y el segundo oligómero antisentido comprende o consiste en una secuencia de bases de SEQ ID NO: 4950,

el primer oligómero unitario comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 1201, el segundo oligómero unitario comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 205, y el segundo oligómero antisentido comprende o consiste en una secuencia de bases de SEQ ID NO: 4950,

15

el primer oligómero unitario comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 1239, el segundo oligómero unitario comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 114, y el segundo oligómero antisentido comprende o consiste en una secuencia de bases de SEQ ID NO: 4950,

20

el primer oligómero unitario comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 1224, el segundo oligómero unitario comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 124, y el segundo oligómero antisentido comprende o consiste en una secuencia de bases de SEQ ID NO: 4950,

25

el primer oligómero unitario comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 1180, el segundo oligómero unitario comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 151, y el segundo oligómero antisentido comprende o consiste en una secuencia de bases de SEQ ID NO: 4950,

30

el primer oligómero unitario comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 1190,

el segundo oligómero unitario comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 151, y el segundo oligómero antisentido comprende o consiste en una secuencia de bases de SEQ ID NO: 4950,

- 5 el primer oligómero unitario comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 1212, el segundo oligómero unitario comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 151, y el segundo oligómero antisentido comprende o consiste en una secuencia de bases de SEQ ID NO: 4950,

- 10 el primer oligómero unitario comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 1222, el segundo oligómero unitario comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 151, y el segundo oligómero antisentido comprende o consiste en una secuencia de bases de SEQ ID NO: 4950,

- 15 el primer oligómero unitario comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 1201, el segundo oligómero unitario comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 151, y el segundo oligómero antisentido comprende o consiste en una secuencia de bases de SEQ ID NO: 4698,

- 20 el primer oligómero unitario comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 1201, el segundo oligómero unitario comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 151, y el segundo oligómero antisentido comprende o consiste en una secuencia de bases de SEQ ID NO: 4702,
- 20 el primer oligómero unitario comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 1201, el segundo oligómero unitario comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 151, y el segundo oligómero antisentido comprende o consiste en una secuencia de bases de SEQ ID NO: 4752,

- 25 el primer oligómero unitario comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 1201, el segundo oligómero unitario comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 151, y el segundo oligómero antisentido comprende o consiste en una secuencia de bases de SEQ ID NO: 4923,

- 30 el primer oligómero unitario comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 1201, el segundo oligómero unitario comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 151, y el segundo oligómero antisentido comprende o consiste en una secuencia de bases de SEQ ID NO: 4926,

el primer oligómero unitario comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 1201, el segundo oligómero unitario comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 151, y el segundo oligómero antisentido comprende o consiste en una secuencia de bases de SEQ ID NO: 4936,

- 5** el primer oligómero unitario comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 1201, el segundo oligómero unitario comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 151, y el segundo oligómero antisentido comprende o consiste en una secuencia de bases de SEQ ID NO: 4977, o

- 10** el primer oligómero unitario comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 1180, el segundo oligómero unitario comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 151, y el segundo oligómero antisentido comprende o consiste en una secuencia de bases de SEQ ID NO: 4977.

- 15** En una modalidad, el primer oligómero antisentido comprende el primer oligómero unitario y el segundo oligómero unitario de los extremos 5' en este orden, el primer oligómero unitario comprende cualquier secuencia de bases seleccionada de SEQ ID NO: 907 a 1602, el segundo oligómero unitario comprende cualquier secuencia de bases seleccionada de las SEQ ID NO: 106 a 210, y el segundo oligómero antisentido comprende cualquier secuencia de bases seleccionada de las SEQ ID NO: 4299 a 5090. En una modalidad, el primer oligómero antisentido comprende el primer oligómero unitario y el segundo oligómero unitario de los extremos 5' en este orden, el primer oligómero unitario comprende una secuencia de bases de la SEQ ID NO: 1201, el segundo oligómero unitario comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 151, y el segundo oligómero antisentido comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 4950 o 4880 (preferentemente 4950).

- 25** En una modalidad, el primer oligómero antisentido comprende el primer oligómero unitario y el segundo oligómero unitario de los extremos 5' en este orden, y

- 30** el primer oligómero unitario comprende o consiste en una secuencia de bases de SEQ ID NO: 1201, el segundo oligómero unitario comprende o consiste en una secuencia de bases de SEQ ID NO: 151, el segundo oligómero antisentido comprende o consiste en una secuencia de bases de SEQ ID NO: 4950, y el tercer oligómero antisentido comprende o consiste en una secuencia de bases de SEQ ID NO: 3082,

el primer oligómero unitario comprende o consiste en una secuencia de bases de SEQ

ID NO: 1201, el segundo oligómero unitario comprende o consiste en una secuencia de bases de SEQ ID NO: 201, el segundo oligómero antisentido comprende o consiste en una secuencia de bases de SEQ ID NO: 4950, y el tercer oligómero antisentido comprende o consiste en una secuencia de bases de SEQ ID NO: 3082,

- 5** el primer oligómero unitario comprende o consiste en una secuencia de bases de SEQ ID NO: 1201, el segundo oligómero unitario comprende o consiste en una secuencia de bases de SEQ ID NO: 203, el segundo oligómero antisentido comprende o consiste en una secuencia de bases de SEQ ID NO: 4950, y el tercer oligómero antisentido comprende o consiste en una secuencia de bases de SEQ ID NO: 3082,
- 10** el primer oligómero unitario comprende o consiste en una secuencia de bases de SEQ ID NO: 1201, el segundo oligómero unitario comprende o consiste en una secuencia de bases de SEQ ID NO: 205, el segundo oligómero antisentido comprende o consiste en una secuencia de bases de SEQ ID NO: 4950, y el tercer oligómero antisentido comprende o consiste en una secuencia de bases de SEQ ID NO: 3082,
- 15** el primer oligómero unitario comprende o consiste en una secuencia de bases de SEQ ID NO: 1239, el segundo oligómero unitario comprende o consiste en una secuencia de bases de SEQ ID NO: 114, el segundo oligómero antisentido comprende o consiste en una secuencia de bases de SEQ ID NO: 4950, y el tercer oligómero antisentido comprende o consiste en una secuencia de bases de SEQ ID NO: 3082,
- 20** el primer oligómero unitario comprende o consiste en una secuencia de bases de SEQ ID NO: 1224, el segundo oligómero unitario comprende o consiste en una secuencia de bases de SEQ ID NO: 124, el segundo oligómero antisentido comprende o consiste en una secuencia de bases de SEQ ID NO: 4950, y el tercer oligómero antisentido comprende o consiste en una secuencia de bases de SEQ ID NO: 3082,
- 25** el primer oligómero unitario comprende o consiste en una secuencia de bases de SEQ ID NO: 1180, el segundo oligómero unitario comprende o consiste en una secuencia de bases de SEQ ID NO: 151, el segundo oligómero antisentido comprende o consiste en una secuencia de bases de SEQ ID NO: 4950, y el tercer oligómero antisentido comprende o consiste en una secuencia de bases de SEQ ID NO: 3082,
- 30** el primer oligómero unitario comprende o consiste en una secuencia de bases de SEQ ID NO: 1190, el segundo oligómero unitario comprende o consiste en una secuencia de bases

de bases de SEQ ID NO: 4950, y el tercer oligómero antisentido comprende o consiste en una secuencia de bases de SEQ ID NO: 3087,

5 el primer oligómero unitario comprende o consiste en una secuencia de bases de SEQ ID NO: 1201, el segundo oligómero unitario comprende o consiste en una secuencia de bases de SEQ ID NO: 151, el segundo oligómero antisentido comprende o consiste en una secuencia de bases de SEQ ID NO: 4950, y el tercer oligómero antisentido comprende o consiste en una secuencia de bases de SEQ ID NO: 3090,

10 el primer oligómero unitario comprende o consiste en una secuencia de bases de SEQ ID NO: 1201, el segundo oligómero unitario comprende o consiste en una secuencia de bases de SEQ ID NO: 151, el segundo oligómero antisentido comprende o consiste en una secuencia de bases de SEQ ID NO: 4950, y el tercer oligómero antisentido comprende o consiste en una secuencia de bases de SEQ ID NO: 3096,

15 el primer oligómero unitario comprende o consiste en una secuencia de bases de SEQ ID NO: 1201, el segundo oligómero unitario comprende o consiste en una secuencia de bases de SEQ ID NO: 151, el segundo oligómero antisentido comprende o consiste en una secuencia de bases de SEQ ID NO: 4950, y el tercer oligómero antisentido comprende o consiste en una secuencia de bases de SEQ ID NO: 3108,

20 el primer oligómero unitario comprende o consiste en una secuencia de bases de SEQ ID NO: 1201, el segundo oligómero unitario comprende o consiste en una secuencia de bases de SEQ ID NO: 151, el segundo oligómero antisentido comprende o consiste en una secuencia de bases de SEQ ID NO: 4950, y el tercer oligómero antisentido comprende o consiste en una secuencia de bases de SEQ ID NO: 3119,

25 el primer oligómero unitario comprende o consiste en una secuencia de bases de SEQ ID NO: 1201, el segundo oligómero unitario comprende o consiste en una secuencia de bases de SEQ ID NO: 151, el segundo oligómero antisentido comprende o consiste en una secuencia de bases de SEQ ID NO: 4950, y el tercer oligómero antisentido comprende o consiste en una secuencia de bases de SEQ ID NO: 3320,

30 el primer oligómero unitario comprende o consiste en una secuencia de bases de SEQ ID NO: 1201, el segundo oligómero unitario comprende o consiste en una secuencia de bases de SEQ ID NO: 151, el segundo oligómero antisentido comprende o consiste en una secuencia de bases de SEQ ID NO: 4698, y el tercer oligómero antisentido comprende o consiste en una

secuencia de bases de SEQ ID NO: 3082,

5

10

15

20

25

30

el primer oligómero unitario comprende o consiste en una secuencia de bases de SEQ ID NO: 1201, el segundo oligómero unitario comprende o consiste en una secuencia de bases de SEQ ID NO: 151, el segundo oligómero antisentido comprende o consiste en una secuencia de bases de SEQ ID NO: 4977, y el tercer oligómero antisentido comprende o consiste en una

5 secuencia de bases de SEQ ID NO: 3096, o

el primer oligómero unitario comprende o consiste en una secuencia de bases de SEQ ID NO: 1180, el segundo oligómero unitario comprende o consiste en una secuencia de bases de SEQ ID NO: 151, el segundo oligómero antisentido comprende o consiste en una secuencia de bases de SEQ ID NO: 4977, y el tercer oligómero antisentido comprende o consiste en una

10 secuencia de bases de SEQ ID NO: 3096.

En una modalidad, el primer oligómero antisentido comprende el primer oligómero unitario y el segundo oligómero unitario de los extremos 5' en este orden, el primer oligómero unitario comprende cualquier secuencia de bases seleccionada de SEQ ID NO: 907 a 1602, el segundo oligómero unitario comprende cualquier secuencia de bases seleccionada de las

15 SEQ ID NO: 106 a 210, el segundo oligómero antisentido comprende cualquier secuencia de bases seleccionada de las SEQ ID NO: 4299 a 5090, y el tercer oligómero antisentido comprende cualquier secuencia de bases seleccionada de las SEQ ID NO: 2555 a 3506. En una modalidad, el primer oligómero antisentido comprende el primer oligómero unitario y el segundo oligómero unitario de los extremos 5'en este orden, el primer oligómero unitario

20 comprende una secuencia de bases de la SEQ ID NO: 1201, el segundo oligómero unitario comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 151, el segundo oligómero antisentido comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 4950 o 4880 (preferentemente 4950), y el tercer oligómero antisentido comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 3082, 3090, o 3096.

25 El oligómero antisentido de la presente invención (incluido el oligómero antisentido tipo ligado de la presente invención) puede ser un oligonucleótido, oligómero morfolino u oligómero de ácido nucleico peptídico (PNA) (a partir de ahora, también referido como el "oligonucleótido antisentido de la presente invención", el "oligómero morfolino antisentido de la presente invención", o el "oligómero de ácido nucleico peptídico antisentido de la presente invención").

30 El oligonucleótido antisentido de la presente invención es un oligómero antisentido compuesto de nucleótidos como unidades constituyentes. Estos nucleótidos pueden ser cualquiera de los ribonucleótidos, desoxiribonucleótidos y nucleótidos modificados.

El nucleótido modificado se refiere a uno que tiene nucleobases, porciones de azúcar y/o regiones de unión a fosfato total o parcialmente modificados, que constituyen el ribonucleótido o desoxirribonucleótido.

- La nucleobase incluye, por ejemplo, adenina, guanina, hipoxantina, citosina, timina, uracilo y bases modificadas de las mismas. Ejemplos de estas bases modificadas incluyen, pero no se limitan a, pseudouracilo, 3-metiluracilo, dihidrouracilo, 5-alquilcitosinas (*por ejemplo*, 5-metilcitosina), 5-alquiluracilos (*por ejemplo*, 5-etiluracilo), 5-halouracilos (*por ejemplo*, 5-bromouracilo), 6-azapirimidina, 6-alquilpirimidinas (*por ejemplo*, 6-metiluracilo), 2-tiouracilo, 4-tiouracilo, 4-acetilcitosina, 5-(carboxihidroximetil) uracilo, 5'-carboximetilaminometil-2-tiouracilo, 5-carboximetilaminometiluracilo, 1-metiladenina, 1-metilhipoxantina, 2,2-dimetilguanina, 3-metilcitosina, 2-metiladenina, 2-metilguanina, N6-metiladenina, 7-metilguanina, 5-metoxiaminometil-2-tiouracilo, 5-metilaminometiluracilo, 5-metilcarbonilmetiluracilo, 5-metiloxiuracilo, 5-metil-2-tiouracilo, 2-metiltio-N6-isopenteniladenina, ácido uracil-5-oxiacético, 2-tiocitosina, purina, 2,6-diaminopurina, 2-aminopurina, isoguanina, indol, imidazol, xantina, etc.

- La modificación de la porción de azúcar puede incluir, por ejemplo, modificaciones en la posición 2' de ribosa y las modificaciones de las otras posiciones del azúcar. La modificación en la posición 2' de ribosa incluye una modificación para reemplazar el 2'-OH de la ribosa con -OR, -R, -R'OR, -SH, -SR, -NH₂, -NHR, -NR₂, -N₃, -CN, -F, -Cl, -Br o -I, en donde R representa un alquilo o un arilo y R' representa un alquileo.

La modificación para las otras posiciones del azúcar incluye, por ejemplo, el reemplazo de O en la posición 4' de ribosa o desoxirribosa con S, conectando las posiciones entre 2' y 4' del azúcar, *por ejemplo*, LNA (ácido nucleico bloqueado) o ENA (ácidos nucleicos conectados con 2'-O,4'-C-etileno), pero no se limita a los mismos.

- Una modificación de la región de unión a fosfato incluye, por ejemplo, una modificación de reemplazar el enlace fosfodiéster con un enlace fosforotioato, un enlace fosforoditioato, un enlace alquilfosfonato, un enlace fosforamidato o un enlace boranofosfato (*ver, por ejemplo*, Enya et ál.: Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2008, 18, 9154-9160) (*ver, por ejemplo*, repúblicas japonesas domésticas de la solicitud PCT Nos. 2006/129594 y 2006/038608).

- Como se usa en la presente, el alquilo es de manera preferente un alquilo recto o ramificado que tiene 1 a 6 átomos de carbono. Ejemplos específicos incluyen metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *tert*-butilo, *n*-pentilo, isopentilo, neopentilo, *ter*-

pentilo, *n*-hexilo e isohexilo. El alquil puede estar opcionalmente sustituido. Ejemplos de estos sustituyentes son un halógeno, un alcoxi, ciano y nitro. El alquilo se puede sustituir con 1 a 3 sustituyentes.

5 Como se usa en la presente, el ciclo alquilo es de manera preferente un cicloalquilo que tiene 3 a 12 átomos de carbono. Ejemplos específicos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclodeclo y ciclododecilo.

Como se usa en la presente, el halógeno incluye flúor, cloro, bromo y yodo.

10 Como se usa en la presente, el alcoxi es recto o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono tal como metoxi, etoxi, *n*-propoxi, isopropoxi, *n*-butoxi, isobutoxi, *sec*-butoxi, *ter*-butoxi, *n*-pentiloxi, isopentiloxi, *n*-hexiloxi, isohexiloxi, etc. Entre otros, se prefiere un alcoxi que tenga de 1 a 3 átomos de carbono.

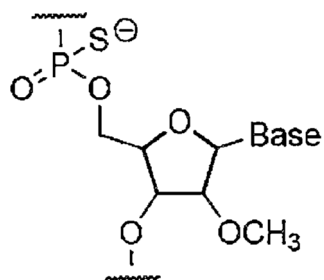
15 Como se usa en la presente, el arilo es de manera preferente un arilo que tiene de 6 a 10 átomos de carbono. Ejemplos específicos incluyen fenilo, α -naftilo y β -naftilo. Entre otros, se prefiere el fenilo. El arilo se puede sustituir opcionalmente. Ejemplos de estos constituyentes son un alquilo, un halógeno, un alcoxi, ciano y nitro. El arilo se puede sustituir con uno a tres de estos sustituyentes.

20 Como se usa en la presente, el alquileo es de manera preferente un alquileo recto o ramificado que tiene 1 a 6 átomos de carbono. Ejemplos específicos incluyen metileno, etileno, trimetileno, tetrametileno, pentametileno, hexametileno, 2-(etil)-trimetileno y 1-(metil)-tetrametileno.

25 Como se usa en la presente, el acilo incluye un alcanilo o arilo recto o ramificado. Ejemplos del alcanilo incluyen formilo, acetilo, 2-metilacetilo, 2,2-dimetilacetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, pentanoilo, 2,2-dimetilpropionil, hexanoilo, etc. ejemplos del aroilo incluyen benzoilo, toluoilo y naftoilo. El aroilo se puede sustituir opcionalmente en las posiciones sustituibles y se puede sustituir con alquilos.

Preferiblemente, el oligonucleótido antisentido de la presente invención es el oligómero antisentido de la presente invención que tiene un grupo representado por la fórmula general más adelante como una unidad constituyente en donde el grupo -OH en la posición 2' de la ribosa está sustituido con metoxi y la región de unión a fosfato es un enlace fosforotioato:

30 [Quím. 3]

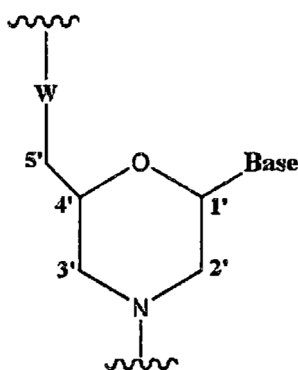


en donde la base representa una nucleobase.

El oligonucleótido antisentido de la presente invención se puede sintetizar fácilmente usando varios sintetizadores automatizados (*por ejemplo*, AKTA oligopilot plus 10/100 (GE Healthcare)). Alternativamente, la síntesis también se puede confiar a una organización de
 5 terceros (*por ejemplo*, Promega Corp. o Takara Co.), etc.

El oligómero morfolino antisentido de la presente invención es un oligómero antisentido que comprende la unidad constituyente representadas por la siguiente fórmula general:

[Quím. 4]

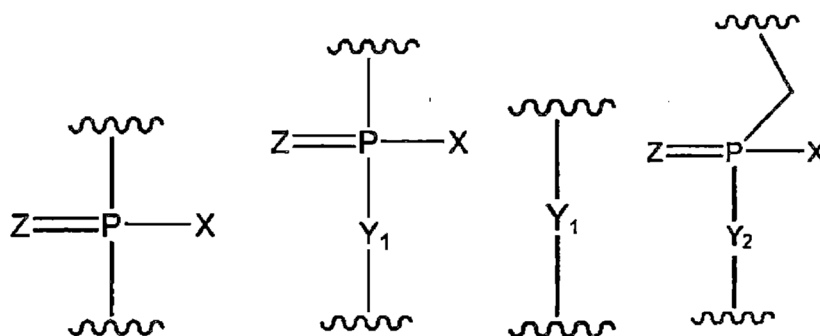


10

en donde la Base tiene la misma significancia como se define en lo anterior, y

W representa un grupo mostrado por cualquiera de los siguientes grupos:

[Quím. 5]



en donde X representa $-\text{CH}_2\text{R}^1$, $-\text{O}-\text{CH}_2\text{R}^1$, $-\text{S}-\text{CH}_2\text{R}^1$, $-\text{NR}^2\text{R}^3$, o F;

R^1 representa H o un alquilo;

R^2 y R^3 , que pueden ser los mismos o diferentes, cada uno representa H, un alquilo, un cicloalquilo, o un arilo;

Y_1 representa O, S, CH_2 , o NR^1 ;

Y_2 representa O, S, o NR^1 ;

Z representa O, o S.

Ejemplos de compuestos de monómeros de morfolino que se usan en la síntesis del oligómero morfolino antisentido de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, el siguiente compuesto de monómero de morfolino (A), compuesto de monómero de morfolino (C), compuesto de monómero de morfolino (T), y compuesto de monómero de morfolino (G) mostrado en la Tabla 8.

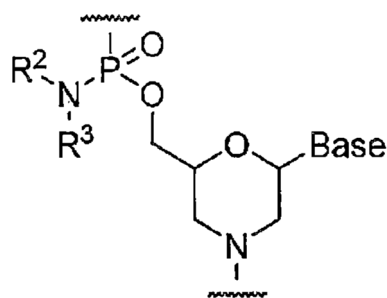
[Tabla 8]

Tabla 8

Compuesto de monómero de morfolino (A)	Compuesto de monómero de morfolino (C)	Compuesto de monómero de morfolino (T)	Compuesto de monómero de morfolino (G)

En la presente invención, de manera preferente, el oligómero de morfolino es un oligómero que tiene un grupo representado por siguiente fórmula general como una unidad constituyente (oligómero morfolino de fosforodiamidato (a partir de ahora referido como “PMO”)).

5 [Quím. 6]

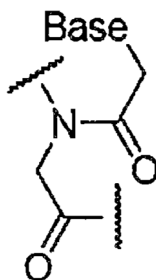


en donde la Base, R² y R³ tiene la misma significancia como se define en lo anterior.

El oligómero morfolino se puede producir por el procedimiento descrito en, *por ejemplo*, WO 1991/009033 o WO 2009/064471. En particular, PMO se puede producir por el
 10 procedimiento descrito en WO 2009/064471 o WO2013/100190.

El oligómero de ácido nucleico peptídico antisentido de la presente invención es un oligómero antisentido que tiene un grupo representado por la fórmula general más adelante como una unidad constituyente:

[Quím. 7]



15

en donde la Base tiene la misma significancia como se define en lo anterior.

El oligómero de ácido nucleico peptídico se puede producir de acuerdo con, *por ejemplo*, las siguientes literaturas:

1)P. E. Nielsen, M. Egholm, R. H. Berg, O. Buchardt, Science, 254, 1497 (1991)2)M. Egholm, O. Buchardt, P. E. Nielsen, R. H. Berg, JACS, 114, 1895 (1992)3)K. L. Dueholm, M. Egholm, C. Behrens, L. Christensen, H. F. Hansen, T. Vulpius, K. H. Petersen, R. H. Berg, P. E. Nielsen, O. Buchardt, J. Org. Quím., 59, 5767 (1994)

- 5 4)L. Christensen, R. Fitzpatrick, B. Gildea, K. H. Petersen, H. F. Hansen, T. Koch, M. Egholm, O. Buchardt, P. E. Nielsen, J. Coull, R. H. Berg, J. Pept. Sci., 1, 175 (1995)5)T. Koch, H. F. Hansen, P. Andersen, T. Larsen, H. G. Batz, K. Otteson, H. Orum, J. Pept. Res., 49, 80 (1997)

El oligómero antisentido de la presente invención (incluido el oligómero antisentido tipo ligado de la presente invención) puede estar en la forma de una sal farmacéuticamente
10 aceptable del mismo, en la forma de un hidrato del mismo, o en la forma de un hidrato de la sal farmacéuticamente aceptable.

Ejemplos de la sal farmacéuticamente aceptable del oligómero antisentido de la presente invención son sales de metales alcalinos tal como sales de sodio, potasio y litio; sales de metales alcalinotérreos tal como sales de calcio y magnesio; sales de metales tal
15 como sales de aluminio, hierro, zinc, cobre, níquel, cobalto, etc.; sales de amonio; sales de aminas orgánicas tal como sales de t-octilamina, dibencilamina, morfolina, glucosamina, éster alquílico de fenilglicina, etilendiamina, *N-metilglucamina*, guanidina, dietilamina, trietilamina, *diciclohexilamina*, *N, N'*-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, procaína, dietanolamina, *N*-bencilfenetilamina, piperazina, tetrametilamonio, tris(hidroximetil)aminometano; sales de
20 hidroháluro tal como sales de hidrofúoratos, hidroclouros, hidrobromuros e hidroyoduros; sales de ácidos inorgánicos tal como nitratos, percloratos, sulfatos, fosfatos, etc.; alcanosulfonatos inferiores tal como metanosulfonatos, trifluorometanosulfonatos y etanosulfonatos; arilsulfonatos tal como bencenosulfonatos y p-toluenosulfonatos; sales de ácidos orgánicos tal como acetatos, malatos, fumaratos, succinatos, citratos, tartratos,
25 oxalatos, maleatos, etc.; y sales de aminoácidos tal como sales de glicina, lisina, arginina, ornitina, ácido glutámico y ácido aspártico. Estas sales se pueden producir por métodos conocidos. Alternativamente, el oligómero antisentido de la presente invención puede estar en la forma de un hidrato del mismo.

El tercer oligómero antisentido de la presente invención puede tener una función como
30 un oligómero antisentido supresor. En la presente invención, un oligómero antisentido supresor significa un oligómero antisentido que suprime la omisión de exón individual (en lo sucesivo, denominada "omisión individual"). El oligómero antisentido supresor puede suprimir la omisión individual y mejorar de esta manera un efecto de la omisión de múltiples exones

por un oligómero antisentido. Por consiguiente, una combinación de la presente invención que comprende el tercer oligómero antisentido puede tener un mayor efecto de omisión de múltiples exones en comparación con una que no comprende el tercer oligómero antisentido.

5 Específicamente, el tercer oligómero antisentido de la presente invención puede suprimir la omisión individual de cualquier exón seleccionado del grupo que consiste en el exón 45 al exón 55 en el pre-ARNm de distrofina humana. Más específicamente, el tercer oligómero antisentido de la presente invención puede suprimir la omisión individual del exón 45 en el pre-ARNm de distrofina humana.

10 El tercer oligómero antisentido de la presente invención puede suprimir la omisión individual, por ejemplo, dirigiéndose al sitio de una secuencia silenciador de empalme, una secuencia de sitio de ramificación o una secuencia de sitio de empalme en el pre-ARNm de distrofina humana e inhibiendo el empalme. El tercer oligómero antisentido de la presente invención reduce la eficiencia de la omisión individual de un exón previsto en comparación con un control.

15 En una modalidad, el tercer oligómero antisentido de la presente invención se dirige a una secuencia de reconocimiento de ribonucleoproteína nuclear heterogénea A1 (hnRNP A1) que es una secuencia silenciador de empalme. Una secuencia silenciador de empalme se refiere a un elemento de secuencia de bases que funciona para suprimir el reconocimiento de un exón en pre-ARNm. Se ha descrito en la presente una secuencia objetivo del tercer
20 oligómero antisentido.

Se puede confirmar si el oligómero antisentido supresor mejora o no un efecto de omisión de múltiples exones proporcionando (i) un sistema experimental para la omisión de múltiples exones usando solo el oligómero antisentido de la presente invención y (ii) un sistema experimental para la omisión de múltiples exones usando el oligómero antisentido y
25 el oligómero antisentido supresor de la presente invención de modo que las otras condiciones sean las mismas entre ellos, y observando la diferencia entre un efecto de omisión de múltiples exones obtenido en el sistema experimental (ii) y un efecto de omisión de múltiples exones obtenido en el sistema experimental (i).

[Método para producir PMO]

30 El oligómero antisentido de la presente invención puede ser PMO. Un aspecto de PMO es, por ejemplo, el compuesto representado por la fórmula general (I) más adelante (en lo

como "Grupo (1)", "Grupo (2)" y "Grupo (3)", respectivamente.

El oligómero antisentido de la presente invención puede estar en forma de un complejo formado junto con un péptido funcional con el fin de mejorar la eficacia (por ejemplo, un péptido de penetración celular con el fin de mejorar la eficiencia de transporte a una célula objetivo) o un fragmento de anticuerpo (por ejemplo, un Fab de un anticuerpo para un receptor específico de células musculares tal como un receptor de transferrina) (Publicaciones Internacionales WO2008/036127, WO2009/005793, WO2012/150960, WO2016/187425, WO2018/118662, WO2011/013700, WO2018/118599 y WO2018/118627, Patente Japonesa Abierta a Inspección Pública Núm. 2022-47613, J. D. Ramsey, N. H. Flynn, Pharmacology & Therapeutics 154, 78-86 (2015), M. K. Tsoumpra et al., EBioMedicine, 45, 630-645 (2019), Publicaciones Internacionales WO2020/028832, WO2021/142307, WO2021/142313, WO2022/020107 y WO2022/020108). Un sitio de unión no está especialmente limitado, y es preferible que el extremo 5' o el extremo 3' del oligómero antisentido esté unido al extremo amino o carboxilo de un péptido funcional o un fragmento de anticuerpo.

En otro aspecto, el oligómero antisentido de la presente invención y un péptido funcional o un fragmento de anticuerpo pueden formar un complejo a través de un enlazador. El enlazador no se limita especialmente, y es preferible que el extremo 5' o el extremo 3' del oligómero antisentido se una a un extremo del enlazador, y que el extremo amino o el extremo carboxilo del péptido funcional o el fragmento de anticuerpo se una al otro extremo del enlazador. Un aminoácido adicional puede estar presente entre el péptido funcional o el fragmento de anticuerpo y el enlazador.

Uso médico

En una modalidad, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende el primer oligómero antisentido y el segundo oligómero antisentido de la presente invención (que también incluye una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un hidrato del mismo) (en lo sucesivo, también denominada "composición farmacéutica de la presente invención"). La composición farmacéutica de la presente invención puede comprender además el tercer oligómero antisentido de la presente invención (que también incluye una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un hidrato del mismo) y/o un portador farmacéuticamente aceptable.

En una modalidad, la presente invención proporciona una combinación farmacéutica de una composición farmacéutica que comprende el primer oligómero antisentido de la

presente invención y una composición farmacéutica que comprende el segundo oligómero antisentido de la presente invención (en lo sucesivo, también denominada "combinación farmacéutica de la presente invención"). La combinación farmacéutica de la presente invención puede comprender además el tercer oligómero antisentido y/o un portador farmacéuticamente aceptable.

La composición farmacéutica de la presente invención comprende cualquier combinación de los oligómeros antisentido de la presente invención. La combinación farmacéutica de la presente invención también comprende cualquier combinación de los oligómeros antisentido de la presente invención. Los detalles de las combinaciones de los oligómeros antisentido son como se describe en la presente.

En una modalidad, los oligómeros antisentido en la combinación de la presente invención están comprendidos en una composición farmacéutica que se administrará simultáneamente. En otra modalidad, los oligómeros antisentido en la combinación de la presente invención están comprendidos en una pluralidad de composiciones farmacéuticas (combinación farmacéutica de la presente invención) para administrarse por separado (simultáneamente o secuencialmente). Como se usa en la presente, el término "simultáneamente" administrar una pluralidad de composiciones farmacéuticas significa que una pluralidad de composiciones farmacéuticas se administran al mismo tiempo. Como se usa en la presente, el término "secuencialmente" administrar una pluralidad de composiciones farmacéuticas significa que estas se administran en diferentes momentos. Específicamente, una composición farmacéutica puede administrarse antes o después de otra composición farmacéutica, y un intervalo de administración en este caso no está limitado, pero puede ser, por ejemplo, unos pocos minutos, unas pocas horas o unos pocos días.

La composición farmacéuticamente de la presente invención y la combinación farmacéutica de la presente invención cada uno se puede usar para el tratamiento de, por ejemplo, Distrofia muscular de Duchenne, Distrofia muscular de Becker, distrofia muscular de la cintura-extremidades (LGMD), distrofia muscular congénita, Distrofia muscular de Emery-Dreifuss, distrofia muscular facioescapulohumeral, Distrofia muscular oculofaríngeo, arteriopatía dominante autosómica cerebral con infarto subcortical y leucoencefalopatía (CADASIL), y síndrome de Alport. La combinación farmacéutica de la presente invención y la composición farmacéuticamente de la presente invención cada uno se puede administrar a un paciente humano y en particular, un paciente humano con distrofia muscular. El paciente que recibe la combinación farmacéutica de la presente invención o la composición farmacéutica

de la presente invención puede ser un paciente humano que tiene una mutación que es el objetivo de la omisión de dos o más exones seleccionados del grupo que consiste en los exones 45 a 55 en el gen de distrofina. En la presente, la mutación que es el objetivo de omisión de exón no está limitada, y un ejemplo incluye un paciente que tiene delección de exón

5 (por ejemplo, que tiene delección de exón 46, exón 46 a 47, exón 46 a 48, exón 46 a 50, exón 46 a 51, exón 46 a 52, exón 46 a 53, exón 46 a 55, exón 47 a 50, exón 47 a 52, exón 48 a 50, exón 48 a 52, exón 48 a 54, exón 49 a 50, exón 49 a 52, exón 49 a 54, exón 50, exón 50 a 52, exón 51, exón 51 a 53, exón 52, exón 53 o exón 53 a 54) en el gen de distrofina.

Un aspecto de la presente invención proporciona un método para el tratamiento de la

10 distrofia muscular, que comprende administrar a un paciente con distrofia muscular una combinación del oligómero antisentido de la presente invención. Otro aspecto de la presente invención proporciona un método para el tratamiento de distrofia muscular, que comprende administrar a un paciente con distrofia muscular la composición farmacéuticamente de la presente invención o la combinación farmacéutica de la presente invención.

El método para tratamiento puede implicar llevar a cabo la omisión de cualquiera de dos o más exones numéricamente consecutivos seleccionados del grupo que consiste en el exón 45 al exón 55 en el pre-ARNm de distrofina humano. En el método para el tratamiento, el paciente con distrofia muscular puede ser un paciente que tiene una mutación que es el objetivo de omisión del exón 45 a 55 en el gen de distrofina. El paciente puede ser un ser

20 humano y puede ser un paciente humano que tiene una mutación que es el objetivo de omisión del exón 45 a 55 en el gen de distrofina.

La presente invención proporciona además el uso de una combinación del oligómero antisentido de la presente invención, o la composición farmacéutica de la presente invención o la combinación farmacéutica de la presente invención en la fabricación de un medicamento

25 para el tratamiento de distrofia muscular.

La presente invención proporciona además una combinación del oligómero antisentido de la presente invención, o la composición farmacéutica de la presente invención o la combinación farmacéutica de la presente invención para su uso en el tratamiento de la distrofia muscular. El tratamiento puede implicar llevar a cabo la omisión de cualquiera de dos o más

30 exones numéricamente consecutivos seleccionados del grupo que consiste en el exón 45 al exón 55 en el pre-ARNm de distrofina humano. En el tratamiento, el paciente con distrofia muscular puede ser un paciente que tiene una mutación que es el objetivo de omisión del exón 45 a 55 en el gen de distrofina. El paciente puede ser un ser humano y puede ser un

paciente humano que tiene una mutación que es el objetivo de omisión del exón 45 a 55 en el gen de distrofina.

La vía de administración para la combinación del oligómero antisentido de la presente invención, o la composición farmacéutica de la presente invención o la combinación farmacéutica de la presente invención no está particularmente limitada siempre que sea una vía farmacéuticamente aceptable para la administración, y puede elegirse dependiendo del método de tratamiento. En vista de la facilidad del suministro a los tejidos musculares, se prefieren la administración intravenosa, y la administración intraarterial, administración intramuscular, administración subcutánea, administración oral, administración en el tejido, administración transdérmica, etc. También, las formas de dosificación que son disponible para la composición de la presente invención no se limitan particularmente, e incluyen, por ejemplo, varias inyecciones, agentes orales, gotas, inhalaciones, ungüentos, lociones, etc.

En la administración del oligómero antisentido de la presente invención a pacientes con distrofia muscular, preferentemente, la composición de la presente invención contiene un portador para promover la administración del oligómero a los tejidos musculares. Este portador no se limita particularmente en la medida en que sea farmacéuticamente aceptable, y ejemplos incluyen portadores catiónicos tal como liposomas catiónicos, polímeros catiónicos, etc., o portadores que usan una envoltura viral. Los liposomas catiónicos son, por ejemplo, liposomas compuestos de 2-O-(2-dietilaminoetil)carabamoil-1,3-O-dioleoilglicerol y fosfolípidos como los constituyentes esenciales (a partir de ahora referido como "liposoma A"), Oligofectamina (marca registrada) (fabricada por Invitrogen Corp.), Lipofectina (marca registrada) (fabricada por Invitrogen Corp.), Lipofectamina (marca registrada) (fabricada por Invitrogen Corp.), Lipofectamina 2000 (marca registrada) (fabricada por Invitrogen Corp.), DMRIE-C (marca registrada) (fabricada por Invitrogen Corp.), GeneSilencer (marca registrada) (fabricada por Gene Therapy Systems), TransMessenger (marca registrada) (fabricada por QIAGEN, Inc.), TransIT TKO (marca registrada) (fabricada por Mirus) y Nucleofector II (Lonza). Entre otros, se prefiere el liposoma A. Ejemplos de polímeros catiónicos son JetSI (marca registrada) (fabricada por Qbiogene, Inc.) y Jet-PEI (marca registrada) (polyethylenimine, fabricada por Qbiogene, Inc.). Un ejemplo de portadores que usan la envoltura viral es GenomeOne (marca registrada) (HVJ-E liposome, fabricada por Ishihara Sangyo). Alternativamente, los dispositivos médicos descritos en la Patente Japonesa No. 2924179 y los portadores catiónicos descritos en la Re-Publicación PCT Doméstica Japonesa Nos. 2006/129594 y 2008/096690 se puede usar también.

Una concentración del oligómero antisentido de la presente invención contenido en la composición farmacéuticamente de la presente invención y/o la combinación farmacéutica de la presente invención puede variar dependiendo de la clase del portador, etc., y es apropiadamente en un intervalo de 0,1 nM a 100 μ M, de manera preferente en un intervalo de 1 nM a 10 μ M, y de manera más preferente en un intervalo de 10 nM a 1 μ M. Una relación en peso del oligómero antisentido de la presente invención contenido en la composición de la presente invención y el portador (oligómero portador/antisentido de la presente invención) puede variar dependiendo de la propiedad del oligómero, tipo del portador, etc., y es apropiadamente en un intervalo de 0,1 a 100, de manera preferente en un intervalo de 1 a 50, y de manera más preferente en un intervalo de 10 a 20.

En una modalidad, los oligómeros antisentido en la combinación de la presente invención están comprendidos en una composición farmacéutica que se administrará simultáneamente. En otra modalidad, los oligómeros antisentido en la combinación de la presente invención están comprendidos en una pluralidad de composiciones farmacéuticas (combinación farmacéutica de la presente invención) para administrarse por separado (simultáneamente o secuencialmente). Cuando los oligómeros antisentido en la combinación de la presente invención están comprendidos en una o una pluralidad de composiciones farmacéuticas, las concentraciones de los oligómeros antisentido son las siguientes.

La composición farmacéutica de la presente invención y/o la combinación farmacéutica de la presente invención pueden estar en forma de una solución acuosa. En este caso, la composición farmacéutica de la presente invención y/o la combinación farmacéutica de la presente invención pueden comprender el oligómero antisentido de la presente invención en una concentración de 2,5 a 500 mg/mL, 5 a 450 mg/mL, 10 a 400 mg/mL, 15 a 350 mg/mL, 20 a 300 mg/mL, 20 a 250 mg/mL, 20 a 200 mg/mL, 20 a 150 mg/mL, 20 a 100 mg/mL, 20 a 50 mg/mL, 20 a 40 mg/mL, 20 a 30 mg/mL, 23 a 27 mg/mL, 24 a 26 mg/mL, o 25 mg/mL. La composición farmacéutica de la presente invención y/o la combinación farmacéutica de la presente invención pueden comprender el oligómero antisentido de la presente invención en una concentración de 10 a 100 mg/mL, 15 a 95 mg/mL, 20 a 80 mg/mL, 25 a 75 mg/mL, 30 a 70 mg/mL, 35 a 65 mg/mL, 40 a 60 mg/mL, 45 a 55 mg/mL, 47 a 53 mg/mL, 48 a 52 mg/mL, 49 a 51 mg/mL, o 50 mg/mL.

La composición farmacéuticamente de la presente invención y/o la combinación farmacéutica de la presente invención puede estar en una forma seca. En este caso, para preparar la composición farmacéutica de la presente invención y/o la combinación

farmacéutica de la presente invención en forma de solución acuosa, por ejemplo, se pueden mezclar 125 mg o 250 mg del oligómero antisentido de la presente invención en forma seca con 0,5 mL a 100 mL de agua (que corresponde a una concentración de 1,25 mg/mL a 250 mg/mL o 2,5 mg/mL a 500 mg/mL del oligómero antisentido de la presente invención),
5 preferiblemente con 1 mL a 50 mL de agua (que corresponde a una concentración de 2,5 mg/mL a 125 mg/mL o 5 mg/mL a 250 mg/mL del oligómero antisentido de la presente invención), más preferiblemente con 5 mL a 10 mL de agua (que corresponde a una concentración de 12,5 mg/mL a 25 mg/mL o 25 mg/mL a 50 mg/mL del oligómero antisentido de la presente invención) para su uso.

- 10** Cuando los oligómeros antisentido en la combinación de la presente invención están comprendidos en una o una pluralidad de composiciones farmacéuticas, una concentración total de los oligómeros antisentido es la siguiente.

- Quando la composición farmacéutica de la presente invención y/o la combinación farmacéutica de la presente invención están en forma de solución acuosa, la composición
15 farmacéutica de la presente invención y/o la combinación farmacéutica de la presente invención pueden comprender los oligómeros antisentido de la presente invención en una concentración total de 2,5 a 500 mg/mL, 5 a 450 mg/mL, 10 a 400 mg/mL, 15 a 350 mg/mL, 20 a 300 mg/mL, 20 a 250 mg/mL, 20 a 200 mg/mL, 20 a 150 mg/mL, 20 a 100 mg/mL, 20 a 50 mg/mL, 20 a 40 mg/mL, 20 a 30 mg/mL, 23 a 27 mg/mL, 24 a 26 mg/mL, o 25 mg/mL, o 5
20 a 1000 mg/mL, 10 a 900 mg/mL, 20 a 800 mg/mL, 30 a 700 mg/mL, 40 a 600 mg/mL, 40 a 500 mg/mL, 40 a 400 mg/mL, 40 a 300 mg/mL, 40 a 200 mg/mL, 40 a 100 mg/mL, 40 a 80 mg/mL, 40 a 60 mg/mL, 46 a 54 mg/mL, 48 a 52 mg/mL, o 50 mg/mL, o 7,5 a 1500 mg/mL, 15 a 1350 mg/mL, 30 a 1200 mg/mL, 45 a 1150 mg/mL, 60 a 900 mg/mL, 60 a 750 mg/mL, 60 a 600 mg/mL, 60 a 450 mg/mL, 60 a 300 mg/mL, 60 a 150 mg/mL, 60 a 120 mg/mL, 60 a 90
25 mg/mL, 69 a 81 mg/mL, 72 a 78 mg/mL, o 75 mg/mL. De manera alternativa, la composición farmacéutica de la presente invención y/o la combinación farmacéutica de la presente invención pueden comprender los oligómeros antisentido de la presente invención en una concentración total de 10 a 100 mg/mL, 15 a 95 mg/mL, 20 a 80 mg/mL, 25 a 75 mg/mL, 30 a 70 mg/mL, 35 a 65 mg/mL, 40 a 60 mg/mL, 45 a 55 mg/mL, 47 a 53 mg/mL, 48 a 52 mg/mL,
30 49 a 51 mg/mL, o 50 mg/mL, o 20 a 200 mg/mL, 30 a 190 mg/mL, 40 a 160 mg/mL, 50 a 150 mg/mL, 60 a 140 mg/mL, 70 a 130 mg/mL, 80 a 120 mg/mL, 90 a 110 mg/mL, 94 a 106 mg/mL, 96 a 104 mg/mL, 98 a 102 mg/mL, o 100 mg/mL, o 30 a 300 mg/mL, 45 a 285 mg/mL, 60 a 240 mg/mL, 75 a 225 mg/mL, 90 a 210 mg/mL, 105 a 195 mg/mL, 120 a 180 mg/mL, 130 a 165 mg/mL, 141 a 159 mg/mL, 144 a 156 mg/mL, 147 a 153 mg/mL, o 150 mg/mL.

Cuando la composición farmacéutica de la presente invención y/o la combinación farmacéutica de la presente invención están en forma seca, para preparar la composición farmacéutica de la presente invención y/o la combinación farmacéutica de la presente invención en forma de solución acuosa, por ejemplo, se pueden mezclar 125 mg o 250 mg del

5 oligómero antisentido de la presente invención en forma seca con 0,5 mL a 100 mL de agua (que corresponde a una concentración total de 1,25 mg/mL a 250 mg/mL o 2,5 mg/mL a 500 mg/mL de los oligómeros antisentido de la presente invención), preferiblemente con 1 mL a 50 mL de agua (que corresponde a una concentración total de 2,5 mg/mL a 125 mg/mL o 5 mg/mL a 250 mg/mL de los oligómeros antisentido de la presente invención), más

10 preferiblemente con 5 mL a 10 mL de agua (que corresponde a una concentración total de 12,5 mg/mL a 25 mg/mL o 25 mg/mL a 50 mg/mL de los oligómeros antisentido de la presente invención), o por ejemplo, 250 mg o 500 mg en total de los oligómeros antisentido de la presente invención en forma seca se pueden mezclar con 0,5 mL a 100 mL de agua (que corresponde a una concentración total de 2,5 mg/mL a 500 mg/mL o 5 mg/mL a 1000 mg/mL

15 de los oligómeros antisentido de la presente invención), preferiblemente con 1 mL a 50 mL de agua (que corresponde a una concentración total de 5 mg/mL a 250 mg/mL o 10 mg/mL a 500 mg/mL de los oligómeros antisentido de la presente invención), más preferiblemente con 5 mL a 10 mL de agua (que corresponde a una concentración total de 25 mg/mL a 50 mg/mL o 50 mg/mL a 100 mg/mL de los oligómeros antisentido de la presente invención), o por ejemplo,

20 375 mg o 750 mg en total de los oligómeros antisentido de la presente invención en forma seca se puede mezclar con 0,5 mL a 100 mL de agua (que corresponde a una concentración total de 3,75 mg/mL a 750 mg/mL o 7,5 mg/mL a 150 mg/mL de los oligómeros antisentido de la presente invención), preferiblemente con 1 mL a 50 mL de agua (que corresponde a una concentración total de 7,5 mg/mL a 375 mg/mL o 15 mg/mL a 750 mg/mL de los oligómeros

25 antisentido de la presente invención), más preferiblemente con 5 mL a 10 mL de agua (que corresponde a una concentración total de 37,5 mg/mL a 75 mg/mL o 75 mg/mL a 150 mg/mL de los oligómeros antisentido de la presente invención) para su uso.

Además del oligómero antisentido de la presente invención y el portador descrito anteriormente, los aditivos farmacéuticamente aceptables también pueden formularse

30 opcionalmente en la composición farmacéutica de la presente invención y/o la combinación farmacéutica de la presente invención. Ejemplos de estos aditivos son auxiliares de emulsificación (*por ejemplo*, ácidos grasos que tienen de 6 a 22 átomos de carbono y sus sales farmacéuticamente aceptables, albúmina y dextrano), estabilizadores (*por ejemplo*, colesterol, ácido fosfatídico, manitol, y sorbitol), agentes de isotonzación (*por ejemplo*, cloruro

35 de sodio, glucosa, maltosa, lactosa, sacarosa, y trehalosa), y agentes de control de pH (*por*

ejemplo, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido acético, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio y trietanolamina). Se puede usar uno o más de estos aditivos. El contenido del aditivo en la composición de la presente invención es apropiadamente 90% en peso o menos, de manera preferente 70% en peso o menos y de manera más preferente, 50% en peso o menos.

La composición farmacéutica de la presente invención y/o la combinación farmacéutica de la presente invención pueden prepararse añadiendo el oligómero antisentido de la presente invención a una dispersión portadora y agitando adecuadamente la mezcla. Se pueden añadir aditivos en un paso apropiado antes o después de la adición del oligómero antisentido de la presente invención. Un solvente acuoso que se puede usar para agregar el oligómero antisentido de la presente invención no está particularmente limitado siempre que sea farmacéuticamente aceptable, y los ejemplos son agua inyectable o agua destilada inyectable, fluido electrolítico tal como solución salina fisiológica, etc., y fluido de azúcar tal como fluido de glucosa, fluido de maltosa, etc. Un experto en la técnica puede elegir adecuadamente las condiciones de pH y temperatura para esta materia.

La composición farmacéuticamente de la presente invención y/o la combinación farmacéutica de la presente invención se pueden preparar en, *por ejemplo*, una forma líquida y su preparación liofilizada. La preparación liofilizada se puede preparar al liofilizar la composición de la presente invención en una forma líquida en una manera convencional. La liofilización se puede llevar a cabo, por ejemplo, al esterilizar apropiadamente la composición de la presente invención en una forma líquida, dispensar una alícuota en un recipiente vial, llevar a cabo la congelación preliminar durante 2 horas en condiciones en un intervalo de alrededor de -40°C a -20°C, llevar a cabo un secado primario durante en un intervalo de alrededor de 0°C a 10°C bajo presión reducida, y luego llevar a cabo un secado secundario en un intervalo de alrededor de 15°C a 25°C bajo presión reducida. En general, la preparación liofilizada de la composición de la presente invención se puede obtener al reemplazar el contenido del vial con gas nitrógeno y taparlo.

La preparación liofilizada de la composición farmacéuticamente de la presente invención y/o la combinación farmacéutica de la presente invención se pueden usar en general tras la reconstitución al agregar una solución adecuada opcional (líquido de reconstitución) y volver a disolver la preparación. Este líquido de reconstitución incluye agua inyectable, solución salina fisiológica y otros fluidos de infusión. Un volumen del líquido de reconstitución puede variar dependiendo del uso propuesto, etc., no se limita particularmente, y es de

manera adecuada 0,5 veces a 2 veces mayor que el volumen antes de la liofilización o no más de 500 mL.

Se desea controlar una dosis de la composición farmacéutica de la presente invención y/o la combinación farmacéutica de la presente invención que se va a administrar, teniendo en cuenta los siguientes factores: el tipo y la forma de dosificación del oligómero antisentido de la presente invención contenido; las condiciones de los pacientes que incluyen edad, peso corporal, etc.; vía de administración; y las características y el alcance de la enfermedad. Una dosis individual calculada como la cantidad del oligómero antisentido de la presente invención puede ser de 0,1 mg a 1 g por kg de peso corporal, preferentemente de 1 mg a 100 mg por kg de peso corporal, más preferentemente de 1 mg a 90 mg por kg de peso corporal, y más preferentemente de 1 mg a 80 mg por kg de peso corporal. La frecuencia de administración puede ser una vez por 1 a 3 días, una vez por semana, o una vez por 2 a 3 semanas. Este intervalo numérico puede variar ocasionalmente dependiendo del tipo de la enfermedad objetivo, vía de administración y molécula objetivo. Por lo tanto, una dosis o frecuencia de la administración más baja que el intervalo puede ser suficiente en alguna ocasión y a la inversa una dosis o frecuencia de administración más alta que el intervalo puede ser requerido ocasionalmente.

En aún otro aspecto de la composición farmacéutica de la presente invención y/o la combinación farmacéutica de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un vector capaz de expresar el oligómero antisentido de la presente invención y el portador descrito anteriormente. Este vector de expresión puede ser un vector capaz de expresar una pluralidad de los oligómeros antisentido de la presente invención de la presente invención. La composición se puede formular con aditivos farmacéuticamente aceptables como en el caso de la composición de la presente invención que contiene el oligómero antisentido de la presente invención. Una concentración del vector de expresión contenido en la composición puede variar dependiendo del tipo de carrera, etc., y se encuentra apropiadamente en un intervalo de 0,1 nM a 100 μ M, preferentemente en un intervalo de 1 nM a 10 μ M, y más preferentemente en un intervalo de 10 nM a 1 μ M. Una relación en peso del vector de expresión contenido en la composición y el portador (portador/vector de expresión) puede variar dependiendo de la propiedad del vector de expresión, tipo del portador, etc., y se encuentra apropiadamente en un intervalo de 0,1 a 100, preferentemente en un intervalo de 1 a 50, y más preferentemente en un intervalo de 10 a 20. El contenido del portador contenido en la composición es el mismo que en el caso de la composición de la presente invención que contiene el oligómero antisentido de la presente

invención, y un método para producir el mismo también es el mismo que en el caso de la composición de la presente invención.

EJEMPLOS

A partir de ahora, la presente invención se describirá con más detalle con referencia a los Ejemplos y los siguientes Ejemplos de Prueba, pero no se limita a los mismos.

[Ejemplo 1: Producción del oligómeros antisentido]

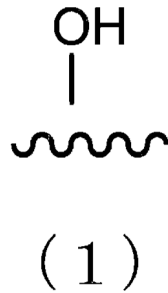
De acuerdo con el método descrito en el ejemplo 1 de la publicación internacional WO2013/100190, los oligómeros antisentido que se muestran en la tabla 9 (PMO núms. 1 a 5 (SEQ ID NO: 5098 a 5102)) se sintetizaron. También se muestran los valores teóricos y los valores reales medidos por ESI-TOF-MS de los pesos moleculares de los oligómeros antisentido. El extremo 5' de cada PMO es el siguiente Grupo (1). El PMO sintetizado se disolvió en agua para inyección (fabricada por Otsuka Pharmaceutical Factory, Inc.).

[Tabla 9]

Tabla 9

PMO No.	SEQ ID NO:	Base objetivo secuencia	Secuencia de bases de PMO	Peso molecular	
				Teórico valor	Real valor
1	5098	M45_(-66)-(-61)_19-40	TGACAACAGCTTGACGCTGCCCCGTT TAA	9247.21	9247.66
2	5099	M55_(-4)-24	AAAGCAGCCTCTTGCTCACTTACTC TGC	9158.18	9158.3
3	5100	M45_183-206	AGCTCTGCTAAAAAGTCTCTGTCA	7906.75	7906.12
4	5101	M45_197-220	TTAAAGGATAGTGTAGCTCTGCTA	8001.77	8001.77
5	5102	M45_191-214	GATAGTGTAGCTCTGCTAAAAAGT	8010.78	8010.48

15 [Quím. 10]



La secuencia de bases objetivo del oligómero antisentido de la presente invención se describió como "Ma₁_b₁-c₁", "Ma₂_b₂-c₂_Ma₃_b₃-c₃".

"Ma₁" representa el exón ath del gen de distrofina de ratón, "b₁" representa la base 5'-terminal de la secuencia de bases objetivo, y "c₁" representa la base 3'-terminal de la secuencia de bases objetivo.

Cuando "b₁" y "c₁" son números enteros positivos, "b₁" y "c₁" representan cada uno un número base en la dirección cadena abajo cuando la base 5'-terminal del exón ath se cuenta como la 1ra base. Por otra parte, cuando "b₁" y "c₁" son números negativos, "b₁" y "c₁" cada uno representan un número base en la dirección cadena arriba cuando la base 3'-terminal del intrón (a - 1)th se cuenta en la 1ra base.

Por ejemplo, "M55_(-4)-24" significa una secuencia de bases en la que el extremo 5' de la secuencia de bases objetivo es la base 4th base en la dirección cadena arriba del extremo 3' del intrón 54th y el extremo 3' de la secuencia de bases objetivo es la base 24th en la dirección cadena abajo del extremo 5' del exón 55.

"Ma₂_b₂-c₂" que es la primera parte de "Ma₂_b₂-c₂_Ma₃_b₃-c₃" significa la secuencia de bases objetivo de un oligómero unitario 3' que constituye el oligómero antisentido, y la segunda parte "Ma₃_b₃-c₃" significa la secuencia de bases objetivo de un oligómero unitario 5' que constituye el oligómero antisentido.

Cuando "Ma₂" y "Ma₃" son iguales, se puede omitir la parte "_Ma₃".

Por ejemplo, "M45_(-66)-(-61)_19-40" o "M45_(-66)-(-61)_M45_19-40" significa una secuencia de bases en la que la secuencia de bases objetivo del oligómero unitario 3' que constituye el oligómero antisentido es "M45_(-66)-(-61)" y la secuencia de bases objetivo del oligómero unitario 5' que constituye el oligómero antisentido es "M45_19-40".

[Ejemplo 2: Prueba en la actividad de omisión de múltiples exones del oligómero antisentido]

<Ejemplo de Prueba 1>

Ensayo de omisión de múltiples exones del exón 45 a 55 en células cultivadas derivadas de ratón modelo - (1): inducción de omisión de múltiples exones (concentración de adición total: 30 μ M)

5 Procedimientos

- Se sembraron células H2K-mdx52 (mioblastos inmortalizados establecidos a partir de un individuo cruzado de un ratón mdx52, es decir, modelo de distrofia muscular de Duchenne y un ratón transgénico H-2kb-tsA58) en una placa de 48 pocillos revestida con gelatina al 0,4% (fabricada por AGC Techno Glass Co., Ltd.) a 1×10^4 /pocillo, y se cultivaron durante 3 días en condiciones de 37°C y CO₂ al 5% en 0,5 mL de un medio de crecimiento (medio de Eagle modificado de Dulbecco con alto contenido de glucosa (DMEM) (que contiene GlutaMax) (fabricado por Thermo Fisher Scientific) complementado con FBS al 20% (fabricado por Sigma Aldrich), extracto de embrión de pollo al 2% (fabricado por US Biological, en adelante el mismo), 2% de L-glutamina (fabricado por Sigma Aldrich, en adelante el mismo), penicilina/estreptomicina al 1% (fabricado por Sigma Aldrich, en adelante el mismo) y 20 U/mL de IFN- murino recombinante γ (fabricado por PeproTech)). Después de 48 horas, el medio de crecimiento se cambió a un medio de diferenciación (DMEM complementado con suero de caballo al 5% (fabricado por Thermo Fisher Scientific), L-glutamina al 2% y penicilina/estreptomicina al 1%). Después de cultivar durante 3 días, se realizó la transfección con PMO 30 μ M usando Endo-Porter 6 μ M (fabricado por Gene Tools, en lo sucesivo el mismo). Los PMO utilizados aquí se muestran en la tabla 10.

[Tabla 10]

Tabla 10

PMO No.	Secuencia de bases de PMO (5' a 3')	SEQ ID NO:
1	TGACAACAGCTTGACGCTGCCCGTTTAA	5098
2	AAAGCAGCCTCTTGCTCACTACTCTGC	5099
3	AGCTCTGCTAAAAAGTCTCTGTCA	5100

- Después de cultivar durante otros 3 días, las células resultantes se lavaron una vez con PBS (fabricado por Takara Bio Inc.), y luego, el ARN total se extrajo con RNeasy Mini Kit (fabricado por Qiagen K. K.). Se agregaron 350 μ L de amortiguador RLT (fabricado por Qiagen K. K.) que contenía 2-mercaptoetanol al 1% (fabricado por Nacalai Tesque, Inc.) a las células,

y después de que las células se dejaron reposar a temperatura ambiente durante unos minutos para lisar las células, el lisado se recolectó en un homogeneizador QIAshredder (fabricado por Qiagen K. K.). Se produjo un homogenato por centrifugación a 15,000 rpm durante 2 minutos. El ARN total se extrajo de acuerdo con el protocolo adjunto al Mini Kit RNeasy (fabricado por Qiagen K. K.). La concentración del ARN total extraído se determinó usando un NanoDrop One C (fabricado por Thermo Fisher Scientific). Se llevó a cabo una RT-PCR-Paso con 400 ng del ARN total extraído usando un Kit QIAGEN One Paso RT-PCR (fabricado por Qiagen K. K.). Una solución de reacción se preparó de acuerdo con el protocolo unido al kit. Se utilizó el termociclador Veriti 96 Well (fabricado por Thermo Fisher Scientific) como termociclador. El programa RT-PCR usado fue el siguiente.

50°C, 30 minutos: reacción de transcripción inversa

95°C, 15 minutos: activación de polimerización, inactivación de la transcriptasa inversa, desnaturalización térmica del ADNc

[94°C, 10 segundos; 57°C, 30 segundos; 72°C, 1 minuto] x 33 ciclos: Amplificación por

15 PCR

72°C, 10 minutos: extensión final

Las secuencias de bases del cebador directo y el cebador inverso usados para RT-PCR se dan a continuación.

Cebador directo: 5'-cagttgaaaaatggcgacac-3' (SEQ ID NO: 5103)

20 Cebador inverso 1: 5'-ttagctgctgctcatctcca-3' (SEQ ID NO: 5104)

Cebador inverso 2: 5'-ttccagggatctcaggattt-3' (SEQ ID NO: 5105)

Los transcritos (429 pb) que no tienen omisión y los transcritos (253 pb) que tienen omisión de un solo exón del exón 45 se pueden detectar mediante una combinación del cebador directo y el cebador inverso 1, y los transcritos (218 pb) que tienen omisión de múltiples exones de los exones 45 a 55 se pueden detectar mediante una combinación del

25 cebador directo y el cebador inverso 2.

El producto de reacción de la PCR anterior se analizó usando MultiNA (fabricado por Shimadzu Corp.).

Se midieron el nivel de polinucleótido "A" de la banda con omisión de los exones 45 a 55, el nivel de polinucleótido "B" de la banda con omisión del exón 45 y el nivel de polinucleótido "C" de la banda sin omisión. Con base en estos valores de medición de "A", "B" y "C", se determinaron las eficiencias de omisión de omisión del exón 45 a 55 y omisión del exón 45 mediante las siguientes ecuaciones:

$$\text{Eficiencia de omisión de la omisión del exón 45 a 55 (\%)} = A / (A + B + C) \times 100$$

$$\text{Eficiencia de omisión de la omisión del exón 45 (\%)} = B / (A + B + C) \times 100$$

Resultados

Los resultados se muestran en las figuras 1 a 2.

10 En comparación con la mezcla de PMO No. 1 y PMO No. 2 (15 µM cada uno, Mezcla 2) utilizada individualmente, la mezcla que contiene adicionalmente PMO No. 3 que se dirige a hnRNP A1 (10 µM cada uno, Mezcla 2 + PMO No. 3) aumentó la eficiencia de omisión de la omisión del exón 45 a 55 (Figura 1), y redujo la eficiencia de omisión de la omisión del exón 45 (Figura 2).

15 <Ejemplo de Prueba 2>

Ensayo de omisión de múltiples exones del exón 45 a 55 en células cultivadas derivadas de ratón modelo - (2): inducción de omisión de múltiples exones (concentración de adición total: 15 µM, relación de mezcla cambiada)

Procedimientos

20 Se sembraron células H2K-mdx52 en una placa de 24 pocillos revestida con gelatina al 0,4% a 5×10^4 /pocillo y se cultivaron durante 48 horas en condiciones de 37°C y CO₂ al 5% en 1 mL de un medio de crecimiento, y luego el medio de crecimiento se cambió a un medio de diferenciación. Después de cultivar durante 3 días, se realizó la transfección con PMO 15 µM usando Endo-Porter 6 M.

25 Se utilizó un PMO mostrado en la tabla 11 además de los utilizados en el ejemplo de prueba 1.

[Tabla 11]

Tabla 11

PMO No.	Secuencia de bases de PMO (5' a 3')	SEQ ID NO:
4	TTAAAGGATAGTGTAGCTCTGCTA	5101

Después de cultivar durante otros 3 días, las células resultantes se recolectaron de la misma manera que en el Ejemplo de prueba 1, el ARN total se extrajo y se sometió a RT-PCR de un paso, y el producto de reacción de la PCR así obtenido se analizó para obtener las

5

(Resultados)

Los resultados se muestran en las FIGURAS 3 a 8.

En comparación con la mezcla de PMO No. 1 y PMO No. 2 (Mezcla 2) utilizada individualmente, la mezcla que contiene adicionalmente PMO No. 3 que se dirige a hnRNP A1 (Mezcla 2 + hnRNP A1) aumentó la eficiencia de omisión de la omisión del exón 45 a 55 (Figura 3), y redujo la eficiencia de omisión de la omisión del exón 45 (Figura 4).

10

La mezcla de la Mezcla 2 y PMO No. 4 que se dirige a hnRNP A1 (Mezcla 2 + PMO No. 4) causó la omisión del exón 45 a 55 (Figura 5), y redujo la eficiencia de omisión de la omisión del exón 45 (Figura 6).

15

Como resultado del estudio del caso en el que se cambió la relación entre la Mezcla 2 y el PMO No. 3 que se dirige a hnRNP A1, cuando estos se formularon a 3:1, la eficiencia de omisión de la omisión del exón 45 a 55 fue la más alta (Figura 7), y la eficiencia de omisión de la omisión del exón 45 se suprimió en gran medida (Figura 8).

<Ejemplo de Prueba 3>

20

Ensayo de omisión de múltiples exones del exón 45 a 55 en células cultivadas derivadas de ratón modelo - (3): inducción de omisión de múltiples exones (concentración de adición total: 50 μ M)

Procedimientos

Se sembraron células H2K-mdx52 en una placa de 24 pocillos revestida con gelatina al 0,4% a 6,7 x 10⁴/pocillo y se cultivaron durante 1 día en condiciones de 37°C y CO₂ al 5% en 2 mL de un medio de crecimiento. Después de cultivar durante 2 días, el medio de

25

crecimiento se cambió a un medio de diferenciación. Después de cultivar durante 3 días, se realizó la transfección con PMO 50 μ M usando Endo-Porter 6 M. Después de cultivar durante otros 3 días, las células resultantes se recolectaron de la misma manera que en el Ejemplo de prueba 1, el ARN total se extrajo y se sometió a RT-PCR de un paso, y el producto de reacción de la PCR así obtenido se analizó para obtener las eficiencias de omisión de la omisión del exón 45 a 55 y omisión del exón 45.

(Resultados)

Los resultados se muestran en las FIGURAS 9 y 10.

En comparación con la mezcla de PMO No. 1 y PMO No. 2 (Mezcla 2) utilizada individualmente, la mezcla que contiene adicionalmente PMO No. 3 que se dirige a hnRNP A1 (Mezcla 2 + hnRNP A1) aumentó la eficiencia de omisión de la omisión del exón 45 a 55 (Figura 9), y redujo la eficiencia de omisión de la omisión del exón 45 (Figura 10). La mezcla 2 tuvo la misma definición que la mezcla 2 utilizada en el ejemplo de prueba 1 y el ejemplo de prueba 2.

<Ejemplo de Prueba 4>

Ensayo de omisión de múltiples exones del exón 45 a 55 en células cultivadas derivadas de ratón modelo - (4): restauración de la proteína distrofina mediante omisión de múltiples exones

Procedimientos

Se sembraron células H2K-mdx52 en una placa de 24 pocillos revestida con gelatina al 0,4% a $6,7 \times 10^4$ /pocillo y se cultivaron durante 1 día en condiciones de 37°C y CO₂ al 5% en 2 mL de un medio de crecimiento. Después de cultivar durante 2 días, el medio de crecimiento se cambió a un medio de diferenciación. Después de cultivar durante 3 días, se realizó la transfección con PMO 50 μ M usando Endo-Porter 6 M. Después de cultivar durante otros 3 días, el medio se cambió a un medio de diferenciación, y después de cultivar durante otro 1 día, las células resultantes se recolectaron con un amortiguador de lisis celular, amortiguador Pierce RIPA (Thermo Fisher Scientific) que contenía un cóctel inhibidor de proteasa, cOmplete, Mini (fabricado por Roche Diagnostics) agregado a esto. Las células se trituraron con un sonicador, Bioruptor UCD-250 (fabricado por Sonicbio Co., Ltd.) (salida: H, tres veces cada una durante 30 segundos), y se centrifugó (15,000 rpm, 4°C, 15 minutos) con una centrifuga de enfriamiento (TOMY MX-305, rotor: AR015-24, fabricado por Tomy Seiko Co., Ltd.) para obtener un sobrenadante como un lisado celular. Se utilizó el kit de ensayo de

proteínas Pierce BCA (fabricado por Thermo Fisher Scientific) para medir una absorbancia a 562 nm con un lector de placas, Synergy HTX Multi-Mode Microplate Reader (fabricado por BioTek Instruments), y se obtuvo una concentración de proteínas en el lisado celular con el software de análisis de datos, Gen5 versión 2.09.2 (fabricado por BioTek Instruments). El

5 lisado celular (en una cantidad correspondiente a 30 µg de proteína) se sometió a electroforesis (150 V, 75 minutos) con gel de poliacrilamida NuPAGE 3 a 8%, Tris-Acetato, 1,5 mm, Mini Gel de Proteína, 15 pocillos (fabricado por Thermo Fisher Scientific). Como marcador de peso molecular, se utilizó HiMark Pre-Stained Protein Standard (fabricado por Thermo Fisher Scientific).

- 10 Después de la electroforesis, se realizó la transcripción (4 mA/cm², 30 minutos) en una membrana de transferencia Immobilon-P (fabricada por Merck Millipore) mediante transferencia semiseca. La transferencia Western se realizó mediante el uso, como anticuerpo primario, de un anticuerpo antidistrofina diluido 100 veces (NCL-Dys1, fabricado por Leica Biosystems Newcastle Ltd.), y como anticuerpo secundario, un complejo de IgG de cabra anti-
- 15 ratón (H + L) -peroxidasa de rábano picante diluido 2.500 veces (fabricado por Bio-Rad Laboratories). Después de completar la reacción de anticuerpos, se provocó la emisión de luz con el sistema de detección ECL Prime Western Blotting (fabricado por Cytiva), y la emisión de luz se detectó con un aparato de formación de imágenes de gel de quimioluminiscencia, ChemiDoc Touch MP Imaging System (fabricado por Bio-Rad Laboratories) para tomar una
- 20 imagen.

(Resultados)

Los resultados se muestran en la FIGURA 11.

- En un control negativo, o la mezcla de PMO No. 1 y PMO No. 2 (Mezcla 2), la proteína distrofina no se expresó, pero en la mezcla que contiene adicionalmente PMO No. 3 que se
- 25 dirige a hnRNP A1 (Mezcla 2 + hnRNP A1), se confirmó la expresión de la proteína distrofina correspondiente a la omisión del exón 45 a 55 (Figura 11). La mezcla 2 tuvo la misma definición que la mezcla 2 utilizada en el ejemplo de prueba 1 y el ejemplo de prueba 2.

[Ejemplo 3: Producción de oligómero antisentido - (2)]

- De la misma manera que en el Ejemplo 1, se sintetizaron los oligómeros antisentido
- 30 que se muestran en la Tabla 12 (PMO Nos. 6 a 33). También se muestran los valores teóricos y los valores reales medidos por ESI-TOR-MS de los pesos moleculares de los oligómeros

antisentido. El extremo 5' de cada PMO es el Grupo (1) como en el Ejemplo 1. El PMO sintetizado se disolvió en agua para inyección (fabricada por Otsuka Pharmaceutical Factory, Inc.).

[Tabla 12-1]

Tabla 12

PMO No.	SEQ NO:	Objetivo base secuencia	Secuencia de bases de PMO	Peso molecular	
				Teórico valor	Real valor
6	1201, 151	H45_(-66)-(-61)_19-40	TGACAACAGTTTGCCGCTGCCCCGATTAA	9247. 20	9247. 20
7	3082	H45_183-206	TTTTCATTCTATTAGATCTGTCTG	7869. 71	7869. 72
8	4950	H55_(-4)-24	AAAGCAGCCTCTCGCTCACTCACCTGTC	9113. 17	9113. 17
9	1201, 201	H45_(-66)-(-57)_19-40	TGACAACAGTTTGCCGCTGCCCCAAAGATTAA	10603. 6 8	10603. 6 9
10	1201, 203	H45_(-68)-(-59)_19-40	TGACAACAGTTTGCCGCTGCCCCAAGATTAAAC	10579. 6 7	10579. 6 7
11	1201, 205	H45_(-70)-(-61)_19-40	TGACAACAGTTTGCCGCTGCCCCGATTAAAC	10595. 6 7	10595. 6 8
12	1239, 114	H45_(-63)-(-62)_13-35	ACAGTTTGCCGCTGCCCCAATGCCAT	8198. 85	8198. 49
13	1224, 124	H45_(-66)-(-64)_(-3)-20	CCAATGCCATCCTGGAGTTCCTGTAA	8552. 97	8553. 61
14	1180, 151	H45_(-66)-(-61)_(-3)-19	CAATGCCATCCTGGAGTTCCTGGATTAA	9262. 21	9262. 21
15	1190, 151	H45_(-66)-(-61)_8-29	TGCCGCTGCCCAATGCCATCCTGATTAA	9183. 19	9183. 22
16	1212, 151	H45_(-66)-(-61)_30-51	ATTCAATGTTCTGACAACAGTTGATTAA	9284. 22	9284. 25

5

[Tabla 12-2]

17	1222, 151	H45_(-66)-(- 61)_40-61	CCCCAGTTGCATTCAATGTTCTGATTAA	9212. 19	9212. 19
18	3060	H45_161-184	CGCCCTACCTCTTTTTCTGTCTG	7782. 68	7782. 67
19	3077	H45_178-201	ATTCTATTAGATCTGTGCCCTA	7848. 72	7848. 99
20	3090	H45_191-214	CTAAAATGTTTTCATTCTATTAG	7886. 73	7886. 37
21	3096	H45_197-220	AGTCTGCTAAAATGTTTTCATTCC	7887. 73	7887. 49
22	3108	H45_209-232	GAAAGCTTAAAAAGTCTGCTAAAA	7996. 80	7996. 82
23	3119	H45_220-243	ATTCTTCTAAAGAAAGCTTAAAAA	7946. 78	7946. 79
24	3065	H45_166-189	TCTGTGCGCCCTACCTCTTTTTCT	7757. 67	7757. 89
25	3087	H45_188-211	AAATGTTTTTCATTCTATTAGATC	7886. 73	7886. 24
26	3320	H45_167-194	TTAGATCTGTGCGCCCTACCTCTTTTTTC	9121. 14	9121. 27
27	4698	H55_10-32	TTTCTTCCAAAGCAGCCTCTCGC	7479. 60	7479. 54
28	4702	H55_14-36	TGAGTTTCTTCCAAAGCAGCCTC	7543. 62	7543. 28
29	4752	H55_13-36	TGAGTTTCTTCCAAAGCAGCCTCT	7873. 73	7873. 59
30	4923	H55_(-31)-(-4)	CAAAGGACCAAATGTTTCAGATGCAATTA	9312. 25	9312. 25
31	4926	H55_(-28)-(-1)	CTGCAAAGGACCAAATGTTTCAGATGCAA	9313. 25	9313. 24
32	4936	H55_(-18)-10	CTCACTCACCTGCAAAGGACCAAATGT	9185. 21	9185. 24
33	4977	H55_24-51	TGTTGCAGTAATCTATGAGTTTCTTCCA	9258. 19	9258. 19

Una secuencia de bases objetivo del oligómero antisentido de la presente invención se describió como "Ha₁_b₁-c₁" o "Ha₂_b₂-c₂_Ha₃_b₃-c₃".

5 "Ha₁" representa el exón del gen de distrofina humana, "b₁" representa la base 5'-terminal de la secuencia de bases objetivo, y "c₁" representa la base 3'-terminal de la secuencia de bases objetivo.

10 Cuando "b₁" y "c₁" son números enteros positivos, "b₁" y "c₁" representan cada uno un número base en la dirección cadena abajo cuando la base 5'-terminal del exón ath se cuenta como la 1ra base. Por otra parte, cuando "b₁" y "c₁" son números negativos, "b₁" y "c₁" cada uno representan un número base en la dirección cadena arriba cuando la base 3'-terminal del intrón (a - 1)th se cuenta en la 1ra base.

15 Por ejemplo, "H55_(-18)-10" significa una secuencia de bases en la que el extremo 5' de la secuencia de bases objetivo es la base 18th base en la dirección cadena arriba del extremo 3' del intrón 54th y el extremo 3' de la secuencia de bases objetivo es la base 10th en la dirección cadena abajo del extremo 5' del intrón 55.

“Ha₂_b₂-c₂” que es la primera parte de “Ha₂_b₂-c₂_Ha₃_b₃-c₃” significa la secuencia de bases objetivo de un oligómero unitario 3' que constituye el oligómero antisentido, y la segunda parte “Ha₃_b₃-c₃” significa la secuencia de bases objetivo de un oligómero unitario 5' que constituye el oligómero antisentido.

- 5 Cuando “Ha₂” y “Ha₃” son las mismas, la parte “_Ha₃” se puede omitir.

Por ejemplo, "H45_(-66)-(-61)_19-40" o "H45_(-66)-(-61)_H45_19-40" significa una secuencia de bases en la que la secuencia de bases objetivo del oligómero unitario 3' que constituye el oligómero antisentido es "H45_(-66)-(-61)" y la secuencia de bases objetivo del oligómero unitario 5' es "H45_19-40".

- 10 [Ejemplo 4: Prueba en actividad de omisión de múltiples exones del oligómero antisentido]

<Ejemplo de Prueba 1>

Ensayo de omisión de múltiples exones del exón 45 a 55 en mioblastos derivados de humanos normales - (1): inducción de omisión de múltiples exones

Procedimientos

- 15 Los mioblastos derivados de humanos normales (fabricados por LONZA) se sometieron a tinción de inmunofluorescencia directa con anticuerpo anti-CD82 humano PE (fabricado por BioLegend, en lo sucesivo el mismo), y el resultante se clasificó con Cell Sorter SH800S (fabricado por Sony, en lo sucesivo el mismo) para obtener mioblastos derivados de humanos normales positivos para CD82. Los mioblastos derivados de humanos normales
- 20 positivos para CD82 se sembraron en una microplaca de revestimiento de colágeno I de 96 pocillos (fabricada por AGC Techno Glass Co., Ltd.) revestida con Matrigel Basement Membrane Matrix de Corning (R) (fabricada por Corning, en adelante la misma) a 5 x 10⁴/pocillo, y se cultivaron durante 1 día en condiciones de 37°C y CO₂ al 5% en 0,1 mL de un medio de crecimiento para mioblastos humanos normales (DMEM, alto contenido de
- 25 glucosa, suplemento GlutaMAX (TM), piruvato (fabricado por Thermo Fisher Scientific, en adelante el mismo) complementado con suero bovino fetal (FBS) al 20% (fabricado por Corning, en adelante el mismo), hBFGF al 0,1% (fabricado por Sigma Aldrich) y penicilina/estreptomicina (P/S) al 1% (fabricado por Sigma Aldrich, en adelante el mismo)). Al día siguiente de la siembra, el medio se cambió del medio de crecimiento a 0,2 mL de un
- 30 medio de diferenciación para mioblastos humanos normales (DMEM, alto contenido de glucosa, suplemento GlutaMAX(TM), piruvato suplementado con suero de caballo al 2%

(fabricado por Thermo Fisher Scientific), suplemento de medio líquido ITS al 1% (100x) (fabricado por Sigma Aldrich) y P/S). Después de cultivar durante 7 días, se realizó la transfección con PMO usando Endo-Porter 6 μ M (fabricado por Gene Tools). Los PMO utilizados aquí se muestran en la tabla 13 más adelante. Se utilizaron PMO que se dirigen a la misma posición en el gen de distrofina humana que los PMO Nos. 1 a 3 que se dirigen al gen de distrofina de ratón.

[Tabla 13]

Tabla 13

PMO No.	Secuencia de bases de PMO (5' a 3')	SEQ ID NO:
6	TGACAACAGTTTGCCGCTGCCCGATTAA	1201, <u>151</u>
7	TTTTCATTCTATTAGATCTGTCTG	3082
8	AAAGCAGCCTCTCGCTCACTCACCTGC	4950

Los PMO utilizados y las concentraciones de los mismos en el medio se muestran en la tabla 14 más adelante.

[Tabla 14]

Tabla 14

Condición	PMO No. 6 (μ M)	PMO No. 7 (μ M)	PMO No. 8 (μ M)
1	–	–	–
2	10	10	10
3	20	20	20
4	30	30	30
5	30	–	30
6	30	30	–
7	–	30	30
8	60	–	–
9	–	60	–
10	–	–	60

Después de cultivar durante otros 3 días, el medio se cambió a 0,25 mL de un medio de diferenciación para mioblastos humanos normales. Siete días después de la adición de PMO, las células se lavaron una vez con PBS (fabricado por Takara Bio Inc.), y el ARN total se extrajo con RNeasy Micro Kit (fabricado por Qiagen K. K.). Se agregaron 75 μ L de

amortiguador RLT (fabricado por Qiagen K. K.) que contenía 2-mercaptoetanol al 1% (fabricado por Nacalai Tesque, Inc.) a las células, y después de que las células se dejaron reposar a temperatura ambiente durante unos minutos para lisar las células, el ARN total se extrajo de acuerdo con el protocolo adjunto al Mini Kit RNeasy (fabricado por Qiagen K. K.).

- 5 La concentración del ARN total extraído se determinó usando un NanoDrop One C (fabricado por Thermo Fisher Scientific). La RT-PCR de un solo paso se realizó con 100 ng del ARN total extraído utilizando el kit de RT-PCR de un solo paso de QIAGEN (fabricado por Qiagen K. K.). Una solución de reacción se preparó de acuerdo con el protocolo unido al kit. Se utilizó el termociclador Veriti 96 Well (fabricado por Thermo Fisher Scientific) como termociclador. El
- 10 programa de RT-PCR utilizado aquí fue como sigue.

50°C, 30 minutos: reacción de transcripción inversa

95°C, 15 minutos: activación de polimerización, inactivación de transcriptasa inversa, desnaturalización térmica de ADNc

[94°C, 30 segundos; 57°C, 30 segundos; 72°C, 1 minuto] x 33 ciclos: Amplificación por

15 PCR

72°C, 10 minutos: extensión final

Las secuencias de bases de los cebadores directos y los cebadores inversos utilizados en la RT-PCR se muestran en la tabla 15 más adelante.

[Tabla 15]

Tabla 15

Cebador	Secuencia de bases (5' a 3')	SEQ ID NO:
Cebador directo 1	GTTGAGAAATGGCGGCGTTT	5106
Cebador directo 2	ATGACATACGCCCAAAGGTG	5107
Cebador inverso ¹	TGTTGAGAGACTTTTCCGAAGT	5108
Cebador inverso ²	ATTCACCCCTGCTGAATTT	5109

20

Los transcriptos (301 bp) que tienen la omisión de múltiples exones de los exones 45 a 55 se puede detectar por una combinación del cebador directo 1 y el cebador inverso 1. Los transcritos (245 pb) de una región de los exones 37 a 38 no afectados por la omisión se pueden detectar mediante una combinación del cebador directo 2 y el cebador inverso 2.

El producto de reacción de la PCR se analizó con MultiNA (fabricado por Shimadzu Corporation). Se midieron el nivel de polinucleótido "A" de la banda con omisión de los exones 45 a 55 y el nivel de polinucleótido "B" de la banda sin omisión. Con base en estos valores de medición de "A" y "B", se determinó la eficiencia de omisión de la omisión del exón 45 a 55 mediante la siguiente ecuación:

$$\text{Eficiencia de omisión de la omisión del exón 45 a 55 (\%)} = A / B \times 100$$

Se realizó RT-PCR de un paso para omisión del exón 45 de la misma manera que en la detección de omisión del exón 45 a 55 al usar los cebadores que se muestran en la Tabla 16 más adelante.

10 [Tabla 16]

Tabla 16

Cebador	Secuencia de bases (5' a 3')	SEQ ID NO.
Cebador directo	ATTTGACAGATCTGTTGAGAAATGG	5110
Cebador inverso	AGTTGCTGCTCTTTTCCAGGT	5111

Los transcritos (268 pb) que tienen omisión del exón 45 y los transcritos (444 pb) que no tienen omisión se pueden detectar mediante una combinación del cebador directo y el cebador inverso.

El producto de reacción de la PCR se analizó con MultiNA (fabricado por Shimadzu Corporation). Se midieron el nivel de polinucleótido "A" de la banda con omisión del exón 45 y el nivel de polinucleótido "B" de la banda sin omisión. Con base en estos valores de medición de "A" y "B", se determinó la eficiencia de omisión de la omisión del exón 45 mediante la siguiente ecuación:

$$\text{Eficiencia de omisión de la omisión del exón 45 (\%)} = A / (A + B) \times 100$$

Resultados

Los resultados se muestran en las FIGURAS 12 y 13. Se confirmó que en las células cultivadas humanas normales, la omisión del exón 45 a 55 se induce mediante el PMO No. 6 utilizado individualmente (condición 8) y la mezcla que contiene el PMO No. 6 (condiciones 2 a 6) (Figura 12). Por otro lado, la eficiencia de omisión de la omisión del exón 45 se redujo por

las mezclas que contienen, además de PMO No. 6, PMO No. 7 que se dirige a hnRNP A1 (condiciones 2 a 4 y 6), y por lo tanto se suprimió la omisión individual (Figura 13).

<Ejemplo de Prueba 2>

Ensayo de omisión de múltiples exones del exón 45 a 55 en mioblastos derivados de pacientes con DMD con delección del exón 48 a 50 - (1): inducción de omisión de múltiples exones

Procedimientos

Los mioblastos derivados de pacientes con DMD con delección del exón 48 a 50 obtenidos de NCNP BioBank se sometieron a tinción de inmunofluorescencia directa con anticuerpo anti-CD82 humano PE y anticuerpo anti-CD56 humano APC (fabricado por Miltenyi Biotec, en lo sucesivo el mismo), y el resultante se clasificó con Cell Sorter SH800S para obtener mioblastos derivados de pacientes con DMD positivos para CD56 y CD82 con delección del exón 48 a 50. Los mioblastos derivados del paciente con DMD con delección del exón 48 a 50 (CD56 positivo y CD82 positivo) se sembraron en una microplaca transparente de colágeno I de Corning BioCoat de 48 pocillos revestida con Matrigel Basement Membrane Matrix de Corning(R) a 5×10^4 /pocillo, y se cultivaron durante 1 día en condiciones de 37°C y CO₂ al 5% en 0,25 mL de un medio de crecimiento para mioblastos derivados del paciente con DMD (medio de Eagle modificado de Dulbecco: Mezcla de nutrientes F-12 (DMD/F12) (fabricada por Thermo Fisher Scientific, en adelante la misma) complementada con suero bovino fetal (FBS) al 20% y P/S al 1%). Al día siguiente de la siembra, el medio se cambió del medio de crecimiento a 0,5 mL de un medio de diferenciación para mioblastos derivados del paciente con DMD (DMEM/F12 suplementado con suero de caballo al 2%, suplemento de medio líquido ITS al 1% (100x) y P/S al 1%). Después de cultivar durante 6 días en el medio de diferenciación, se realizó la transfección con PMO usando Endo-Porter 6 µM. Se utilizaron los mismos PMO que los utilizados en el ejemplo de texto 1, y las concentraciones de los mismos en el medio se muestran en la tabla 17 más adelante.

[Tabla 17]

Tabla 17

Condición	PMO No. 6 (μ M)	PMO No. 7 (μ M)	PMO No. 8 (μ M)
1	—	—	—
2	10	10	10
3	30	30	30
4	30	—	30

Después de cultivar durante otros 3 días, el medio se cambió a 0,5 mL de un medio de diferenciación. Siete días después de la adición de PMO, el ARN total se extrajo de las células de la misma manera que en el Ejemplo de prueba 1 del Ejemplo 2, y se realizó RT-PCR de un paso con 200 ng del ARN total extraído de la misma manera que en el Ejemplo de prueba 1, y el producto de reacción de la PCR así obtenido se analizó para obtener las eficiencias de omisión de la omisión del exón 45 a 55 y omisión del exón 45.

Resultados

Los resultados se muestran en las FIGURAS 14 y 15.

- 10 En los mioblastos derivados de pacientes con DMD con delección del exón 48 a 50, se confirmó que la omisión del exón 45 a 55 fue causada por la mezcla de PMO No. 6 y PMO No. 8 (condición 4). Se confirmó que la omisión del exón 45 a 55 también era inducida por las mezclas que contenían además PMO NO. 7 que se dirige a hnRNP A1 (condiciones 2 y 3) (Figura 14), pero la eficiencia de omisión de la omisión del exón 45 se redujo, y por lo tanto se suprimió la omisión individual (Figura 15).

<Ejemplo de Prueba 3>

Ensayo de omisión de múltiples exones del exón 45 a 55 en mioblastos derivados de pacientes con DMD con delección del exón 48 a 50 - (2): inducción de omisión de múltiples exones

Procedimientos

- 20 Los mioblastos derivados del paciente con DMD con delección del exón 48 a 50 (CD56 positivo y CD82 positivo) preparados de la misma manera que en el Ejemplo de prueba 2 se sembraron en una microplaca transparente de colágeno I de Corning BioCoat I de 48 pocillos revestida con Matrigel Basement Membrane Matrix de Corning(R) a 2×10^4 /pocillo, y se cultivaron durante 3 días en condiciones de 37°C y CO₂ al 5% en 0,25 mL de un medio de crecimiento para mioblastos derivados del paciente con DMD. 3 días después de la siembra,
- 25

el medio se cambió del medio de crecimiento a 0,5 mL de un medio de diferenciación para mioblastos derivados del paciente con DMD. Después de cultivar durante 8 días en el medio de diferenciación, se realizó la transfección con PMO usando Endo-Porter 6 μ M. Se utilizaron los mismos PMO que los utilizados en los ejemplos de texto 1 y 2, y las concentraciones de los mismos en el medio se muestran en la tabla 18 más adelante.

[Tabla 18]

Tabla 18

Condición	PMO No. 6 (μ M)	PMO No. 7 (μ M)	PMO No. 8 (μ M)
1	–	–	–
2	20	20	20
3	30	–	30
4	60	–	–

Después de cultivar durante otros 3 días, el medio se cambió a 0,5 mL de un medio de diferenciación. Seis días después de la adición de PMO, el ARN total se extrajo de la misma manera que en el Ejemplo de prueba 2, y se realizó RT-PCR de un paso con 200 ng del ARN total extraído de la misma manera que en los Ejemplos de prueba 1 y 2, y el producto de reacción de la PCR así obtenido se analizó para obtener las eficiencias de omisión de la omisión del exón 45 a 55 y omisión del exón 45.

Resultados

Los resultados se muestran en las FIGURAS 16 y 17.

En comparación con PMO No. 6 utilizado individualmente (condición 4), las mezclas que contienen adicionalmente PMO No. 8 o PMO No. 7 y PMO No. 8 además de PMO No. 6 (condiciones 2 y 3) aumentaron la eficiencia de omisión de la omisión del exón 45 a 55 (Figura 16). Por otro lado, la mezcla que contiene PMO No. 7 que se dirige a hnRNP A1 (condición 2) redujo la eficiencia de omisión de la omisión del exón 45, y por lo tanto se suprimió la omisión individual (Figura 17).

<Ejemplo de Prueba 4>

Ensayo de omisión de múltiples exones del exón 45 a 55 en mioblastos derivados de pacientes con DMD con delección del exón 48 a 50 - (3): restauración de la proteína distrofina mediante omisión de múltiples exones

Procedimientos

- Los mioblastos derivados del paciente con DMD con delección del exón 48 a 50 (CD56 positivo y CD82 positivo) se sembraron en una microplaca de revestimiento de colágeno I de 24 pocillos (fabricada por AGC Techno Glass Co., Ltd., en adelante la misma) revestida con
- 5 Corning(R) Matrigel Basement Membrane Matrix a $1,0 \times 10^5$ /pocillo, y se cultivaron durante 1 día en condiciones de 37°C y CO_2 al 5% en 1 mL de un medio de crecimiento para mioblastos derivados del paciente con DMD. Al día siguiente de la siembra, el medio se cambió del medio de crecimiento para mioblastos derivados del paciente con DMD a un medio de diferenciación para mioblastos derivados del paciente con DMD. Después de cultivar durante 6 días, se
 - 10 realizó la transfección con PMO usando Endo-Porter $6 \mu\text{M}$. Después de cultivar durante otros 3 días, el medio se cambió a un medio de diferenciación, y después de cultivar durante 7 días después de la adición de PMO, se preparó un lisado celular de la misma manera que en el Ejemplo de prueba 4 del Ejemplo 2, y se obtuvo una concentración de proteína en el lisado celular. La transferencia Western se realizó de la misma manera que en el Ejemplo de prueba
 - 15 4 del Ejemplo 2, excepto que el lisado celular se usó en una cantidad correspondiente a $30 \mu\text{g}$ de proteína, que el tiempo de electroforesis fue de 120 minutos y que se usó un anticuerpo antidistrofina diluido 250 veces (NCL-DYS1), y por lo tanto se detectó la proteína distrofina. Las muestras sometidas a la electroforesis se muestran en la tabla 19. Como control positivo de la expresión de distrofina, se utilizaron un lisado de células C2C12 de ratón que se habían
 - 20 cultivado por diferenciación muscular durante 12 días (control de distrofina normal) y un lisado de músculo esquelético de ratón transgénico con delección del exón 45 a 55 (control de expresión de distrofina con delección del exón 45 a 55).

[Tabla 19]

Tabla 19

Condición	Muestra
1	Control normal de distrofina
2	Control de expresión de distrofina por delección del
3	exón 45 a 55
4	$30 \mu\text{M}$ PMO No. 6 + $30 \mu\text{M}$ PMO No. 7 + $30 \mu\text{M}$ PMO No. 8
5	$30 \mu\text{M}$ PMO No. 6 + $30 \mu\text{M}$ PMO No. 8
6	$10 \mu\text{M}$ PMO No. 6 + $10 \mu\text{M}$ PMO No. 7 + $10 \mu\text{M}$ PMO No. 8

25 (Resultados)

Los resultados se muestran en la FIGURA 18.

En el control negativo (condición 3), la proteína distrofina no se expresó, pero se confirmó la expresión de la proteína distrofina correspondiente a la omisión del exón 45 a 55 causada por la mezcla de PMO No. 6 y PMO No. 8 (condición 5) y las mezclas de PMO No. 6 a 8 (condiciones 4 y 6) (Figura 18: punta de flecha).

<Ejemplo de Prueba 5>

Ensayo de omisión de múltiples exones del exón 45 a 55 en mioblastos derivados de pacientes con DMD con delección del exón 46 a 51 - (1): inducción de omisión de múltiples exones

Procedimientos

- 10** Los mioblastos derivados de pacientes con DMD con delección del exón 46 a 51 (CD56-positivo y CD82-positivo) obtenidos al clasificar los mioblastos derivados de pacientes con DMD con delección del exón 46 a 51 obtenidos del NCNP BioBank de la misma manera que en el Ejemplo de prueba 2 se sembraron en una microplaca transparente de 48 pocillos de colágeno I de Corning BioCoat revestida con Corning(R) Matrigel Basement Membrane Matrix
- 15** a 5×10^4 /pocillo, y se cultivaron durante 1 día en condiciones de 37°C y CO₂ al 5% en 0,25 mL de un medio de crecimiento para mioblastos derivados de pacientes con DMD. Al día siguiente de la siembra, el medio se cambió del medio de crecimiento a 0,3 ml de un medio de diferenciación para mioblastos derivados del paciente con DMD. Después de cultivar durante 6 días en el medio de diferenciación, se realizó la transfección con PMO usando Endo-
- 20** Porter 6 μ M. Se utilizaron los mismos PMO que los utilizados en los ejemplos de texto 1 a 4, y las concentraciones de los mismos en el medio se muestran en la tabla 20 más adelante.

[Tabla 20]

Tabla 20

Condición	PMO No. 6 (μ M)	PMO No. 7 (μ M)	PMO No. 8 (μ M)
1	—	—	—
2	30	30	30
3	30	—	—

- 25** Después de cultivar durante otros 3 días, el medio se cambió a 0,3 mL de un medio de diferenciación. Cinco días después de la adición de PMO, el ARN total se extrajo de la misma manera que en los Ejemplos de prueba 2 a 3, se realizó RT-PCR de un paso con 100 ng del

ARN total extraído de la misma manera que en los Ejemplos de prueba 1 a 3, y el producto de reacción de la PCR El producto de reacción de la PCR El producto de reacción de la PCR así obtenido se analizó para obtener la eficiencia de omisión de la omisión del exón 45 a 55. Además, se realizó RT-PCR de un paso de la misma manera que en los Ejemplos de prueba 1 a 3, excepto que se usaron los cebadores que se muestran en la Tabla 21 más adelante, y el producto de reacción de la PCR así obtenido se analizó para obtener la eficiencia de omisión de la omisión del exón 45. Los transcritos (162 pb) que tienen omisión del exón 45 y los transcritos (338 pb) que no tienen omisión se pueden detectar mediante una combinación del cebador directo y el cebador inverso.

10 [Tabla 21]

Tabla 21

Cebador	Secuencia de bases (5' a 3')	SEQ NO:
Cebador directo	GAGAAATGGCGGCGTTTCA	5112
Cebador inverso	GGGACGCCTCTGTTCCAAAT	5113

Resultados

Los resultados se muestran en las FIGURAS 19 y 20.

En los mioblastos derivados de pacientes con DMD con delección del exón 46 a 51, se confirmó que la omisión del exón 45 a 55 fue inducida por el PMO No. 6 utilizado individualmente (condición 3) y la mezcla de PMO No. 6 a 8 (condición 2) (Figura 19). La eficiencia de la omisión del exón 45 se redujo por la mezcla que contiene PMO No. 6 a 8 (condición 2) en comparación con la de PMO No. 6 utilizado individualmente (condición 3), y por lo tanto se suprimió la omisión individual (Figura 20).

20 <Ejemplo de Prueba 6>

Ensayo de omisión de múltiples exones del exón 45 a 55 en mioblastos derivados de pacientes con DMD con delección del exón 46 a 51 - (2): inducción de omisión de múltiples exones

Procedimientos

Los mioblastos derivados del paciente con DMD con delección del exón 48 a 51 (CD56 positivo y CD82 positivo) preparados de la misma manera que en el Ejemplo de prueba 5 se

sembraron en una microplaca transparente de colágeno I de Corning BioCoat I de 46 pocillos revestida con Matrigel Basement Membrane Matrix de Corning(R) a $6,3 \times 10^3$ /pocillo, y se cultivaron durante 4 días en condiciones de 37°C y CO₂ al 5% en 0,25 mL de un medio de crecimiento para mioblastos derivados del paciente con DMD. Cuatro días después de la siembra, el medio se cambió del medio de crecimiento a 0,3 mL de un medio de diferenciación para mioblastos derivados del paciente con DMD. Después de cultivar durante 7 días en el medio de diferenciación, se realizó la transfección con PMO usando Endo-Porter 6 µM. Se utilizaron los mismos PMO que los utilizados en los ejemplos de texto 1 a 5, y las concentraciones de los mismos en el medio se muestran en la tabla 22 más adelante.

10 [Tabla 22]

Tabla 22

Condición	PMO No. 6 (µM)	PMO No. 7 (µM)	PMO No. 8 (µM)
1	–	–	–
2	20	20	20
3	30	–	30
4	–	30	30
5	30	30	–
6	60	–	–

Después de cultivar durante otros 3 días, el medio se cambió a 0,3 mL de un medio de diferenciación. Siete días después de la adición de PMO, se extrajo el ARN total de la misma manera que en los Ejemplos de prueba 2 a 3 y 5, y se realizó RT-PCR en un solo paso de la misma manera que en el Ejemplo de prueba 5 excepto que se agregaron 100 ng de se usó el ARN total extraído y el producto de reacción de la PCR así obtenido se analizó para obtener eficiencias de omisión de la omisión del exón 45 al 55 y de la omisión del exón 45.

Resultados

Los resultados se muestran en las FIGURAS 21 y 22. En los mioblastos derivados de pacientes con DMD con delección del exón 46 a 51, se confirmó que la omisión del exón 45 a 55 fue inducida por el PMO No. 6 utilizado individualmente (condición 6) y las mezclas que contienen el PMO No. 6 (condiciones 2, 3 y 5) (Figura 21). La eficiencia de la omisión del exón 45 se redujo por la mezcla que contiene PMO No. 7 además de PMO No. 6 (condición 5) en comparación con la de la mezcla que contiene PMO No. 8 además de PMO No. 6 (condición 3), y por lo tanto se suprimió la omisión individual (Figura 22).

<Ejemplo de Prueba 7>

Ensayo de omisión de múltiples exones del exón 45 a 55 en mioblastos derivados de pacientes con DMD con delección del exón 48 a 51 - (4): restauración de la proteína distrofina mediante omisión de múltiples exones

5 Procedimientos

- Los mioblastos derivados del paciente con DMD con delección del exón 46 a 51 (CD56 positivo y CD82 positivo) se sembraron en una microplaca de revestimiento de colágeno I de 24 pocillos revestida con Corning(R) Matrigel Basement Membrane Matrix a $8,0 \times 10^4$ /pocillo, y se cultivaron durante 1 día en condiciones de 37°C y CO_2 al 5% en 1 mL de un medio de crecimiento para mioblastos derivados del paciente con DMD. Al día siguiente de la siembra, el medio se cambió del medio de crecimiento para mioblastos derivados del paciente con DMD a 1 ml de un medio de diferenciación para mioblastos derivados del paciente con DMD. Después de cultivar 4 días, se cambió el medio y, después de cultivar durante 7 días, se realizó la transfección con PMO usando Endo-Porter 6 μM . Después de cultivar durante otros 3 días, el medio se cambió a un medio de diferenciación, y después de cultivar durante 7 días después de la adición de PMO, se preparó un lisado celular de la misma manera que en el Ejemplo de prueba 4 del Ejemplo 2 y el Ejemplo de prueba 4 del presente ejemplo, y la transferencia Western se realizó de la misma manera que en el Ejemplo de prueba 4 del Ejemplo 2 y el Ejemplo de prueba 4 del presente ejemplo, excepto que el lisado celular se usó en una cantidad correspondiente a 24 μg de proteína para detectar la proteína distrofina. Las muestras sometidas a la electroforesis se muestran en la tabla 23 más adelante.

[Tabla 23]

Tabla 23

Condición	Muestra
1	Control normal de distrofina
2	Control de expresión de distrofina por delección del exón 45
3	a 55
4	30 μM PMO No. 6 + 30 μM PMO No. 7 +30 μM PMO No. 8
5	30 μM PMO No. 6 + 30 μM PMO No. 8

(Resultados)

Los resultados se muestran en la FIGURA 23.

En el control negativo (condición 3), la proteína distrofina no se expresó, pero se confirmó la expresión de la proteína distrofina correspondiente a la omisión del exón 45 a 55 causada por la mezcla de PMO No. 6 y PMO No. 8 (condición 5) y la mezcla de PMO No. 6 a 8 (condición 4) (Figura 23: punta de flecha).

<Ejemplo de Prueba 8>

Ensayo de omisión de múltiples exones del exón 45 a 55 en mioblastos derivados de pacientes con DMD con delección del exón 51 - (1): estudio del primer oligómero antisentido - (1)

Procedimientos

- 10 Los mioblastos derivados del paciente con DMD con delección del exón 51 (CD-56 positivo, CD-82 positivo) obtenidos al clasificar los mioblastos derivados del paciente con DMD con delección del exón 51 obtenidos del NCNP BioBank de la misma manera que en el Ejemplo 3 y 6 se sembraron en una microplaca de revestimiento de colágeno I de 24 pocillos (fabricada por AGC Techno Glass Co., Ltd.) revestida con Corning(R) Matrigel Basement Membrane
- 15 Matrix a 5×10^4 /pocillo, y se cultivaron durante 3 días en condiciones de 37°C y CO₂ al 5% en 0,5 mL de un medio de crecimiento para mioblastos derivados del paciente con DMD. Tres días después de la siembra, el medio se cambió del medio de crecimiento a 0,5 mL de un medio de diferenciación para mioblastos derivados del paciente con DMD. Después de cultivar durante 4 días en el medio de diferenciación para mioblastos derivados de pacientes con
- 20 DMD, se realizó la transfección con PMO usando Endo-Porter 6 µM. Además de los PMO utilizados en los ejemplos de texto 1 a 7, también se utilizaron los PMO que se muestran en la tabla 24 más adelante.

[Tabla 24]

Tabla 24

PMO No.	Secuencia de bases de PMO (5' a 3')	SEQ ID NO:
9	TGACAACAGTTTGCCGCTGCCCAAAAGATTAA	1201, <u>201</u>
10	TGACAACAGTTTGCCGCTGCCCAAGATTAAAC	1201, <u>203</u>
11	TGACAACAGTTTGCCGCTGCCCGATTAAACAG	1201, <u>205</u>

- 25 Los PMO se agregaron en concentraciones en el medio que se muestra en la tabla 25 más adelante.

[Tabla 25]

Tabla 25

Condición	PMO
1	No se agregó PMO
2	30 μ M PMO No. 6 + 30 μ M PMO No. 8
3	20 μ M PMO No. 6 + 20 μ M PMO No. 7 + 20 μ M PMO No. 8
4	30 μ M PMO No. 9 + 30 μ M PMO No. 8
5	20 μ M PMO No. 9 + 20 μ M PMO No. 7 + 20 μ M PMO No. 8
6	30 μ M PMO No. 10 + 30 μ M PMO No. 8
7	20 μ M PMO No. 10 + 20 μ M PMO No. 7 + 20 μ M PMO No. 8
8	30 μ M PMO No. 11 + 30 μ M PMO No. 8
9	20 μ M PMO No. 11 + 20 μ M PMO No. 7 + 20 μ M PMO No. 8

Después de cultivar durante otros 3 días, el medio se cambió a 0,5 mL de un medio de diferenciación para mioblastos derivados de pacientes con DMD. Siete días después de la adición de PMO, se extrajo el ARN total de la misma manera que en los Ejemplos de prueba 2, 3, 5 y 6. Se realizó RT-PCR en un solo paso con 200 ng del ARN total extraído de la misma manera. como en los Ejemplos de Ensayo 1 a 3, y el producto de reacción de la PCR así obtenido se analizó para obtener eficiencias de omisión de la omisión del exón 45 al 55 y de la omisión del exón 45.

10 Resultados

Los resultados se muestran en las FIGURAS 24 y 25. En los mioblastos derivados de pacientes con DMD con delección del exón 51, se confirmó que la omisión del exón 45 a 55 fue inducida por la mezcla de PMO No. 6 y PMO No. 8 (condición 2) (Figura 24). También se confirmó que la omisión del exón 45 a 55 era inducida por la mezcla que contiene, además de PMO No. 6 y PMO No. 8, PMO No. 7 que se dirige a hnRNPA1 (condición 3) (Figura 24). Además, se confirmó que la omisión del exón 45 a 55 fue inducida en las condiciones 4, 6 y 8 en las que se agregaron los PMO No. 9 a 11 como el primer oligómero antisentido junto con el PMO No. 8. También se confirmó que la omisión del exón 45 a 55 era inducida en las condiciones 5, 7 y 9 en las que se agregó adicionalmente PMO No. 7 que se dirige a hnRNP A1 (Figura 24), pero la eficiencia de omisión de la omisión del exón 45 se redujo, y por lo tanto se suprimió la omisión individual (Figura 25).

<Ejemplo de Prueba 9>

Ensayo de omisión de múltiples exones del exón 45 a 55 en mioblastos derivados de pacientes con DMD con delección del exón 51 - (2): estudio del primer oligómero antisentido - (2)

Procedimientos

- Los mioblastos derivados de pacientes con DMD con delección del exón 51 (CD-56 positivo, CD-82 positivo) preparados de la misma manera que en el Ejemplo de prueba 8 se sembraron en una microplaca transparente de 48 pocillos de colágeno I BioCoat de Corning revestida con Corning(R) Matrigel Basement Membrane Matrix a 5×10^4 /pocillo, y se cultivaron durante 1 día en condiciones de 37°C y CO₂ al 5% en 0,25 mL de un medio de crecimiento para mioblastos derivados de pacientes con DMD. Al día siguiente de la siembra, el medio se cambió del medio de crecimiento a 0,25 ml de un medio de diferenciación para mioblastos derivados del paciente con DMD. Después de cultivar durante 7 días en el medio de diferenciación para mioblastos derivados de pacientes con DMD, se realizó la transfección con PMO usando Endo-Porter 6 µM. Además de los PMO utilizados en los ejemplos de texto 1 a 7, se utilizaron los PMO que se muestran en la tabla 26 más adelante.

15 [Tabla 26]

Tabla 26

PMO No.	Secuencia de bases de PMO (5' a 3')	SEQ ID NO:
12	ACAGTTTGCCGCTGCCCAATGCCAT	1239, <u>114</u>
13	CCAATGCCATCCTGGAGTTCCTGTAA	1224, <u>124</u>
14	CAATGCCATCCTGGAGTTCCTGGATTAA	1180, <u>151</u>
15	TGCCGCTGCCCAATGCCATCCTGATTAA	1190, <u>151</u>
16	ATTCAATGTTCTGACAACAGTTGATTAA	1212, <u>151</u>
17	CCCCAGTTGCATTCAATGTTCTGATTAA	1222, <u>151</u>

Los PMO se agregaron en concentraciones en el medio que se muestra en la tabla 27 más adelante.

[Tabla 27]

Tabla 27

Condición	PMO
1	No se agregó PMO
2	30 μ M PMO No. 6 + 30 μ M PMO No. 8
3	20 μ M PMO No. 6 + 20 μ M PMO No. 7 + 20 μ M PMO No. 8
4	30 μ M PMO No. 12 + 30 μ M PMO No. 8
5	20 μ M PMO No. 12 + 20 μ M PMO No. 7 + 20 μ M PMO No. 8
6	30 μ M PMO No. 13 + 30 μ M PMO No. 8
7	20 μ M PMO No. 13 + 20 μ M PMO No. 7 + 20 μ M PMO No. 8
8	30 μ M PMO No. 14 + 30 μ M PMO No. 8
9	20 μ M PMO No. 14 + 20 μ M PMO No. 7 + 20 μ M PMO No. 8
10	30 μ M PMO No. 15 + 30 μ M PMO No. 8
11	20 μ M PMO No. 15 + 20 μ M PMO No. 7 + 20 μ M PMO No. 8
12	30 μ M PMO No. 16 + 30 μ M PMO No. 8
13	20 μ M PMO No. 16 + 20 μ M PMO No. 7 + 20 μ M PMO No. 8
14	30 μ M PMO No. 17 + 30 μ M PMO No. 8
15	20 μ M PMO No. 17 + 20 μ M PMO No. 7 + 20 μ M PMO No. 8

Después de cultivar durante otros 3 días, el medio se cambió a 0,3 mL de un medio de diferenciación para mioblastos derivados de pacientes con DMD. Siete días después de la adición de PMO, se extrajo el ARN total de la misma manera que en los Ejemplos de prueba 2, 3, 5, 6 y 8. Se realizó RT-PCR en un solo paso con 200 ng del ARN total extraído de la misma manera. como en los Ejemplos de Ensayo 1 a 3 y 8, y el producto de reacción de la PCR así obtenido se analizó para obtener eficiencias de omisión de la omisión del exón 45 al 55 y de la omisión del exón 45.

Resultados

- Los resultados se muestran en las FIGURAS 26 y 27. Se confirmó que la omisión del exón 45 a 55 también fue inducida en las condiciones 4, 6, 8 y 10 en las que se agregaron los PMO No. 12 a 17 como el primer oligómero antisentido junto con el PMO No. 8. Se confirmó también que la omisión del exón 45 a 55 era inducida en las condiciones 5, 7, 9 y 11 en las que se agregó adicionalmente PMO No. 7 que se dirige a hnRNP A1 (Figura 26), pero la eficiencia de omisión de la omisión del exón 45 se redujo, y por lo tanto se suprimió la omisión individual (Figura 27).

<Ejemplo de Prueba 10>

Ensayo de omisión de múltiples exones del exón 45 a 55 en mioblastos derivados de pacientes con DMD con delección del exón 51 - (3): estudio del tercer oligómero antisentido - (1)

Procedimientos

- Los mioblastos derivados de pacientes con DMD con delección del exón 51 (CD-56 positivo, CD-82 positivo) preparados de la misma manera que en el Ejemplo de prueba 8 y 9 se sembraron en una microplaca transparente de 48 pocillos de colágeno I BioCoat de Corning revestida con Corning(R) Matrigel Basement Membrane Matrix a 5×10^4 /pocillo, y se cultivaron durante 1 día en condiciones de 37°C y CO₂ al 5% en 0,25 mL de un medio de crecimiento para mioblastos derivados de pacientes con DMD. Al día siguiente de la siembra, el medio se cambió del medio de crecimiento a 0,25 ml de un medio de diferenciación para mioblastos derivados del paciente con DMD. Después de cultivar durante 7 días en el medio de diferenciación para mioblastos derivados de pacientes con DMD, se realizó la transfección con PMO usando Endo-Porter 6 µM. Además de los PMO utilizados en los ejemplos de texto 1 a 7, se utilizaron los PMO que se muestran en la tabla 28 más adelante.

15 [Tabla 28]

Tabla 28

PMO No.	Secuencia de bases de PMO (5' a 3')	SEQ ID NO:
18	CGCCCTACCTCTTTTTCTGTCTG	3060
19	ATTCCTATTAGATCTGTCGCCCTA	3077
20	CTAAAATGTTTCATTCTATTAG	3090
21	AGTCTGCTAAAATGTTTCATTCC	3096
22	GAAAGCTTAAAAAGTCTGCTAAAA	3108
23	ATTCTTCTAAAGAAAGCTTAAAAA	3119

Los PMO se agregaron en concentraciones en el medio que se muestra en la tabla 29 más adelante.

[Tabla 29]

Tabla 29

Condición	PMO
1	No se agregó PMO
2	30 μ M PMO No. 6 + 30 μ M PMO No. 8
3	20 μ M PMO No. 6 + 20 μ M PMO No. 18 + 20 μ M PMO No. 8
4	20 μ M PMO No. 6 + 20 μ M PMO No. 19 + 20 μ M PMO No. 8
5	20 μ M PMO No. 6 + 20 μ M PMO No. 7 + 20 μ M PMO No. 8
6	20 μ M PMO No. 6 + 20 μ M PMO No. 20 + 20 μ M PMO No. 8
7	20 μ M PMO No. 6 + 20 μ M PMO No. 21 + 20 μ M PMO No. 8
8	20 μ M PMO No. 6 + 20 μ M PMO No. 22 + 20 μ M PMO No. 8
9	20 μ M PMO No. 6 + 20 μ M PMO No. 23 + 20 μ M PMO No. 8

- Después de cultivar durante otros 3 días, el medio se cambió a 0,3 mL de un medio de diferenciación para mioblastos derivados de pacientes con DMD. Siete días después de la adición de PMO, se extrajo el ARN total de la misma manera que en los Ejemplos de prueba 2, 3, 5, 6, 8 y 9. Se realizó RT-PCR en un solo paso con 200 ng del ARN total extraído de la misma manera. como en los Ejemplos de Ensayo 1 a 3, 8 y 9, y el producto de reacción de la PCR así obtenido se analizó para obtener eficiencias de omisión de la omisión del exón 45 al 55 y de la omisión del exón 45.

Resultados

- Los resultados se muestran en las FIGURAS 28 y 29. Como resultado de agregar PMO No. 20 a 23 como el tercer oligómero antisentido a PMO No. 6 y PMO No. 8, se confirmó que la omisión del exón 45 a 55 fue inducida en la misma medida que en un caso en el que se agregó PMO No. 7 (condiciones 5) (Figura 28). La omisión del exón 45 se redujo, y la omisión individual tendió a suprimirse (Figura 29). Por otro lado, aunque la eficiencia de omisión del exón 45 no se redujo por la mezcla que contiene los PMO No. 18 y 19 (condiciones 3 y 4) en comparación con la mezcla que contiene el PMO No. 7 (condición 5), se confirmó que la omisión del exón 45 a 55 fue más altamente inducida en comparación con la de un control negativo (condición 1).

<Ejemplo de Prueba 11>

- Ensayo de omisión de múltiples exones del exón 45 a 55 en mioblastos derivados de pacientes con DMD con delección del exón 51 - (4): estudio del tercer oligómero antisentido - (2)

Procedimientos

- Los mioblastos derivados de pacientes con DMD con delección del exón 51 (CD-56 positivo, CD-82 positivo) preparados de la misma manera que en el Ejemplo de prueba 8 a 10 se sembraron en una microplaca transparente de 48 pocillos de colágeno I BioCoat de Corning
- 5** revestida con Corning(R) Matrigel Basement Membrane Matrix a 5×10^4 /pocillo, y se cultivaron durante 1 día en condiciones de 37°C y CO₂ al 5% en 0,25 mL de un medio de crecimiento para mioblastos derivados de pacientes con DMD. Al día siguiente de la siembra, el medio se cambió del medio de crecimiento a 0,25 ml de un medio de diferenciación para mioblastos derivados del paciente con DMD. Después de cultivar durante 3 días en el medio de
- 10** diferenciación para mioblastos derivados de pacientes con DMD, se realizó la transfección con PMO usando Endo-Porter 6 µM. Además de los PMO utilizados en los ejemplos de texto 1 a 7, se utilizaron los PMO que se muestran en la tabla 30 más adelante.

[Tabla 30]

Tabla 30

PMO No.	Secuencia de bases de PMO (5' a 3')	SEQ ID NO:
19	ATTCTATTAGATCTGTCGCCCTA	3077
20	CTAAATGTTTTTCATTCTATTAG	3090
21	AGTCTGCTAAATGTTTTTCATTCC	3096
24	TCTGTCGCCCTACCTCTTTTTTCT	3065
25	AAATGTTTTTCATTCTATTAGATC	3087
26	TTAGATCTGTCGCCCTACCTCTTTTTTC	3320

- 15** Los PMO se agregaron en concentraciones en el medio que se muestra en la tabla 31 más adelante.

[Tabla 31]

Tabla 31

Condición	PMO
1	No se agregó PMO
2	20 μ M PMO No. 6 + 20 μ M PMO No. 24 + 20 μ M PMO No. 8
3	20 μ M PMO No. 6 + 20 μ M PMO No. 19 + 20 μ M PMO No. 8
4	20 μ M PMO No. 6 + 20 μ M PMO No. 7 + 20 μ M PMO No. 8
5	20 μ M PMO No. 6 + 20 μ M PMO No. 25 + 20 μ M PMO No. 8
6	20 μ M PMO No. 6 + 20 μ M PMO No. 20 + 20 μ M PMO No. 8
7	20 μ M PMO No. 6 + 20 μ M PMO No. 21 + 20 μ M PMO No. 8
8	20 μ M PMO No. 6 + 20 μ M PMO No. 26 + 20 μ M PMO No. 8

Después de cultivar durante otros 3 días, el medio se cambió a 0,3 mL de un medio de diferenciación para mioblastos derivados de pacientes con DMD. Siete días después de la adición de PMO, se extrajo el ARN total de la misma manera que en los Ejemplos de prueba 2, 3, 5, 6 y 8 a 10, Se realizó RT-PCR en un solo paso con 200 ng del ARN total extraído de la misma manera. como en los Ejemplos de Ensayo 1 a 3 y 8 a 10, y el producto de reacción de la PCR así obtenido se analizó para obtener eficiencias de omisión de la omisión del exón 45 al 55 y de la omisión del exón 45.

Resultados

- 10** Los resultados se muestran en las FIGURAS 30 y 31. Como resultado de agregar PMO No. 24 a 26 como el tercer oligómero antisentido a PMO No. 6 y PMO No. 8 (condiciones 2, 5 y 8), la eficiencia de omisión del exón 45 a 55 se redujo cuando se agregaron PMO No. 24 y 26 (condiciones 2 y 8) en comparación con un caso en el que se agregó PMO No. 7 (condición 4), pero se confirmó que la omisión del exón 45 a 55 fue inducida en la misma medida cuando se agregó PMO No. 25 (condición 5) (Figura 30). La eficiencia de omisión del exón 45 se redujo cuando se agregó PMO No. 25 (condición 5), y por lo tanto se suprimió la omisión individual (Figura 31).

<Ejemplo de Prueba 12>

- 20** Ensayo de omisión de múltiples exones del exón 45 a 55 en mioblastos derivados de pacientes con DMD con delección del exón 51 - (5): estudio del segundo oligómero antisentido - (1)

Procedimientos

Los mioblastos derivados de pacientes con DMD con delección del exón 51 (CD-56

positivo, CD-82 positivo) preparados de la misma manera que en el Ejemplo de prueba 8 a 11 se sembraron en una microplaca transparente de 48 pocillos de colágeno I BioCoat de Corning revestida con Corning(R) Matrigel Basement Membrane Matrix a 5×10^4 /pocillo, y se cultivaron durante 1 día en condiciones de 37°C y CO₂ al 5% en 0,25 mL de un medio de crecimiento para mioblastos derivados de pacientes con DMD. Al día siguiente de la siembra, el medio se cambió del medio de crecimiento a 0,25 ml de un medio de diferenciación para mioblastos derivados del paciente con DMD. Después de cultivar durante 7 días en el medio de diferenciación para mioblastos derivados de pacientes con DMD, se realizó la transfección con PMO usando Endo-Porter 6 μ M.

- 10 Además de los PMO utilizados en los ejemplos de texto 1 a 7, se utilizaron los PMO que se muestran en la tabla 32 más adelante.

[Tabla 32]

Tabla 32

PMO No.	Secuencia de bases de PMO (5' a 3')	SEQ ID NO:
27	TTTCTTCCAAAGCAGCCTCTCGC	4698
28	TGAGTTTCTTCCAAAGCAGCCTC	4702
29	TGAGTTTCTTCCAAAGCAGCCTCT	4752
30	CAAAGGACCAAATGTTTCAGATGCAATTA	4923
31	CTGCAAAGGACCAAATGTTTCAGATGCAA	4926
32	CTCACTCACCTGCAAAGGACCAAATGT	4936
33	TGTTGCAGTAATCTATGAGTTTCTTCCA	4977

Los PMO se agregaron en concentraciones en el medio que se muestra en la tabla 33 más adelante.

- 15

[Tabla 33]

Tabla 33

Condición	PMO
1	No se agregó PMO
2	30 μ M PMO No. 6 + 30 μ M PMO No. 27
3	30 μ M PMO No. 6 + 30 μ M PMO No. 28
4	30 μ M PMO No. 6 + 30 μ M PMO No. 29
5	30 μ M PMO No. 6 + 30 μ M PMO No. 30
6	30 μ M PMO No. 6 + 30 μ M PMO No. 31
7	30 μ M PMO No. 6 + 30 μ M PMO No. 32
8	30 μ M PMO No. 6 + 30 μ M PMO No. 8
9	30 μ M PMO No. 6 + 30 μ M PMO No. 33
10	20 μ M PMO No. 6 + 20 μ M PMO No. 7 + 20 μ M PMO No. 8

Después de cultivar durante otros 3 días, el medio se cambió a 0,3 mL de un medio de diferenciación para mioblastos derivados de pacientes con DMD. Siete días después de la adición de PMO, se extrajo el ARN total de la misma manera que en los Ejemplos de prueba 2, 3, 5, 6 y 8 a 11, Se realizó RT-PCR en un solo paso con 200 ng del ARN total extraído de la misma manera. como en los Ejemplos de Ensayo 1 a 3 y 8 a 11, y el producto de reacción de la PCR así obtenido se analizó para obtener eficiencias de omisión de la omisión del exón 45 al 55 y de la omisión del exón 45.

Resultados

Los resultados se muestran en las FIGURAS 32 y 33.

Como resultado de agregar PMO No. 27 a 33 como el segundo oligómero antisentido junto con PMO No. 6 (condiciones 2 a 7 y 9), se confirmó que la omisión del exón 45 a 55 fue inducida en la misma medida que en un caso en el que se agregó PMO No. 8 (condición 8) (Figura 32). Incluso cuando se cambió el segundo oligómero antisentido, la eficiencia de omisión del exón 45 no se redujo, y no se suprimió la omisión individual (Figura 33).

<Ejemplo de Prueba 13>

Ensayo de omisión de múltiples exones del exón 45 a 55 en mioblastos derivados de pacientes con DMD con delección del exón 51 - (6): estudio del segundo oligómero antisentido - (2)

Procedimientos

Los mioblastos derivados de pacientes con DMD con delección del exón 51 (CD-56 positivo, CD-82 positivo) preparados de la misma manera que en el Ejemplo de prueba 8 a 12 se sembraron en una microplaca transparente de 48 pocillos de colágeno I BioCoat de Corning revestida con Corning(R) Matrigel Basement Membrane Matrix a 5×10^4 /pocillo, y se cultivaron durante 1 día en condiciones de 37°C y CO₂ al 5% en 0,25 mL de un medio de crecimiento para mioblastos derivados de pacientes con DMD. Al día siguiente de la siembra, el medio se cambió del medio de crecimiento a 0,25 ml de un medio de diferenciación para mioblastos derivados del paciente con DMD. Después de cultivar durante 3 días en el medio de diferenciación para mioblastos derivados de pacientes con DMD, se realizó la transfección con PMO usando Endo-Porter 6 μ M. Los PMO utilizados en el ejemplo de texto 12 se utilizaron en concentraciones en el medio que se muestra en la tabla 34 más adelante.

[Tabla 34]

Tabla 34

Condición	PMO
1	No se agregó PMO
2	20 μ M PMO No. 6 + 20 μ M PMO No. 7 + 20 μ M PMO No. 27
3	20 μ M PMO No. 6 + 20 μ M PMO No. 7 + 20 μ M PMO No. 28
4	20 μ M PMO No. 6 + 20 μ M PMO No. 7 + 20 μ M PMO No. 29
5	20 μ M PMO No. 6 + 20 μ M PMO No. 7 + 20 μ M PMO No. 32
6	20 μ M PMO No. 6 + 20 μ M PMO No. 7 + 20 μ M PMO No. 8

Después de cultivar durante otros 3 días, el medio se cambió a 0,3 mL de un medio de diferenciación para mioblastos derivados de pacientes con DMD. Siete días después de la adición de PMO, se extrajo el ARN total de la misma manera que en los Ejemplos de prueba 2, 3, 5, 6 y 8 a 12, Se realizó RT-PCR en un solo paso con 200 ng del ARN total extraído de la misma manera. como en los Ejemplos de Ensayo 1 a 3 y 8 a 12, y el producto de reacción de la PCR así obtenido se analizó para obtener eficiencias de omisión de la omisión del exón 45 al 55 y de la omisión del exón 45.

Resultados

Los resultados se muestran en las FIGURAS 34 y 35. Como resultado de agregar respectivamente PMO No. 27 a 29 y 32 junto con PMO No. 6 y PMO No. 7 (condiciones 2 a 5), se confirmó que la omisión del exón 45 a 55 fue inducida en la misma medida que en un caso en el que se agregó PMO No. 8 (condición 6) (Figura 34). La inducción de la omisión del

exón 45 se confirmó poco excluyendo un caso en el que se agregó PMO No. 32 (condición 5), y por lo tanto se suprimió la omisión individual (Figura 35).

<Ejemplo de Prueba 14>

- 5 Ensayo de omisión de múltiples exones del exón 45 a 55 en mioblastos derivados de pacientes con DMD con delección del exón 51 - (7): estudio del segundo oligómero antisentido - (3)

Procedimientos

- 10 Los mioblastos derivados de pacientes con DMD con delección del exón 51 (CD-56 positivo, CD-82 positivo) preparados de la misma manera que en el Ejemplo de prueba 8 a 13 se sembraron en una microplaca transparente de 48 pocillos de colágeno I BioCoat de Corning revestida con Corning(R) Matrigel Basement Membrane Matrix a 5×10^4 /pocillo, y se cultivaron durante 1 día en condiciones de 37°C y CO₂ al 5% en 0,25 mL de un medio de crecimiento para mioblastos derivados de pacientes con DMD. Al día siguiente de la siembra, el medio se cambió del medio de crecimiento a 0,25 ml de un medio de diferenciación para mioblastos derivados del paciente con DMD. Después de cultivar durante 7 días en el medio de diferenciación para mioblastos derivados de pacientes con DMD, se realizó la transfección con PMO usando Endo-Porter 6 μ M. Los PMO utilizados en el ejemplo de texto se agregaron en concentraciones en el medio que se muestra en la tabla 35 más adelante.
- 15

[Tabla 35]

Tabla 35

Condición	PMO
1	No se agregó PMO
2	30 μ M PMO No. 6 + 30 μ M PMO No. 8
3	20 μ M PMO No. 6 + 20 μ M PMO No. 7 + 20 μ M PMO No. 30
4	20 μ M PMO No. 6 + 20 μ M PMO No. 7 + 20 μ M PMO No. 31
5	20 μ M PMO No. 6 + 20 μ M PMO No. 7 + 20 μ M PMO No. 8
6	20 μ M PMO No. 6 + 20 μ M PMO No. 7 + 20 μ M PMO No. 33

- 20 Después de cultivar durante otros 3 días, el medio se cambió a 0,3 mL de un medio de diferenciación para mioblastos derivados de pacientes con DMD. Siete días después de la adición de PMO, se extrajo el ARN total de la misma manera que en los Ejemplos de prueba 2, 3, 5, 6 y 8 a 13. Se realizó RT-PCR en un solo paso con 200 ng del ARN total extraído de la misma manera. como en los Ejemplos de Ensayo 1 a 3 y 8 a 13, y el producto de reacción

de la PCR así obtenido se analizó para obtener eficiencias de omisión de la omisión del exón 45 al 55 y de la omisión del exón 45.

Resultados

Los resultados se muestran en las FIGURAS 36 y 37.

- 5** Como resultado de agregar respectivamente PMO No. 30, 31 o 33 como el segundo oligómero antisentido junto con PMO No. 6 y PMO No. 7 (condiciones 3, 4 y 6), se confirmó la omisión del exón 45 a 55 en la misma medida que en un caso en el que se agregó PMO No. 8 (condición 5) (Figura 36). En comparación con un caso en el que solo se agregaron PMO No. 6 y PMO No. 8 (condición 2), la eficiencia de omisión de la omisión del exón 45 se
- 10** redujo, y por lo tanto se suprimió la omisión individual (Figura 37).

<Ejemplo de Prueba 15>

Ensayo de omisión de múltiples exones del exón 45 a 55 en mioblastos derivados de pacientes con DMD con delección del exón 51 - (8): restauración de la proteína distrofina mediante omisión de múltiples exones

15 Procedimientos

- Los mioblastos derivados del paciente con DMD con delección del exón 51 (CD56 positivo y CD82 positivo) se sembraron en una microplaca de revestimiento de colágeno I de 24 pocillos (fabricada por AGC Techno Glass Co., Ltd.) revestida con Corning(R) Matrigel Basement Membrane Matrix a $2,0 \times 10^5$ /pocillo, y se cultivaron durante 1 día en condiciones
- 20** de 37°C y CO₂ al 5% en 1 mL de un medio de crecimiento para mioblastos derivados del paciente con DMD. Al día siguiente de la siembra, el medio se cambió del medio de crecimiento para mioblastos derivados del paciente con DMD a un medio de diferenciación para mioblastos derivados del paciente con DMD. Después de cultivar durante 3 días en el medio de diferenciación, se realizó la transfección con PMO usando Endo-Porter 6 µM.
- 25** Después de cultivar durante 3 días, el medio se cambió a un medio de diferenciación. Después de cultivar durante 7 días u 11 días después de la adición de PMO, se realizó una transferencia Western de la misma manera que en los Ejemplos de prueba 4 y 7 del presente ejemplo para detectar la proteína distrofina. Las muestras sometidas a electroforesis se muestran en la tabla 36. Como control positivo de la expresión de distrofina, se utilizaron un lisado de células
- 30** C2C12 de ratón que se habían cultivado por diferenciación muscular durante 12 días (control de distrofina normal) y un lisado de músculo esquelético de ratón transgénico con delección

del exón 45 a 55 (control de expresión de distrofina con delección del exón 45 a 55).

[Tabla 36]

Tabla 36

Condición	Muestra	Fecha de recolección
1	Control normal de distrofina	
2	Control de expresión de distrofina por delección del exón 45 a 55	
3	No se agregó PMO	7 días después
4	30 μ M PMO No. 6 + 30 μ M PMO No. 7 +30 μ M PMO No. 8	Adición de PMO
5	30 μ M PMO No. 6 + 30 μ M PMO No. 8	
6	No se agregó PMO	11 días después
7	30 μ M PMO No. 6 + 30 μ M PMO No. 7 +30 μ M PMO No. 8	Adición de PMO
8	30 μ M PMO No. 6 + 30 μ M PMO No. 8	
9	30 μ M PMO No. 6	

(Resultados)

- 5 Los resultados se muestran en la FIGURA 38. En el control negativo (condiciones 3 y 6), la banda no se confirmó en la misma posición (Figura 38: punta de flecha) que la banda del control positivo de distrofina de delección del exón 45 a 55 (condición 2), pero en las muestras transfectadas con un cóctel de PMO (condiciones 4, 5, 7 y 8), se confirmó la expresión de la proteína distrofina correspondiente a la omisión del exón 45 a 55 (Figura 38: punta de flecha).
- 10

<Ejemplo de Prueba 16>

Ensayo de omisión de múltiples exones del exón 45 a 55 en mioblastos derivados de pacientes con DMD con delección del exón 51 - (9): restauración de la proteína distrofina mediante omisión de múltiples exones -(2)

15 Procedimientos

- Los mioblastos derivados del paciente con DMD con delección del exón 51 (CD56 positivo y CD82 positivo) preparados de la misma manera que en los Ejemplos de prueba 8 a 15 se sembraron en una microplaca de revestimiento de colágeno I de 24 pocillos (fabricada por AGC Techno Glass Co., Ltd.) revestida con Corning(R) Matrigel Basement Membrane Matrix a $2,0 \times 10^5$ /pocillo, y se cultivaron durante 1 día en condiciones de 37°C y CO₂ al 5%
- 20

en 1 mL de un medio de crecimiento para mioblastos derivados del paciente con DMD. Al día siguiente de la siembra, el medio se cambió del medio de crecimiento para mioblastos derivados del paciente con DMD a un medio de diferenciación para mioblastos derivados del paciente con DMD. Después de cultivar durante 7 días en el medio de diferenciación, se realizó la transfección con PMO usando Endo-Porter 6 μ M. Los PMO utilizados aquí se muestran en la tabla 37 más adelante.

[Tabla 37]

Tabla 37

PMO No.	Secuencia de bases de PMO (5' a 3')	SEQ ID NO:
6	TGACAACAGTTTGCCGCTGCCCGATTAA	1201, 151
7	TTTTCATTCTATTAGATCTGTCTG	3082
8	AAAGCAGCCTCTCGCTCACTCACCTGC	4950
14	CAATGCCATCCTGGAGTTCCTGGATTAA	1180, 151
21	AGTCTGCTAAATGTTTTCATTCC	3096
33	TGTTGCAGTAATCTATGAGTTTCTTCCA	4977

Después de cultivar durante otros 3 días, el medio se cambió a un medio de diferenciación. Después de cultivar durante 7 días después de la adición de PMO, se realizó una transferencia Western de la misma manera que en los Ejemplos de prueba 4, 7 y 15 del presente ejemplo para detectar la proteína distrofina. Las muestras sometidas a la electroforesis se muestran en la tabla 38 más adelante.

[Tabla 38]

Tabla 38

Condición	Muestra
1	Control normal de distrofina
2	Control de expresión de distrofina por delección del exón 45 a 55
3	No se agregó PMO
4	30 μ M PMO No. 14 + 30 μ M PMO No. 8
5	20 μ M PMO No. 14 + 20 μ M PMO No. 7 + 20 μ M PMO No. 8
6	30 μ M PMO No. 6 + 30 μ M PMO No. 33
7	20 μ M PMO No. 6 + 20 μ M PMO No. 21 + 20 μ M PMO No. 33
8	20 μ M PMO No. 14 + 20 μ M PMO No. 21 + 20 μ M PMO No. 33

(Resultados)

Los resultados se muestran en la FIGURA 39.

- 5 En el control negativo (condición 3), la banda no se confirmó en la misma posición que la banda del control positivo de distrofina de delección del exón 45 a 55 (condición 2), pero en las muestras transfectadas con un cóctel de PMO (condiciones 4, 5 y 6), se confirmó la expresión de la proteína distrofina correspondiente a la omisión del exón 45 a 55 (Figura 39: punta de flecha).