TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES NEUROLÓGICAS MEDIANTE EL USO DE MODULADORES DE TRANSCRIPCIONES GÉNICAS DE UNC13A

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

[0001] La presente solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional estadounidense núm. 63/285,786, presentada el 3 de diciembre de 2021, la solicitud provisional estadounidense núm. 63/350,206, presentada el 8 de junio de 2022, y la solicitud provisional estadounidense núm. 63/398,987, presentada el 18 de agosto de 2022, cada una de las cuales se incorpora aquí como referencia en su totalidad para todos los fines.

REFERENCIA A UN XML DE LISTADO DE SECUENCIAS

[0001.1] Esta solicitud contiene un listado de secuencias que se ha presentado electrónicamente en formato XML. El XML de listado de secuencias se incorpora a la presente mediante referencia. Dicho archivo XML se llama QRL-014WO_SL.xml y tiene un tamaño de 64.984.328 KB.

CAMPO DE LA DESCRIPCIÓN

[0002] La presente solicitud se refiere en general a métodos para tratar enfermedades neurológicas con oligonucleótidos antisentido con cambio de empalme de UNC13A, en particular, oligonucleótidos antisentido de UNC13A con uno o más espaciadores que se dirigen a una transcripción de UNC13A.

ANTECEDENTES

[0003] Las enfermedades de las neuronas motoras son una clase de enfermedades neurológicas que dan lugar a la degeneración y muerte de las neuronas motoras, aquellas neuronas que coordinan el movimiento voluntario de los músculos por parte del cerebro. Las enfermedades de las neuronas motoras pueden ser esporádicas o hereditarias, y pueden afectar a las neuronas motoras superiores y/o las neuronas motoras inferiores. Las enfermedades de las neuronas motoras incluyen esclerosis lateral amiotrófica, parálisis bulbar progresiva, parálisis pseudobulbar, esclerosis lateral primaria, atrofia muscular progresiva, atrofia muscular espinal y síndrome post-polio.

[0004] La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) es un grupo de enfermedades de las neuronas motoras que afectan a aproximadamente 15.000 personas en los Estados Unidos de América. La ELA se caracteriza por la degeneración y muerte de las neuronas motoras superiores e inferiores, lo que resulta en la pérdida del control muscular voluntario. La muerte de la neurona motora se acompaña de fasciculación muscular y atrofia. Los primeros síntomas de la ELA incluyen calambres musculares, espasticidad muscular, debilidad muscular (por ejemplo, que afecta a un brazo, una pierna, el cuello o el diafragma), dificultad para hablar y dificultad para masticar o tragar. Eventualmente ocurre la pérdida de fuerza y control sobre los movimientos, incluidos los necesarios para hablar, comer y respirar. La progresión de la enfermedad puede ir acompañada de pérdida de peso, desnutrición, ansiedad, depresión, mayor riesgo de neumonía, calambres musculares, neuropatía y posiblemente demencia.

La mayoría de las personas diagnosticadas con ELA mueren de insuficiencia respiratoria dentro de los cinco años posteriores a la primera aparición de los síntomas. Actualmente, no existe un tratamiento efectivo para la ELA.

[0005] La ELA ocurre en individuos de todas las edades, pero es más común en individuos entre 55 y 75 años de edad, con una incidencia ligeramente mayor en hombres. La ELA se puede caracterizar como esporádica o familiar. La ELA esporádica parece ocurrir al azar y representa más del 90 % de todas las incidencias de ELA. La ELA familiar representa el 5-10 % de todas las incidencias de ELA.

[0006] La DFT se refiere a un espectro de enfermedades neurodegenerativas progresivas causadas por la pérdida de neuronas en los lóbulos frontales y temporales del cerebro. La DFT es la tercera forma más común de demencia (después de la enfermedad de Alzheimer y la demencia con cuerpos de Lewy) y la segunda forma más común de demencia en personas menores de 65 años. Se estima que la DFT afecta a 50.000 a 60.000 personas en los Estados Unidos de América. La DFT se caracteriza por cambios en el comportamiento y la personalidad, y la disfunción del lenguaje. Las formas de DFT incluyen DFT de variante conductual (bvDFT), afasia progresiva primaria de variante semántica (svPPA) y afasia progresiva primaria de variante no fluida (nfvPPA). La ELA con DFT se caracteriza por síntomas asociados con la DFT, junto con síntomas de ELA como debilidad muscular, atrofia, fasciculación, espasticidad, deterioro del habla (disartria) e incapacidad para tragar (disfagia). Las personas generalmente sucumben a la DFT dentro de los 5 a 10 años, mientras que la ELA con DFT a menudo resulta en la muerte dentro de los 2 a 3 años posteriores a la aparición de los primeros síntomas de la enfermedad.

[0007] Al igual que la ELA, no existe una cura conocida para la DFT, o la ELA con DFT, ni un agente terapéutico conocido para prevenir o retrasar la progresión de cualquiera de las enfermedades.

[0008] Por lo tanto, existe una necesidad apremiante de identificar compuestos y/o composiciones capaces de prevenir, mejorar y tratar enfermedades neurológicas tales como: esclerosis lateral amiotrófica (ELA), demencia frontotemporal (DFT), ELA con DFT, enfermedad de Alzheimer (EA), enfermedad de Parkinson (EP), enfermedad de Huntington, parálisis supranuclear progresiva (PSP), traumatismo cerebral, lesión de la médula espinal, degeneración corticobasal (CBD), lesiones nerviosas (por ejemplo, lesiones del plexo braquial), neuropatías (por ejemplo, neuropatía inducida por quimioterapia), proteinopatías TDP43 (por ejemplo, encefalopatía traumática crónica, síndrome de Perry, demencia con cuerpo de Lewy en asociación con la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson con o sin demencia, y encefalopatía TDP-43 relacionada con la edad con predominancia límbica (LATE)), epilepsia, TDP-43 relacionado con la edad cerebral con esclerosis (CARTS), inicio facial sensorial y neuronopatía motora, complejo Guam Parkinson-demencia, proteína multisistémica, CTE y enfermedades sinápticas como el autismo.

COMPENDIO

[0009] En la presente se describen oligonucleótidos que comprenden uno o más espaciadores y que

comprenden una secuencia que es al menos 85 % complementaria a una porción de igual longitud de una transcripción de UNC13A. En un aspecto, la presente descripción proporciona oligonucleótidos de UNC13A que se dirigen a una transcripción de UNC13A (por ejemplo, una transcripción de UNC13A mal empalmada). En diversas modalidades, los oligonucleótidos se dirigen a una transcripción para el tratamiento de enfermedades neurológicas, que incluyen enfermedades de neuronas motoras y/o neuropatías. Por ejemplo, los oligonucleótidos UNC13A se pueden usar para tratar la EP, la ELA, la DFT, la ELA con DFT y la EA.

[0010] En un aspecto, la presente descripción proporciona un compuesto que comprende un oligonucleótido modificado que comprende una secuencia que es al menos 85 % complementaria a una porción de igual longitud de cualquiera de las SEQ ID NO: 5057-5065 o las SEQ ID NO: 5206-5208, una secuencia que tiene 90 % de identidad de esta, o a una porción de nucleobase contigua de 15 a 50 de esta, en donde al menos un (es decir, uno o más) enlace de nucleósido del oligonucleótido es un enlace no natural. En diversas modalidades, el oligonucleótido comprende un espaciador.

[0011] En un aspecto, la presente descripción proporciona un compuesto que comprende un oligonucleótido modificado que comprende una secuencia que es al menos 85 % complementaria a una porción de igual longitud de cualquiera de las SEQ ID NO: 5057-5065 o las SEQ ID NO: 5206-5208, una secuencia que tiene 90 % de identidad de esta, o a una porción de nucleobase contigua de 15 a 50 de esta, en donde al menos un (es decir, uno o más) enlace de nucleósido del oligonucleótido es un enlace no natural, y además en donde el oligonucleótido comprende un espaciador. En diversas modalidades, el oligonucleótido comprende un segmento con como máximo 11 nucleósidos unidos. En diversas modalidades, el oligonucleótido comprende un segmento con como máximo 10, 9 u 8 nucleósidos unidos. En diversas modalidades, el oligonucleótido comprende un segmento con como máximo 7 nucleósidos unidos. En determinadas modalidades, el oligonucleótido comprende un segmento con como máximo 6, 5, 4, 3 o 2 nucleósidos unidos. En determinadas modalidades, cada segmento del oligonucleótido comprende como máximo 7 nucleósidos unidos.

[0012] En diversas modalidades, el oligonucleótido comprende una secuencia que comparte al menos 85 % de identidad con una porción de igual longitud de cualquiera de las SEQ ID NO: 1-1264, las SEQ ID NO: 2529-3792, las SEQ ID NO; 5133-5166, las SEQ ID NO: 5168-5202, las SEQ ID NO: 5209-5221 o las SEQ ID NO: 5235-5573 o cualquiera de las secuencias en las Tablas 3A, 3B, 4 y 5. En diversas modalidades, el oligonucleótido comprende una secuencia que comparte al menos 90 % de identidad con una porción de igual longitud de cualquiera de las SEQ ID NO: 1-1264, las SEQ ID NO: 2529-3792, las SEQ ID NO; 5133-5166, las SEQ ID NO: 5168-5202, las SEQ ID NO: 5209-5221 o las SEQ ID NO: 5235-5573 o cualquiera de las secuencias en las Tablas 3A, 3B, 4 y 5. En diversas modalidades, el oligonucleótido comprende una secuencia que comparte 95 % de identidad con una porción de igual longitud de cualquiera de las SEQ ID NO: 1-1264, las SEQ ID NO: 2529-3792, las SEQ ID NO; 5133-5166, las SEQ ID NO: 5168-5202, las SEQ ID NO: 5209-5221 o las SEQ ID NO: 5235-5573 o cualquiera

de las secuencias en las Tablas 3A, 3B, 4 y 5. En diversas modalidades, el oligonucleótido comprende una secuencia que comparte 100 % de identidad con una porción de igual longitud de cualquiera de las SEQ ID NO: 1-1264, las SEQ ID NO: 2529-3792, las SEQ ID NO; 5133-5166, las SEQ ID NO: 5168-5202, las SEQ ID NO: 5209-5221 o las SEQ ID NO: 5235-5573 o cualquiera de las secuencias en las Tablas 3A, 3B, 4 y 5.

[0013] En diversas modalidades, el oligonucleótido comprende un segmento con como máximo 11 nucleósidos unidos o como máximo 7 nucleósidos unidos, y donde el oligonucleótido comprende una secuencia que comparte al menos 85 % de identidad con una porción de igual longitud de cualquiera de las SEQ ID NO: 5057-5065 o las SEQ ID NO: 5206-5208. En diversas modalidades, el oligonucleótido comprende un segmento con como máximo 6, 5, 4, 3 o 2 nucleósidos unidos, y donde el oligonucleótido comprende una secuencia que comparte al menos 85 % de identidad con una porción de igual longitud de cualquiera de las SEQ ID NO: 5057-5065 o las SEQ ID NO: 5206-5208. En diversas modalidades, el oligonucleótido comprende un segmento con como máximo 6, 5, 4, 3 o 2 nucleósidos unidos, y donde el oligonucleótido comprende una secuencia que comparte al menos 90 % de identidad con una porción de igual longitud de cualquiera de las SEQ ID NO: 5057-5065 o las SEQ ID NO: 5206-5208.

[0014] En diversas modalidades, el oligonucleótido tiene al menos 18, al menos 19, al menos 20, al menos 21, al menos 22, al menos 23, al menos 24 o al menos 25 unidades de oligonucleótido de longitud. En diversas modalidades, el oligonucleótido tiene al menos 19 unidades de oligonucleótido de longitud. En diversas modalidades, el espaciador es un grupo de reemplazo de nucleósido que comprende un sustituto sin azúcar que es incapaz de unirse a una base de nucleótido.

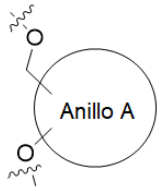
[0015] En diversas modalidades, el espaciador se ubica entre las posiciones 10 y 15 del oligonucleótido. En diversas modalidades, el espaciador se ubica entre las posiciones 7 y 11 del oligonucleótido. En diversas modalidades, el oligonucleótido comprende además un segundo espaciador, en donde el segundo espaciador se ubica entre las posiciones 14 y 22 del oligonucleótido. En diversas modalidades, el espaciador y el segundo espaciador están separados por al menos 5 nucleobases, al menos 6 nucleobases o al menos 7 nucleobases en el oligonucleótido. En diversas modalidades, el espaciador se ubica entre las posiciones 7 y 9 del oligonucleótido, y en donde el segundo espaciador se ubica entre las posiciones 15 y 18 del oligonucleótido. En diversas modalidades, el espaciador se ubica en la posición 8 del oligonucleótido, y en donde el segundo espaciador se ubica en la posición 16 del oligonucleótido. En diversas modalidades, el oligonucleótido comprende además un tercer espaciador, en donde el tercer espaciador se ubica entre las posiciones 21 y 24 del oligonucleótido.

[0016] En diversas modalidades, el espaciador se ubica entre las posiciones 2 y 5 del oligonucleótido. En diversas modalidades, el oligonucleótido comprende además un segundo espaciador, en donde el segundo espaciador se ubica entre las posiciones 8 y 12 del oligonucleótido. En diversas modalidades,

el oligonucleótido comprende además un tercer espaciador, en donde el tercer espaciador se ubica entre las posiciones 18 y 22 del oligonucleótido. En diversas modalidades, el oligonucleótido comprende además un segundo espaciador y un tercer espaciador, en donde los tres espaciadores se ubican en posiciones en el oligonucleótido de modo que cada segmento del oligonucleótido tenga como máximo 7 nucleósidos unidos. En diversas modalidades, al menos dos de los tres espaciadores son adyacentes a una nucleobase de guanina. En diversas modalidades, cada uno de los al menos dos de los tres espaciadores precede inmediatamente a una nucleobase de guanina.

[0017] En diversas modalidades, cada uno del primer, segundo o tercer espaciador es un grupo de reemplazo de nucleósido que comprende un sustituto sin azúcar en donde el sustituto sin azúcar no contiene un resto cetona, aldehído, cetal, hemicetal, acetal, hemiacetal, aminal o hemiaminal y es incapaz de formar un enlace covalente con una base de nucleótido.

[0018] En determinadas modalidades, cada uno del primer, segundo o tercer espaciador se representa independientemente por la Fórmula (X), en donde:

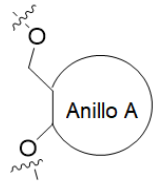


Fórmula (X)

El anillo A es un grupo cicloalquilo monocíclico de 4-8 miembros opcionalmente sustituido o un grupo heterociclilo monocíclico de 4-8 miembros, en donde el grupo heterociclilo contiene 1 o 2 heteroátomos que se seleccionan de O, S y N, siempre que A no sea capaz de formar un enlace covalente a una nucleobase; y

el símbolo  representa el punto de conexión a un enlace internucleosídico.

[0019] En diversas modalidades, cada uno del primer, segundo o tercer espaciador se representa independientemente por la Fórmula (Xa), en donde:



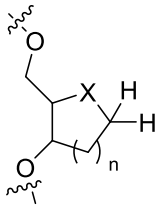
Fórmula (Xa).

[0020] En algunas modalidades, el anillo A es un grupo cicloalquilo monocíclico de 4-8 miembros opcionalmente sustituido que se selecciona de ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo; o un grupo heterociclilo monocíclico de 4-8 miembros, que se selecciona de oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, 1,4-dioxanilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo y azepanilo.

[0021] En modalidades adicionales, el anillo A es tetrahidrofuranilo.

[0022] En otras modalidades, el anillo A es tetrahidropiranilo.

[0023] En diversas modalidades, cada uno del primer, segundo o tercer espaciador se representa independientemente por la Fórmula I, en donde:

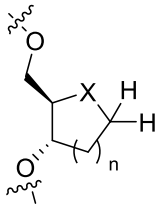


Fórmula (I)

X se selecciona de -CH_2-- y -O-; y

n es 0, 1, 2 o 3.

[0024] En diversas modalidades, cada uno del primer, segundo o tercer espaciador se representa independientemente por la Fórmula I', en donde:

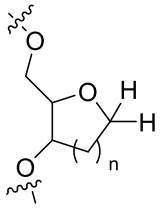


Fórmula (I')

X se selecciona de -CH_2-- y -O-; y

n es 0, 1, 2 o 3.

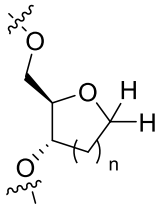
[0025] En diversas modalidades, cada uno del primer, segundo o tercer espaciador se representa independientemente por la Fórmula (Ia), en donde:



Fórmula (Ia); y

n es 0, 1, 2 o 3.

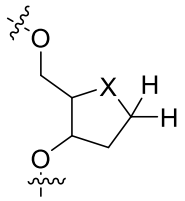
[0026] En diversas modalidades, cada uno del primer, segundo o tercer espaciador se representa independientemente por la Fórmula (Ia'), en donde:



Fórmula (Ia'); y

n es 0, 1, 2 o 3.

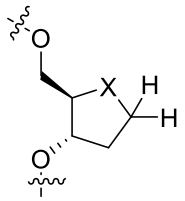
[0027] En determinadas modalidades, cada uno del primer, segundo o tercer espaciador se representa independientemente por la Fórmula II, en donde:



Fórmula (II); y

X se selecciona de -CH_2- y -O-.

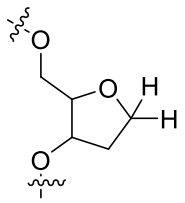
[0028] En modalidades adicionales, cada uno del primer, segundo o tercer espaciador se representa independientemente por la Fórmula II', en donde:



Fórmula (II'); y

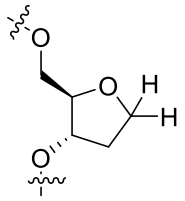
X se selecciona de -CH_2- y -O-.

[0029] En diversas modalidades, cada uno del primer, segundo o tercer espaciador se representa independientemente por la Fórmula (IIa), en donde:



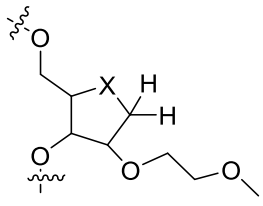
Fórmula (IIa).

[0030] En modalidades adicionales, cada uno del primer, segundo o tercer espaciador se representa independientemente por la Fórmula (IIa'), en donde:



Fórmula (IIa').

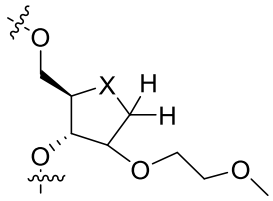
[0031] En algunas modalidades, el espaciador se representa por la Fórmula (IIi), en donde:



Fórmula (IIi)

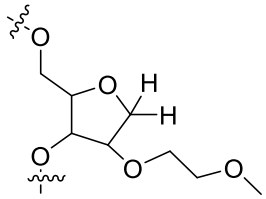
X se selecciona de -CH_2- y -O-.

[0032] En algunas modalidades, el espaciador se representa por la Fórmula (IIi'), en donde:

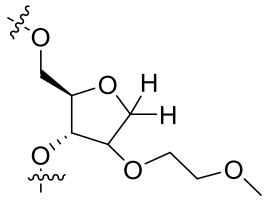

Fórmula (IIi')

X se selecciona de -CH_2- y -O.

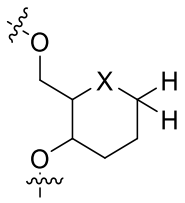
[0033] En algunas modalidades, el espaciador se representa por la Fórmula (IIib), en donde:


Fórmula (IIib).

[0034] En algunas modalidades, el espaciador se representa por la Fórmula (Iiib'), en donde:

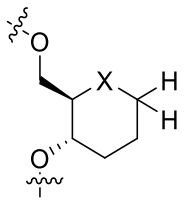

Fórmula (IIib').

[0035] En diversas modalidades, cada uno del primer, segundo o tercer espaciador se representa independientemente por la Fórmula III, en donde:


Fórmula (III); y

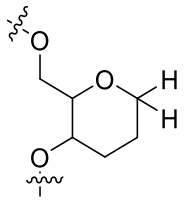
X se selecciona de -CH_2- y -O-.

[0036] En modalidades adicionales, cada uno del primer, segundo o tercer espaciador se representa independientemente por la Fórmula III', en donde:


Fórmula (III'); y

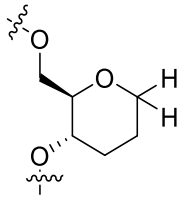
X se selecciona de -CH_2- y -O-.

[0037] En algunas modalidades, cada uno del primer, segundo o tercer espaciador se representa independientemente por la Fórmula (IIIa), en donde:



Fórmula (IIIa).

[0038] En modalidades adicionales, cada uno del primer, segundo o tercer espaciador se representa independientemente por la Fórmula (IIIa'), en donde:



Fórmula (IIIa').

[0039] En diversas modalidades, el oligonucleótido que comprende el espaciador tiene un contenido de GC de al menos 10 %. En diversas modalidades, el oligonucleótido que comprende el espaciador tiene un contenido de GC de al menos 20 %. En diversas modalidades, el oligonucleótido que comprende el espaciador tiene un contenido de GC de al menos 25 %. En diversas modalidades, el oligonucleótido que comprende el espaciador tiene un contenido de GC de al menos 30 %. En diversas modalidades, el oligonucleótido que comprende el espaciador tiene un contenido de GC de al menos 40 %. En diversas modalidades, el oligonucleótido que comprende el espaciador tiene un contenido de GC de al menos 50 %.

[0040] En diversas modalidades, el oligonucleótido tiene entre 12 y 40 unidades de oligonucleótido de longitud.

[0041] En diversas modalidades, al menos un (*es decir*, uno o más) enlace de nucleósido del oligonucleótido se selecciona independientemente del grupo que consiste en un enlace de fosfodiéster, un enlace de fosforotioato, un enlace de fosfato de alquilo, un enlace de fosforoditioato, un enlace de fosfotriéster, un enlace de alquilfosfonato, un enlace de 3-metoxipropilfosfonato, un enlace de metilfosfonato, un enlace de aminoalquilfosfotriéster, un enlace de alquilenfosfonato, un enlace de fosfinato, un enlace de fosforamidato, un enlace de fosforamidotioato, un enlace de tiofosforodiamidato, un fosforodiamidato (*por ejemplo*, que comprende un enlace de fosforodiamidato morfolino (PMO), 3' amino ribosa o 5' amino ribosa), un enlace de aminoalquilfosforamidato, un enlace de tiofosforamidato, un enlace de tiofosforamidato, un enlace de tionoalquilfosfonato, un enlace de tionoalquilfosfotriéster, un enlace de tiofosfato, un enlace de selenofosfato y un enlace de boranofosfato.

[0042] En diversas modalidades, uno o más enlaces nucleósidos que unen una base en la posición 3 o posición 4 del oligonucleótido son enlaces fosfodiéster. En diversas modalidades, solo un enlace de nucleósido que se une a una base en la posición 3 o posición 4 del oligonucleótido es un enlace de fosfodiéster. En diversas modalidades, los enlaces de nucleósido que unen bases tanto en la posición 3 como en la posición 4 del oligonucleótido son enlaces fosfodiéster. En diversas modalidades, una o

más bases inmediatamente anteriores a un espaciador en el oligonucleótido se unen a través de enlaces fosfodiéster. En diversas modalidades, solo la base inmediatamente anterior al espaciador en el oligonucleótido se une al espaciador a través de un enlace fosfodiéster. En diversas modalidades, la base inmediatamente anterior al espaciador en el oligonucleótido se une además a una base anterior adicional a través de un enlace fosfodiéster. En diversas modalidades, el oligonucleótido comprende un segundo espaciador, en donde una base inmediatamente anterior al segundo espaciador se une a una base precedente adicional a través de un enlace fosfodiéster.

[0043] En diversas modalidades, una o más bases inmediatamente posteriores a un espaciador en el oligonucleótido se unen a través de enlaces fosfodiéster. En diversas modalidades, solo la base inmediatamente posterior al espaciador en el oligonucleótido se une al espaciador a través de un enlace fosfodiéster. En diversas modalidades, dos bases inmediatamente anteriores al espaciador en el oligonucleótido se unen a través de enlaces fosfodiéster. En diversas modalidades, una o más bases inmediatamente anteriores a un espaciador en el oligonucleótido se unen a través de enlaces fosfodiéster y en donde una o más bases inmediatamente posteriores al espaciador en el oligonucleótido se unen a través de enlaces fosfodiéster. En diversas modalidades, una base inmediatamente anterior al espaciador y una base inmediatamente posterior al espaciador se unen a través de enlaces fosfodiéster. En diversas modalidades, el oligonucleótido incluye un segundo espaciador, y en donde una o más bases inmediatamente anteriores al segundo espaciador en el oligonucleótido se unen a través de enlaces fosfodiéster y en donde una o más bases inmediatamente posteriores al segundo espaciador en el oligonucleótido se unen a través de enlaces fosfodiéster. En diversas modalidades, una base inmediatamente anterior al segundo espaciador y una base inmediatamente posterior al segundo espaciador se unen a través de enlaces fosfodiéster. En diversas modalidades, el oligonucleótido comprende un rango de bases que se unen a través de enlaces fosfodiéster, el rango de bases comprende al menos dos bases. En diversas modalidades, el oligonucleótido comprende un rango de bases que se unen a través de enlaces fosfodiéster, el rango de bases comprende al menos cinco bases. En diversas modalidades, el oligonucleótido comprende dos o más espaciadores, y en donde el rango de bases se coloca entre los al menos dos espaciadores.

[0044] Además, en la presente se describe un compuesto que comprende un oligonucleótido que comprende una secuencia de nucleobases que comparte al menos 90 % de identidad con una porción de igual longitud de cualquiera de las SEQ ID NO: 1-1264, las SEQ ID NO: 2529-3792, las SEQ ID NO; 5133-5166, las SEQ ID NO: 5168-5202, las SEQ ID NO: 5209-5221 o las SEQ ID NO: 5235-5573 o cualquiera de las secuencias en las Tablas 3A, 3B, 4 y 5. Además, en la presente se describe un oligonucleótido que comprende una secuencia de nucleobases que comparte al menos 90 % de identidad con una porción de igual longitud de cualquiera de las SEQ ID NO: 1-1264, las SEQ ID NO: 2529-3792, las SEQ ID NO; 5133-5166, las SEQ ID NO: 5168-5202, las SEQ ID NO: 5209-5221 o las SEQ ID NO: 5235-5573 o cualquiera de las secuencias en las Tablas 3A, 3B, 4 y 5. En diversas

modalidades, la secuencia de nucleobases comparte al menos 95 % de identidad con una porción de igual longitud de cualquiera de las SEQ ID NO: 1-1264, las SEQ ID NO: 2529-3792, las SEQ ID NO; 5133-5166, las SEQ ID NO: 5168-5202, las SEQ ID NO: 5209-5221 o las SEQ ID NO: 5235-5573 o cualquiera de las secuencias en las Tablas 3A, 3B, 4 y 5. En diversas modalidades, la secuencia de nucleobases comparte al menos 100 % de identidad con una porción de igual longitud de cualquiera de las SEQ ID NO: 1-1264, las SEQ ID NO: 2529-3792, las SEQ ID NO; 5133-5166, las SEQ ID NO: 5168-5202, las SEQ ID NO: 5209-5221 o las SEQ ID NO: 5235-5573 o cualquiera de las secuencias en las Tablas 3A, 3B, 4 y 5. En diversas modalidades, el oligonucleótido es cualquiera de un 19mero, 21mero, 23mero o 25mero.

[0045] En diversas modalidades, un enlace internucleósido del oligonucleótido es un enlace internucleósido modificado. En diversas modalidades, el enlace internucleósido modificado del oligonucleótido es un enlace fosforotioato. En diversas modalidades, todos los enlaces internucleósidos del oligonucleótido son enlaces fosforotioato. En diversas modalidades, el enlace fosforotioato está en una de una configuración *R*p o una configuración *S*p. En diversas modalidades, el oligonucleótido comprende al menos un resto de azúcar modificado. En diversas modalidades, el resto de azúcar modificado es uno de un resto de azúcar modificado con 2'-OMe, resto de azúcar bicíclico, 2'-*O*-(2-metoxietil) (MOE), 2'-desoxi-2'-fluoro nucleósido, 2'-fluoro-β-D-arabinonucleósido, ácido nucleico bloqueado (LNA), un ácido nucleico tricíclico (ADNtc) (por ejemplo, ácido nucleico tricíclico con etilo (2'O-CH_2-CH_2-4'C) como el puente o ácido nucleico tricíclico con metilo sustituido (2'O-CH(CH_2)-4'C) puente), ácido nucleico con puente de etilo restringido 2'-4'(cEt), *S*-cEt, ADNtc, ácidos nucleicos de hexitol (HNA), análogo tricíclico (*por ejemplo*, ADNtc) y ácidos nucleicos desbloqueados.

[0046] En diversas modalidades, el oligonucleótido exhibe al menos un aumento de 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 % o 90 % de la proteína UNC13A de longitud completa. En diversas modalidades, el oligonucleótido exhibe al menos un aumento del 100 % de la proteína UNC13A de longitud completa. En diversas modalidades, el oligonucleótido exhibe al menos un aumento del 200 % de la proteína UNC13A de longitud completa. En diversas modalidades, el oligonucleótido exhibe al menos un aumento del 300 % de la proteína UNC13A de longitud completa. En diversas modalidades, el oligonucleótido exhibe al menos un aumento del 400 % de la proteína UNC13A de longitud completa. En diversas modalidades, el aumento de la proteína UNC13A de longitud completa se mide en comparación con un nivel reducido de proteína UNC13A de longitud completa logrado usando un oligonucleótido antisentido TDP43. En diversas modalidades, el oligonucleótido exhibe al menos un rescate de 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % o 100 % de la proteína UNC13A de longitud completa. En diversas modalidades, el oligonucleótido exhibe al menos una reducción de 50 %, 60 %, 70 %, 80 % o 90 % de una transcripción de UNC13A mal empalmada.

[0047] Además, se describe un método para tratar una enfermedad neurológica y/o una neuropatía en un paciente que lo necesite, donde el método comprende administrarle al paciente un

oligonucleótido de cualquiera de los oligonucleótidos descritos anteriormente. En diversas modalidades, la enfermedad neurológica se selecciona del grupo que consiste en: esclerosis lateral amiotrófica (ELA), demencia frontotemporal (DFT), ELA con DFT, enfermedad de Alzheimer (EA), enfermedad de Parkinson (EP), enfermedad de Huntington, parálisis supranuclear progresiva (PSP), traumatismo cerebral, lesión de la médula espinal, degeneración corticobasal (CBD), lesiones nerviosas (por ejemplo, lesiones del plexo braquial), neuropatías (por ejemplo, neuropatía inducida por quimioterapia), proteinopatías TDP43 (por ejemplo, encefalopatía traumática crónica, síndrome de Perry, demencia con cuerpo de Lewy en asociación con la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson con o sin demencia, y encefalopatía TDP-43 relacionada con la edad con predominancia límbica (LATE)), epilepsia, TDP-43 relacionado con la edad cerebral con esclerosis (CARTS), inicio facial sensorial y neuronopatía motora, complejo Guam Parkinson-demencia, proteinopatía multisistémica, CTE y enfermedades sinápticas como el autismo. En diversas modalidades, la enfermedad neurológica es ELA. En diversas modalidades, la enfermedad neurológica es DFT. En diversas modalidades, la enfermedad neurológica es ELA con DFT. En diversas modalidades, la enfermedad neurológica es EA. En diversas modalidades, la enfermedad neurológica es EP. En diversas modalidades, la neuropatía es neuropatía inducida por quimioterapia.

[0048] Además, se describe un método para restaurar el crecimiento axonal y/o la regeneración de una neurona, donde el método comprende exponer la neurona motora a un oligonucleótido de cualquiera de los oligonucleótidos descritos anteriormente. Además, se describe un método para aumentar, promover, estabilizar o mantener la expresión y/o función de UNC13A en una neurona, donde el método comprende exponer la célula a un oligonucleótido de cualquiera de los oligonucleótidos descritos anteriormente.

[0049] En diversas modalidades, la neurona es una neurona de un paciente que necesita tratamiento de una enfermedad neurológica y/o una neuropatía. En diversas modalidades, la neuropatía es neuropatía inducida por quimioterapia. En diversas modalidades, la exposición se realiza *in vivo* o *ex vivo*. En diversas modalidades, la exposición comprende administrar el oligonucleótido a un paciente que lo necesite. En diversas modalidades, el oligonucleótido se administra por vía tópica, parenteral, intratecal, intratalámica, intracisternal, oral, rectal, bucal, sublingual, vaginal, pulmonar, intratraqueal, intranasal, transdérmica o intraduodenal. En diversas modalidades, el oligonucleótido se administra por vía oral. En diversas modalidades, una cantidad terapéuticamente eficaz del oligonucleótido se administra por vía intratecal, intratalámica o intracisternal. En diversas modalidades, el paciente es un ser humano.

[0050] Además, en la presente se describe una composición farmacéutica que comprende el oligonucleótido de cualquiera de los oligonucleótidos descritos anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un excipiente farmacéuticamente aceptable. En diversas modalidades, la composición farmacéutica es adecuada para administración tópica, intratecal,

intratalámica, intracisternal, intracerebroventricular, parenteral, oral, pulmonar, intratraqueal, intranasal, transdérmica, rectal, bucal, sublingual, vaginal o intraduodenal.

[0051] Además, en la presente se describe un método para tratar una enfermedad neurológica o una neuropatía en un paciente que lo necesite, el método comprende administrarle a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica descrita anteriormente. En diversas modalidades, la enfermedad neurológica se selecciona del grupo que consiste en esclerosis lateral amiotrófica (ELA), demencia frontotemporal (DFT), ELA con DFT, enfermedad de Alzheimer (EA), enfermedad de Parkinson (EP), enfermedad de Parkinson con demencia, demencia con cuerpos de Lewy, sinucleinopatías, enfermedad de Huntington, lesiones del plexo braquial, lesiones de los nervios periféricos, parálisis supranuclear progresiva (PSP), traumatismo cerebral, lesión de la médula espinal, complejo de esclerosis tuberosa, enfermedad de Pick, tauopatías, tauopatía primaria relacionada con la edad, síndrome de Down, trastorno epiléptico/convulsivo, depresión, lesión cerebral traumática (LCT), encefalopatía traumática crónica (etc), trastornos neurocognitivos asociados al VIH (HAND), atrofia multisistémica, deterioro cognitivo leve amnésico, degeneración corticobasal (CBD) y/o neuropatías tales como neuropatía inducida por quimioterapia, ataxia espinocerebelosa (SCA), SCA tipo 2, atrofia muscular espinal (SMA), parkinsonismo, enfermedad de Niemann-Pick tipo C (NPC), enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (CMT), mucopolisacaridosis tipo II (MPSIIA), mucolipidosis IV, gangliosidosis GM1, miositis por cuerpos de inclusión esporádicos (sIBM), púrpura de Henoch-Schonlein (HSP), encefalopatía TDP-43 relacionada con la edad con predominancia límbica (LATE)), TDP-43 relacionado con la edad cerebral con esclerosis (CARTS), enfermedad de Gaucher e inicio facial sensorial y neuronopatía motora, complejo de demencia de Guam Parkinson, proteinopatía multisistémica, enfermedad de Perry y enfermedades sinápticas como el autismo. En diversas modalidades, la enfermedad neurológica es ELA. En diversas modalidades, la enfermedad neurológica es DFT. En diversas modalidades, la enfermedad neurológica es ELA con DFT. En diversas modalidades, la neuropatía es neuropatía inducida por quimioterapia. En diversas modalidades, la composición farmacéutica se administra por vía tópica, parenteral, oral, pulmonar, rectal, bucal, sublingual, vaginal, intratraqueal, intranasal, intracisternal, intratecal, intratalámica, intravenosa, intramuscular, transdérmica o intraduodenal. En diversas modalidades, donde la composición farmacéutica se administra por vía intratecal, intratalámica, intracerebroventricular o intracisternal. En diversas modalidades, una cantidad terapéuticamente eficaz del oligonucleótido se administra por vía intratecal, intratalámica o intracisternal. En diversas modalidades, el paciente es un ser humano.

[0052] Además, en la presente se describe un método para tratar una enfermedad neurológica en un sujeto que lo necesite, el método comprende administrarle al sujeto un oligonucleótido que comprende un segmento con como máximo 7 nucleósidos unidos, y en donde el oligonucleótido comparte al menos 85 % de identidad con cualquiera de las SEQ ID NO: 1-1264, las SEQ ID NO: 2529-3792, las SEQ ID

NO; 5133-5166, las SEQ ID NO: 5168-5202, las SEQ ID NO: 5209-5221 o las SEQ ID NO: 5235-5573 o cualquiera de las secuencias en las Tablas 3A, 3B, 4 y 5, o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas; en donde al menos un (*es decir*, uno o más) enlace de nucleósido del oligonucleótido se selecciona independientemente del grupo que consiste en: un enlace de fosfodiéster, un enlace de fosforotioato, un enlace de fosfato de alquilo, un enlace de fosforoditioato, un enlace de fosfotriéster, un enlace de alquilfosfonato, un enlace de 3-metoxipropilfosfonato, un enlace de metilfosfonato, un enlace de aminoalquilfosfotriéster, un enlace de alquilenfosfonato, un enlace de fosfinato, un enlace de fosforamidato, un enlace de fosforamidotioato, un enlace de tiofosforodiamidato, un fosforodiamidato (*por ejemplo*, que comprende un enlace de fosforodiamidato morfolino (PMO), 3' amino ribosa o 5' amino ribosa), un enlace de aminoalquilfosforamidato, un enlace de tiofosforamidato, un enlace de tionoalquilfosfonato, un enlace de tionoalquilfosfotriéster, un enlace de tiofosfato, un enlace de selenofosfato y un enlace de boranofosfato, y/o en donde al menos un (es *decir*, uno o más) nucleósido está sustituido con un componente seleccionado del grupo que consiste en un nucleósido 2'-O-(2-metoxietil), un nucleósido 2'-O-metil, un nucleósido 2’-O-(N-metilacetamida), un nucleósido 2'-desoxi-2'-fluoro, un 2’ -fluoro-β-D-arabinonucleósido, un ácido nucleico bloqueado (LNA), un ácido nucleico tricíclico, metoxietilo restringido (cMOE), etilo restringido (cET) y un ácido nucleico peptídico (APN), opcionalmente en donde el oligonucleótido comprende además un espaciador.

[0053] Además, en la presente se describe un método para tratar la ELA en un sujeto que lo necesite, el método comprende administrarle al sujeto un oligonucleótido que comprende un segmento con como máximo 7 nucleósidos unidos, y en donde el oligonucleótido comparte al menos 85 % de identidad con cualquiera de las SEQ ID NO: 1-1264, las SEQ ID NO: 2529-3792, las SEQ ID NO; 5133-5166, las SEQ ID NO: 5168-5202, las SEQ ID NO: 5209-5221 o las SEQ ID NO: 5235-5573 o cualquiera de las secuencias en las Tablas 3A, 3B, 4 y 5, o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas; en donde al menos un (*es decir*, uno o más) enlace de nucleósido del oligonucleótido se selecciona independientemente del grupo que consiste en: un enlace de fosfodiéster, un enlace de fosforotioato, un enlace de fosfato de alquilo, un enlace de fosforoditioato, un enlace de fosfotriéster, un enlace de alquilfosfonato, un enlace de 3-metoxipropilfosfonato, un enlace de metilfosfonato, un enlace de aminoalquilfosfotriéster, un enlace de alquilenfosfonato, un enlace de fosfinato, un enlace de fosforamidato, un enlace de fosforamidotioato, un enlace de tiofosforodiamidato, un fosforodiamidato (*por ejemplo*, que comprende un fosforodiamidato morfolino (PMO), 3' amino ribosa o 5' amino ribosa), un enlace de aminoalquilfosforamidato, un enlace de tiofosforamidato, un enlace de tionoalquilfosfonato, un enlace de tionoalquilfosfotriéster, un enlace de tiofosfato, un enlace de selenofosfato y un enlace de boranofosfato, y/o en donde al menos un (es *decir*, uno o más) nucleósido está sustituido con un componente seleccionado del grupo que consiste en un nucleósido 2'-O-(2-metoxietil), un nucleósido 2'-O-metil, un nucleósido 2’-O-(N-metilacetamida), un nucleósido 2'-desoxi-2'-fluoro, un 2’ -fluoro-β-D-arabinonucleósido, ácido nucleico bloqueado (LNA), un ácido nucleico

tricíclico, metoxietilo restringido (cMOE), etilo restringido (cET) y un ácido nucleico peptídico (APN), opcionalmente en donde el oligonucleótido comprende además un espaciador.

[0054] Además, en la presente se describe un método para tratar DFT en un sujeto que lo necesite, el método comprende administrarle al sujeto un oligonucleótido que comprende un segmento con como máximo 7 nucleósidos unidos, y en donde el oligonucleótido comparte al menos 85 % de identidad con cualquiera de las SEQ ID NO: 1-1264, las SEQ ID NO: 2529-3792, las SEQ ID NO; 5133-5166, las SEQ ID NO: 5168-5202, las SEQ ID NO: 5209-5221 o las SEQ ID NO: 5235-5573 o cualquiera de las secuencias en las Tablas 3A, 3B, 4 y 5, o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas; en donde al menos un (*es decir*, uno o más) enlace de nucleósido del oligonucleótido se selecciona independientemente del grupo que consiste en: un enlace de fosfodiéster, un enlace de fosforotioato, un enlace de fosfato de alquilo, un enlace de fosforoditioato, un enlace de fosfotriéster, un enlace de alquilfosfonato, un enlace de 3-metoxipropilfosfonato, un enlace de metilfosfonato, un enlace de aminoalquilfosfotriéster, un enlace de alquilenfosfonato, un enlace de fosfinato, un enlace de fosforamidato, un enlace de fosforamidotioato, un enlace de tiofosforodiamidato, un fosforodiamidato (*por ejemplo*, que comprende un fosforodiamidato morfolino (PMO), 3' amino ribosa o 5' amino ribosa), un enlace de aminoalquilfosforamidato, un enlace de tiofosforamidato, un enlace de tionoalquilfosfonato, un enlace de tionoalquilfosfotriéster, un enlace de tiofosfato, un enlace de selenofosfato y un enlace de boranofosfato, y/o en donde al menos un (es *decir*, uno o más) nucleósido está sustituido con un componente seleccionado del grupo que consiste en un nucleósido 2'-O-(2-metoxietil), un nucleósido 2'-O-metil, un nucleósido 2’-O-(N-metilacetamida), un nucleósido 2'-desoxi-2'-fluoro, un 2’ -fluoro-β-D-arabinonucleósido, ácido nucleico bloqueado (LNA), un ácido nucleico tricíclico, metoxietilo restringido (cMOE), etilo restringido (cET) y un ácido nucleico peptídico (APN), opcionalmente en donde el oligonucleótido comprende además un espaciador.

[0055] Además, en la presente se describe un método para tratar la ELA con DFT en un sujeto que lo necesite, el método comprende administrarle al sujeto un oligonucleótido que comprende un segmento con como máximo 7 nucleósidos unidos, y en donde el oligonucleótido comparte al menos 85 % de identidad con cualquiera de las SEQ ID NO: 1-1264, las SEQ ID NO: 2529-3792, las SEQ ID NO; 5133-5166, las SEQ ID NO: 5168-5202, las SEQ ID NO: 5209-5221 o las SEQ ID NO: 5235-5573 o cualquiera de las secuencias en las Tablas 3A, 3B, 4 y 5, o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas; en donde al menos un (*es decir*, uno o más) enlace de nucleósido del oligonucleótido se selecciona independientemente del grupo que consiste en: un enlace de fosfodiéster, un enlace de fosforotioato, un enlace de fosfato de alquilo, un enlace de fosforoditioato, un enlace de fosfotriéster, un enlace de alquilfosfonato, un enlace de 3-metoxipropilfosfonato, un enlace de metilfosfonato, un enlace de aminoalquilfosfotriéster, un enlace de alquilenfosfonato, un enlace de fosfinato, un enlace de fosforamidato, un enlace de fosforamidotioato, un enlace de tiofosforodiamidato, un fosforodiamidato (*por ejemplo*, que comprende un fosforodiamidato morfolino (PMO), 3' amino ribosa o 5' amino ribosa),

un enlace de aminoalquilfosforamidato, un enlace de tiofosforamidato, un enlace de tionoalquilfosfonato, un enlace de tionoalquilfosfotriéster, un enlace de tiofosfato, un enlace de selenofosfato y un enlace de boranofosfato, y/o en donde al menos un (es *decir*, uno o más) nucleósido está sustituido con un componente seleccionado del grupo que consiste en un nucleósido 2'-O-(2-metoxietil), un nucleósido 2'-O-metil, un nucleósido 2'-O-(N-metilacetamida), un nucleósido 2'-desoxi-2'-fluoro, un 2' -fluoro-β-D-arabinonucleósido, ácido nucleico bloqueado (LNA), un ácido nucleico tricíclico, metoxietilo restringido (cMOE), etilo restringido (cET) y un ácido nucleico peptídico (APN), opcionalmente en donde el oligonucleótido comprende además un espaciador.

[0056] En diversas modalidades, uno o más enlaces nucleósidos que unen una base en la posición 3 o posición 4 del oligonucleótido son enlaces fosfodiéster. En diversas modalidades, solo un enlace de nucleósido que se une a una base en la posición 3 o posición 4 del oligonucleótido es un enlace de fosfodiéster. En diversas modalidades, los enlaces de nucleósido que unen bases tanto en la posición 3 como en la posición 4 del oligonucleótido son enlaces fosfodiéster. En diversas modalidades, una o más bases inmediatamente anteriores a un espaciador en el oligonucleótido se unen a través de enlaces fosfodiéster. En diversas modalidades, solo la base inmediatamente anterior al espaciador en el oligonucleótido se une al espaciador a través de un enlace fosfodiéster. En diversas modalidades, la base inmediatamente anterior al espaciador en el oligonucleótido se une además a una base anterior adicional a través de un enlace fosfodiéster. En diversas modalidades, el oligonucleótido comprende un segundo espaciador, en donde una base inmediatamente anterior al segundo espaciador se une a una base precedente adicional a través de un enlace fosfodiéster.

[0057] En diversas modalidades, una o más bases inmediatamente posteriores a un espaciador en el oligonucleótido se unen a través de enlaces fosfodiéster. En diversas modalidades, solo la base inmediatamente posterior al espaciador en el oligonucleótido se une al espaciador a través de un enlace fosfodiéster. En diversas modalidades, dos bases inmediatamente anteriores al espaciador en el oligonucleótido se unen a través de enlaces fosfodiéster. En diversas modalidades, una o más bases inmediatamente anteriores a un espaciador en el oligonucleótido se unen a través de enlaces fosfodiéster y en donde una o más bases inmediatamente posteriores al espaciador en el oligonucleótido se unen a través de enlaces fosfodiéster. En diversas modalidades, una base inmediatamente anterior al espaciador y una base inmediatamente posterior al espaciador se unen a través de enlaces fosfodiéster. En diversas modalidades, el oligonucleótido incluye un segundo espaciador, y en donde una o más bases inmediatamente anteriores al segundo espaciador en el oligonucleótido se unen a través de enlaces fosfodiéster y en donde una o más bases inmediatamente posteriores al segundo espaciador en el oligonucleótido se unen a través de enlaces fosfodiéster. En diversas modalidades, una base inmediatamente anterior al segundo espaciador y una base inmediatamente posterior al segundo espaciador se unen a través de enlaces fosfodiéster. En diversas modalidades, el oligonucleótido comprende un rango de bases que se unen a través de enlaces

fosfodiéster, el rango de bases comprende al menos dos bases. En diversas modalidades, el oligonucleótido comprende un rango de bases que se unen a través de enlaces fosfodiéster, el rango de bases comprende al menos cinco bases. En diversas modalidades, el oligonucleótido comprende dos o más espaciadores, y en donde el rango de bases se coloca entre los al menos dos espaciadores. En diversas modalidades, el oligonucleótido es cualquiera de un 19mero, 21mero, 23mero o 25mero.

[0058] En diversas modalidades, al menos un (es decir, uno o más) enlace internucleósido del oligonucleótido es un enlace fosforotioato. En diversas modalidades, todos los enlaces internucleósidos del oligonucleótido son enlaces fosforotioato.

[0059] Además, en la presente se describe un oligonucleótido y un excipiente farmacéuticamente aceptable, el oligonucleótido comprende una secuencia que es al menos 85 % complementaria a una porción de igual longitud de cualquiera de las SEQ ID NO: 5057-5065 o las SEQ ID NO: 5206-5208, una secuencia que tiene 90 % de identidad de esta, o a una porción de nucleobase contigua de 15 a 50 de esta, en donde el oligonucleótido comprende un espaciador y en donde el oligonucleótido es capaz de aumentar, restaurar o estabilizar la expresión del ARNm de UNC13A capaz de traducir una UNC13A funcional y/o actividad y/o función de la proteína UNC13A en una célula o un paciente humano de una enfermedad desmielinizante mediada por el sistema inmunitario, y en donde el nivel de aumento, restauración o estabilización de la expresión y/o actividad y/o función es suficiente para el uso del oligonucleótido como un medicamento para el tratamiento de la enfermedad desmielinizante mediada por el sistema inmunitario.

[0060] En diversas modalidades, el oligonucleótido comprende uno o más centros quirales y/o enlaces dobles. En diversas modalidades, el oligonucleótido existe como estereoisómeros seleccionados de isómeros geométricos, enantiómeros y diastereómeros.

[0061] Además, en la presente se describe un método para tratar una enfermedad neurológica y/o una neuropatía en un paciente que lo necesite, el método comprende administrarle a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica descrita anteriormente, en combinación con un segundo agente terapéutico. En diversas modalidades, el segundo agente terapéutico se selecciona de Riluzol (Rilutek), PrimeC (combinación de celecoxib y ciprofloxacina), Edaravona (Radicava), rivastigmina, donepezilo, galantamina, inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina, agentes antipsicóticos, inhibidores de la colinesterasa, memantina, fármacos ansiolíticos de benzodiazepina, AMX003 5 (ELYBRIO), ZILUCOPLAN (RA101495), pridopidina, administración intratecal de AON dual (*por ejemplo,* BIIB067, BIIB078 y BIIB105), BIIB100, levodopa/carbidopa, agentes dopaminérgicos (*por ejemplo*, ropinirol, pramipexol, rotigotina), medroxiprosterona, abridores KCNQ2/KCNQ3 (por ejemplo, retigabina, XEN1101, QRL-101), anticonvulsivos y agentes psicoestimulantes, y/o una terapia (*por ejemplo*, seleccionada de atención respiratoria, terapia física, terapia ocupacional, terapia del habla, apoyo nutricional), tratamiento de dicha enfermedad neurológica.

[0062] Además, en la presente se describe un método para tratar una enfermedad neurológica y/o una neuropatía en un paciente que lo necesite, el método comprende administrarle a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica descrita anteriormente, en donde al menos un (*es decir*, uno o más) enlace de nucleósido del oligonucleótido es un enlace no natural, en donde el oligonucleótido comprende un espaciador, y en donde el oligonucleótido comprende además un resto de direccionamiento o conjugado seleccionado de colesterol, ácido lipoico, ácido pantoténico, polietilenglicol y un anticuerpo para cruzar la barrera hematoencefálica.

[0063] En diversas modalidades, el espaciador es un grupo de reemplazo de nucleósido que comprende un sustituto sin azúcar que es incapaz de unirse a una base de nucleótido. En diversas modalidades, el espaciador se ubica entre las posiciones 10 y 15 del oligonucleótido. En diversas modalidades, el espaciador se ubica entre las posiciones 7 y 11 del oligonucleótido. En diversas modalidades, el oligonucleótido comprende además un segundo espaciador, en donde el segundo espaciador se ubica entre las posiciones 14 y 22 del oligonucleótido. En diversas modalidades, el espaciador y el segundo espaciador están separados por al menos 5 nucleobases, al menos 6 nucleobases o al menos 7 nucleobases en el oligonucleótido. En diversas modalidades, el espaciador se ubica entre las posiciones 7 y 9 del oligonucleótido, y en donde el segundo espaciador se ubica entre las posiciones 15 y 18 del oligonucleótido. En diversas modalidades, el espaciador se ubica en la posición 8 del oligonucleótido, y en donde el segundo espaciador se ubica en la posición 16 del oligonucleótido.

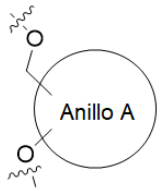
[0064] En diversas modalidades, el oligonucleótido comprende además un tercer espaciador, en donde el tercer espaciador se ubica entre las posiciones 21 y 24 del oligonucleótido. En diversas modalidades, el espaciador se ubica entre las posiciones 2 y 5 del oligonucleótido. En diversas modalidades, el oligonucleótido comprende además un segundo espaciador, en donde el segundo espaciador se ubica entre las posiciones 8 y 12 del oligonucleótido. En diversas modalidades, el oligonucleótido comprende además un tercer espaciador, en donde el tercer espaciador se ubica entre las posiciones 18 y 22 del oligonucleótido. En diversas modalidades, el oligonucleótido comprende además un segundo espaciador y un tercer espaciador, en donde los tres espaciadores se ubican en posiciones en el oligonucleótido de modo que cada segmento del oligonucleótido tenga como máximo 7 nucleósidos unidos.

[0065] En diversas modalidades, al menos dos de los tres espaciadores son adyacentes a una nucleobase de guanina. En diversas modalidades, cada uno de los al menos dos de los tres espaciadores precede inmediatamente a una nucleobase de guanina.

[0066] En diversas modalidades, de los métodos descritos en la presente, cada uno del primer, segundo o tercer espaciador es un grupo de reemplazo de nucleósido que comprende un sustituto sin azúcar en donde el sustituto sin azúcar no contiene un resto cetona, aldehído, cetal, hemicetal, acetal,

hemiacetal, aminal o hemiaminal y es incapaz de formar un enlace covalente con una base de nucleótido.

[0067] En determinadas modalidades, cada uno del primer, segundo o tercer espaciador se representa independientemente por la Fórmula (X), en donde:

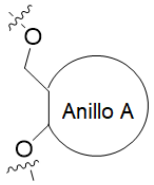


Fórmula (X)

El anillo A es un grupo cicloalquilo monocíclico de 4-8 miembros opcionalmente sustituido o un grupo heterociclilo monocíclico de 4-8 miembros, en donde el grupo heterociclilo contiene 1 o 2 heteroátomos que se seleccionan de O, S y N, siempre que A no sea capaz de formar un enlace covalente a una nucleobase; y

el símbolo  representa el punto de conexión a un enlace internucleosídico.

[0068] En diversas modalidades, cada uno del primer, segundo o tercer espaciador se representa independientemente por la Fórmula (Xa), en donde:



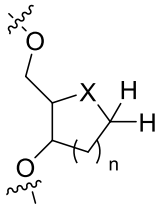
Fórmula (Xa).

[0069] En algunas modalidades, el anillo A es un grupo cicloalquilo monocíclico de 4-8 miembros opcionalmente sustituido que se selecciona de ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo; o un grupo heterociclilo monocíclico de 4-8 miembros, que se selecciona de oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, 1,4-dioxanilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo y azepanilo.

[0070] En modalidades adicionales, el anillo A es tetrahidrofuranilo.

[0071] En otras modalidades, el anillo A es tetrahidropiranilo.

[0072] En diversas modalidades, cada uno del primer, segundo o tercer espaciador se representa independientemente por la Fórmula (I), en donde:

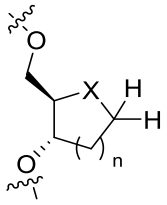


Fórmula (I)

X se selecciona de $-CH_2-$ y -O-; y

n es 0, 1, 2 o 3.

[0073] En diversas modalidades, el espaciador o el segundo espaciador se representa por la Fórmula (I'), en donde:

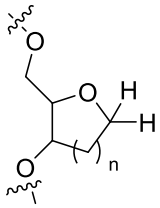


Fórmula (I')

X se selecciona de $-CH_2-$ y -O-; y

n es 0, 1, 2 o 3.

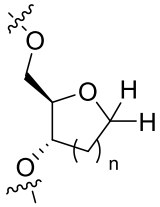
[0074] En diversas modalidades, cada uno del primer, segundo o tercer espaciador se representa independientemente por la Fórmula (Ia), en donde:



Fórmula (Ia); y

n es 0, 1, 2 o 3.

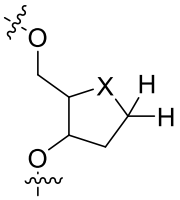
[0075] En diversas modalidades, cada uno del primer, segundo o tercer espaciador se representa independientemente por la Fórmula (Ia'), en donde:



Fórmula (Ia'); y

n es 0, 1, 2 o 3.

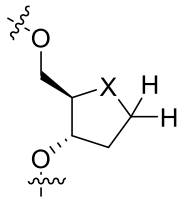
[0076] En determinadas modalidades, cada uno del primer, segundo o tercer espaciador se representa independientemente por la Fórmula II, en donde:



Fórmula (II); y

X se selecciona de $-CH_2-$ y -O-.

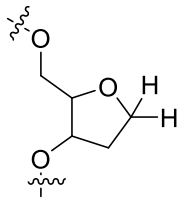
[0077] En modalidades adicionales, cada uno del primer, segundo o tercer espaciador se representa independientemente por la Fórmula II', en donde:



Fórmula (II'); y

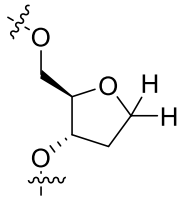
X se selecciona de -CH_2- y -O-.

[0078] En diversas modalidades, cada uno del primer, segundo o tercer espaciador se representa independientemente por la Fórmula (IIa), en donde:



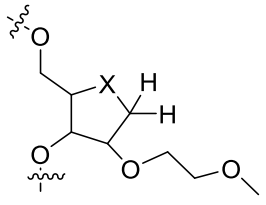
Fórmula (IIa).

[0079] En modalidades adicionales, cada uno del primer, segundo o tercer espaciador se representa independientemente por la Fórmula (IIa'), en donde:



Fórmula (IIa').

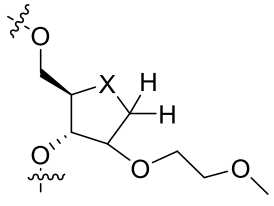
[0080] En algunas modalidades, el espaciador se representa por la Fórmula (IIi), en donde:



Fórmula (IIi)

X se selecciona de -CH_2- y -O-.

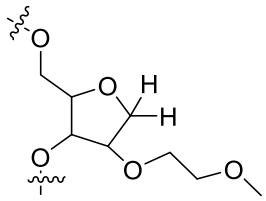
[0081] En algunas modalidades, el espaciador se representa por la Fórmula (IIi'), en donde:



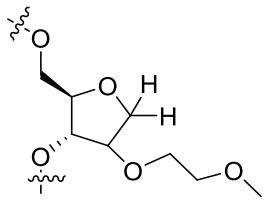
Fórmula (IIi')

X se selecciona de -CH_2- y -O.

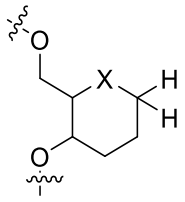
[0082] En algunas modalidades, el espaciador se representa por la Fórmula (IIib), en donde:


Fórmula (IIib).

[0083] En algunas modalidades, el espaciador se representa por la Fórmula (Iiib'), en donde:

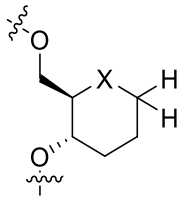

Fórmula (IIib').

[0084] En diversas modalidades, cada uno del primer, segundo o tercer espaciador se representa independientemente por la Fórmula III, en donde:


Fórmula (III); y

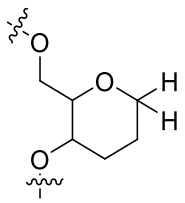
X se selecciona de $-CH_2-$ y -O-.

[0085] En modalidades adicionales, cada uno del primer, segundo o tercer espaciador se representa independientemente por la Fórmula III', en donde:

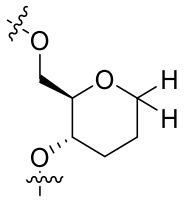

Fórmula (III'); y

X se selecciona de $-CH_2-$ y -O-.

[0086] En algunas modalidades, cada uno del primer, segundo o tercer espaciador se representa independientemente por la Fórmula (IIIa), en donde:


Fórmula (IIIa).

[0087] En modalidades adicionales, cada uno del primer, segundo o tercer espaciador se representa independientemente por la Fórmula (IIIa'), en donde:



Fórmula (IIIa').

[0088] En diversas modalidades, el oligonucleótido que comprende el espaciador tiene un contenido de GC de al menos 10 %. En diversas modalidades, el oligonucleótido que comprende el espaciador tiene un contenido de GC de al menos 20 %. En diversas modalidades, el oligonucleótido que comprende el espaciador tiene un contenido de GC de al menos 25 %. En diversas modalidades, el oligonucleótido que comprende el espaciador tiene un contenido de GC de al menos 30 %. En diversas modalidades, el oligonucleótido que comprende el espaciador tiene un contenido de GC de al menos 40 %. En diversas modalidades, el oligonucleótido que comprende el espaciador tiene un contenido de GC de al menos 50 %.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[0089] La Figura 1 muestra un ejemplo de oligonucleótido antisentido (AON), una porción del cual es complementaria a una transcripción de ARNm o transcripción de pre-ARNm. Las líneas discontinuas indican las posiciones del AON que pueden o no estar ocupadas por un espaciador.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

[0090] A continuación, se describen más detalladamente las características y otros detalles de la descripción. Se recopilan aquí determinados términos empleados en la memoria descriptiva, los ejemplos y las reivindicaciones adjuntas. Estas definiciones deben leerse a la luz del resto de la descripción y ser entendidas por un experto en la técnica. A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos utilizados en la presente tienen el mismo significado que el entendido comúnmente por un experto en la técnica.

[0091] En la presente se describen oligonucleótidos capaces de dirigirse a una región de una transcripción transcrita a partir de un gen. En diversas modalidades, dichos oligonucleótidos se dirigen a una transcripción de UNC13A. Además, en la presente se describen oligonucleótidos, que incluyen secuencias de oligonucleótidos antisentido, y métodos para tratar enfermedades neurológicas, tales como esclerosis lateral amiotrófica y demencia frontotemporal, y/o neuropatías tales como neuropatía inducida por quimioterapia, utilizando los mismos. En diversas modalidades, los oligonucleótidos se dirigen a una secuencia de transcripciones de UNC13A que dan como resultado la reducción de los niveles de transcripciones de UNC13A mal empalmadas. También se describen composiciones farmacéuticas que comprenden oligonucleótidos de UNC13A que se dirigen a una región de transcripciones de UNC13A, para tratar enfermedades neurológicas y/o neuropatías; y fabricación de medicamentos que contienen un oligonucleótido de UNC13A descrito que se dirige a una región de

transcripciones de UNC13A para usarse en el tratamiento de una enfermedad neurológica y/o neuropatía.

Definiciones

[0092] Los términos "tratar", "tratamiento" y similares se usan en la presente para significar generalmente obtener un efecto farmacológico y/o fisiológico deseado. El efecto puede ser terapéutico en términos de curar parcial o completamente una enfermedad y/o efecto adverso atribuido a la enfermedad. El término “tratamiento”, tal como se usa en la presente, abarca cualquier tratamiento de una enfermedad en un mamífero, particularmente un ser humano, e incluye: (a) inhibir la enfermedad, *es decir*, evitar que la enfermedad aumente en gravedad o alcance; (b) aliviar la enfermedad, *es decir*, causar una mejora parcial o completa de la enfermedad; o (c) prevenir la recaída de la enfermedad, *es decir*, evitar que la enfermedad regrese a un estado activo después del tratamiento exitoso previo de los síntomas de la enfermedad o el tratamiento de la enfermedad.

[0093] "Prevenir" incluye retrasar la aparición de síntomas clínicos, complicaciones o indicios bioquímicos del estado, trastorno, enfermedad o afección que se desarrolla en un sujeto que puede estar afectado o predispuesto al estado, trastorno, enfermedad o afección pero que aún no experimenta o exhibe síntomas clínicos o subclínicos del estado, trastorno, enfermedad o afección. "Prevenir" incluye tratar profilácticamente un estado, trastorno, enfermedad o afección en desarrollo en un sujeto, que incluye tratar profilácticamente síntomas clínicos, complicaciones o indicios bioquímicos del estado, trastorno, enfermedad o afección en desarrollo en un sujeto.

[0094] La expresión “portador farmacéuticamente aceptable” o “excipiente farmacéuticamente aceptable”, tal como se usa en la presente, se refiere indistintamente a cualquiera y todos los disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes isotónicos y que retrasan la absorción y similares, que son compatibles con la administración farmacéutica. Es muy conocido en la técnica el uso de esos medios y agentes para sustancias con actividad farmacéutica. Las composiciones también pueden contener otros compuestos activos que proporcionan funciones terapéuticas complementarias, adicionales o mejoradas.

[0095] El término “composición farmacéutica”, tal como se usa en la presente, se refiere a una composición que comprende al menos un compuesto biológicamente activo, por ejemplo, un oligonucleótido antisentido (AON) de UNC13A, tal como se describe en la presente, formulado junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

[0096] “Individuo”, “paciente” o “sujeto” se usan indistintamente e incluyen cualquier animal, incluidos mamíferos, preferentemente ratones, ratas, otros roedores, conejos, perros, gatos, cerdos, ganado, ovejas, caballos o primates no humanos y, más preferentemente, humanos. Los compuestos de la invención se pueden administrar a un mamífero, tal como un ser humano, pero también pueden ser otros mamíferos tales como un animal que necesita tratamiento veterinario, *por ejemplo*, animales domésticos (*por ejemplo,* perros, gatos y similares), animales de granja (*por ejemplo,* vacas, ovejas,

cerdos, caballos y similares) y animales de laboratorio (*por ejemplo,* ratas, ratones, cobayas, primates no humanos y similares). En algunas modalidades, el mamífero tratado en los métodos de la invención es deseablemente un mamífero en el que se desea la modulación de la expresión y/o actividad de UNC13A.

[0097] Tal como se usa en la presente, "UNC13A" (también conocido como Homólogo A de Unc-13, Munc13-1, KIAA1032, homólogo A de Unc-13 (C. elegans) u Homólogo A de Proteína Unc-13) se refiere al gen o productos génicos (*por ejemplo*, proteína o transcripción de ARNm (incluido pre-ARNm) codificado por el gen) identificado por Entrez Gene ID núm. 23025 y variantes alélicas de este, así como ortólogos que se encuentran en especies no humanas (*por ejemplo*, primates o ratones no humanos).

[0098] El término “transcripción de UNC13A” se refiere a una transcripción de UNC13A que puede ser una secuencia de pre-ARNm de UNC13A o una secuencia de ARN maduro de UNC13A. Se muestra que las secuencias de transcripción de UNC13A contienen timina (T), pero un experto en la técnica apreciará que la timina (T) generalmente se puede reemplazar con uracilo (U) en secuencias de ARN.

[0099] El término "oligonucleótido UNC13A", "oligonucleótido antisentido UNC13A" o "AON UNC13A" se refiere a un oligonucleótido que es capaz de aumentar, restaurar o estabilizar la actividad de UNC13A de longitud completa, por ejemplo, expresión de UNC13A de longitud completa, por ejemplo, ARNm de UNC13A de longitud completa y/o expresión de proteína UNC13A de longitud completa. En general, un oligonucleótido de UNC13A reduce el nivel de transcripciones de UNC13A mal empalmadas al dirigirse a una transcripción de UNC13A (por ejemplo, pre-ARNm de UNC13A o UNC13A mal empalmada con una secuencia objetivo). En diversas modalidades, un oligonucleótido de UNC13A comprende una secuencia que es al menos 85 % complementaria a una porción de igual longitud de una transcripción que comprende una secuencia con al menos 90 % de identidad con la SEQ ID NO: 5057-5065 o las SEQ ID NO: 5206-5208, o una porción contigua de 15 a 50 nucleobases de la SEQ ID NO: 5057-5065 o las SEQ ID NO: 5206-5208. Se muestra que las secuencias objetivo de UNC13A contienen timina (T), pero un experto en la técnica apreciará que la timina (T) generalmente se puede reemplazar con uracilo (U) en secuencias de ARN.

[00100] En diversas modalidades, los oligonucleótidos de UNC13A se caracterizan por tener uno o más espaciadores, donde cada espaciador divide el oligonucleótido de UNC13A en segmentos de nucleósidos unidos. En diversas modalidades, los oligonucleótidos de UNC13A tienen dos espaciadores. En una modalidad, los oligonucleótidos de UNC13A tienen dos segmentos de nucleósidos unidos separados por un espaciador. En una modalidad, los oligonucleótidos de UNC13A tienen tres segmentos de nucleósidos unidos separados por dos espaciadores. En dichas modalidades, los oligonucleótidos de UNC13A tienen un segmento con como máximo 7 nucleósidos unidos. Por ejemplo, un oligonucleótido de UNC13A puede tener, desde el extremo 5’ hasta el 3’, 5 nucleósidos unidos, seguido de un espaciador, 10 nucleósidos unidos, seguido de un segundo espaciador y 8

nucleósidos unidos. Por lo tanto, el primer segmento de 5 nucleósidos unidos satisface el segmento con como máximo 7 nucleósidos unidos. En diversas modalidades, los oligonucleótidos de UNC13A tienen tres espaciadores que dividen el oligonucleótido de UNC13A en cuatro segmentos. En diversas modalidades, cada uno de los cuatro segmentos del oligonucleótido de UNC13A tiene como máximo 7 nucleósidos unidos.

[00101] Tal como se usa en la presente, el término “oligonucleótido de UNC13A” abarca un “oligonucleótido original de UNC13A”, un “oligonucleótido de UNC13A con uno o más espaciadores” (por ejemplo, oligonucleótido de UNC13A con dos espaciadores o un oligonucleótido de UNC13A con tres espaciadores), una “variante de oligonucleótido de UNC13A con uno o más espaciadores”. Los ejemplos de oligonucleótidos de UNC13A incluyen oligonucleótidos que comprenden una secuencia de cualquiera de las SEQ ID NO: 1-1264, las SEQ ID NO: 2529-3792, las SEQ ID NO: 5133-5166, las SEQ ID NO: 5168-5202, las SEQ ID NO: 5209-5221 o las SEQ ID NO: 5235-5573 o cualquiera de las secuencias en las Tablas 3A, 3B, 4 y 5.

[00102] El término "oligonucleótido original de UNC13A" se refiere a un oligonucleótido que se dirige a una transcripción de UNC13A y es capaz de aumentar, restaurar o estabilizar la actividad de UNC13A de longitud completa, por ejemplo, expresión de UNC13A de longitud completa, por ejemplo, ARNm de UNC13A de longitud completa y/o expresión de proteína UNC13A de longitud completa. Los oligonucleótidos originales de UNC13A no incluyen un espaciador. Los ejemplos de oligonucleótidos originales de UNC13A incluyen oligonucleótidos que comprenden una secuencia de cualquiera de las SEQ ID NO: 1-1264. Como se describe a continuación, el oligonucleótido de UNC13A con espaciadores y las variantes de oligonucleótido de UNC13A se describen en relación con un oligonucleótido original de UNC13A correspondiente.

[00103] El término “variante de oligonucleótido de UNC13A” se refiere a un oligonucleótido de UNC13A que representa una versión modificada de un oligonucleótido original de UNC13A correspondiente. Por ejemplo, una variante de oligonucleótido de UNC13A representa una versión acortada de un oligonucleótido original de UNC13A. En diversas modalidades, una variante de oligonucleótido de UNC13A es cualquiera de un 15mero, 16mero, 17mero, 18mero 19mero, 20mero, 21mero, 22mero 23mero, 24mero, 25mero, 26mero o 27mero. Los ejemplos de variantes de oligonucleótidos de UNC13A incluyen oligonucleótidos que comprenden una secuencia de cualquiera de las SEQ ID NO: 2529-3792. En diversas modalidades, las variantes de oligonucleótido de UNC13A comprenden uno o más espaciadores. Dichas variantes de oligonucleótidos de UNC13A comprenden una secuencia de cualquiera de las SEQ ID NO: 5133-5166, las SEQ ID NO: 5168-5202, las SEQ ID NO: 5209-5221 o las SEQ ID NO: 5235-5573 o cualquiera de las secuencias en las Tablas 3A, 3B, 4 y 5.

[00104] El término "oligonucleótido con uno o más espaciadores" u "oligonucleótido que comprende un espaciador" se refiere a un oligonucleótido con al menos un espaciador. Un oligonucleótido con uno o más espaciadores puede, en diversas modalidades, incluir un espaciador, dos espaciadores, tres

espaciadores, cuatro espaciadores, cinco espaciadores, seis espaciadores, siete espaciadores, ocho espaciadores, nueve espaciadores o diez espaciadores. En diversas modalidades, un oligonucleótido que comprende uno o más espaciadores incluye al menos un segmento con como máximo 7 nucleósidos unidos. Por ejemplo, como se describe en una dirección de 5' a 3', un oligonucleótido que comprende un espaciador puede incluir un segmento con 7 nucleósidos unidos, seguido de un espaciador, un segundo segmento con 9 nucleósidos unidos, seguido de un segundo espaciador y un tercer segmento con 7 nucleósidos unidos. Aquí, el primer segmento de 7 nucleósidos unidos y el tercer segmento de 7 nucleósidos unidos representan cada uno segmentos con como máximo 7 nucleósidos unidos. Como otro ejemplo, un oligonucleótido que comprende un espaciador puede incluir un segmento con 10 nucleósidos unidos, seguido de un espaciador, un segundo segmento con 10 nucleósidos unidos, seguido de un segundo espaciador y un tercer segmento con 3 nucleósidos unidos. Aquí, el tercer segmento de 3 nucleósidos unidos representa el segmento con como máximo 7 nucleósidos unidos. En diversas modalidades, un oligonucleótido con uno o más espaciadores incluye múltiples segmentos con como máximo 7 nucleósidos unidos. En diversas modalidades, cada segmento de un oligonucleótido con uno o más espaciadores tiene como máximo 7 nucleósidos unidos. Por ejemplo, el oligonucleótido puede ser un 23mero e incluir dos espaciadores que dividen el 23mero en tres segmentos separados de 7 nucleósidos unidos cada uno. Por lo tanto, cada segmento del oligonucleótido tiene como máximo 7 nucleósidos unidos.

[00105] En general, los oligonucleótidos de UNC13A que comprenden uno o más espaciadores se describen en referencia a un oligonucleótido original de UNC13A correspondiente o una variante de oligonucleótido de UNC13A correspondiente. Los oligonucleótidos de ejemplo de UNC13A que comprenden uno o más espaciadores incluyen cualquiera de las SEQ ID NO: 5133-5166, las SEQ ID NO: 5168-5202, las SEQ ID NO: 5209-5221 o las SEQ ID NO: 5235-5573 o cualquiera de las secuencias en las Tablas 3A, 3B, 4 y 5.

[00106] En diversas modalidades, uno o más espaciadores pueden ubicarse en una o más posiciones de un oligonucleótido. Un espaciador puede ubicarse entre una primera posición y una segunda posición del oligonucleótido. Tal como se usa en la presente, un espaciador ubicado entre una primera posición y una segunda posición abarca que el espaciador se ubique en la primera posición, se ubique en la segunda posición o se ubique en cualquier posición del oligonucleótido intercalado por la primera posición y la segunda posición.

[00107] En la presente memoria descriptiva, el término "cantidad terapéuticamente eficaz" significa la cantidad de un oligonucleótido que provocará la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o humano que está siendo buscado por el investigador, veterinario, médico u otro médico. En una modalidad, el oligonucleótido comprende una secuencia que es al menos 85 % complementaria a una porción de igual longitud de una transcripción que comprende una secuencia con al menos 90 % de identidad con la SEQ ID NO: 5057-5065 o las SEQ ID NO: 5206-5208, o una porción contigua de

15 a 50 nucleobases de la SEQ ID NO: 5057-5065 o las SEQ ID NO: 5206-5208. El oligonucleótido se administra en cantidades terapéuticamente eficaces para tratar y/o prevenir una enfermedad, afección, trastorno o estado, por ejemplo, una enfermedad neurológica y/o una neuropatía. De manera alternativa, una cantidad terapéuticamente eficaz de un oligonucleótido es la cantidad requerida para lograr un efecto terapéutico y/o profiláctico deseado, tal como una cantidad que da como resultado la prevención o una disminución de los síntomas asociados con una enfermedad asociada con la actividad reducida de UNC13A en las neuronas motoras.

[00108] La frase “un oligonucleótido de UNC13A que se dirige a una transcripción de UNC13A” se refiere a un oligonucleótido de UNC13A que se une a una transcripción de UNC13A

[00109] El término “sal(es) farmacéuticamente aceptable(s)”, tal como se usa en la presente, se refiere a sales de grupos ácidos o básicos que pueden estar presentes en un oligonucleótido de UNC13A usado en las presentes composiciones. Un oligonucleótido UNC13A incluido en las presentes composiciones que son de naturaleza básica son capaces de formar una amplia variedad de sales con diversos ácidos inorgánicos y orgánicos. Los ácidos que pueden usarse para preparar sales de adición de ácido tales como compuestos básicos son aquellos que forman sales de adición de ácido no tóxicas, es decir, sales que contienen aniones farmacológicamente aceptables, incluyendo de modo no taxativo, sales de malato, oxalato, cloruro, bromuro, yoduro, nitrato, sulfato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, isonicotinato, acetato, lactato, salicilato, citrato, tartrato, oleato, tanato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentisinato, fumarato, gluconato, glucuronato, sacarato, formiato, benzoato, glutamato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, *p*-toluenosulfonato y pamoato (es decir, 1,1'-metilen-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)). Un oligonucleótido UNC13A incluido en las presentes composiciones que incluye un resto amino puede formar sales farmacéuticamente aceptables con varios aminoácidos, además de los ácidos mencionados anteriormente. Los compuestos incluidos en las presentes composiciones que son de naturaleza ácida son capaces de formar sales de base con diversos cationes farmacológicamente aceptables. Los ejemplos de dichas sales incluyen sales de metales alcalinotérreos o metales alcalinotérreos y, particularmente, sales de calcio, magnesio, sodio y litio. Las sales farmacéuticamente aceptables de la descripción incluyen, por ejemplo, sales farmacéuticamente aceptables de oligonucleótidos de UNC13A que incluyen una secuencia de cualquiera de las SEQ ID NO: 1-1264, las SEQ ID NO: 2529-3792, las SEQ ID NO: 5133-5166, las SEQ ID NO: 5168-5202, las SEQ ID NO: 5209-5221 o las SEQ ID NO: 5235-5573 o cualquiera de las secuencias en las Tablas 3A, 3B, 4 y 5.

[00110] Un oligonucleótido UNC13A de la descripción puede contener uno o más centros quirales, grupos, enlaces y/o enlaces dobles y, por lo tanto, existir como estereoisómeros, tales como isómeros geométricos, enantiómeros o diastereómeros. El término “estereoisómeros”, cuando se usa en la presente, consiste en todos los isómeros geométricos, enantiómeros o diastereómeros. Estos compuestos se pueden designar por los símbolos "R" o "S" (o "R*p*" o "S*p*") dependiendo de la

configuración de los sustituyentes alrededor del átomo estereogénico, por ejemplo, un átomo estereogénico de carbono, fósforo o azufre. En algunas modalidades, uno o más enlaces del compuesto pueden tener una configuración Rp o Sp (*por ejemplo*, uno o más enlaces de fosforotioato tienen una configuración Rp o Sp). La configuración de cada enlace fosforotioato puede ser independiente de otro enlace fosforotioato (*por ejemplo*, un enlace fosforotioato tiene una configuración Rp y un segundo enlace fosforotioato tiene una configuración Sp). En diversas modalidades, el oligonucleótido de UNC13A puede tener una configuración mixta de enlaces fosforotioato. Por ejemplo, el oligonucleótido de UNC13A puede tener cinco enlaces fosforotioato en una configuración R*p*, seguido de quince enlaces fosforotioato en una configuración S*p*, seguido de cinco enlaces fosforotioato en una configuración R*p*. La presente invención abarca diversos estereoisómeros de estos compuestos y mezclas de estos. Los estereoisómeros incluyen enantiómeros y diastereómeros. Las mezclas de enantiómeros o diastereómeros se pueden designar "(±)" en la nomenclatura, pero el experto en la técnica reconocerá que una estructura puede denotar un centro quiral implícitamente.

[00111] Los estereoisómeros individuales de un oligonucleótido UNC13A de la presente invención se pueden preparar sintéticamente a partir de materiales de partida disponibles comercialmente que contienen centros asimétricos o estereogénicos, o mediante la preparación de mezclas racémicas seguidas de métodos de resolución bien conocidos por los expertos en la técnica. Estos métodos de resolución se ejemplifican por (1) unión de una mezcla de enantiómeros a un auxiliar quiral, separación de la mezcla resultante de diastereómeros mediante recristalización o cromatografía y liberación del producto ópticamente puro del auxiliar, (2) formación de sal empleando un agente de resolución ópticamente activo, o (3) separación directa de la mezcla de enantiómeros ópticos en columnas cromatográficas quirales. Las mezclas estereoisoméricas también se pueden resolver en sus estereoisómeros componentes mediante métodos conocidos, tales como cromatografía de gases en fase quiral, cromatografía de fluidos supercríticos en fase quiral, cromatografía en lecho móvil simulada en fase quiral, cromatografía líquida de alto rendimiento en fase quiral, cristalización del compuesto como un complejo de sal quiral o cristalización del compuesto en un solvente quiral. Los estereoisómeros también se pueden obtener a partir de intermedios, reactivos y catalizadores estereoméricamente puros mediante métodos sintéticos asimétricos bien conocidos.

[00112] El oligonucleótido de UNC13A descrito en la presente puede existir en formas solvatadas así como no solvatadas con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol y similares, y se pretende que la invención abarque tanto formas solvatadas como no solvatadas.

[00113] La descripción también abarca compuestos de la invención marcados con fluorescencia. La descripción también abarca compuestos de la invención marcados isotópicamente (*es decir*, oligonucleótido UNC13A marcado isotópicamente) que son idénticos a los enumerados en la presente, excepto que uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene una masa atómica o número de masa diferente de la masa atómica o número de masa que se encuentra abundantemente en la

naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como ^{2}H, ^{3}H, ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}O, ^{17}O, ^{31}P, ^{32}P, ^{33}P, ^{35}S, ^{18}F y ^{36}Cl, respectivamente.

[00114] Ciertos compuestos descritos marcados isotópicamente (*por ejemplo,* aquellos marcados con ^{3}H, ^{14}C o ^{35}S) son útiles en ensayos de distribución tisular de compuestos y/o sustratos. Los isótopos de carbono-14 (*es decir,* ^{14}C) *tritiados (es decir,* ^{3}H) son particularmente preferidos por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio (*es decir,* ^{2}H) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica (*por ejemplo,* mayor semivida *in vivo* o requisitos de dosificación reducidos) y, por lo tanto, puede ser preferible en algunas circunstancias.

[00115] Tal como se usa en la presente, "2'-*O*-(2-metoxietil)" (también 2'-MOE y 2'-$O(CH_2)_2$ och $_3$ y Moe) se refiere a una modificación de *O*-metoxietil de la posición 2' de un anillo de furanosa. Un 2'-O-(2-metoxietil) se usa indistintamente como "2'-*O*-metoxietil" en la presente descripción. Un resto de azúcar en un nucleósido modificado con 2'-MOE es un azúcar modificado.

[00116] Tal como se usa en la presente, "nucleósido 2'-MOE" (también nucleósido 2'-*O*-(2-metoxietil)) significa un nucleósido que comprende un resto de azúcar modificado con 2'-MOE.

[00117] Tal como se usa en la presente, "nucleósido sustituido en 2'" significa un nucleósido que comprende un sustituyente en la posición 2' del anillo de furanosa que no sea H u OH. En determinadas modalidades, los nucleósidos sustituidos en 2' incluyen nucleósidos con modificaciones de azúcar bicíclicas.

[00118] Tal como se usa en la presente, "5-metil citosina" (5-MeC) significa una citosina modificada con un grupo metilo unido a la posición 5. Una 5-metil citosina (5-MeC) es una nucleobase modificada.

[00119] Tal como se usa en la presente, "azúcar bicíclico" significa un anillo de furanosa modificado por el puente de dos átomos. Un azúcar bicíclico es un azúcar modificado.

[00120] Tal como se usa en la presente, "nucleósido bicíclico" (también BNA) significa un nucleósido que tiene un resto de azúcar que comprende un puente que conecta dos átomos de carbono del anillo de azúcar, formando así un sistema de anillo bicíclico. En determinadas modalidades, el puente conecta el carbono 4' y el carbono 2' del anillo de azúcar.

[00121] Tal como se usa en la presente, "estructura de codón" o "resto de codón terminal" significa modificaciones químicas, que se han incorporado en cualquier extremo de un compuesto antisentido.

[00122] Tal como se usa en la presente, "cEt" o "etilo restringido" significa un nucleósido bicíclico que tiene un resto de azúcar que comprende un puente que conecta el carbono 4' y el carbono 2', en donde el puente tiene la fórmula: 4'-$CH(CH_3)$—*O*-2'.

[00123] Tal como se usa en la presente, "nucleósido de etilo restringido" (también nucleósido cEt) significa un nucleósido que comprende un resto de azúcar bicíclico que comprende un puente 4'-$CH(CH_3)$—*O*-2'. En algunas modalidades, cEt se puede modificar. En algunas modalidades, el cEt

puede ser *S*-cEt (en un ácido nucleico con puente 2'-4' de etilo restringido en *S*). En algunas modalidades, el cEt puede ser *R*-cEt.

[00124] Tal como se usa en la presente, "enlace internucleósido" se refiere al enlace covalente entre nucleósidos adyacentes en un oligonucleótido. En algunas modalidades, tal como se usa en la presente, "enlace no natural" se refiere a un "enlace internucleósido modificado".

[00125] Tal como se usa en la presente, "contiguo" en el contexto de un oligonucleótido se refiere a nucleósidos, nucleobases, restos de azúcar o enlaces internucleósidos que son inmediatamente adyacentes entre sí. Por ejemplo, "nucleobases contiguas" significa nucleobases que son inmediatamente adyacentes entre sí en una secuencia. Como ejemplo de lo contrario, dos nucleósidos separados por un espaciador no son contiguos.

[00126] Tal como se usa en la presente, "ácido nucleico bloqueado" o "LNA" o "nucleósidos de LNA" significa monómeros de ácido nucleico que tienen un puente (*por ejemplo*, puente de metileno, etileno, aminooxi u oxiimino) que conecta dos átomos de carbono entre la posición 4' y 2' de la unidad de azúcar de nucleósido, formando así un azúcar bicíclico. Los ejemplos de dicho azúcar bicíclico incluyen, de modo no taxativo, (A) α-L-metilenoxi (4'-CH_2—O-2') LNA, (B) β-D-metilenoxi (4'-CH_2—O-2') LNA, (C) etilenoxi (4'-$(CH_2)_2$—O-2') LNA, (D) aminooxi (4'-CH_2—O—N(R)-2') LNA y (E) oxiamino (4'-CH_2—N(R)—O-2') LNA; en donde R es H, alquilo C_1-C_{12} o un grupo protector (ver la patente estadounidense Núm. 7.427.672, emitida el 23 de septiembre de 2008).

[00127] Tal como se usa en la presente, los compuestos de LNA incluyen, de modo no taxativo, compuestos que tienen al menos un puente entre la posición 4' y 2' del azúcar, en donde cada uno de los puentes comprende independientemente 1 o de 2 a 4 grupos unidos seleccionados independientemente de — $[C(R_1)(R_2)]_n$ —, —$C(R_1)$=$C(R_2)$—, —$C(R_1)$=N—, —C(=NR_1)—, —C(=O)—, —C(=S)—, —O—, —$Si(R_1)_2$—, —$S(=O)_x$— y —$N(R_1)$ —; en donde: x es 0, 1 o 2; n es 1, 2, 3 o 4; cada R_1 y R_2 es, independientemente, H, un grupo protector, hidroxilo, alquilo C_1-C_{12}, alquilo C_1-C_{12} sustituido, alquenilo C_2-C_{12}, alquenilo C_2-C_{12} sustituido, alquinilo C_2-C_{12}, alquinilo C_2-C_{12} sustituido, arilo C_5-C_{20}, arilo C_5-C_{20} sustituido, un radical heterociclo, un radical heterociclo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, radical alicíclico C_5-C_7 , radical alicíclico C_5-C_7 sustituido, halógeno, OJ_1, NJ_1J_2, SJ_1, N_3, $COOJ_1$, acilo (C(=O) —H), acilo sustituido, CN, sulfonilo ($S(=O)_2$-J_1) o sulfoxilo (S(=O)-J_1); y cada J_1 y J_2 es, independientemente, H, alquilo C_1-C_{12}, alquilo C_1-C_{12} sustituido, alquenilo C_2-C_{12}, alquenilo C_2-C_{12} sustituido, alquinilo C_2-C_{12}, alquinilo C_2-C_{12} sustituido, arilo C_5-C_{20}, arilo C_5-C_{20} sustituido, acilo (C(=O) —H), acilo sustituido, un radical heterociclo, un radical heterociclo sustituido, aminoalquilo C_1-C_{12}, aminoalquilo C_1-C_{12} sustituido o un grupo protector.

[00128] Los ejemplos de grupos que forman puentes 4'-2' comprendidos dentro de la definición de LNA incluyen, de modo no taxativo, una de las fórmulas: —$[C(R_1)(R_2)]_n$ —, — $[C(R_1)(R_2)]_n$—O—, —$C(R_1R_2)$—$N(R_1)$—O— o —$C(R_1R_2)$—O—$N(R_1)$—. Además, otros grupos que forman puentes comprendidos con la definición de LNA son puentes 4'-CH_2-2', 4'-$(CH_2)_2$-2', 4'-$(CH_2)_3$-2', 4'-CH_2—O-2',

4’-$(CH_2)_2$—O-2’, 4’- CH_2—O—N(R_1)-2’ y 4’- CH_2—N(R_1)—O-2’-, en donde cada R_1 y R_2 es, independientemente, H, un grupo protector o alquilo C_1-C_{12}.

[00129] También se incluyen dentro de la definición de LNA de acuerdo con la invención los LNA en los que el grupo 2’-hidroxilo del anillo de azúcar ribosilo está conectado al átomo de carbono 4’ del anillo de azúcar, formando así un puente para formar el resto de azúcar bicíclico. El puente puede ser un grupo metileno (—CH_2—) que conecta el átomo de oxígeno 2’ y el átomo de carbono 4’, para lo cual se usa el término metilenoxi (4’-CH_2—O-2’) LNA. Además, en el caso del resto de azúcar bicíclico que tiene un grupo puente de etileno en esta posición, se usa el término etilenoxi (4’-CH_2CH_2—O-2’) LNA.

[00130] Tal como se usa en la presente, un "espaciador" se refiere a un grupo de reemplazo de nucleósido (*por ejemplo*, un grupo no nucleósido que reemplaza un nucleósido presente en un oligonucleótido original de UNC13A). El espaciador se caracteriza por la falta de una base de nucleótido y por el reemplazo del resto de azúcar de nucleósido con un sustituto sin azúcar. El grupo sustituto sin azúcar de un espaciador carece de un grupo aldehído, cetona, acetal, cetal, hemiacetal o hemicetal. El grupo sustituto sin azúcar de un espaciador es, por lo tanto, capaz de conectarse a las posiciones 3’ y 5’ de los nucleósidos adyacentes al espaciador a través de un enlazador internucleósido como se describe en la presente, pero no es capaz de formar un enlace covalente con una base de nucleótido (*es decir*, no es capaz de unir una nucleobase a otro grupo, tal como un enlace internucleósido, grupo conjugado o grupo terminal en un oligonucleótido). En general, un oligonucleótido de UNC13A con un espaciador se describe en relación con un oligonucleótido original de UNC13A, en donde el espaciador reemplaza un nucleósido del oligonucleótido original de UNC13A. En todas las modalidades de la presente descripción, un espaciador no puede hibridarse con un nucleósido que comprende una nucleobase en la posición correspondiente de una transcripción de UNC13A, dentro del orden numérico de la longitud del oligonucleótido de AON (es decir, si el espaciador se coloca después del nucleósido 4 de un AON (es decir, en la posición 5 desde el extremo 5’), el espaciador no es complementario al nucleósido (A, C, G o U) en la misma posición correspondiente de la transcripción de UNC13A objetivo)).

[00131] Tal como se usa en la presente, "desemparejamiento" o un "grupo no complementario" se refiere al caso en el que un grupo (por ejemplo, nucleobase) de un primer ácido nucleico no es capaz de emparejarse con el grupo correspondiente (por ejemplo, nucleobase) de un segundo ácido nucleico o ácido nucleico diana.

[00132] Tal como se usa en la presente, "enlace internucleósido modificado" se refiere a una sustitución o cualquier cambio de un enlace internucleósido de origen natural (*por ejemplo*, un enlace internucleósido de fosfodiéster).

[00133] Tal como se usa en la presente, "nucleobase modificada" significa cualquier nucleobase que no sea adenina, citosina, guanina, timina o uracilo. Los ejemplos de una nucleobase modificada incluyen 5-metil citosina, pseudouridina o 5-metoxiuridina. Una "nucleobase no modificada" significa

las bases de purina adenina (A) y guanina (G), y las bases de pirimidina timina (T), citosina (C) y uracilo (U).

[00134] Tal como se usa en la presente, un "nucleósido modificado" significa un nucleósido que tiene, independientemente, un resto de azúcar modificado y/o nucleobase modificada. Una base universal es una nucleobase modificada que puede emparejarse con cualquiera de las cinco nucleobases no modificadas. Los nucleósidos modificados incluyen nucleósidos abásicos, que carecen de una nucleobase. Sin embargo, los nucleósidos modificados no incluyen espaciadores u otros grupos que son incapaces de unir una nucleobase.

[00135] Tal como se usa en la presente, "nucleósidos unidos" son nucleósidos que están conectados en una secuencia contigua (*es decir*, no se presentan nucleósidos adicionales entre los que están unidos). En diversas modalidades, un oligonucleótido puede tener diferentes segmentos de nucleósidos unidos conectados a través de un espaciador. En este caso, el espaciador (*es decir*, el reemplazo de nucleósidos) no se considera un nucleósido y, por lo tanto, divide el oligonucleótido en dos segmentos de nucleósidos unidos. El oligonucleótido puede tener un primer segmento de nucleósidos unidos a Y (*por ejemplo*, nucleósidos Y que están conectados en una secuencia contigua), seguido de un espaciador y luego un segundo segmento de nucleósidos unidos a Z. Aquí, los nucleósidos unidos a Y y Z se describen en la dirección de 5’ a 3’ o en la dirección de 3’ a 5’. En diversas modalidades, el primer segmento consiste en 7 o menos nucleósidos unidos (por ejemplo, Y = 7 o menos) mientras que el segundo segmento comprende 8 o más nucleósidos unidos (*por ejemplo*, Z = 8 o más).

[00136] Tal como se usa en la presente, "oligonucleótido modificado" significa un oligonucleótido que comprende al menos un (*es decir*, uno o más) enlace internucleósido modificado, azúcar modificado y/o nucleobase modificada.

[00137] Tal como se usa en la presente, "azúcar modificado" o "resto de azúcar modificado" significa un resto de azúcar furanosilo modificado o un resto de azúcar modificado que tiene un resto distinto de furanosilo que puede unir una nucleobase a otro grupo, tal como un enlace internucleósido, grupo conjugado o grupo terminal en un oligonucleótido.

[00138] Tal como se usa en la presente, "monómero" significa una unidad individual de un oligómero. Los monómeros incluyen, de modo no taxativo, nucleósidos y nucleótidos, ya sean de origen natural o modificados.

[00139] Tal como se usa en la presente, "motivo" significa el patrón de nucleósidos no modificados y modificados en un compuesto antisentido.

[00140] Tal como se usa en la presente, "resto de azúcar natural" significa un resto de azúcar que se encuentra en el ADN (2’-H) o ARN (2’-OH).

[00141] Tal como se usa en la presente, "enlace internucleósido de origen natural" significa un enlace fosfodiéster de 3’ a 5’.

[00142] Tal como se usa en la presente, "nucleobases no complementarias" se refiere a un par de

nucleobases que no forman enlaces de hidrógeno entre sí o que de otro modo apoyan la hibridación.

[00143] Tal como se usa en la presente, "ácido nucleico" se refiere a moléculas compuestas por nucleótidos monoméricos. Un ácido nucleico incluye, de modo no taxativo, ácidos ribonucleicos (ARN), ácidos desoxirribonucleicos (ADN), ácidos nucleicos monocatenarios, ácidos nucleicos bicatenarios, ARN no codificante, ácidos ribonucleicos de interferencia pequeños (ARNip), ARN de horquilla corta (ARNhc) y microARN (miARN).

[00144] Tal como se usa en la presente, "nucleobase" significa un resto heterocíclico capaz de emparejamiento de bases con una base de otro ácido nucleico.

[00145] Tal como se usa en la presente, "complementariedad de nucleobases" se refiere a una nucleobase que es capaz de emparejamiento de bases con otra nucleobase. Por ejemplo, en el ADN, la adenina (A) es complementaria a la timina (T). Por ejemplo, en ARN, la adenina (A) es complementaria al uracilo (U). En determinadas modalidades, nucleobase complementaria se refiere a una nucleobase de un compuesto antisentido que es capaz de emparejamiento de bases con una nucleobase correspondiente de su ácido nucleico objetivo. Por ejemplo, si una nucleobase en una determinada posición de un compuesto antisentido es capaz de formar enlaces de hidrógeno con una nucleobase en una determinada posición de un ácido nucleico diana, entonces la posición de los enlaces de hidrógeno entre el oligonucleótido y el ácido nucleico diana se considera complementaria en ese par de nucleobases.

[00146] Tal como se usa en la presente, "secuencia de nucleobases" significa el orden de nucleobases independiente de cualquier azúcar, enlace y/o modificación de nucleobases.

[00147] Tal como se usa en la presente, "nucleósido" se refiere a una nucleobase unida a un azúcar. El término "nucleósido" también incluye un "nucleósido modificado" que tiene independientemente, un resto de azúcar modificado y/o nucleobase modificada.

[00148] Tal como se usa en la presente, "mimético de nucleósido" incluye aquellas estructuras usadas para reemplazar el azúcar o el azúcar y la base y no necesariamente el enlace en una o más posiciones de un compuesto oligomérico tal como, por ejemplo, miméticos de nucleósido que tienen miméticos de azúcar de morfolino, ciclohexenilo, ciclohexilo, tetrahidropiranilo, biciclo o triciclo, *por ejemplo*, unidades de azúcar que no son de furanosa. El mimético de nucleótido incluye aquellas estructuras usadas para reemplazar el nucleósido y el enlace en una o más posiciones de un compuesto oligomérico tal como, por ejemplo, ácidos nucleicos peptídicos o morfolinos (morfolinos unidos por un fosforodiamidato u otro enlace no fosfodiéster). El sustituto del azúcar se superpone con el término ligeramente más amplio de mimético de nucleósido, pero pretende indicar solo el reemplazo de la unidad de azúcar (anillo de furanosa). Los anillos de tetrahidropiranilo proporcionados en la presente son ilustrativos de un ejemplo de un sustituto de azúcar en donde el grupo de azúcar furanosa se ha reemplazado con un sistema de anillo de tetrahidropiranilo. "Mimético" se refiere a grupos que están sustituidos por un azúcar, una nucleobase y/o un enlace internucleósido. En general, se utiliza un mimético en lugar de la combinación

de azúcar o enlace de azúcarinternucleósido, y la nucleobase se mantiene para la hibridación con un objetivo seleccionado.

[00149] Tal como se usa en la presente, "nucleótido" significa un nucleósido que tiene un grupo fosfato unido covalentemente a la porción de azúcar del nucleósido.

[00150] Tal como se usa en la presente, "compuesto oligomérico" u "oligómero" significa un polímero de subunidades monoméricas unidas que es capaz de hibridar con al menos una región de una molécula de ácido nucleico.

[00151] Tal como se usa en la presente, "oligonucleótido" significa un polímero de uno o más segmentos de nucleósidos unidos, cada uno de los cuales puede estar modificado o no modificado, independientes entre sí.

[00152] Tal como se usa en la presente, "región de punto caliente" es un rango de nucleobases en un ácido nucleico objetivo susceptible a la modulación mediada por un compuesto oligomérico del empalme del ácido nucleico objetivo.

[00153] Tal como se usa en la presente, "hibridación" significa el emparejamiento o hibridación de oligonucleótidos y/o ácidos nucleicos complementarios. Si bien no se limita a un mecanismo particular, el mecanismo más común de hibridación implica enlaces de hidrógeno, que pueden ser enlaces de hidrógeno de Watson-Crick, Hoogsteen o Hoogsteen inverso entre nucleobases complementarias.

[00154] Tal como se usa en la presente, "aumentar la cantidad de actividad" se refiere a más expresión transcripcional, empalme más preciso que da como resultado expresión de ARNm y/o proteína madura de longitud completa, y/o más actividad en relación con la expresión o actividad transcripcional en una muestra no tratada o de control.

Terapias antisentido

[00155] Las terapias antisentido son una clase de compuestos basados en ácido nucleico que se pueden usar para modular una transcripción, tal como ARNm. En diversas modalidades, los agentes terapéuticos antisentido comprenden uno o más espaciadores y pueden usarse para modular una transcripción que se transcribe a partir de un gen, tal como un pre-ARNm de UNC13A.

[00156] Los agentes terapéuticos antisentido pueden ser compuestos análogos químicos de ácido desoxirribonucleico (ADN) mono o bicatenarios, basados en ácido ribonucleico (ARN) o ADN/ARN. En general, los agentes terapéuticos antisentido se diseñan para incluir una secuencia que es complementaria o casi complementaria a una secuencia de ARNm o pre-ARNm transcrita a partir de un gen dado con el fin de promover la unión entre el agente terapéutico antisentido y el pre-ARNm o ARNm. En determinadas modalidades, los agentes terapéuticos antisentido actúan uniéndose a un ARNm o pre-ARNm, inhibiendo así la traducción de proteínas, alterando el empalme de pre-ARNm en ARNm maduro (por *ejemplo,* evitando que las proteínas apropiadas, como las proteínas activadoras de empalme, se unan) y/o causando la destrucción del ARNm. En determinadas modalidades, la secuencia terapéutica antisentido es complementaria a una porción de una secuencia sentido de un

gen o ARNm objetivo. En determinadas modalidades, los agentes terapéuticos antisentido descritos en la presente son compuestos basados en oligonucleótidos que incluyen una secuencia de oligonucleótidos complementaria a un sentido de pre-ARNm, o una porción de este, y uno o más espaciadores. En determinadas modalidades, los agentes terapéuticos antisentido descritos en la presente también pueden ser compuestos basados en análogos químicos de nucleótidos.

[00157] En determinadas modalidades, un oligonucleótido, tal como se describe en la presente, puede ser una secuencia de oligonucleótido de 5 a 100 unidades de oligonucleótido de longitud, por ejemplo, 10 a 60 unidades de oligonucleótido de longitud, por ejemplo, 12 a 50 unidades de oligonucleótido de longitud, 14 a 40 unidades de oligonucleótido de longitud, 10 a 30 unidades de oligonucleótido de longitud, por ejemplo, 14 a 30 unidades de oligonucleótido de longitud, por ejemplo, 14 a 25 o 15 a 22 unidades de oligonucleótido de longitud, o 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26 o 27 unidades de oligonucleótido de longitud. Tal como se usa en la presente, una "unidad de oligonucleótido" se refiere a un nucleósido (por ejemplo, un nucleósido que incluye un azúcar y/o una nucleobase) o un grupo de reemplazo de nucleósido (por ejemplo, un espaciador) del oligonucleótido.

[00158] En modalidades particulares, los oligonucleótidos tienen 25 unidades de oligonucleótido de longitud. En modalidades particulares, los oligonucleótidos tienen 23 unidades de oligonucleótido de longitud. En modalidades particulares, los oligonucleótidos tienen 21 unidades de oligonucleótido de longitud. En modalidades particulares, los oligonucleótidos tienen 19 unidades de oligonucleótido de longitud. En diversas modalidades, el oligonucleótido tiene al menos 18, al menos 19, al menos 20, al menos 21, al menos 22, al menos 23, al menos 24, al menos 25, al menos 26 o al menos 27 unidades de oligonucleótido de longitud. En diversas modalidades, el oligonucleótido tiene al menos 18 unidades de oligonucleótido de longitud. En diversas modalidades, el oligonucleótido tiene al menos 19 unidades de oligonucleótido de longitud. En diversas modalidades, el oligonucleótido tiene al menos 20 unidades de oligonucleótido de longitud. En diversas modalidades, el oligonucleótido tiene al menos 21 unidades de oligonucleótido de longitud. En diversas modalidades, el oligonucleótido tiene al menos 22 unidades de oligonucleótido de longitud. En diversas modalidades, el oligonucleótido tiene al menos 23 unidades de oligonucleótido de longitud. En diversas modalidades, el oligonucleótido tiene al menos 24 unidades de oligonucleótido de longitud. En diversas modalidades, el oligonucleótido tiene al menos 25 unidades de oligonucleótido de longitud. En diversas modalidades, el oligonucleótido tiene al menos 26 unidades de oligonucleótido de longitud. En diversas modalidades, el oligonucleótido tiene al menos 27 unidades de oligonucleótido de longitud.

[00159] En determinadas modalidades, los AON pueden incluir nucleósidos modificados químicamente (por ejemplo, nucleósidos 2’-O-metilados o nucleósidos 2’-O-(2-metoxietil)), así como enlaces internucleósidos modificados (por ejemplo, enlaces fosforotioato). En determinadas modalidades, los AON descritos en la presente incluyen secuencias de oligonucleótidos que son complementarias a secuencias de ARN, tales como secuencias de ARNm de UNC13A. En determinadas modalidades, los

AON descritos en la presente pueden incluir nucleósidos modificados químicamente y enlaces internucleósidos modificados (por ejemplo, enlaces fosforotioato). En modalidades particulares, los AON descritos en la presente incluyen uno o más espaciadores.

[00160] En diversas modalidades, los oligonucleótidos comprenden uno o más espaciadores. En modalidades particulares, los oligonucleótidos comprenden un espaciador. En diversas modalidades, los oligonucleótidos comprenden dos espaciadores. Por ejemplo, el oligonucleótido incluye 23 unidades de oligonucleótidos con 21 nucleobases y dos grupos de reemplazo de nucleósidos (por ejemplo, dos espaciadores). En la presente se describen modalidades adicionales de oligonucleótidos con un espaciador y oligonucleótidos con dos espaciadores. En diversas modalidades, los oligonucleótidos comprenden tres espaciadores.

[00161] En algunas modalidades, un oligonucleótido antisentido puede ser, de modo no taxativo, inhibidores de una transcripción génica (por ejemplo, ARNhc, ARNip, APN, LNA, oligonucleótido antisentido (AON) de 2'-*O*-metilo (2'OMe), AON de 2'-*O*-(2-metoxietil) (MOE) u oligómeros de morfolino (*por ejemplo*, fosforodiamidato morfolino (PMO))), o composiciones que incluyen dichos compuestos. En algunas modalidades, un oligonucleótido es un oligonucleótido antisentido (AON) que comprende 2'OMe (*por ejemplo*, un AON que comprende uno o más azúcares modificados con 2'OMe), MOE (*por ejemplo*, un AON que comprende uno o más azúcares modificados con MOE), ácidos nucleicos peptídicos (*por ejemplo*, un AON que comprende una o más unidades de *N*-(2-aminoetil)-glicina unidas por enlaces amida o enlace carbonilmetileno como unidades de repetición en lugar de una estructura principal de azúcar-fosfato), ácidos nucleicos bloqueados (*por ejemplo*, un AON que comprende uno o más ribosa bloqueada, y puede ser una mezcla de 2'-desoxinucleótidos o 2'OMe nucleótidos), c-ET (*por ejemplo*, un AON que comprende uno o más azúcares cET), metoxietilo restringido (cMOE) (*por ejemplo*, un AON que comprende uno o más azúcares cMOE), oligómero de morfolino (*por ejemplo*, un AON que comprende una estructura principal que comprende uno o más PMO), nucleósido desoxi-2'-fluoro (*por ejemplo*, un AON que comprende uno o más 2' -fluoro-β-D-arabinonucleósido), triciclo-ADN (ADNtc) (*por ejemplo*, un AON que comprende uno o más azúcares modificados con ADNtc), ácido nucleico con puente de 2'-O,4'-C-etileno (ENA) (*por ejemplo*, un AON que comprende uno o más azúcares modificados con ENA) o ácidos nucleicos de hexitol (HNA) (*por ejemplo*, un AON que comprende uno o más azúcares modificados con HNA). En algunas modalidades, un AON comprende uno o más enlaces entre nucleósidos seleccionados independientemente de un enlace de fosforotioato, un enlace de fosfodiéster, un enlace de fosfotriéster, un enlace de metilfosfonato, un enlace de fosforamidato, un enlace de fosforamidotioato, un enlace de tiofosforodiamidato, un enlace de fosforodiamidato morfolino (PMO) (morfolino), un enlace de APN o cualquier combinación de enlace de fosforotioato, un enlace de fosfodiéster, un enlace de fosfotriéster, un enlace de metilfosfonato, un enlace de fosforamidato, un enlace de fosforamidotioato, un enlace de tiofosforodiamidato, un enlace de fosforodiamidato morfolino (PMO) (morfolino) y un enlace de APN. En algunas modalidades, un

AON de UNC13A comprende uno o más enlaces fosforotioato, enlaces fosfodiéster o una combinación de enlaces fosforotioato y fosfodiéster.

[00162] Los ácidos nucleicos peptídicos (APN) son polímeros cortos sintetizados artificialmente con una estructura que imita el ADN o el ARN. Los APN incluyen una estructura compuesta por unidades repetidas de N-(2-aminoetil)-glicina enlazadas por enlaces peptídicos. En determinadas modalidades, los APN descritos en la presente se pueden usar como agentes terapéuticos antisentido que se unen a secuencias de ARN con alta especificidad y aumentan, restauran y/o estabilizan los niveles (*por ejemplo*, niveles de ARNm o proteína de UNC13A de longitud completa) y/o actividad (*por ejemplo*, actividad biológica, por ejemplo, actividad de UNC13A).

[00163] Los ácidos nucleicos bloqueados (LNA) son secuencias de oligonucleótidos que incluyen uno o más nucleótidos de ARN modificados en los que el resto de ribosa se modifica con un puente adicional que conecta el oxígeno 2' y el carbono 4'. Se cree que los LNA tienen Tm más altas que las secuencias de oligonucleótidos análogas. En determinadas modalidades, los LNA descritos en la presente se pueden usar como agentes terapéuticos antisentido que se unen a secuencias de ARN con alta especificidad. Por ejemplo, los LNA pueden unirse al pre-ARNm de UNC13A y evitar el empalme erróneo del pre-ARNm de UNC13A, y aumentar, restaurar y/o estabilizar los niveles de UNC13A (*por ejemplo*, niveles de ARNm o proteína de UNC13A) y/o actividad (*por ejemplo*, actividad biológica, por ejemplo, actividad de UNC13A).

[00164] Los oligómeros de morfolino son compuestos de oligonucleótidos que incluyen bases de ADN unidas a una estructura principal de anillos de metilenemorfolina unidos a través de grupos fosforodiamidato. En determinadas modalidades, los oligómeros de morfolino de la presente invención se pueden diseñar para unirse a una secuencia de pre-ARNm específica de interés. Por ejemplo, los oligómeros de morfolino se unen al pre-ARNm de UNC13A evitando así el empalme erróneo del pre-ARNm, y aumentan, restauran y/o estabilizan los niveles de UNC13A (*por ejemplo*, niveles de ARNm o proteína de UNC13A) y/o actividad (*por ejemplo*, actividad biológica, por ejemplo, actividad de UNC13A). En determinadas modalidades, los oligómeros de morfolino de UNC13A descritos en la presente pueden usarse como agentes terapéuticos antisentido que se unen a secuencias de pre-ARNm de UNC13A con alta especificidad y evitan el empalme erróneo del pre-ARNm de UNC13A, y aumentan, restauran y/o estabilizan los niveles de UNC13A (*por ejemplo*, niveles de ARNm o proteína de UNC13A) y/o actividad (*por ejemplo*, actividad biológica, por ejemplo, actividad de UNC13A). En determinadas modalidades, los oligómeros de morfolino de UNC13A descritos en la presente también se pueden usar para unirse a secuencias de pre-ARNm de UNC13A, alterar el empalme de pre-ARNm de UNC13A y la expresión génica de UNC13A, y aumentar, restaurar y/o estabilizar los niveles de UNC13A (*por ejemplo*, niveles de ARNm o proteína de UNC13A) y/o actividad (*por ejemplo*, actividad biológica, por ejemplo, actividad de UNC13A).

Oligonucleótidos de UNC13A complementarios a la transcripción de UNC13A

[00165] En algunas modalidades, un AON de UNC13A incluye una secuencia que es al menos % complementaria a una secuencia que comparte al menos 90 % (*por ejemplo*, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 %) de identidad con una región de una transcripción de UNC13A (por ejemplo, las SEQ ID NO: 5057-5065 o las SEQ ID NO: 5206-5208). En algunas modalidades, un AON de UNC13A incluye una secuencia que es entre 90-95 % complementaria a una secuencia que comparte al menos 90 % (*por ejemplo*, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 %) de identidad con una región de una transcripción de UNC13A (por ejemplo, las SEQ ID NO: 5057-5065 o las SEQ ID NO: 5206-5208). En modalidades particulares, un AON de UNC13A incluye una secuencia que es al menos 85 % complementaria a una secuencia que comparte al menos 90 % (*por ejemplo*, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 %) de identidad con una región de una transcripción de UNC13A (por ejemplo, las SEQ ID NO: 5057-5065 o las SEQ ID NO: 5206-5208). En modalidades particulares, un AON de UNC13A incluye una secuencia que es entre 84 % a 88 % complementaria a una secuencia que comparte al menos 90 % (*por ejemplo*, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 %) de identidad con una región de una transcripción de UNC13A (por ejemplo, las SEQ ID NO: 5057-5065 o las SEQ ID NO: 5206-5208). En modalidades particulares, un AON de UNC13A incluye una secuencia que es entre 89 % a 92 % complementaria a una secuencia que comparte al menos 90 % (*por ejemplo*, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 %) de identidad con una región de una transcripción de UNC13A mal empalmada (por ejemplo, las SEQ ID NO: 5057-5065). En modalidades particulares, un AON de UNC13A incluye una secuencia que es entre 94 % a 96 % complementaria a una secuencia que comparte al menos 90 % (*por ejemplo*, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 %) de identidad con una región de una transcripción de UNC13A (por ejemplo, las SEQ ID NO: 5057-5065 o las SEQ ID NO: 5206-5208).

[00166] En diversas modalidades, un AON de UNC13A comprende una secuencia que comparte al menos 85 % de identidad con una porción de igual longitud de cualquiera de las SEQ ID NO: 1-1264, las SEQ ID NO: 2529-3792, las SEQ ID NO: 5133-5166, las SEQ ID NO: 5168-5202, las SEQ ID NO: 5209-5221 o las SEQ ID NO: 5235-5573 o cualquiera de las secuencias en las Tablas 3A, 3B, 4 y 5. En diversas modalidades, un AON de UNC13A comprende una secuencia que comparte al menos 90 % de identidad con una porción de igual longitud de cualquiera de las SEQ ID NO: 1-1264, las SEQ ID NO: 2529-3792, las SEQ ID NO: 5133-5166, las SEQ ID NO: 5168-5202, las SEQ ID NO: 5209-5221 o las SEQ ID NO: 5235-5573 o cualquiera de las secuencias en las Tablas 3A, 3B, 4 y 5.

[00167] En algunas modalidades, el AON de UNC13A comprende un espaciador y tiene un segmento que tiene como máximo 7 nucleósidos unidos. En algunas modalidades, el AON de UNC13A comprende un espaciador y tiene un segmento que tiene como máximo 6, 5, 4, 3 o 2 nucleósidos unidos.

[00168] La especificidad de unión de AON de UNC13A se puede evaluar mediante la medición de

parámetros tales como la constante de disociación, la temperatura de fusión u otros criterios tales como cambios en los niveles de expresión de proteínas o ARN u otros ensayos que miden la actividad o expresión de UNC13A.

[00169] En algunas modalidades, un AON de UNC13A puede incluir un oligonucleótido no duplexado. En algunas modalidades, un AON de UNC13A puede incluir un dúplex de dos oligonucleótidos donde el primer oligonucleótido incluye una secuencia de nucleobases que es completa o casi completamente complementaria a una secuencia de pre-ARNm de UNC13A y el segundo oligonucleótido incluye una secuencia de nucleobases que es complementaria a la secuencia de nucleobases del primer oligonucleótido.

[00170] En algunas modalidades, un AON de UNC13A puede dirigirse a pre-ARNm de UNC13A producidos a partir de genes de UNC13A de una o más especies. Por ejemplo, un AON de UNC13A puede dirigirse a un preARNm de UNC13A de un gen de UNC13A de mamífero, por ejemplo, un gen de UNC13A humano (*es decir*, *Homo sapiens*). En modalidades particulares, el AON de UNC13A se dirige a un preARNm de UNC13A humano. En algunas modalidades, el AON de UNC13A incluye una secuencia de nucleobases que es complementaria a una secuencia de nucleobases de un gen UNC13A o un preARNm deUNC13A o una porción de este.

[00171] Los AON de UNC13A descritos en la presente incluyen oligonucleótidos antisentido que comprenden las secuencias de oligonucleótidos enumeradas en la Tabla 1 a continuación:

Tabla 1. Ejemplo de secuencias de AON de UNC13A.

SEQ ID NO:	Secuencia de AON* (5’ → 3’)	SEQ ID NO:	Secuencia objetivo (5’ → 3’)
1	GGAGGGGCCGAGCAATGACCCTCAC	1265	GTGAGGGTCATTGCTCGGCCCCTCC
2	GGGAGGGGCCGAGCAATGACCCTCA	1266	TGAGGGTCATTGCTCGGCCCCTCCC
3	TGGGAGGGGCCGAGCAATGACCCTC	1267	GAGGGTCATTGCTCGGCCCCTCCCA
4	ATGGGAGGGGCCGAGCAATGACCCT	1268	AGGGTCATTGCTCGGCCCCTCCCAT
5	CATGGGAGGGGCCGAGCAATGACCC	1269	GGGTCATTGCTCGGCCCCTCCCATG
6	GCATGGGAGGGGCCGAGCAATGACC	1270	GGTCATTGCTCGGCCCCTCCCATGC
7	GGCATGGGAGGGGCCGAGCAATGAC	1271	GTCATTGCTCGGCCCCTCCCATGCC
8	TGGCATGGGAGGGGCCGAGCAATGA	1272	TCATTGCTCGGCCCCTCCCATGCCA
9	GTGGCATGGGAGGGGCCGAGCAATG	1273	CATTGCTCGGCCCCTCCCATGCCAC
10	AGTGGCATGGGAGGGGCCGAGCAAT	1274	ATTGCTCGGCCCCTCCCATGCCACT
11	AAGTGGCATGGGAGGGGCCGAGCAA	1275	TTGCTCGGCCCCTCCCATGCCACTT
12	GAAGTGGCATGGGAGGGGCCGAGCA	1276	TGCTCGGCCCCTCCCATGCCACTTC
13	GGAAGTGGCATGGGAGGGGCCGAGC	1277	GCTCGGCCCCTCCCATGCCACTTCC
14	TGGAAGTGGCATGGGAGGGGCCGAG	1278	CTCGGCCCCTCCCATGCCACTTCCA

15	GTGGAAGTGGCATGGGAGGGGCCGA	1279	TCGGCCCCTCCCATGCCACTTCCAC
16	AGTGGAAGTGGCATGGGAGGGGCCG	1280	CGGCCCCTCCCATGCCACTTCCACT
17	GAGTGGAAGTGGCATGGGAGGGGCC	1281	GGCCCCTCCCATGCCACTTCCACTC
18	TGAGTGGAAGTGGCATGGGAGGGGC	1282	GCCCCTCCCATGCCACTTCCACTCA
19	GTGAGTGGAAGTGGCATGGGAGGGG	1283	CCCCTCCCATGCCACTTCCACTCAC
20	GGTGAGTGGAAGTGGCATGGGAGGG	1284	CCCTCCCATGCCACTTCCACTCACC
21	TGGTGAGTGGAAGTGGCATGGGAGG	1285	CCTCCCATGCCACTTCCACTCACCA
22	ATGGTGAGTGGAAGTGGCATGGGAG	1286	CTCCCATGCCACTTCCACTCACCAT
23	AATGGTGAGTGGAAGTGGCATGGGA	1287	TCCCATGCCACTTCCACTCACCATT
24	GAATGGTGAGTGGAAGTGGCATGGG	1288	CCCATGCCACTTCCACTCACCATTC
25	GGAATGGTGAGTGGAAGTGGCATGG	1289	CCATGCCACTTCCACTCACCATTCC
26	AGGAATGGTGAGTGGAAGTGGCATG	1290	CATGCCACTTCCACTCACCATTCCT
27	CAGGAATGGTGAGTGGAAGTGGCAT	1291	ATGCCACTTCCACTCACCATTCCTG
28	GCAGGAATGGTGAGTGGAAGTGGCA	1292	TGCCACTTCCACTCACCATTCCTGC
29	GGCAGGAATGGTGAGTGGAAGTGGC	1293	GCCACTTCCACTCACCATTCCTGCC
30	AGGCAGGAATGGTGAGTGGAAGTGG	1294	CCACTTCCACTCACCATTCCTGCCT
31	CAGGCAGGAATGGTGAGTGGAAGTG	1295	CACTTCCACTCACCATTCCTGCCTG
32	GCAGGCAGGAATGGTGAGTGGAAGT	1296	ACTTCCACTCACCATTCCTGCCTGC
33	GGCAGGCAGGAATGGTGAGTGGAAG	1297	CTTCCACTCACCATTCCTGCCTGCC
34	GGGCAGGCAGGAATGGTGAGTGGAA	1298	TTCCACTCACCATTCCTGCCTGCCC
35	TGGGCAGGCAGGAATGGTGAGTGGA	1299	TCCACTCACCATTCCTGCCTGCCCA
36	CTGGGCAGGCAGGAATGGTGAGTGG	1300	CCACTCACCATTCCTGCCTGCCCAG
37	GCTGGGCAGGCAGGAATGGTGAGTG	1301	CACTCACCATTCCTGCCTGCCCAGC
38	AGCTGGGCAGGCAGGAATGGTGAGT	1302	ACTCACCATTCCTGCCTGCCCAGCT
39	GAGCTGGGCAGGCAGGAATGGTGAG	1303	CTCACCATTCCTGCCTGCCCAGCTC
40	AGAGCTGGGCAGGCAGGAATGGTGA	1304	TCACCATTCCTGCCTGCCCAGCTCT
41	AAGAGCTGGGCAGGCAGGAATGGTG	1305	CACCATTCCTGCCTGCCCAGCTCTT
42	GAAGAGCTGGGCAGGCAGGAATGGT	1306	ACCATTCCTGCCTGCCCAGCTCTTC
43	GGAAGAGCTGGGCAGGCAGGAATGG	1307	CCATTCCTGCCTGCCCAGCTCTTCC
44	AGGAAGAGCTGGGCAGGCAGGAATG	1308	CATTCCTGCCTGCCCAGCTCTTCCT
45	GAGGAAGAGCTGGGCAGGCAGGAAT	1309	ATTCCTGCCTGCCCAGCTCTTCCTC
46	AGAGGAAGAGCTGGGCAGGCAGGAA	1310	TTCCTGCCTGCCCAGCTCTTCCTCT
47	AAGAGGAAGAGCTGGGCAGGCAGGA	1311	TCCTGCCTGCCCAGCTCTTCCTCTT
48	AAAGAGGAAGAGCTGGGCAGGCAGG	1312	CCTGCCTGCCCAGCTCTTCCTCTTT
49	GAAAGAGGAAGAGCTGGGCAGGCAG	1313	CTGCCTGCCCAGCTCTTCCTCTTTC
50	AGAAAGAGGAAGAGCTGGGCAGGCA	1314	TGCCTGCCCAGCTCTTCCTCTTTCT
51	CAGAAAGAGGAAGAGCTGGGCAGGC	1315	GCCTGCCCAGCTCTTCCTCTTTCTG
52	CCAGAAAGAGGAAGAGCTGGGCAGG	1316	CCTGCCCAGCTCTTCCTCTTTCTGG

53	GCCAGAAAGAGGAAGAGCTGGGCAG	1317	CTGCCCAGCTCTTCCTCTTTCTGGC
54	GGCCAGAAAGAGGAAGAGCTGGGCA	1318	TGCCCAGCTCTTCCTCTTTCTGGCC
55	TGGCCAGAAAGAGGAAGAGCTGGGC	1319	GCCCAGCTCTTCCTCTTTCTGGCCA
56	GTGGCCAGAAAGAGGAAGAGCTGGG	1320	CCCAGCTCTTCCTCTTTCTGGCCAC
57	TGTGGCCAGAAAGAGGAAGAGCTGG	1321	CCAGCTCTTCCTCTTTCTGGCCACA
58	GTGTGGCCAGAAAGAGGAAGAGCTG	1322	CAGCTCTTCCTCTTTCTGGCCACAC
59	GGTGTGGCCAGAAAGAGGAAGAGCT	1323	AGCTCTTCCTCTTTCTGGCCACACC
60	TGGTGTGGCCAGAAAGAGGAAGAGC	1324	GCTCTTCCTCTTTCTGGCCACACCA
61	ATGGTGTGGCCAGAAAGAGGAAGAG	1325	CTCTTCCTCTTTCTGGCCACACCAT
62	GATGGTGTGGCCAGAAAGAGGAAGA	1326	TCTTCCTCTTTCTGGCCACACCATC
63	GGATGGTGTGGCCAGAAAGAGGAAG	1327	CTTCCTCTTTCTGGCCACACCATCC
64	TGGATGGTGTGGCCAGAAAGAGGAA	1328	TTCCTCTTTCTGGCCACACCATCCA
65	GTGGATGGTGTGGCCAGAAAGAGGA	1329	TCCTCTTTCTGGCCACACCATCCAC
66	TGTGGATGGTGTGGCCAGAAAGAGG	1330	CCTCTTTCTGGCCACACCATCCACA
67	GTGTGGATGGTGTGGCCAGAAAGAG	1331	CTCTTTCTGGCCACACCATCCACAC
68	AGTGTGGATGGTGTGGCCAGAAAGA	1332	TCTTTCTGGCCACACCATCCACACT
69	GAGTGTGGATGGTGTGGCCAGAAAG	1333	CTTTCTGGCCACACCATCCACACTC
70	AGAGTGTGGATGGTGTGGCCAGAAA	1334	TTTCTGGCCACACCATCCACACTCT
71	GAGAGTGTGGATGGTGTGGCCAGAA	1335	TTCTGGCCACACCATCCACACTCTC
72	GGAGAGTGTGGATGGTGTGGCCAGA	1336	TCTGGCCACACCATCCACACTCTCC
73	AGGAGAGTGTGGATGGTGTGGCCAG	1337	CTGGCCACACCATCCACACTCTCCT
74	CAGGAGAGTGTGGATGGTGTGGCCA	1338	TGGCCACACCATCCACACTCTCCTG
75	CCAGGAGAGTGTGGATGGTGTGGCC	1339	GGCCACACCATCCACACTCTCCTGG
76	GCCAGGAGAGTGTGGATGGTGTGGC	1340	GCCACACCATCCACACTCTCCTGGC
77	GGCCAGGAGAGTGTGGATGGTGTGG	1341	CCACACCATCCACACTCTCCTGGCC
78	GGGCCAGGAGAGTGTGGATGGTGTG	1342	CACACCATCCACACTCTCCTGGCCC
79	AGGGCCAGGAGAGTGTGGATGGTGT	1343	ACACCATCCACACTCTCCTGGCCCT
80	GAGGGCCAGGAGAGTGTGGATGGTG	1344	CACCATCCACACTCTCCTGGCCCTC
81	AGAGGGCCAGGAGAGTGTGGATGGT	1345	ACCATCCACACTCTCCTGGCCCTCT
82	CAGAGGGCCAGGAGAGTGTGGATGG	1346	CCATCCACACTCTCCTGGCCCTCTG
83	TCAGAGGGCCAGGAGAGTGTGGATG	1347	CATCCACACTCTCCTGGCCCTCTGA
84	CTCAGAGGGCCAGGAGAGTGTGGAT	1348	ATCCACACTCTCCTGGCCCTCTGAG
85	TCTCAGAGGGCCAGGAGAGTGTGGA	1349	TCCACACTCTCCTGGCCCTCTGAGA
86	GTCTCAGAGGGCCAGGAGAGTGTGG	1350	CCACACTCTCCTGGCCCTCTGAGAC
87	AGTCTCAGAGGGCCAGGAGAGTGTG	1351	CACACTCTCCTGGCCCTCTGAGACT
88	CAGTCTCAGAGGGCCAGGAGAGTGT	1352	ACACTCTCCTGGCCCTCTGAGACTG
89	GCAGTCTCAGAGGGCCAGGAGAGTG	1353	CACTCTCCTGGCCCTCTGAGACTGC
90	GGCAGTCTCAGAGGGCCAGGAGAGT	1354	ACTCTCCTGGCCCTCTGAGACTGCC

91	GGGCAGTCTCAGAGGGCCAGGAGAG	1355	CTCTCCTGGCCCTCTGAGACTGCCC
92	CGGGCAGTCTCAGAGGGCCAGGAGA	1356	TCTCCTGGCCCTCTGAGACTGCCCG
93	GCGGGCAGTCTCAGAGGGCCAGGAG	1357	CTCCTGGCCCTCTGAGACTGCCCGC
94	GGCGGGCAGTCTCAGAGGGCCAGGA	1358	TCCTGGCCCTCTGAGACTGCCCGCC
95	TGGCGGGCAGTCTCAGAGGGCCAGG	1359	CCTGGCCCTCTGAGACTGCCCGCCA
96	ATGGCGGGCAGTCTCAGAGGGCCAG	1360	CTGGCCCTCTGAGACTGCCCGCCAT
97	CATGGCGGGCAGTCTCAGAGGGCCA	1361	TGGCCCTCTGAGACTGCCCGCCATG
98	GCATGGCGGGCAGTCTCAGAGGGCC	1362	GGCCCTCTGAGACTGCCCGCCATGC
99	GGCATGGCGGGCAGTCTCAGAGGGC	1363	GCCCTCTGAGACTGCCCGCCATGCC
100	TGGCATGGCGGGCAGTCTCAGAGGG	1364	CCCTCTGAGACTGCCCGCCATGCCA
101	ATGGCATGGCGGGCAGTCTCAGAGG	1365	CCTCTGAGACTGCCCGCCATGCCAT
102	AATGGCATGGCGGGCAGTCTCAGAG	1366	CTCTGAGACTGCCCGCCATGCCATT
103	GAATGGCATGGCGGGCAGTCTCAGA	1367	TCTGAGACTGCCCGCCATGCCATTC
104	GGAATGGCATGGCGGGCAGTCTCAG	1368	CTGAGACTGCCCGCCATGCCATTCC
105	GGGAATGGCATGGCGGGCAGTCTCA	1369	TGAGACTGCCCGCCATGCCATTCCC
106	AGGGAATGGCATGGCGGGCAGTCTC	1370	GAGACTGCCCGCCATGCCATTCCCT
107	AAGGGAATGGCATGGCGGGCAGTCT	1371	AGACTGCCCGCCATGCCATTCCCTT
108	AAAGGGAATGGCATGGCGGGCAGTC	1372	GACTGCCCGCCATGCCATTCCCTTT
109	TAAAGGGAATGGCATGGCGGGCAGT	1373	ACTGCCCGCCATGCCATTCCCTTTA
110	GTAAAGGGAATGGCATGGCGGGCAG	1374	CTGCCCGCCATGCCATTCCCTTTAC
111	GGTAAAGGGAATGGCATGGCGGGCA	1375	TGCCCGCCATGCCATTCCCTTTACC
112	AGGTAAAGGGAATGGCATGGCGGGC	1376	GCCCGCCATGCCATTCCCTTTACCT
113	CAGGTAAAGGGAATGGCATGGCGGG	1377	CCCGCCATGCCATTCCCTTTACCTG
114	CCAGGTAAAGGGAATGGCATGGCGG	1378	CCGCCATGCCATTCCCTTTACCTGG
115	TCCAGGTAAAGGGAATGGCATGGCG	1379	CGCCATGCCATTCCCTTTACCTGGA
116	TTCCAGGTAAAGGGAATGGCATGGC	1380	GCCATGCCATTCCCTTTACCTGGAA
117	TTTCCAGGTAAAGGGAATGGCATGG	1381	CCATGCCATTCCCTTTACCTGGAAA
118	TTTTCCAGGTAAAGGGAATGGCATG	1382	CATGCCATTCCCTTTACCTGGAAAA
119	GTTTTCCAGGTAAAGGGAATGGCAT	1383	ATGCCATTCCCTTTACCTGGAAAAC
120	AGTTTTCCAGGTAAAGGGAATGGCA	1384	TGCCATTCCCTTTACCTGGAAAACT
121	GAGTTTTCCAGGTAAAGGGAATGGC	1385	GCCATTCCCTTTACCTGGAAAACTC
122	GGAGTTTTCCAGGTAAAGGGAATGG	1386	CCATTCCCTTTACCTGGAAAACTCC
123	AGGAGTTTTCCAGGTAAAGGGAATG	1387	CATTCCCTTTACCTGGAAAACTCCT
124	GAGGAGTTTTCCAGGTAAAGGGAAT	1388	ATTCCCTTTACCTGGAAAACTCCTC
125	GGAGGAGTTTTCCAGGTAAAGGGAA	1389	TTCCCTTTACCTGGAAAACTCCTCC
126	GGGAGGAGTTTTCCAGGTAAAGGGA	1390	TCCCTTTACCTGGAAAACTCCTCCC
127	AGGGAGGAGTTTTCCAGGTAAAGGG	1391	CCCTTTACCTGGAAAACTCCTCCCT
128	TAGGGAGGAGTTTTCCAGGTAAAGG	1392	CCTTTACCTGGAAAACTCCTCCCTA

129	ATAGGGAGGAGTTTTCCAGGTAAAG	1393	CTTTACCTGGAAAACTCCTCCCTAT
130	GATAGGGAGGAGTTTTCCAGGTAAA	1394	TTTACCTGGAAAACTCCTCCCTATC
131	GGATAGGGAGGAGTTTTCCAGGTAA	1395	TTACCTGGAAAACTCCTCCCTATCC
132	TGGATAGGGAGGAGTTTTCCAGGTA	1396	TACCTGGAAAACTCCTCCCTATCCA
133	ATGGATAGGGAGGAGTTTTCCAGGT	1397	ACCTGGAAAACTCCTCCCTATCCAT
134	GATGGATAGGGAGGAGTTTTCCAGG	1398	CCTGGAAAACTCCTCCCTATCCATC
135	TGATGGATAGGGAGGAGTTTTCCAG	1399	CTGGAAAACTCCTCCCTATCCATCA
136	TTGATGGATAGGGAGGAGTTTTCCA	1400	TGGAAAACTCCTCCCTATCCATCAA
137	TTTGATGGATAGGGAGGAGTTTTCC	1401	GGAAAACTCCTCCCTATCCATCAAA
138	CTTTGATGGATAGGGAGGAGTTTTC	1402	GAAAACTCCTCCCTATCCATCAAAG
139	ACTTTGATGGATAGGGAGGAGTTTT	1403	AAAACTCCTCCCTATCCATCAAAGT
140	GACTTTGATGGATAGGGAGGAGTTT	1404	AAACTCCTCCCTATCCATCAAAGTC
141	GGACTTTGATGGATAGGGAGGAGTT	1405	AACTCCTCCCTATCCATCAAAGTCC
142	TGGACTTTGATGGATAGGGAGGAGT	1406	ACTCCTCCCTATCCATCAAAGTCCA
143	CTGGACTTTGATGGATAGGGAGGAG	1407	CTCCTCCCTATCCATCAAAGTCCAG
144	TCTGGACTTTGATGGATAGGGAGGA	1408	TCCTCCCTATCCATCAAAGTCCAGA
145	ATCTGGACTTTGATGGATAGGGAGG	1409	CCTCCCTATCCATCAAAGTCCAGAT
146	AATCTGGACTTTGATGGATAGGGAG	1410	CTCCCTATCCATCAAAGTCCAGATT
147	GAATCTGGACTTTGATGGATAGGGA	1411	TCCCTATCCATCAAAGTCCAGATTC
148	TGAATCTGGACTTTGATGGATAGGG	1412	CCCTATCCATCAAAGTCCAGATTCA
149	CTGAATCTGGACTTTGATGGATAGG	1413	CCTATCCATCAAAGTCCAGATTCAG
150	CCTGAATCTGGACTTTGATGGATAG	1414	CTATCCATCAAAGTCCAGATTCAGG
151	CCCTGAATCTGGACTTTGATGGATA	1415	TATCCATCAAAGTCCAGATTCAGGG
152	ACCCTGAATCTGGACTTTGATGGAT	1416	ATCCATCAAAGTCCAGATTCAGGGT
153	GACCCTGAATCTGGACTTTGATGGA	1417	TCCATCAAAGTCCAGATTCAGGGTC
154	TGACCCTGAATCTGGACTTTGATGG	1418	CCATCAAAGTCCAGATTCAGGGTCA
155	GTGACCCTGAATCTGGACTTTGATG	1419	CATCAAAGTCCAGATTCAGGGTCAC
156	GGTGACCCTGAATCTGGACTTTGAT	1420	ATCAAAGTCCAGATTCAGGGTCACC
157	AGGTGACCCTGAATCTGGACTTTGA	1421	TCAAAGTCCAGATTCAGGGTCACCT
158	GAGGTGACCCTGAATCTGGACTTTG	1422	CAAAGTCCAGATTCAGGGTCACCTC
159	GGAGGTGACCCTGAATCTGGACTTT	1423	AAAGTCCAGATTCAGGGTCACCTCC
160	AGGAGGTGACCCTGAATCTGGACTT	1424	AAGTCCAGATTCAGGGTCACCTCCT
161	GAGGAGGTGACCCTGAATCTGGACT	1425	AGTCCAGATTCAGGGTCACCTCCTC
162	AGAGGAGGTGACCCTGAATCTGGAC	1426	GTCCAGATTCAGGGTCACCTCCTCT
163	CAGAGGAGGTGACCCTGAATCTGGA	1427	TCCAGATTCAGGGTCACCTCCTCTG
164	CCAGAGGAGGTGACCCTGAATCTGG	1428	CCAGATTCAGGGTCACCTCCTCTGG
165	CCCAGAGGAGGTGACCCTGAATCTG	1429	CAGATTCAGGGTCACCTCCTCTGGG
166	TCCCAGAGGAGGTGACCCTGAATCT	1430	AGATTCAGGGTCACCTCCTCTGGGA

167	TTCCCAGAGGAGGTGACCCTGAATC	1431	GATTCAGGGTCACCTCCTCTGGGAA
168	CTTCCCAGAGGAGGTGACCCTGAAT	1432	ATTCAGGGTCACCTCCTCTGGGAAG
169	GCTTCCCAGAGGAGGTGACCCTGAA	1433	TTCAGGGTCACCTCCTCTGGGAAGC
170	GGCTTCCCAGAGGAGGTGACCCTGA	1434	TCAGGGTCACCTCCTCTGGGAAGCC
171	GGGCTTCCCAGAGGAGGTGACCCTG	1435	CAGGGTCACCTCCTCTGGGAAGCCC
172	TGGGCTTCCCAGAGGAGGTGACCCT	1436	AGGGTCACCTCCTCTGGGAAGCCCA
173	GTGGGCTTCCCAGAGGAGGTGACCC	1437	GGGTCACCTCCTCTGGGAAGCCCAC
174	GGTGGGCTTCCCAGAGGAGGTGACC	1438	GGTCACCTCCTCTGGGAAGCCCACC
175	AGGTGGGCTTCCCAGAGGAGGTGAC	1439	GTCACCTCCTCTGGGAAGCCCACCT
176	AAGGTGGGCTTCCCAGAGGAGGTGA	1440	TCACCTCCTCTGGGAAGCCCACCTT
177	CAAGGTGGGCTTCCCAGAGGAGGTG	1441	CACCTCCTCTGGGAAGCCCACCTTG
178	CCAAGGTGGGCTTCCCAGAGGAGGT	1442	ACCTCCTCTGGGAAGCCCACCTTGG
179	GCCAAGGTGGGCTTCCCAGAGGAGG	1443	CCTCCTCTGGGAAGCCCACCTTGGC
180	GGCCAAGGTGGGCTTCCCAGAGGAG	1444	CTCCTCTGGGAAGCCCACCTTGGCC
181	AGGCCAAGGTGGGCTTCCCAGAGGA	1445	TCCTCTGGGAAGCCCACCTTGGCCT
182	GAGGCCAAGGTGGGCTTCCCAGAGG	1446	CCTCTGGGAAGCCCACCTTGGCCTC
183	GGAGGCCAAGGTGGGCTTCCCAGAG	1447	CTCTGGGAAGCCCACCTTGGCCTCC
184	TGGAGGCCAAGGTGGGCTTCCCAGA	1448	TCTGGGAAGCCCACCTTGGCCTCCA
185	CTGGAGGCCAAGGTGGGCTTCCCAG	1449	CTGGGAAGCCCACCTTGGCCTCCAG
186	CCTGGAGGCCAAGGTGGGCTTCCCA	1450	TGGGAAGCCCACCTTGGCCTCCAGG
187	ACCTGGAGGCCAAGGTGGGCTTCCC	1451	GGGAAGCCCACCTTGGCCTCCAGGT
188	AACCTGGAGGCCAAGGTGGGCTTCC	1452	GGAAGCCCACCTTGGCCTCCAGGTT
189	CAACCTGGAGGCCAAGGTGGGCTTC	1453	GAAGCCCACCTTGGCCTCCAGGTTG
190	TCAACCTGGAGGCCAAGGTGGGCTT	1454	AAGCCCACCTTGGCCTCCAGGTTGA
191	GTCAACCTGGAGGCCAAGGTGGGCT	1455	AGCCCACCTTGGCCTCCAGGTTGAC
192	AGTCAACCTGGAGGCCAAGGTGGGC	1456	GCCCACCTTGGCCTCCAGGTTGACT
193	GAGTCAACCTGGAGGCCAAGGTGGG	1457	CCCACCTTGGCCTCCAGGTTGACTC
194	AGAGTCAACCTGGAGGCCAAGGTGG	1458	CCACCTTGGCCTCCAGGTTGACTCT
195	GAGAGTCAACCTGGAGGCCAAGGTG	1459	CACCTTGGCCTCCAGGTTGACTCTC
196	TGAGAGTCAACCTGGAGGCCAAGGT	1460	ACCTTGGCCTCCAGGTTGACTCTCA
197	GTGAGAGTCAACCTGGAGGCCAAGG	1461	CCTTGGCCTCCAGGTTGACTCTCAC
198	AGTGAGAGTCAACCTGGAGGCCAAG	1462	CTTGGCCTCCAGGTTGACTCTCACT
199	TAGTGAGAGTCAACCTGGAGGCCAA	1463	TTGGCCTCCAGGTTGACTCTCACTA
200	GTAGTGAGAGTCAACCTGGAGGCCA	1464	TGGCCTCCAGGTTGACTCTCACTAC
201	AGTAGTGAGAGTCAACCTGGAGGCC	1465	GGCCTCCAGGTTGACTCTCACTACT
202	GAGTAGTGAGAGTCAACCTGGAGGC	1466	GCCTCCAGGTTGACTCTCACTACTC
203	TGAGTAGTGAGAGTCAACCTGGAGG	1467	CCTCCAGGTTGACTCTCACTACTCA
204	ATGAGTAGTGAGAGTCAACCTGGAG	1468	CTCCAGGTTGACTCTCACTACTCAT

205	GATGAGTAGTGAGAGTCAACCTGGA	1469	TCCAGGTTGACTCTCACTACTCATC
206	TGATGAGTAGTGAGAGTCAACCTGG	1470	CCAGGTTGACTCTCACTACTCATCA
207	ATGATGAGTAGTGAGAGTCAACCTG	1471	CAGGTTGACTCTCACTACTCATCAT
208	GATGATGAGTAGTGAGAGTCAACCT	1472	AGGTTGACTCTCACTACTCATCATC
209	TGATGATGAGTAGTGAGAGTCAACC	1473	GGTTGACTCTCACTACTCATCATCA
210	CTGATGATGAGTAGTGAGAGTCAAC	1474	GTTGACTCTCACTACTCATCATCAG
211	CCTGATGATGAGTAGTGAGAGTCAA	1475	TTGACTCTCACTACTCATCATCAGG
212	ACCTGATGATGAGTAGTGAGAGTCA	1476	TGACTCTCACTACTCATCATCAGGT
213	AACCTGATGATGAGTAGTGAGAGTC	1477	GACTCTCACTACTCATCATCAGGTT
214	GAACCTGATGATGAGTAGTGAGAGT	1478	ACTCTCACTACTCATCATCAGGTTC
215	AGAACCTGATGATGAGTAGTGAGAG	1479	CTCTCACTACTCATCATCAGGTTCT
216	AAGAACCTGATGATGAGTAGTGAGA	1480	TCTCACTACTCATCATCAGGTTCTT
217	GAAGAACCTGATGATGAGTAGTGAG	1481	CTCACTACTCATCATCAGGTTCTTC
218	GGAAGAACCTGATGATGAGTAGTGA	1482	TCACTACTCATCATCAGGTTCTTCC
219	AGGAAGAACCTGATGATGAGTAGTG	1483	CACTACTCATCATCAGGTTCTTCCT
220	AAGGAAGAACCTGATGATGAGTAGT	1484	ACTACTCATCATCAGGTTCTTCCTT
221	GAAGGAAGAACCTGATGATGAGTAG	1485	CTACTCATCATCAGGTTCTTCCTTC
222	AGAAGGAAGAACCTGATGATGAGTA	1486	TACTCATCATCAGGTTCTTCCTTCT
223	TAGAAGGAAGAACCTGATGATGAGT	1487	ACTCATCATCAGGTTCTTCCTTCTA
224	ATAGAAGGAAGAACCTGATGATGAG	1488	CTCATCATCAGGTTCTTCCTTCTAT
225	AATAGAAGGAAGAACCTGATGATGA	1489	TCATCATCAGGTTCTTCCTTCTATT
226	GAATAGAAGGAAGAACCTGATGATG	1490	CATCATCAGGTTCTTCCTTCTATTC
227	GGAATAGAAGGAAGAACCTGATGAT	1491	ATCATCAGGTTCTTCCTTCTATTCC
228	TGGAATAGAAGGAAGAACCTGATGA	1492	TCATCAGGTTCTTCCTTCTATTCCA
229	CTGGAATAGAAGGAAGAACCTGATG	1493	CATCAGGTTCTTCCTTCTATTCCAG
230	GCTGGAATAGAAGGAAGAACCTGAT	1494	ATCAGGTTCTTCCTTCTATTCCAGC
231	GGCTGGAATAGAAGGAAGAACCTGA	1495	TCAGGTTCTTCCTTCTATTCCAGCC
232	GGGCTGGAATAGAAGGAAGAACCTG	1496	CAGGTTCTTCCTTCTATTCCAGCCC
233	AGGGCTGGAATAGAAGGAAGAACCT	1497	AGGTTCTTCCTTCTATTCCAGCCCT
234	TAGGGCTGGAATAGAAGGAAGAACC	1498	GGTTCTTCCTTCTATTCCAGCCCTA
235	TTAGGGCTGGAATAGAAGGAAGAAC	1499	GTTCTTCCTTCTATTCCAGCCCTAA
236	GTTAGGGCTGGAATAGAAGGAAGAA	1500	TTCTTCCTTCTATTCCAGCCCTAAC
237	GGTTAGGGCTGGAATAGAAGGAAGA	1501	TCTTCCTTCTATTCCAGCCCTAACC
238	TGGTTAGGGCTGGAATAGAAGGAAG	1502	CTTCCTTCTATTCCAGCCCTAACCA
239	GTGGTTAGGGCTGGAATAGAAGGAA	1503	TTCCTTCTATTCCAGCCCTAACCAC
240	AGTGGTTAGGGCTGGAATAGAAGGA	1504	TCCTTCTATTCCAGCCCTAACCACT
241	GAGTGGTTAGGGCTGGAATAGAAGG	1505	CCTTCTATTCCAGCCCTAACCACTC
242	TGAGTGGTTAGGGCTGGAATAGAAG	1506	CTTCTATTCCAGCCCTAACCACTCA

243	CTGAGTGGTTAGGGCTGGAATAGAA	1507	TTCTATTCCAGCCCTAACCACTCAG
244	CCTGAGTGGTTAGGGCTGGAATAGA	1508	TCTATTCCAGCCCTAACCACTCAGG
245	TCCTGAGTGGTTAGGGCTGGAATAG	1509	CTATTCCAGCCCTAACCACTCAGGA
246	ATCCTGAGTGGTTAGGGCTGGAATA	1510	TATTCCAGCCCTAACCACTCAGGAT
247	AATCCTGAGTGGTTAGGGCTGGAAT	1511	ATTCCAGCCCTAACCACTCAGGATT
248	CAATCCTGAGTGGTTAGGGCTGGAA	1512	TTCCAGCCCTAACCACTCAGGATTG
249	CCAATCCTGAGTGGTTAGGGCTGGA	1513	TCCAGCCCTAACCACTCAGGATTGG
250	CCCAATCCTGAGTGGTTAGGGCTGG	1514	CCAGCCCTAACCACTCAGGATTGGG
251	GCCCAATCCTGAGTGGTTAGGGCTG	1515	CAGCCCTAACCACTCAGGATTGGGC
252	GGCCCAATCCTGAGTGGTTAGGGCT	1516	AGCCCTAACCACTCAGGATTGGGCC
253	CGGCCCAATCCTGAGTGGTTAGGGC	1517	GCCCTAACCACTCAGGATTGGGCCG
254	ACGGCCCAATCCTGAGTGGTTAGGG	1518	CCCTAACCACTCAGGATTGGGCCGT
255	AACGGCCCAATCCTGAGTGGTTAGG	1519	CCTAACCACTCAGGATTGGGCCGTT
256	AAACGGCCCAATCCTGAGTGGTTAG	1520	CTAACCACTCAGGATTGGGCCGTTT
257	CAAACGGCCCAATCCTGAGTGGTTA	1521	TAACCACTCAGGATTGGGCCGTTTG
258	ACAAACGGCCCAATCCTGAGTGGTT	1522	AACCACTCAGGATTGGGCCGTTTGT
259	CACAAACGGCCCAATCCTGAGTGGT	1523	ACCACTCAGGATTGGGCCGTTTGTG
260	ACACAAACGGCCCAATCCTGAGTGG	1524	CCACTCAGGATTGGGCCGTTTGTGT
261	GACACAAACGGCCCAATCCTGAGTG	1525	CACTCAGGATTGGGCCGTTTGTGTC
262	AGACACAAACGGCCCAATCCTGAGT	1526	ACTCAGGATTGGGCCGTTTGTGTCT
263	CAGACACAAACGGCCCAATCCTGAG	1527	CTCAGGATTGGGCCGTTTGTGTCTG
264	CCAGACACAAACGGCCCAATCCTGA	1528	TCAGGATTGGGCCGTTTGTGTCTGG
265	CCCAGACACAAACGGCCCAATCCTG	1529	CAGGATTGGGCCGTTTGTGTCTGGG
266	ACCCAGACACAAACGGCCCAATCCT	1530	AGGATTGGGCCGTTTGTGTCTGGGT
267	TACCCAGACACAAACGGCCCAATCC	1531	GGATTGGGCCGTTTGTGTCTGGGTA
268	ATACCCAGACACAAACGGCCCAATC	1532	GATTGGGCCGTTTGTGTCTGGGTAT
269	CATACCCAGACACAAACGGCCCAAT	1533	ATTGGGCCGTTTGTGTCTGGGTATG
270	ACATACCCAGACACAAACGGCCCAA	1534	TTGGGCCGTTTGTGTCTGGGTATGT
271	GACATACCCAGACACAAACGGCCCA	1535	TGGGCCGTTTGTGTCTGGGTATGTC
272	AGACATACCCAGACACAAACGGCCC	1536	GGGCCGTTTGTGTCTGGGTATGTCT
273	GAGACATACCCAGACACAAACGGCC	1537	GGCCGTTTGTGTCTGGGTATGTCTC
274	AGAGACATACCCAGACACAAACGGC	1538	GCCGTTTGTGTCTGGGTATGTCTCT
275	AAGAGACATACCCAGACACAAACGG	1539	CCGTTTGTGTCTGGGTATGTCTCTT
276	GAAGAGACATACCCAGACACAAACG	1540	CGTTTGTGTCTGGGTATGTCTCTTC
277	GGAAGAGACATACCCAGACACAAAC	1541	GTTTGTGTCTGGGTATGTCTCTTCC
278	TGGAAGAGACATACCCAGACACAAA	1542	TTTGTGTCTGGGTATGTCTCTTCCA
279	CTGGAAGAGACATACCCAGACACAA	1543	TTGTGTCTGGGTATGTCTCTTCCAG
280	GCTGGAAGAGACATACCCAGACACA	1544	TGTGTCTGGGTATGTCTCTTCCAGC

281	AGCTGGAAGAGACATACCCAGACAC	1545	GTGTCTGGGTATGTCTCTTCCAGCT
282	CAGCTGGAAGAGACATACCCAGACA	1546	TGTCTGGGTATGTCTCTTCCAGCTG
283	GCAGCTGGAAGAGACATACCCAGAC	1547	GTCTGGGTATGTCTCTTCCAGCTGC
284	GGCAGCTGGAAGAGACATACCCAGA	1548	TCTGGGTATGTCTCTTCCAGCTGCC
285	AGGCAGCTGGAAGAGACATACCCAG	1549	CTGGGTATGTCTCTTCCAGCTGCCT
286	CAGGCAGCTGGAAGAGACATACCCA	1550	TGGGTATGTCTCTTCCAGCTGCCTG
287	CCAGGCAGCTGGAAGAGACATACCC	1551	GGGTATGTCTCTTCCAGCTGCCTGG
288	CCCAGGCAGCTGGAAGAGACATACC	1552	GGTATGTCTCTTCCAGCTGCCTGGG
289	ACCCAGGCAGCTGGAAGAGACATAC	1553	GTATGTCTCTTCCAGCTGCCTGGGT
290	AACCCAGGCAGCTGGAAGAGACATA	1554	TATGTCTCTTCCAGCTGCCTGGGTT
291	AAACCCAGGCAGCTGGAAGAGACAT	1555	ATGTCTCTTCCAGCTGCCTGGGTTT
292	GAAACCCAGGCAGCTGGAAGAGACA	1556	TGTCTCTTCCAGCTGCCTGGGTTTC
293	GGAAACCCAGGCAGCTGGAAGAGAC	1557	GTCTCTTCCAGCTGCCTGGGTTTCC
294	AGGAAACCCAGGCAGCTGGAAGAGA	1558	TCTCTTCCAGCTGCCTGGGTTTCCT
295	CAGGAAACCCAGGCAGCTGGAAGAG	1559	CTCTTCCAGCTGCCTGGGTTTCCTG
296	CCAGGAAACCCAGGCAGCTGGAAGA	1560	TCTTCCAGCTGCCTGGGTTTCCTGG
297	TCCAGGAAACCCAGGCAGCTGGAAG	1561	CTTCCAGCTGCCTGGGTTTCCTGGA
298	TTCCAGGAAACCCAGGCAGCTGGAA	1562	TTCCAGCTGCCTGGGTTTCCTGGAA
299	TTTCCAGGAAACCCAGGCAGCTGGA	1563	TCCAGCTGCCTGGGTTTCCTGGAAA
300	CTTTCCAGGAAACCCAGGCAGCTGG	1564	CCAGCTGCCTGGGTTTCCTGGAAAG
301	TCTTTCCAGGAAACCCAGGCAGCTG	1565	CAGCTGCCTGGGTTTCCTGGAAAGA
302	TTCTTTCCAGGAAACCCAGGCAGCT	1566	AGCTGCCTGGGTTTCCTGGAAAGAA
303	GTTCTTTCCAGGAAACCCAGGCAGC	1567	GCTGCCTGGGTTTCCTGGAAAGAAC
304	AGTTCTTTCCAGGAAACCCAGGCAG	1568	CTGCCTGGGTTTCCTGGAAAGAACT
305	GAGTTCTTTCCAGGAAACCCAGGCA	1569	TGCCTGGGTTTCCTGGAAAGAACTC
306	AGAGTTCTTTCCAGGAAACCCAGGC	1570	GCCTGGGTTTCCTGGAAAGAACTCT
307	AAGAGTTCTTTCCAGGAAACCCAGG	1571	CCTGGGTTTCCTGGAAAGAACTCTT
308	TAAGAGTTCTTTCCAGGAAACCCAG	1572	CTGGGTTTCCTGGAAAGAACTCTTA
309	ATAAGAGTTCTTTCCAGGAAACCCA	1573	TGGGTTTCCTGGAAAGAACTCTTAT
310	GATAAGAGTTCTTTCCAGGAAACCC	1574	GGGTTTCCTGGAAAGAACTCTTATC
311	GGATAAGAGTTCTTTCCAGGAAACC	1575	GGTTTCCTGGAAAGAACTCTTATCC
312	GGGATAAGAGTTCTTTCCAGGAAAC	1576	GTTTCCTGGAAAGAACTCTTATCCC
313	GGGGATAAGAGTTCTTTCCAGGAAA	1577	TTTCCTGGAAAGAACTCTTATCCCC
314	TGGGGATAAGAGTTCTTTCCAGGAA	1578	TTCCTGGAAAGAACTCTTATCCCCA
315	CTGGGGATAAGAGTTCTTTCCAGGA	1579	TCCTGGAAAGAACTCTTATCCCCAG
316	CCTGGGGATAAGAGTTCTTTCCAGG	1580	CCTGGAAAGAACTCTTATCCCCAGG
317	TCCTGGGGATAAGAGTTCTTTCCAG	1581	CTGGAAAGAACTCTTATCCCCAGGA
318	TTCCTGGGGATAAGAGTTCTTTCCA	1582	TGGAAAGAACTCTTATCCCCAGGAA

319	GTTCCTGGGGATAAGAGTTCTTTCC	1583	GGAAAGAACTCTTATCCCCAGGAAC
320	AGTTCCTGGGGATAAGAGTTCTTTC	1584	GAAAGAACTCTTATCCCCAGGAACT
321	TAGTTCCTGGGGATAAGAGTTCTTT	1585	AAAGAACTCTTATCCCCAGGAACTA
322	CTAGTTCCTGGGGATAAGAGTTCTT	1586	AAGAACTCTTATCCCCAGGAACTAG
323	ACTAGTTCCTGGGGATAAGAGTTCT	1587	AGAACTCTTATCCCCAGGAACTAGT
324	AACTAGTTCCTGGGGATAAGAGTTC	1588	GAACTCTTATCCCCAGGAACTAGTT
325	AAACTAGTTCCTGGGGATAAGAGTT	1589	AACTCTTATCCCCAGGAACTAGTTT
326	CAAACTAGTTCCTGGGGATAAGAGT	1590	ACTCTTATCCCCAGGAACTAGTTTG
327	ACAAACTAGTTCCTGGGGATAAGAG	1591	CTCTTATCCCCAGGAACTAGTTTGT
328	AACAAACTAGTTCCTGGGGATAAGA	1592	TCTTATCCCCAGGAACTAGTTTGTT
329	CAACAAACTAGTTCCTGGGGATAAG	1593	CTTATCCCCAGGAACTAGTTTGTTG
330	TCAACAAACTAGTTCCTGGGGATAA	1594	TTATCCCCAGGAACTAGTTTGTTGA
331	TTCAACAAACTAGTTCCTGGGGATA	1595	TATCCCCAGGAACTAGTTTGTTGAA
332	ATTCAACAAACTAGTTCCTGGGGAT	1596	ATCCCCAGGAACTAGTTTGTTGAAT
333	TATTCAACAAACTAGTTCCTGGGGA	1597	TCCCCAGGAACTAGTTTGTTGAATA
334	TTATTCAACAAACTAGTTCCTGGGG	1598	CCCCAGGAACTAGTTTGTTGAATAA
335	TTTATTCAACAAACTAGTTCCTGGG	1599	CCCAGGAACTAGTTTGTTGAATAAA
336	ATTTATTCAACAAACTAGTTCCTGG	1600	CCAGGAACTAGTTTGTTGAATAAAT
337	CATTTATTCAACAAACTAGTTCCTG	1601	CAGGAACTAGTTTGTTGAATAAATG
338	GCATTTATTCAACAAACTAGTTCCT	1602	AGGAACTAGTTTGTTGAATAAATGC
339	AGCATTTATTCAACAAACTAGTTCC	1603	GGAACTAGTTTGTTGAATAAATGCT
340	CAGCATTTATTCAACAAACTAGTTC	1604	GAACTAGTTTGTTGAATAAATGCTG
341	CCAGCATTTATTCAACAAACTAGTT	1605	AACTAGTTTGTTGAATAAATGCTGG
342	ACCAGCATTTATTCAACAAACTAGT	1606	ACTAGTTTGTTGAATAAATGCTGGT
343	CACCAGCATTTATTCAACAAACTAG	1607	CTAGTTTGTTGAATAAATGCTGGTG
344	TCACCAGCATTTATTCAACAAACTA	1608	TAGTTTGTTGAATAAATGCTGGTGA
345	TTCACCAGCATTTATTCAACAAACT	1609	AGTTTGTTGAATAAATGCTGGTGAA
346	ATTCACCAGCATTTATTCAACAAAC	1610	GTTTGTTGAATAAATGCTGGTGAAT
347	CATTCACCAGCATTTATTCAACAAA	1611	TTTGTTGAATAAATGCTGGTGAATG
348	TCATTCACCAGCATTTATTCAACAA	1612	TTGTTGAATAAATGCTGGTGAATGA
349	TTCATTCACCAGCATTTATTCAACA	1613	TGTTGAATAAATGCTGGTGAATGAA
350	ATTCATTCACCAGCATTTATTCAAC	1614	GTTGAATAAATGCTGGTGAATGAAT
351	CATTCATTCACCAGCATTTATTCAA	1615	TTGAATAAATGCTGGTGAATGAATG
352	TCATTCATTCACCAGCATTTATTCA	1616	TGAATAAATGCTGGTGAATGAATGA
353	TTCATTCATTCACCAGCATTTATTC	1617	GAATAAATGCTGGTGAATGAATGAA
354	ATTCATTCATTCACCAGCATTTATT	1618	AATAAATGCTGGTGAATGAATGAAT
355	CATTCATTCATTCACCAGCATTTAT	1619	ATAAATGCTGGTGAATGAATGAATG
356	TCATTCATTCATTCACCAGCATTTA	1620	TAAATGCTGGTGAATGAATGAATGA

357	ATCATTCATTCATTCACCAGCATTT	1621	AAATGCTGGTGAATGAATGAATGAT
358	AATCATTCATTCATTCACCAGCATT	1622	AATGCTGGTGAATGAATGAATGATT
359	CAATCATTCATTCATTCACCAGCAT	1623	ATGCTGGTGAATGAATGAATGATTG
360	TCAATCATTCATTCATTCACCAGCA	1624	TGCTGGTGAATGAATGAATGATTGA
361	TTCAATCATTCATTCATTCACCAGC	1625	GCTGGTGAATGAATGAATGATTGAA
362	GTTCAATCATTCATTCATTCACCAG	1626	CTGGTGAATGAATGAATGATTGAAC
363	TGTTCAATCATTCATTCATTCACCA	1627	TGGTGAATGAATGAATGATTGAACA
364	CTGTTCAATCATTCATTCATTCACC	1628	GGTGAATGAATGAATGATTGAACAG
365	TCTGTTCAATCATTCATTCATTCAC	1629	GTGAATGAATGAATGATTGAACAGA
366	ATCTGTTCAATCATTCATTCATTCA	1630	TGAATGAATGAATGATTGAACAGAT
367	CATCTGTTCAATCATTCATTCATTC	1631	GAATGAATGAATGATTGAACAGATG
368	TCATCTGTTCAATCATTCATTCATT	1632	AATGAATGAATGATTGAACAGATGA
369	TTCATCTGTTCAATCATTCATTCAT	1633	ATGAATGAATGATTGAACAGATGAA
370	ATTCATCTGTTCAATCATTCATTCA	1634	TGAATGAATGATTGAACAGATGAAT
371	CATTCATCTGTTCAATCATTCATTC	1635	GAATGAATGATTGAACAGATGAATG
372	TCATTCATCTGTTCAATCATTCATT	1636	AATGAATGATTGAACAGATGAATGA
373	CTCATTCATCTGTTCAATCATTCAT	1637	ATGAATGATTGAACAGATGAATGAG
374	ACTCATTCATCTGTTCAATCATTCA	1638	TGAATGATTGAACAGATGAATGAGT
375	CACTCATTCATCTGTTCAATCATTC	1639	GAATGATTGAACAGATGAATGAGTG
376	TCACTCATTCATCTGTTCAATCATT	1640	AATGATTGAACAGATGAATGAGTGA
377	ATCACTCATTCATCTGTTCAATCAT	1641	ATGATTGAACAGATGAATGAGTGAT
378	CATCACTCATTCATCTGTTCAATCA	1642	TGATTGAACAGATGAATGAGTGATG
379	TCATCACTCATTCATCTGTTCAATC	1643	GATTGAACAGATGAATGAGTGATGA
380	CTCATCACTCATTCATCTGTTCAAT	1644	ATTGAACAGATGAATGAGTGATGAG
381	ACTCATCACTCATTCATCTGTTCAA	1645	TTGAACAGATGAATGAGTGATGAGT
382	TACTCATCACTCATTCATCTGTTCA	1646	TGAACAGATGAATGAGTGATGAGTA
383	CTACTCATCACTCATTCATCTGTTC	1647	GAACAGATGAATGAGTGATGAGTAG
384	TCTACTCATCACTCATTCATCTGTT	1648	AACAGATGAATGAGTGATGAGTAGA
385	ATCTACTCATCACTCATTCATCTGT	1649	ACAGATGAATGAGTGATGAGTAGAT
386	TATCTACTCATCACTCATTCATCTG	1650	CAGATGAATGAGTGATGAGTAGATA
387	TTATCTACTCATCACTCATTCATCT	1651	AGATGAATGAGTGATGAGTAGATAA
388	TTTATCTACTCATCACTCATTCATC	1652	GATGAATGAGTGATGAGTAGATAAA
389	TTTTATCTACTCATCACTCATTCAT	1653	ATGAATGAGTGATGAGTAGATAAAA
390	CTTTTATCTACTCATCACTCATTCA	1654	TGAATGAGTGATGAGTAGATAAAAG
391	CCTTTTATCTACTCATCACTCATTC	1655	GAATGAGTGATGAGTAGATAAAAGG
392	TCCTTTTATCTACTCATCACTCATT	1656	AATGAGTGATGAGTAGATAAAAGGA
393	ATCCTTTTATCTACTCATCACTCAT	1657	ATGAGTGATGAGTAGATAAAAGGAT
394	CATCCTTTTATCTACTCATCACTCA	1658	TGAGTGATGAGTAGATAAAAGGATG

395	CCATCCTTTTATCTACTCATCACTC	1659	GAGTGATGAGTAGATAAAAGGATGG
396	TCCATCCTTTTATCTACTCATCACT	1660	AGTGATGAGTAGATAAAAGGATGGA
397	ATCCATCCTTTTATCTACTCATCAC	1661	GTGATGAGTAGATAAAAGGATGGAT
398	CATCCATCCTTTTATCTACTCATCA	1662	TGATGAGTAGATAAAAGGATGGATG
399	CCATCCATCCTTTTATCTACTCATC	1663	GATGAGTAGATAAAAGGATGGATGG
400	TCCATCCATCCTTTTATCTACTCAT	1664	ATGAGTAGATAAAAGGATGGATGGA
401	CTCCATCCATCCTTTTATCTACTCA	1665	TGAGTAGATAAAAGGATGGATGGAG
402	TCTCCATCCATCCTTTTATCTACTC	1666	GAGTAGATAAAAGGATGGATGGAGA
403	CTCTCCATCCATCCTTTTATCTACT	1667	AGTAGATAAAAGGATGGATGGAGAG
404	TCTCTCCATCCATCCTTTTATCTAC	1668	GTAGATAAAAGGATGGATGGAGAGA
405	ATCTCTCCATCCATCCTTTTATCTA	1669	TAGATAAAAGGATGGATGGAGAGAT
406	CATCTCTCCATCCATCCTTTTATCT	1670	AGATAAAAGGATGGATGGAGAGATG
407	CCATCTCTCCATCCATCCTTTTATC	1671	GATAAAAGGATGGATGGAGAGATGG
408	CCCATCTCTCCATCCATCCTTTTAT	1672	ATAAAAGGATGGATGGAGAGATGGG
409	ACCCATCTCTCCATCCATCCTTTTA	1673	TAAAAGGATGGATGGAGAGATGGGT
410	CACCCATCTCTCCATCCATCCTTTT	1674	AAAAGGATGGATGGAGAGATGGGTG
411	TCACCCATCTCTCCATCCATCCTTT	1675	AAAGGATGGATGGAGAGATGGGTGA
412	CTCACCCATCTCTCCATCCATCCTT	1676	AAGGATGGATGGAGAGATGGGTGAG
413	ACTCACCCATCTCTCCATCCATCCT	1677	AGGATGGATGGAGAGATGGGTGAGT
414	TACTCACCCATCTCTCCATCCATCC	1678	GGATGGATGGAGAGATGGGTGAGTA
415	GTACTCACCCATCTCTCCATCCATC	1679	GATGGATGGAGAGATGGGTGAGTAC
416	TGTACTCACCCATCTCTCCATCCAT	1680	ATGGATGGAGAGATGGGTGAGTACA
417	ATGTACTCACCCATCTCTCCATCCA	1681	TGGATGGAGAGATGGGTGAGTACAT
418	CATGTACTCACCCATCTCTCCATCC	1682	GGATGGAGAGATGGGTGAGTACATG
419	CCATGTACTCACCCATCTCTCCATC	1683	GATGGAGAGATGGGTGAGTACATGG
420	TCCATGTACTCACCCATCTCTCCAT	1684	ATGGAGAGATGGGTGAGTACATGGA
421	ATCCATGTACTCACCCATCTCTCCA	1685	TGGAGAGATGGGTGAGTACATGGAT
422	CATCCATGTACTCACCCATCTCTCC	1686	GGAGAGATGGGTGAGTACATGGATG
423	CCATCCATGTACTCACCCATCTCTC	1687	GAGAGATGGGTGAGTACATGGATGG
424	TCCATCCATGTACTCACCCATCTCT	1688	AGAGATGGGTGAGTACATGGATGGA
425	ATCCATCCATGTACTCACCCATCTC	1689	GAGATGGGTGAGTACATGGATGGAT
426	TATCCATCCATGTACTCACCCATCT	1690	AGATGGGTGAGTACATGGATGGATA
427	CTATCCATCCATGTACTCACCCATC	1691	GATGGGTGAGTACATGGATGGATAG
428	TCTATCCATCCATGTACTCACCCAT	1692	ATGGGTGAGTACATGGATGGATAGA
429	ATCTATCCATCCATGTACTCACCCA	1693	TGGGTGAGTACATGGATGGATAGAT
430	CATCTATCCATCCATGTACTCACCC	1694	GGGTGAGTACATGGATGGATAGATG
431	CCATCTATCCATCCATGTACTCACC	1695	GGTGAGTACATGGATGGATAGATGG
432	TCCATCTATCCATCCATGTACTCAC	1696	GTGAGTACATGGATGGATAGATGGA

433	ATCCATCTATCCATCCATGTACTCA	1697	TGAGTACATGGATGGATAGATGGAT
434	CATCCATCTATCCATCCATGTACTC	1698	GAGTACATGGATGGATAGATGGATG
435	TCATCCATCTATCCATCCATGTACT	1699	AGTACATGGATGGATAGATGGATGA
436	CTCATCCATCTATCCATCCATGTAC	1700	GTACATGGATGGATAGATGGATGAG
437	ACTCATCCATCTATCCATCCATGTA	1701	TACATGGATGGATAGATGGATGAGT
438	AACTCATCCATCTATCCATCCATGT	1702	ACATGGATGGATAGATGGATGAGTT
439	CAACTCATCCATCTATCCATCCATG	1703	CATGGATGGATAGATGGATGAGTTG
440	CCAACTCATCCATCTATCCATCCAT	1704	ATGGATGGATAGATGGATGAGTTGG
441	ACCAACTCATCCATCTATCCATCCA	1705	TGGATGGATAGATGGATGAGTTGGT
442	CACCAACTCATCCATCTATCCATCC	1706	GGATGGATAGATGGATGAGTTGGTG
443	CCACCAACTCATCCATCTATCCATC	1707	GATGGATAGATGGATGAGTTGGTGG
444	CCCACCAACTCATCCATCTATCCAT	1708	ATGGATAGATGGATGAGTTGGTGGG
445	ACCCACCAACTCATCCATCTATCCA	1709	TGGATAGATGGATGAGTTGGTGGGT
446	TACCCACCAACTCATCCATCTATCC	1710	GGATAGATGGATGAGTTGGTGGGTA
447	CTACCCACCAACTCATCCATCTATC	1711	GATAGATGGATGAGTTGGTGGGTAG
448	TCTACCCACCAACTCATCCATCTAT	1712	ATAGATGGATGAGTTGGTGGGTAGA
449	ATCTACCCACCAACTCATCCATCTA	1713	TAGATGGATGAGTTGGTGGGTAGAT
450	AATCTACCCACCAACTCATCCATCT	1714	AGATGGATGAGTTGGTGGGTAGATT
451	GAATCTACCCACCAACTCATCCATC	1715	GATGGATGAGTTGGTGGGTAGATTC
452	CGAATCTACCCACCAACTCATCCAT	1716	ATGGATGAGTTGGTGGGTAGATTCG
453	ACGAATCTACCCACCAACTCATCCA	1717	TGGATGAGTTGGTGGGTAGATTCGT
454	CACGAATCTACCCACCAACTCATCC	1718	GGATGAGTTGGTGGGTAGATTCGTG
455	CCACGAATCTACCCACCAACTCATC	1719	GATGAGTTGGTGGGTAGATTCGTGG
456	GCCACGAATCTACCCACCAACTCAT	1720	ATGAGTTGGTGGGTAGATTCGTGGC
457	AGCCACGAATCTACCCACCAACTCA	1721	TGAGTTGGTGGGTAGATTCGTGGCT
458	TAGCCACGAATCTACCCACCAACTC	1722	GAGTTGGTGGGTAGATTCGTGGCTA
459	CTAGCCACGAATCTACCCACCAACT	1723	AGTTGGTGGGTAGATTCGTGGCTAG
460	TCTAGCCACGAATCTACCCACCAAC	1724	GTTGGTGGGTAGATTCGTGGCTAGA
461	ATCTAGCCACGAATCTACCCACCAA	1725	TTGGTGGGTAGATTCGTGGCTAGAT
462	CATCTAGCCACGAATCTACCCACCA	1726	TGGTGGGTAGATTCGTGGCTAGATG
463	CCATCTAGCCACGAATCTACCCACC	1727	GGTGGGTAGATTCGTGGCTAGATGG
464	TCCATCTAGCCACGAATCTACCCAC	1728	GTGGGTAGATTCGTGGCTAGATGGA
465	ATCCATCTAGCCACGAATCTACCCA	1729	TGGGTAGATTCGTGGCTAGATGGAT
466	CATCCATCTAGCCACGAATCTACCC	1730	GGGTAGATTCGTGGCTAGATGGATG
467	TCATCCATCTAGCCACGAATCTACC	1731	GGTAGATTCGTGGCTAGATGGATGA
468	ATCATCCATCTAGCCACGAATCTAC	1732	GTAGATTCGTGGCTAGATGGATGAT
469	CATCATCCATCTAGCCACGAATCTA	1733	TAGATTCGTGGCTAGATGGATGATG
470	CCATCATCCATCTAGCCACGAATCT	1734	AGATTCGTGGCTAGATGGATGATGG

471	TCCATCATCCATCTAGCCACGAATC	1735	GATTCGTGGCTAGATGGATGATGGA
472	ATCCATCATCCATCTAGCCACGAAT	1736	ATTCGTGGCTAGATGGATGATGGAT
473	CATCCATCATCCATCTAGCCACGAA	1737	TTCGTGGCTAGATGGATGATGGATG
474	CCATCCATCATCCATCTAGCCACGA	1738	TCGTGGCTAGATGGATGATGGATGG
475	TCCATCCATCATCCATCTAGCCACG	1739	CGTGGCTAGATGGATGATGGATGGA
476	ATCCATCCATCATCCATCTAGCCAC	1740	GTGGCTAGATGGATGATGGATGGAT
477	CATCCATCCATCATCCATCTAGCCA	1741	TGGCTAGATGGATGATGGATGGATG
478	CCATCCATCCATCATCCATCTAGCC	1742	GGCTAGATGGATGATGGATGGATGG
479	TCCATCCATCCATCATCCATCTAGC	1743	GCTAGATGGATGATGGATGGATGGA
480	GTCCATCCATCCATCATCCATCTAG	1744	CTAGATGGATGATGGATGGATGGAC
481	TGTCCATCCATCCATCATCCATCTA	1745	TAGATGGATGATGGATGGATGGACA
482	CTGTCCATCCATCCATCATCCATCT	1746	AGATGGATGATGGATGGATGGACAG
483	TCTGTCCATCCATCCATCATCCATC	1747	GATGGATGATGGATGGATGGACAGA
484	ATCTGTCCATCCATCCATCATCCAT	1748	ATGGATGATGGATGGATGGACAGAT
485	CATCTGTCCATCCATCCATCATCCA	1749	TGGATGATGGATGGATGGACAGATG
486	CCATCTGTCCATCCATCCATCATCC	1750	GGATGATGGATGGATGGACAGATGG
487	TCCATCTGTCCATCCATCCATCATC	1751	GATGATGGATGGATGGACAGATGGA
488	ATCCATCTGTCCATCCATCCATCAT	1752	ATGATGGATGGATGGACAGATGGAT
489	CATCCATCTGTCCATCCATCCATCA	1753	TGATGGATGGATGGACAGATGGATG
490	CCATCCATCTGTCCATCCATCCATC	1754	GATGGATGGATGGACAGATGGATGG
491	TCCATCCATCTGTCCATCCATCCAT	1755	ATGGATGGATGGACAGATGGATGGA
492	ATCCATCCATCTGTCCATCCATCCA	1756	TGGATGGATGGACAGATGGATGGAT
493	TATCCATCCATCTGTCCATCCATCC	1757	GGATGGATGGACAGATGGATGGATA
494	ATATCCATCCATCTGTCCATCCATC	1758	GATGGATGGACAGATGGATGGATAT
495	TATATCCATCCATCTGTCCATCCAT	1759	ATGGATGGACAGATGGATGGATATA
496	ATATATCCATCCATCTGTCCATCCA	1760	TGGATGGACAGATGGATGGATATAT
497	CATATATCCATCCATCTGTCCATCC	1761	GGATGGACAGATGGATGGATATATG
498	TCATATATCCATCCATCTGTCCATC	1762	GATGGACAGATGGATGGATATATGA
499	ATCATATATCCATCCATCTGTCCAT	1763	ATGGACAGATGGATGGATATATGAT
500	AATCATATATCCATCCATCTGTCCA	1764	TGGACAGATGGATGGATATATGATT
501	CAATCATATATCCATCCATCTGTCC	1765	GGACAGATGGATGGATATATGATTG
502	TCAATCATATATCCATCCATCTGTC	1766	GACAGATGGATGGATATATGATTGA
503	TTCAATCATATATCCATCCATCTGT	1767	ACAGATGGATGGATATATGATTGAA
504	GTTCAATCATATATCCATCCATCTG	1768	CAGATGGATGGATATATGATTGAAC
505	AGTTCAATCATATATCCATCCATCT	1769	AGATGGATGGATATATGATTGAACT
506	TAGTTCAATCATATATCCATCCATC	1770	GATGGATGGATATATGATTGAACTA
507	ATAGTTCAATCATATATCCATCCAT	1771	ATGGATGGATATATGATTGAACTAT
508	AATAGTTCAATCATATATCCATCCA	1772	TGGATGGATATATGATTGAACTATT

509	CAATAGTTCAATCATATATCCATCC	1773	GGATGGATATATGATTGAACTATTG
510	TCAATAGTTCAATCATATATCCATC	1774	GATGGATATATGATTGAACTATTGA
511	TTCAATAGTTCAATCATATATCCAT	1775	ATGGATATATGATTGAACTATTGAA
512	TTTCAATAGTTCAATCATATATCCA	1776	TGGATATATGATTGAACTATTGAAA
513	CTTTCAATAGTTCAATCATATATCC	1777	GGATATATGATTGAACTATTGAAAG
514	ACTTTCAATAGTTCAATCATATATC	1778	GATATATGATTGAACTATTGAAAGT
515	TACTTTCAATAGTTCAATCATATAT	1779	ATATATGATTGAACTATTGAAAGTA
516	ATACTTTCAATAGTTCAATCATATA	1780	TATATGATTGAACTATTGAAAGTAT
517	TATACTTTCAATAGTTCAATCATAT	1781	ATATGATTGAACTATTGAAAGTATA
518	CTATACTTTCAATAGTTCAATCATA	1782	TATGATTGAACTATTGAAAGTATAG
519	TCTATACTTTCAATAGTTCAATCAT	1783	ATGATTGAACTATTGAAAGTATAGA
520	ATCTATACTTTCAATAGTTCAATCA	1784	TGATTGAACTATTGAAAGTATAGAT
521	CATCTATACTTTCAATAGTTCAATC	1785	GATTGAACTATTGAAAGTATAGATG
522	ACATCTATACTTTCAATAGTTCAAT	1786	ATTGAACTATTGAAAGTATAGATGT
523	TACATCTATACTTTCAATAGTTCAA	1787	TTGAACTATTGAAAGTATAGATGTA
524	ATACATCTATACTTTCAATAGTTCA	1788	TGAACTATTGAAAGTATAGATGTAT
525	CATACATCTATACTTTCAATAGTTC	1789	GAACTATTGAAAGTATAGATGTATG
526	CCATACATCTATACTTTCAATAGTT	1790	AACTATTGAAAGTATAGATGTATGG
527	TCCATACATCTATACTTTCAATAGT	1791	ACTATTGAAAGTATAGATGTATGGA
528	ATCCATACATCTATACTTTCAATAG	1792	CTATTGAAAGTATAGATGTATGGAT
529	CATCCATACATCTATACTTTCAATA	1793	TATTGAAAGTATAGATGTATGGATG
530	CCATCCATACATCTATACTTTCAAT	1794	ATTGAAAGTATAGATGTATGGATGG
531	CCCATCCATACATCTATACTTTCAA	1795	TTGAAAGTATAGATGTATGGATGGG
532	ACCCATCCATACATCTATACTTTCA	1796	TGAAAGTATAGATGTATGGATGGGT
533	CACCCATCCATACATCTATACTTTC	1797	GAAAGTATAGATGTATGGATGGGTG
534	TCACCCATCCATACATCTATACTTT	1798	AAAGTATAGATGTATGGATGGGTGA
535	TTCACCCATCCATACATCTATACTT	1799	AAGTATAGATGTATGGATGGGTGAA
536	ATTCACCCATCCATACATCTATACT	1800	AGTATAGATGTATGGATGGGTGAAT
537	AATTCACCCATCCATACATCTATAC	1801	GTATAGATGTATGGATGGGTGAATT
538	AAATTCACCCATCCATACATCTATA	1802	TATAGATGTATGGATGGGTGAATTT
539	CAAATTCACCCATCCATACATCTAT	1803	ATAGATGTATGGATGGGTGAATTTG
540	CCAAATTCACCCATCCATACATCTA	1804	TAGATGTATGGATGGGTGAATTTGG
541	CCCAAATTCACCCATCCATACATCT	1805	AGATGTATGGATGGGTGAATTTGGG
542	CCCCAAATTCACCCATCCATACATC	1806	GATGTATGGATGGGTGAATTTGGGG
543	CCCCCAAATTCACCCATCCATACAT	1807	ATGTATGGATGGGTGAATTTGGGGG
544	ACCCCCAAATTCACCCATCCATACA	1808	TGTATGGATGGGTGAATTTGGGGGT
545	TACCCCCAAATTCACCCATCCATAC	1809	GTATGGATGGGTGAATTTGGGGGTA
546	TTACCCCCAAATTCACCCATCCATA	1810	TATGGATGGGTGAATTTGGGGGTAA

547	ATTACCCCCAAATTCACCCATCCAT	1811	ATGGATGGGTGAATTTGGGGGTAAT
548	AATTACCCCCAAATTCACCCATCCA	1812	TGGATGGGTGAATTTGGGGGTAATT
549	CAATTACCCCCAAATTCACCCATCC	1813	GGATGGGTGAATTTGGGGGTAATTG
550	ACAATTACCCCCAAATTCACCCATC	1814	GATGGGTGAATTTGGGGGTAATTGT
551	AACAATTACCCCCAAATTCACCCAT	1815	ATGGGTGAATTTGGGGGTAATTGTT
552	TAACAATTACCCCCAAATTCACCCA	1816	TGGGTGAATTTGGGGGTAATTGTTA
553	CTAACAATTACCCCCAAATTCACCC	1817	GGGTGAATTTGGGGGTAATTGTTAG
554	TCTAACAATTACCCCCAAATTCACC	1818	GGTGAATTTGGGGGTAATTGTTAGA
555	ATCTAACAATTACCCCCAAATTCAC	1819	GTGAATTTGGGGGTAATTGTTAGAT
556	CATCTAACAATTACCCCCAAATTCA	1820	TGAATTTGGGGGTAATTGTTAGATG
557	TCATCTAACAATTACCCCCAAATTC	1821	GAATTTGGGGGTAATTGTTAGATGA
558	ATCATCTAACAATTACCCCCAAATT	1822	AATTTGGGGGTAATTGTTAGATGAT
559	CATCATCTAACAATTACCCCCAAAT	1823	ATTTGGGGGTAATTGTTAGATGATG
560	CCATCATCTAACAATTACCCCCAAA	1824	TTTGGGGGTAATTGTTAGATGATGG
561	TCCATCATCTAACAATTACCCCCAA	1825	TTGGGGGTAATTGTTAGATGATGGA
562	ATCCATCATCTAACAATTACCCCCA	1826	TGGGGGTAATTGTTAGATGATGGAT
563	CATCCATCATCTAACAATTACCCCC	1827	GGGGGTAATTGTTAGATGATGGATG
564	TCATCCATCATCTAACAATTACCCC	1828	GGGGTAATTGTTAGATGATGGATGA
565	CTCATCCATCATCTAACAATTACCC	1829	GGGTAATTGTTAGATGATGGATGAG
566	ACTCATCCATCATCTAACAATTACC	1830	GGTAATTGTTAGATGATGGATGAGT
567	TACTCATCCATCATCTAACAATTAC	1831	GTAATTGTTAGATGATGGATGAGTA
568	ATACTCATCCATCATCTAACAATTA	1832	TAATTGTTAGATGATGGATGAGTAT
569	TATACTCATCCATCATCTAACAATT	1833	AATTGTTAGATGATGGATGAGTATA
570	CTATACTCATCCATCATCTAACAAT	1834	ATTGTTAGATGATGGATGAGTATAG
571	TCTATACTCATCCATCATCTAACAA	1835	TTGTTAGATGATGGATGAGTATAGA
572	ATCTATACTCATCCATCATCTAACA	1836	TGTTAGATGATGGATGAGTATAGAT
573	CATCTATACTCATCCATCATCTAAC	1837	GTTAGATGATGGATGAGTATAGATG
574	TCATCTATACTCATCCATCATCTAA	1838	TTAGATGATGGATGAGTATAGATGA
575	TTCATCTATACTCATCCATCATCTA	1839	TAGATGATGGATGAGTATAGATGAA
576	ATTCATCTATACTCATCCATCATCT	1840	AGATGATGGATGAGTATAGATGAAT
577	CATTCATCTATACTCATCCATCATC	1841	GATGATGGATGAGTATAGATGAATG
578	TCATTCATCTATACTCATCCATCAT	1842	ATGATGGATGAGTATAGATGAATGA
579	ATCATTCATCTATACTCATCCATCA	1843	TGATGGATGAGTATAGATGAATGAT
580	CATCATTCATCTATACTCATCCATC	1844	GATGGATGAGTATAGATGAATGATG
581	CCATCATTCATCTATACTCATCCAT	1845	ATGGATGAGTATAGATGAATGATGG
582	TCCATCATTCATCTATACTCATCCA	1846	TGGATGAGTATAGATGAATGATGGA
583	ATCCATCATTCATCTATACTCATCC	1847	GGATGAGTATAGATGAATGATGGAT
584	CATCCATCATTCATCTATACTCATC	1848	GATGAGTATAGATGAATGATGGATG

585	CCATCCATCATTCATCTATACTCAT	1849	ATGAGTATAGATGAATGATGGATGG
586	TCCATCCATCATTCATCTATACTCA	1850	TGAGTATAGATGAATGATGGATGGA
587	ATCCATCCATCATTCATCTATACTC	1851	GAGTATAGATGAATGATGGATGGAT
588	TATCCATCCATCATTCATCTATACT	1852	AGTATAGATGAATGATGGATGGATA
589	TTATCCATCCATCATTCATCTATAC	1853	GTATAGATGAATGATGGATGGATAA
590	GTTATCCATCCATCATTCATCTATA	1854	TATAGATGAATGATGGATGGATAAC
591	AGTTATCCATCCATCATTCATCTAT	1855	ATAGATGAATGATGGATGGATAACT
592	AAGTTATCCATCCATCATTCATCTA	1856	TAGATGAATGATGGATGGATAACTT
593	CAAGTTATCCATCCATCATTCATCT	1857	AGATGAATGATGGATGGATAACTTG
594	TCAAGTTATCCATCCATCATTCATC	1858	GATGAATGATGGATGGATAACTTGA
595	ATCAAGTTATCCATCCATCATTCAT	1859	ATGAATGATGGATGGATAACTTGAT
596	CATCAAGTTATCCATCCATCATTCA	1860	TGAATGATGGATGGATAACTTGATG
597	TCATCAAGTTATCCATCCATCATTC	1861	GAATGATGGATGGATAACTTGATGA
598	CTCATCAAGTTATCCATCCATCATT	1862	AATGATGGATGGATAACTTGATGAG
599	ACTCATCAAGTTATCCATCCATCAT	1863	ATGATGGATGGATAACTTGATGAGT
600	CACTCATCAAGTTATCCATCCATCA	1864	TGATGGATGGATAACTTGATGAGTG
601	CCACTCATCAAGTTATCCATCCATC	1865	GATGGATGGATAACTTGATGAGTGG
602	TCCACTCATCAAGTTATCCATCCAT	1866	ATGGATGGATAACTTGATGAGTGGA
603	ATCCACTCATCAAGTTATCCATCCA	1867	TGGATGGATAACTTGATGAGTGGAT
604	TATCCACTCATCAAGTTATCCATCC	1868	GGATGGATAACTTGATGAGTGGATA
605	CTATCCACTCATCAAGTTATCCATC	1869	GATGGATAACTTGATGAGTGGATAG
606	TCTATCCACTCATCAAGTTATCCAT	1870	ATGGATAACTTGATGAGTGGATAGA
607	ATCTATCCACTCATCAAGTTATCCA	1871	TGGATAACTTGATGAGTGGATAGAT
608	TATCTATCCACTCATCAAGTTATCC	1872	GGATAACTTGATGAGTGGATAGATA
609	CTATCTATCCACTCATCAAGTTATC	1873	GATAACTTGATGAGTGGATAGATAG
610	TCTATCTATCCACTCATCAAGTTAT	1874	ATAACTTGATGAGTGGATAGATAGA
611	ATCTATCTATCCACTCATCAAGTTA	1875	TAACTTGATGAGTGGATAGATAGAT
612	AATCTATCTATCCACTCATCAAGTT	1876	AACTTGATGAGTGGATAGATAGATT
613	CAATCTATCTATCCACTCATCAAGT	1877	ACTTGATGAGTGGATAGATAGATTG
614	GCAATCTATCTATCCACTCATCAAG	1878	CTTGATGAGTGGATAGATAGATTGC
615	AGCAATCTATCTATCCACTCATCAA	1879	TTGATGAGTGGATAGATAGATTGCT
616	CAGCAATCTATCTATCCACTCATCA	1880	TGATGAGTGGATAGATAGATTGCTG
617	CCAGCAATCTATCTATCCACTCATC	1881	GATGAGTGGATAGATAGATTGCTGG
618	TCCAGCAATCTATCTATCCACTCAT	1882	ATGAGTGGATAGATAGATTGCTGGA
619	ATCCAGCAATCTATCTATCCACTCA	1883	TGAGTGGATAGATAGATTGCTGGAT
620	TATCCAGCAATCTATCTATCCACTC	1884	GAGTGGATAGATAGATTGCTGGATA
621	CTATCCAGCAATCTATCTATCCACT	1885	AGTGGATAGATAGATTGCTGGATAG
622	TCTATCCAGCAATCTATCTATCCAC	1886	GTGGATAGATAGATTGCTGGATAGA

623	ATCTATCCAGCAATCTATCTATCCA	1887	TGGATAGATAGATTGCTGGATAGAT
624	CATCTATCCAGCAATCTATCTATCC	1888	GGATAGATAGATTGCTGGATAGATG
625	TCATCTATCCAGCAATCTATCTATC	1889	GATAGATAGATTGCTGGATAGATGA
626	ATCATCTATCCAGCAATCTATCTAT	1890	ATAGATAGATTGCTGGATAGATGAT
627	AATCATCTATCCAGCAATCTATCTA	1891	TAGATAGATTGCTGGATAGATGATT
628	CAATCATCTATCCAGCAATCTATCT	1892	AGATAGATTGCTGGATAGATGATTG
629	TCAATCATCTATCCAGCAATCTATC	1893	GATAGATTGCTGGATAGATGATTGA
630	GTCAATCATCTATCCAGCAATCTAT	1894	ATAGATTGCTGGATAGATGATTGAC
631	AGTCAATCATCTATCCAGCAATCTA	1895	TAGATTGCTGGATAGATGATTGACT
632	CAGTCAATCATCTATCCAGCAATCT	1896	AGATTGCTGGATAGATGATTGACTG
633	CCAGTCAATCATCTATCCAGCAATC	1897	GATTGCTGGATAGATGATTGACTGG
634	CCCAGTCAATCATCTATCCAGCAAT	1898	ATTGCTGGATAGATGATTGACTGGG
635	ACCCAGTCAATCATCTATCCAGCAA	1899	TTGCTGGATAGATGATTGACTGGGT
636	CACCCAGTCAATCATCTATCCAGCA	1900	TGCTGGATAGATGATTGACTGGGTG
637	CCACCCAGTCAATCATCTATCCAGC	1901	GCTGGATAGATGATTGACTGGGTGG
638	TCCACCCAGTCAATCATCTATCCAG	1902	CTGGATAGATGATTGACTGGGTGGA
639	ATCCACCCAGTCAATCATCTATCCA	1903	TGGATAGATGATTGACTGGGTGGAT
640	TATCCACCCAGTCAATCATCTATCC	1904	GGATAGATGATTGACTGGGTGGATA
641	CTATCCACCCAGTCAATCATCTATC	1905	GATAGATGATTGACTGGGTGGATAG
642	TCTATCCACCCAGTCAATCATCTAT	1906	ATAGATGATTGACTGGGTGGATAGA
643	ATCTATCCACCCAGTCAATCATCTA	1907	TAGATGATTGACTGGGTGGATAGAT
644	CATCTATCCACCCAGTCAATCATCT	1908	AGATGATTGACTGGGTGGATAGATG
645	TCATCTATCCACCCAGTCAATCATC	1909	GATGATTGACTGGGTGGATAGATGA
646	TTCATCTATCCACCCAGTCAATCAT	1910	ATGATTGACTGGGTGGATAGATGAA
647	TTTCATCTATCCACCCAGTCAATCA	1911	TGATTGACTGGGTGGATAGATGAAA
648	ATTTCATCTATCCACCCAGTCAATC	1912	GATTGACTGGGTGGATAGATGAAAT
649	CATTTCATCTATCCACCCAGTCAAT	1913	ATTGACTGGGTGGATAGATGAAATG
650	ACATTTCATCTATCCACCCAGTCAA	1914	TTGACTGGGTGGATAGATGAAATGT
651	AACATTTCATCTATCCACCCAGTCA	1915	TGACTGGGTGGATAGATGAAATGTT
652	CAACATTTCATCTATCCACCCAGTC	1916	GACTGGGTGGATAGATGAAATGTTG
653	CCAACATTTCATCTATCCACCCAGT	1917	ACTGGGTGGATAGATGAAATGTTGG
654	TCCAACATTTCATCTATCCACCCAG	1918	CTGGGTGGATAGATGAAATGTTGGA
655	ATCCAACATTTCATCTATCCACCCA	1919	TGGGTGGATAGATGAAATGTTGGAT
656	CATCCAACATTTCATCTATCCACCC	1920	GGGTGGATAGATGAAATGTTGGATG
657	TCATCCAACATTTCATCTATCCACC	1921	GGTGGATAGATGAAATGTTGGATGA
658	CTCATCCAACATTTCATCTATCCAC	1922	GTGGATAGATGAAATGTTGGATGAG
659	GCTCATCCAACATTTCATCTATCCA	1923	TGGATAGATGAAATGTTGGATGAGC
660	TGCTCATCCAACATTTCATCTATCC	1924	GGATAGATGAAATGTTGGATGAGCA

661	CTGCTCATCCAACATTTCATCTATC	1925	GATAGATGAAATGTTGGATGAGCAG
662	TCTGCTCATCCAACATTTCATCTAT	1926	ATAGATGAAATGTTGGATGAGCAGA
663	ATCTGCTCATCCAACATTTCATCTA	1927	TAGATGAAATGTTGGATGAGCAGAT
664	AATCTGCTCATCCAACATTTCATCT	1928	AGATGAAATGTTGGATGAGCAGATT
665	TAATCTGCTCATCCAACATTTCATC	1929	GATGAAATGTTGGATGAGCAGATTA
666	TTAATCTGCTCATCCAACATTTCAT	1930	ATGAAATGTTGGATGAGCAGATTAA
667	CTTAATCTGCTCATCCAACATTTCA	1931	TGAAATGTTGGATGAGCAGATTAAG
668	ACTTAATCTGCTCATCCAACATTTC	1932	GAAATGTTGGATGAGCAGATTAAGT
669	AACTTAATCTGCTCATCCAACATTT	1933	AAATGTTGGATGAGCAGATTAAGTT
670	CAACTTAATCTGCTCATCCAACATT	1934	AATGTTGGATGAGCAGATTAAGTTG
671	ACAACTTAATCTGCTCATCCAACAT	1935	ATGTTGGATGAGCAGATTAAGTTGT
672	TACAACTTAATCTGCTCATCCAACA	1936	TGTTGGATGAGCAGATTAAGTTGTA
673	ATACAACTTAATCTGCTCATCCAAC	1937	GTTGGATGAGCAGATTAAGTTGTAT
674	AATACAACTTAATCTGCTCATCCAA	1938	TTGGATGAGCAGATTAAGTTGTATT
675	CAATACAACTTAATCTGCTCATCCA	1939	TGGATGAGCAGATTAAGTTGTATTG
676	CCAATACAACTTAATCTGCTCATCC	1940	GGATGAGCAGATTAAGTTGTATTGG
677	TCCAATACAACTTAATCTGCTCATC	1941	GATGAGCAGATTAAGTTGTATTGGA
678	ATCCAATACAACTTAATCTGCTCAT	1942	ATGAGCAGATTAAGTTGTATTGGAT
679	CATCCAATACAACTTAATCTGCTCA	1943	TGAGCAGATTAAGTTGTATTGGATG
680	CCATCCAATACAACTTAATCTGCTC	1944	GAGCAGATTAAGTTGTATTGGATGG
681	CCCATCCAATACAACTTAATCTGCT	1945	AGCAGATTAAGTTGTATTGGATGGG
682	TCCCATCCAATACAACTTAATCTGC	1946	GCAGATTAAGTTGTATTGGATGGGA
683	ATCCCATCCAATACAACTTAATCTG	1947	CAGATTAAGTTGTATTGGATGGGAT
684	CATCCCATCCAATACAACTTAATCT	1948	AGATTAAGTTGTATTGGATGGGATG
685	CCATCCCATCCAATACAACTTAATC	1949	GATTAAGTTGTATTGGATGGGATGG
686	TCCATCCCATCCAATACAACTTAAT	1950	ATTAAGTTGTATTGGATGGGATGGA
687	ATCCATCCCATCCAATACAACTTAA	1951	TTAAGTTGTATTGGATGGGATGGAT
688	CATCCATCCCATCCAATACAACTTA	1952	TAAGTTGTATTGGATGGGATGGATG
689	CCATCCATCCCATCCAATACAACTT	1953	AAGTTGTATTGGATGGGATGGATGG
690	TCCATCCATCCCATCCAATACAACT	1954	AGTTGTATTGGATGGGATGGATGGA
691	TTCCATCCATCCCATCCAATACAAC	1955	GTTGTATTGGATGGGATGGATGGAA
692	CTTCCATCCATCCCATCCAATACAA	1956	TTGTATTGGATGGGATGGATGGAAG
693	ACTTCCATCCATCCCATCCAATACA	1957	TGTATTGGATGGGATGGATGGAAGT
694	CACTTCCATCCATCCCATCCAATAC	1958	GTATTGGATGGGATGGATGGAAGTG
695	ACACTTCCATCCATCCCATCCAATA	1959	TATTGGATGGGATGGATGGAAGTGT
696	CACACTTCCATCCATCCCATCCAAT	1960	ATTGGATGGGATGGATGGAAGTGTG
697	CCACACTTCCATCCATCCCATCCAA	1961	TTGGATGGGATGGATGGAAGTGTGG
698	ACCACACTTCCATCCATCCCATCCA	1962	TGGATGGGATGGATGGAAGTGTGGT

699	AACCACACTTCCATCCATCCCATCC	1963	GGATGGGATGGATGGAAGTGTGGTT
700	CAACCACACTTCCATCCATCCCATC	1964	GATGGGATGGATGGAAGTGTGGTTG
701	TCAACCACACTTCCATCCATCCCAT	1965	ATGGGATGGATGGAAGTGTGGTTGA
702	CTCAACCACACTTCCATCCATCCCA	1966	TGGGATGGATGGAAGTGTGGTTGAG
703	ACTCAACCACACTTCCATCCATCCC	1967	GGGATGGATGGAAGTGTGGTTGAGT
704	AACTCAACCACACTTCCATCCATCC	1968	GGATGGATGGAAGTGTGGTTGAGTT
705	TAACTCAACCACACTTCCATCCATC	1969	GATGGATGGAAGTGTGGTTGAGTTA
706	ATAACTCAACCACACTTCCATCCAT	1970	ATGGATGGAAGTGTGGTTGAGTTAT
707	AATAACTCAACCACACTTCCATCCA	1971	TGGATGGAAGTGTGGTTGAGTTATT
708	TAATAACTCAACCACACTTCCATCC	1972	GGATGGAAGTGTGGTTGAGTTATTA
709	CTAATAACTCAACCACACTTCCATC	1973	GATGGAAGTGTGGTTGAGTTATTAG
710	TCTAATAACTCAACCACACTTCCAT	1974	ATGGAAGTGTGGTTGAGTTATTAGA
711	TTCTAATAACTCAACCACACTTCCA	1975	TGGAAGTGTGGTTGAGTTATTAGAA
712	CTTCTAATAACTCAACCACACTTCC	1976	GGAAGTGTGGTTGAGTTATTAGAAG
713	CCTTCTAATAACTCAACCACACTTC	1977	GAAGTGTGGTTGAGTTATTAGAAGG
714	TCCTTCTAATAACTCAACCACACTT	1978	AAGTGTGGTTGAGTTATTAGAAGGA
715	TTCCTTCTAATAACTCAACCACACT	1979	AGTGTGGTTGAGTTATTAGAAGGAA
716	CTTCCTTCTAATAACTCAACCACAC	1980	GTGTGGTTGAGTTATTAGAAGGAAG
717	TCTTCCTTCTAATAACTCAACCACA	1981	TGTGGTTGAGTTATTAGAAGGAAGA
718	ATCTTCCTTCTAATAACTCAACCAC	1982	GTGGTTGAGTTATTAGAAGGAAGAT
719	AATCTTCCTTCTAATAACTCAACCA	1983	TGGTTGAGTTATTAGAAGGAAGATT
720	CAATCTTCCTTCTAATAACTCAACC	1984	GGTTGAGTTATTAGAAGGAAGATTG
721	TCAATCTTCCTTCTAATAACTCAAC	1985	GTTGAGTTATTAGAAGGAAGATTGA
722	CTCAATCTTCCTTCTAATAACTCAA	1986	TTGAGTTATTAGAAGGAAGATTGAG
723	ACTCAATCTTCCTTCTAATAACTCA	1987	TGAGTTATTAGAAGGAAGATTGAGT
724	TACTCAATCTTCCTTCTAATAACTC	1988	GAGTTATTAGAAGGAAGATTGAGTA
725	CTACTCAATCTTCCTTCTAATAACT	1989	AGTTATTAGAAGGAAGATTGAGTAG
726	TCTACTCAATCTTCCTTCTAATAAC	1990	GTTATTAGAAGGAAGATTGAGTAGA
727	ATCTACTCAATCTTCCTTCTAATAA	1991	TTATTAGAAGGAAGATTGAGTAGAT
728	TATCTACTCAATCTTCCTTCTAATA	1992	TATTAGAAGGAAGATTGAGTAGATA
729	CTATCTACTCAATCTTCCTTCTAAT	1993	ATTAGAAGGAAGATTGAGTAGATAG
730	CCTATCTACTCAATCTTCCTTCTAA	1994	TTAGAAGGAAGATTGAGTAGATAGG
731	ACCTATCTACTCAATCTTCCTTCTA	1995	TAGAAGGAAGATTGAGTAGATAGGT
732	CACCTATCTACTCAATCTTCCTTCT	1996	AGAAGGAAGATTGAGTAGATAGGTG
733	TCACCTATCTACTCAATCTTCCTTC	1997	GAAGGAAGATTGAGTAGATAGGTGA
734	TTCACCTATCTACTCAATCTTCCTT	1998	AAGGAAGATTGAGTAGATAGGTGAA
735	ATTCACCTATCTACTCAATCTTCCT	1999	AGGAAGATTGAGTAGATAGGTGAAT
736	AATTCACCTATCTACTCAATCTTCC	2000	GGAAGATTGAGTAGATAGGTGAATT

737	AAATTCACCTATCTACTCAATCTTC	2001	GAAGATTGAGTAGATAGGTGAATTT
738	CAAATTCACCTATCTACTCAATCTT	2002	AAGATTGAGTAGATAGGTGAATTTG
739	ACAAATTCACCTATCTACTCAATCT	2003	AGATTGAGTAGATAGGTGAATTTGT
740	AACAAATTCACCTATCTACTCAATC	2004	GATTGAGTAGATAGGTGAATTTGTT
741	CAACAAATTCACCTATCTACTCAAT	2005	ATTGAGTAGATAGGTGAATTTGTTG
742	TCAACAAATTCACCTATCTACTCAA	2006	TTGAGTAGATAGGTGAATTTGTTGA
743	ATCAACAAATTCACCTATCTACTCA	2007	TGAGTAGATAGGTGAATTTGTTGAT
744	TATCAACAAATTCACCTATCTACTC	2008	GAGTAGATAGGTGAATTTGTTGATA
745	CTATCAACAAATTCACCTATCTACT	2009	AGTAGATAGGTGAATTTGTTGATAG
746	ACTATCAACAAATTCACCTATCTAC	2010	GTAGATAGGTGAATTTGTTGATAGT
747	GACTATCAACAAATTCACCTATCTA	2011	TAGATAGGTGAATTTGTTGATAGTC
748	TGACTATCAACAAATTCACCTATCT	2012	AGATAGGTGAATTTGTTGATAGTCA
749	CTGACTATCAACAAATTCACCTATC	2013	GATAGGTGAATTTGTTGATAGTCAG
750	TCTGACTATCAACAAATTCACCTAT	2014	ATAGGTGAATTTGTTGATAGTCAGA
751	ATCTGACTATCAACAAATTCACCTA	2015	TAGGTGAATTTGTTGATAGTCAGAT
752	CATCTGACTATCAACAAATTCACCT	2016	AGGTGAATTTGTTGATAGTCAGATG
753	CCATCTGACTATCAACAAATTCACC	2017	GGTGAATTTGTTGATAGTCAGATGG
754	CCCATCTGACTATCAACAAATTCAC	2018	GTGAATTTGTTGATAGTCAGATGGG
755	ACCCATCTGACTATCAACAAATTCA	2019	TGAATTTGTTGATAGTCAGATGGGT
756	TACCCATCTGACTATCAACAAATTC	2020	GAATTTGTTGATAGTCAGATGGGTA
757	CTACCCATCTGACTATCAACAAATT	2021	AATTTGTTGATAGTCAGATGGGTAG
758	TCTACCCATCTGACTATCAACAAAT	2022	ATTTGTTGATAGTCAGATGGGTAGA
759	ATCTACCCATCTGACTATCAACAAA	2023	TTTGTTGATAGTCAGATGGGTAGAT
760	TATCTACCCATCTGACTATCAACAA	2024	TTGTTGATAGTCAGATGGGTAGATA
761	CTATCTACCCATCTGACTATCAACA	2025	TGTTGATAGTCAGATGGGTAGATAG
762	CCTATCTACCCATCTGACTATCAAC	2026	GTTGATAGTCAGATGGGTAGATAGG
763	ACCTATCTACCCATCTGACTATCAA	2027	TTGATAGTCAGATGGGTAGATAGGT
764	TACCTATCTACCCATCTGACTATCA	2028	TGATAGTCAGATGGGTAGATAGGTA
765	CTACCTATCTACCCATCTGACTATC	2029	GATAGTCAGATGGGTAGATAGGTAG
766	TCTACCTATCTACCCATCTGACTAT	2030	ATAGTCAGATGGGTAGATAGGTAGA
767	ATCTACCTATCTACCCATCTGACTA	2031	TAGTCAGATGGGTAGATAGGTAGAT
768	CATCTACCTATCTACCCATCTGACT	2032	AGTCAGATGGGTAGATAGGTAGATG
769	CCATCTACCTATCTACCCATCTGAC	2033	GTCAGATGGGTAGATAGGTAGATGG
770	TCCATCTACCTATCTACCCATCTGA	2034	TCAGATGGGTAGATAGGTAGATGGA
771	ATCCATCTACCTATCTACCCATCTG	2035	CAGATGGGTAGATAGGTAGATGGAT
772	CATCCATCTACCTATCTACCCATCT	2036	AGATGGGTAGATAGGTAGATGGATG
773	CCATCCATCTACCTATCTACCCATC	2037	GATGGGTAGATAGGTAGATGGATGG
774	TCCATCCATCTACCTATCTACCCAT	2038	ATGGGTAGATAGGTAGATGGATGGA

775	ATCCATCCATCTACCTATCTACCCA	2039	TGGGTAGATAGGTAGATGGATGGAT
776	CATCCATCCATCTACCTATCTACCC	2040	GGGTAGATAGGTAGATGGATGGATG
777	CCATCCATCCATCTACCTATCTACC	2041	GGTAGATAGGTAGATGGATGGATGG
778	TCCATCCATCCATCTACCTATCTAC	2042	GTAGATAGGTAGATGGATGGATGGA
779	ATCCATCCATCCATCTACCTATCTA	2043	TAGATAGGTAGATGGATGGATGGAT
780	CATCCATCCATCCATCTACCTATCT	2044	AGATAGGTAGATGGATGGATGGATG
781	CCATCCATCCATCCATCTACCTATC	2045	GATAGGTAGATGGATGGATGGATGG
782	TCCATCCATCCATCCATCTACCTAT	2046	ATAGGTAGATGGATGGATGGATGGA
783	ATCCATCCATCCATCCATCTACCTA	2047	TAGGTAGATGGATGGATGGATGGAT
784	CATCCATCCATCCATCCATCTACCT	2048	AGGTAGATGGATGGATGGATGGATG
785	CCATCCATCCATCCATCCATCTACC	2049	GGTAGATGGATGGATGGATGGATGG
786	TCCATCCATCCATCCATCCATCTAC	2050	GTAGATGGATGGATGGATGGATGGA
787	ATCCATCCATCCATCCATCCATCTA	2051	TAGATGGATGGATGGATGGATGGAT
788	CATCCATCCATCCATCCATCCATCT	2052	AGATGGATGGATGGATGGATGGATG
789	ACATCCATCCATCCATCCATCCATC	2053	GATGGATGGATGGATGGATGGATGT
790	TACATCCATCCATCCATCCATCCAT	2054	ATGGATGGATGGATGGATGGATGTA
791	ATACATCCATCCATCCATCCATCCA	2055	TGGATGGATGGATGGATGGATGTAT
792	TATACATCCATCCATCCATCCATCC	2056	GGATGGATGGATGGATGGATGTATA
793	CTATACATCCATCCATCCATCCATC	2057	GATGGATGGATGGATGGATGTATAG
794	CCTATACATCCATCCATCCATCCAT	2058	ATGGATGGATGGATGGATGTATAGG
795	GCCTATACATCCATCCATCCATCCA	2059	TGGATGGATGGATGGATGTATAGGC
796	TGCCTATACATCCATCCATCCATCC	2060	GGATGGATGGATGGATGTATAGGCA
797	CTGCCTATACATCCATCCATCCATC	2061	GATGGATGGATGGATGTATAGGCAG
798	TCTGCCTATACATCCATCCATCCAT	2062	ATGGATGGATGGATGTATAGGCAGA
799	ATCTGCCTATACATCCATCCATCCA	2063	TGGATGGATGGATGTATAGGCAGAT
800	CATCTGCCTATACATCCATCCATCC	2064	GGATGGATGGATGTATAGGCAGATG
801	CCATCTGCCTATACATCCATCCATC	2065	GATGGATGGATGTATAGGCAGATGG
802	TCCATCTGCCTATACATCCATCCAT	2066	ATGGATGGATGTATAGGCAGATGGA
803	GTCCATCTGCCTATACATCCATCCA	2067	TGGATGGATGTATAGGCAGATGGAC
804	TGTCCATCTGCCTATACATCCATCC	2068	GGATGGATGTATAGGCAGATGGACA
805	TTGTCCATCTGCCTATACATCCATC	2069	GATGGATGTATAGGCAGATGGACAA
806	TTTGTCCATCTGCCTATACATCCAT	2070	ATGGATGTATAGGCAGATGGACAAA
807	ATTTGTCCATCTGCCTATACATCCA	2071	TGGATGTATAGGCAGATGGACAAAT
808	CATTTGTCCATCTGCCTATACATCC	2072	GGATGTATAGGCAGATGGACAAATG
809	CCATTTGTCCATCTGCCTATACATC	2073	GATGTATAGGCAGATGGACAAATGG
810	TCCATTTGTCCATCTGCCTATACAT	2074	ATGTATAGGCAGATGGACAAATGGA
811	ATCCATTTGTCCATCTGCCTATACA	2075	TGTATAGGCAGATGGACAAATGGAT
812	CATCCATTTGTCCATCTGCCTATAC	2076	GTATAGGCAGATGGACAAATGGATG

813	TCATCCATTTGTCCATCTGCCTATA	2077	TATAGGCAGATGGACAAATGGATGA
814	TTCATCCATTTGTCCATCTGCCTAT	2078	ATAGGCAGATGGACAAATGGATGAA
815	ATTCATCCATTTGTCCATCTGCCTA	2079	TAGGCAGATGGACAAATGGATGAAT
816	CATTCATCCATTTGTCCATCTGCCT	2080	AGGCAGATGGACAAATGGATGAATG
817	CCATTCATCCATTTGTCCATCTGCC	2081	GGCAGATGGACAAATGGATGAATGG
818	CCCATTCATCCATTTGTCCATCTGC	2082	GCAGATGGACAAATGGATGAATGGG
819	ACCCATTCATCCATTTGTCCATCTG	2083	CAGATGGACAAATGGATGAATGGGT
820	CACCCATTCATCCATTTGTCCATCT	2084	AGATGGACAAATGGATGAATGGGTG
821	CCACCCATTCATCCATTTGTCCATC	2085	GATGGACAAATGGATGAATGGGTGG
822	CCCACCCATTCATCCATTTGTCCAT	2086	ATGGACAAATGGATGAATGGGTGGG
823	ACCCACCCATTCATCCATTTGTCCA	2087	TGGACAAATGGATGAATGGGTGGGT
824	CACCCACCCATTCATCCATTTGTCC	2088	GGACAAATGGATGAATGGGTGGGTG
825	CCACCCACCCATTCATCCATTTGTC	2089	GACAAATGGATGAATGGGTGGGTGG
826	TCCACCCACCCATTCATCCATTTGT	2090	ACAAATGGATGAATGGGTGGGTGGA
827	ATCCACCCACCCATTCATCCATTTG	2091	CAAATGGATGAATGGGTGGGTGGAT
828	CATCCACCCACCCATTCATCCATTT	2092	AAATGGATGAATGGGTGGGTGGATG
829	TCATCCACCCACCCATTCATCCATT	2093	AATGGATGAATGGGTGGGTGGATGA
830	TTCATCCACCCACCCATTCATCCAT	2094	ATGGATGAATGGGTGGGTGGATGAA
831	ATTCATCCACCCACCCATTCATCCA	2095	TGGATGAATGGGTGGGTGGATGAAT
832	CATTCATCCACCCACCCATTCATCC	2096	GGATGAATGGGTGGGTGGATGAATG
833	CCATTCATCCACCCACCCATTCATC	2097	GATGAATGGGTGGGTGGATGAATGG
834	TCCATTCATCCACCCACCCATTCAT	2098	ATGAATGGGTGGGTGGATGAATGGA
835	TTCCATTCATCCACCCACCCATTCA	2099	TGAATGGGTGGGTGGATGAATGGAA
836	CTTCCATTCATCCACCCACCCATTC	2100	GAATGGGTGGGTGGATGAATGGAAG
837	CCTTCCATTCATCCACCCACCCATT	2101	AATGGGTGGGTGGATGAATGGAAGG
838	TCCTTCCATTCATCCACCCACCCAT	2102	ATGGGTGGGTGGATGAATGGAAGGA
839	ATCCTTCCATTCATCCACCCACCCA	2103	TGGGTGGGTGGATGAATGGAAGGAT
840	CATCCTTCCATTCATCCACCCACCC	2104	GGGTGGGTGGATGAATGGAAGGATG
841	ACATCCTTCCATTCATCCACCCACC	2105	GGTGGGTGGATGAATGGAAGGATGT
842	CACATCCTTCCATTCATCCACCCAC	2106	GTGGGTGGATGAATGGAAGGATGTG
843	ACACATCCTTCCATTCATCCACCCA	2107	TGGGTGGATGAATGGAAGGATGTGT
844	CACACATCCTTCCATTCATCCACCC	2108	GGGTGGATGAATGGAAGGATGTGTG
845	CCACACATCCTTCCATTCATCCACC	2109	GGTGGATGAATGGAAGGATGTGTGG
846	ACCACACATCCTTCCATTCATCCAC	2110	GTGGATGAATGGAAGGATGTGTGGT
847	AACCACACATCCTTCCATTCATCCA	2111	TGGATGAATGGAAGGATGTGTGGTT
848	CAACCACACATCCTTCCATTCATCC	2112	GGATGAATGGAAGGATGTGTGGTTG
849	TCAACCACACATCCTTCCATTCATC	2113	GATGAATGGAAGGATGTGTGGTTGA
850	TTCAACCACACATCCTTCCATTCAT	2114	ATGAATGGAAGGATGTGTGGTTGAA

851	GTTCAACCACACATCCTTCCATTCA	2115	TGAATGGAAGGATGTGTGGTTGAAC
852	AGTTCAACCACACATCCTTCCATTC	2116	GAATGGAAGGATGTGTGGTTGAACT
853	TAGTTCAACCACACATCCTTCCATT	2117	AATGGAAGGATGTGTGGTTGAACTA
854	ATAGTTCAACCACACATCCTTCCAT	2118	ATGGAAGGATGTGTGGTTGAACTAT
855	AATAGTTCAACCACACATCCTTCCA	2119	TGGAAGGATGTGTGGTTGAACTATT
856	CAATAGTTCAACCACACATCCTTCC	2120	GGAAGGATGTGTGGTTGAACTATTG
857	GCAATAGTTCAACCACACATCCTTC	2121	GAAGGATGTGTGGTTGAACTATTGC
858	TGCAATAGTTCAACCACACATCCTT	2122	AAGGATGTGTGGTTGAACTATTGCA
859	TTGCAATAGTTCAACCACACATCCT	2123	AGGATGTGTGGTTGAACTATTGCAA
860	CTTGCAATAGTTCAACCACACATCC	2124	GGATGTGTGGTTGAACTATTGCAAG
861	ACTTGCAATAGTTCAACCACACATC	2125	GATGTGTGGTTGAACTATTGCAAGT
862	TACTTGCAATAGTTCAACCACACAT	2126	ATGTGTGGTTGAACTATTGCAAGTA
863	ATACTTGCAATAGTTCAACCACACA	2127	TGTGTGGTTGAACTATTGCAAGTAT
864	AATACTTGCAATAGTTCAACCACAC	2128	GTGTGGTTGAACTATTGCAAGTATT
865	CAATACTTGCAATAGTTCAACCACA	2129	TGTGGTTGAACTATTGCAAGTATTG
866	TCAATACTTGCAATAGTTCAACCAC	2130	GTGGTTGAACTATTGCAAGTATTGA
867	ATCAATACTTGCAATAGTTCAACCA	2131	TGGTTGAACTATTGCAAGTATTGAT
868	TATCAATACTTGCAATAGTTCAACC	2132	GGTTGAACTATTGCAAGTATTGATA
869	TTATCAATACTTGCAATAGTTCAAC	2133	GTTGAACTATTGCAAGTATTGATAA
870	ATTATCAATACTTGCAATAGTTCAA	2134	TTGAACTATTGCAAGTATTGATAAT
871	AATTATCAATACTTGCAATAGTTCA	2135	TGAACTATTGCAAGTATTGATAATT
872	CAATTATCAATACTTGCAATAGTTC	2136	GAACTATTGCAAGTATTGATAATTG
873	CCAATTATCAATACTTGCAATAGTT	2137	AACTATTGCAAGTATTGATAATTGG
874	CCCAATTATCAATACTTGCAATAGT	2138	ACTATTGCAAGTATTGATAATTGGG
875	ACCCAATTATCAATACTTGCAATAG	2139	CTATTGCAAGTATTGATAATTGGGT
876	AACCCAATTATCAATACTTGCAATA	2140	TATTGCAAGTATTGATAATTGGGTT
877	GAACCCAATTATCAATACTTGCAAT	2141	ATTGCAAGTATTGATAATTGGGTTC
878	TGAACCCAATTATCAATACTTGCAA	2142	TTGCAAGTATTGATAATTGGGTTCA
879	ATGAACCCAATTATCAATACTTGCA	2143	TGCAAGTATTGATAATTGGGTTCAT
880	TATGAACCCAATTATCAATACTTGC	2144	GCAAGTATTGATAATTGGGTTCATA
881	TTATGAACCCAATTATCAATACTTG	2145	CAAGTATTGATAATTGGGTTCATAA
882	ATTATGAACCCAATTATCAATACTT	2146	AAGTATTGATAATTGGGTTCATAAT
883	AATTATGAACCCAATTATCAATACT	2147	AGTATTGATAATTGGGTTCATAATT
884	AAATTATGAACCCAATTATCAATAC	2148	GTATTGATAATTGGGTTCATAATTT
885	GAAATTATGAACCCAATTATCAATA	2149	TATTGATAATTGGGTTCATAATTTC
886	AGAAATTATGAACCCAATTATCAAT	2150	ATTGATAATTGGGTTCATAATTTCT
887	CAGAAATTATGAACCCAATTATCAA	2151	TTGATAATTGGGTTCATAATTTCTG
888	TCAGAAATTATGAACCCAATTATCA	2152	TGATAATTGGGTTCATAATTTCTGA

889	TTCAGAAATTATGAACCCAATTATC	2153	GATAATTGGGTTCATAATTTCTGAA
890	ATTCAGAAATTATGAACCCAATTAT	2154	ATAATTGGGTTCATAATTTCTGAAT
891	TATTCAGAAATTATGAACCCAATTA	2155	TAATTGGGTTCATAATTTCTGAATA
892	ATATTCAGAAATTATGAACCCAATT	2156	AATTGGGTTCATAATTTCTGAATAT
893	AATATTCAGAAATTATGAACCCAAT	2157	ATTGGGTTCATAATTTCTGAATATT
894	AAATATTCAGAAATTATGAACCCAA	2158	TTGGGTTCATAATTTCTGAATATTT
895	TAAATATTCAGAAATTATGAACCCA	2159	TGGGTTCATAATTTCTGAATATTTA
896	CTAAATATTCAGAAATTATGAACCC	2160	GGGTTCATAATTTCTGAATATTTAG
897	TCTAAATATTCAGAAATTATGAACC	2161	GGTTCATAATTTCTGAATATTTAGA
898	ATCTAAATATTCAGAAATTATGAAC	2162	GTTCATAATTTCTGAATATTTAGAT
899	CATCTAAATATTCAGAAATTATGAA	2163	TTCATAATTTCTGAATATTTAGATG
900	CCATCTAAATATTCAGAAATTATGA	2164	TCATAATTTCTGAATATTTAGATGG
901	TCCATCTAAATATTCAGAAATTATG	2165	CATAATTTCTGAATATTTAGATGGA
902	ATCCATCTAAATATTCAGAAATTAT	2166	ATAATTTCTGAATATTTAGATGGAT
903	CATCCATCTAAATATTCAGAAATTA	2167	TAATTTCTGAATATTTAGATGGATG
904	CCATCCATCTAAATATTCAGAAATT	2168	AATTTCTGAATATTTAGATGGATGG
905	ACCATCCATCTAAATATTCAGAAAT	2169	ATTTCTGAATATTTAGATGGATGGT
906	AACCATCCATCTAAATATTCAGAAA	2170	TTTCTGAATATTTAGATGGATGGTT
907	CAACCATCCATCTAAATATTCAGAA	2171	TTCTGAATATTTAGATGGATGGTTG
908	ACAACCATCCATCTAAATATTCAGA	2172	TCTGAATATTTAGATGGATGGTTGT
909	CACAACCATCCATCTAAATATTCAG	2173	CTGAATATTTAGATGGATGGTTGTG
910	TCACAACCATCCATCTAAATATTCA	2174	TGAATATTTAGATGGATGGTTGTGA
911	CTCACAACCATCCATCTAAATATTC	2175	GAATATTTAGATGGATGGTTGTGAG
912	ACTCACAACCATCCATCTAAATATT	2176	AATATTTAGATGGATGGTTGTGAGT
913	CACTCACAACCATCCATCTAAATAT	2177	ATATTTAGATGGATGGTTGTGAGTG
914	CCACTCACAACCATCCATCTAAATA	2178	TATTTAGATGGATGGTTGTGAGTGG
915	GCCACTCACAACCATCCATCTAAAT	2179	ATTTAGATGGATGGTTGTGAGTGGC
916	AGCCACTCACAACCATCCATCTAAA	2180	TTTAGATGGATGGTTGTGAGTGGCT
917	CAGCCACTCACAACCATCCATCTAA	2181	TTAGATGGATGGTTGTGAGTGGCTG
918	CCAGCCACTCACAACCATCCATCTA	2182	TAGATGGATGGTTGTGAGTGGCTGG
919	ACCAGCCACTCACAACCATCCATCT	2183	AGATGGATGGTTGTGAGTGGCTGGT
920	CACCAGCCACTCACAACCATCCATC	2184	GATGGATGGTTGTGAGTGGCTGGTG
921	CCACCAGCCACTCACAACCATCCAT	2185	ATGGATGGTTGTGAGTGGCTGGTGG
922	TCCACCAGCCACTCACAACCATCCA	2186	TGGATGGTTGTGAGTGGCTGGTGGA
923	GTCCACCAGCCACTCACAACCATCC	2187	GGATGGTTGTGAGTGGCTGGTGGAC
924	TGTCCACCAGCCACTCACAACCATC	2188	GATGGTTGTGAGTGGCTGGTGGACA
925	CTGTCCACCAGCCACTCACAACCAT	2189	ATGGTTGTGAGTGGCTGGTGGACAG
926	TCTGTCCACCAGCCACTCACAACCA	2190	TGGTTGTGAGTGGCTGGTGGACAGA

927	GTCTGTCCACCAGCCACTCACAACC	2191	GGTTGTGAGTGGCTGGTGGACAGAC
928	CGTCTGTCCACCAGCCACTCACAAC	2192	GTTGTGAGTGGCTGGTGGACAGACG
929	TCGTCTGTCCACCAGCCACTCACAA	2193	TTGTGAGTGGCTGGTGGACAGACGA
930	TTCGTCTGTCCACCAGCCACTCACA	2194	TGTGAGTGGCTGGTGGACAGACGAA
931	TTTCGTCTGTCCACCAGCCACTCAC	2195	GTGAGTGGCTGGTGGACAGACGAAA
932	TTTTCGTCTGTCCACCAGCCACTCA	2196	TGAGTGGCTGGTGGACAGACGAAAA
933	TTTTTCGTCTGTCCACCAGCCACTC	2197	GAGTGGCTGGTGGACAGACGAAAAA
934	ATTTTTCGTCTGTCCACCAGCCACT	2198	AGTGGCTGGTGGACAGACGAAAAAT
935	CATTTTTCGTCTGTCCACCAGCCAC	2199	GTGGCTGGTGGACAGACGAAAAATG
936	CCATTTTTCGTCTGTCCACCAGCCA	2200	TGGCTGGTGGACAGACGAAAAATGG
937	TCCATTTTTCGTCTGTCCACCAGCC	2201	GGCTGGTGGACAGACGAAAAATGGA
938	ATCCATTTTTCGTCTGTCCACCAGC	2202	GCTGGTGGACAGACGAAAAATGGAT
939	CATCCATTTTTCGTCTGTCCACCAG	2203	CTGGTGGACAGACGAAAAATGGATG
940	CCATCCATTTTTCGTCTGTCCACCA	2204	TGGTGGACAGACGAAAAATGGATGG
941	ACCATCCATTTTTCGTCTGTCCACC	2205	GGTGGACAGACGAAAAATGGATGGT
942	AACCATCCATTTTTCGTCTGTCCAC	2206	GTGGACAGACGAAAAATGGATGGTT
943	CAACCATCCATTTTTCGTCTGTCCA	2207	TGGACAGACGAAAAATGGATGGTTG
944	CCAACCATCCATTTTTCGTCTGTCC	2208	GGACAGACGAAAAATGGATGGTTGG
945	TCCAACCATCCATTTTTCGTCTGTC	2209	GACAGACGAAAAATGGATGGTTGGA
946	ATCCAACCATCCATTTTTCGTCTGT	2210	ACAGACGAAAAATGGATGGTTGGAT
947	TATCCAACCATCCATTTTTCGTCTG	2211	CAGACGAAAAATGGATGGTTGGATA
948	TTATCCAACCATCCATTTTTCGTCT	2212	AGACGAAAAATGGATGGTTGGATAA
949	TTTATCCAACCATCCATTTTTCGTC	2213	GACGAAAAATGGATGGTTGGATAAA
950	ATTTATCCAACCATCCATTTTTCGT	2214	ACGAAAAATGGATGGTTGGATAAAT
951	AATTTATCCAACCATCCATTTTTCG	2215	CGAAAAATGGATGGTTGGATAAATT
952	CAATTTATCCAACCATCCATTTTTC	2216	GAAAAATGGATGGTTGGATAAATTG
953	TCAATTTATCCAACCATCCATTTTT	2217	AAAAATGGATGGTTGGATAAATTGA
954	ATCAATTTATCCAACCATCCATTTT	2218	AAAATGGATGGTTGGATAAATTGAT
955	CATCAATTTATCCAACCATCCATTT	2219	AAATGGATGGTTGGATAAATTGATG
956	CCATCAATTTATCCAACCATCCATT	2220	AATGGATGGTTGGATAAATTGATGG
957	CCCATCAATTTATCCAACCATCCAT	2221	ATGGATGGTTGGATAAATTGATGGG
958	ACCCATCAATTTATCCAACCATCCA	2222	TGGATGGTTGGATAAATTGATGGGT
959	CACCCATCAATTTATCCAACCATCC	2223	GGATGGTTGGATAAATTGATGGGTG
960	CCACCCATCAATTTATCCAACCATC	2224	GATGGTTGGATAAATTGATGGGTGG
961	TCCACCCATCAATTTATCCAACCAT	2225	ATGGTTGGATAAATTGATGGGTGGA
962	ATCCACCCATCAATTTATCCAACCA	2226	TGGTTGGATAAATTGATGGGTGGAT
963	CATCCACCCATCAATTTATCCAACC	2227	GGTTGGATAAATTGATGGGTGGATG
964	CCATCCACCCATCAATTTATCCAAC	2228	GTTGGATAAATTGATGGGTGGATGG

965	TCCATCCACCCATCAATTTATCCAA	2229	TTGGATAAATTGATGGGTGGATGGA
966	ATCCATCCACCCATCAATTTATCCA	2230	TGGATAAATTGATGGGTGGATGGAT
967	CATCCATCCACCCATCAATTTATCC	2231	GGATAAATTGATGGGTGGATGGATG
968	CCATCCATCCACCCATCAATTTATC	2232	GATAAATTGATGGGTGGATGGATGG
969	ACCATCCATCCACCCATCAATTTAT	2233	ATAAATTGATGGGTGGATGGATGGT
970	AACCATCCATCCACCCATCAATTTA	2234	TAAATTGATGGGTGGATGGATGGTT
971	CAACCATCCATCCACCCATCAATTT	2235	AAATTGATGGGTGGATGGATGGTTG
972	CCAACCATCCATCCACCCATCAATT	2236	AATTGATGGGTGGATGGATGGTTGG
973	ACCAACCATCCATCCACCCATCAAT	2237	ATTGATGGGTGGATGGATGGTTGGT
974	AACCAACCATCCATCCACCCATCAA	2238	TTGATGGGTGGATGGATGGTTGGTT
975	CAACCAACCATCCATCCACCCATCA	2239	TGATGGGTGGATGGATGGTTGGTTG
976	ACAACCAACCATCCATCCACCCATC	2240	GATGGGTGGATGGATGGTTGGTTGT
977	TACAACCAACCATCCATCCACCCAT	2241	ATGGGTGGATGGATGGTTGGTTGTA
978	ATACAACCAACCATCCATCCACCCA	2242	TGGGTGGATGGATGGTTGGTTGTAT
979	CATACAACCAACCATCCATCCACCC	2243	GGGTGGATGGATGGTTGGTTGTATG
980	TCATACAACCAACCATCCATCCACC	2244	GGTGGATGGATGGTTGGTTGTATGA
981	TTCATACAACCAACCATCCATCCAC	2245	GTGGATGGATGGTTGGTTGTATGAA
982	TTTCATACAACCAACCATCCATCCA	2246	TGGATGGATGGTTGGTTGTATGAAA
983	CTTTCATACAACCAACCATCCATCC	2247	GGATGGATGGTTGGTTGTATGAAAG
984	TCTTTCATACAACCAACCATCCATC	2248	GATGGATGGTTGGTTGTATGAAAGA
985	TTCTTTCATACAACCAACCATCCAT	2249	ATGGATGGTTGGTTGTATGAAAGAA
986	ATTCTTTCATACAACCAACCATCCA	2250	TGGATGGTTGGTTGTATGAAAGAAT
987	CATTCTTTCATACAACCAACCATCC	2251	GGATGGTTGGTTGTATGAAAGAATG
988	TCATTCTTTCATACAACCAACCATC	2252	GATGGTTGGTTGTATGAAAGAATGA
989	TTCATTCTTTCATACAACCAACCAT	2253	ATGGTTGGTTGTATGAAAGAATGAA
990	ATTCATTCTTTCATACAACCAACCA	2254	TGGTTGGTTGTATGAAAGAATGAAT
991	CATTCATTCTTTCATACAACCAACC	2255	GGTTGGTTGTATGAAAGAATGAATG
992	TCATTCATTCTTTCATACAACCAAC	2256	GTTGGTTGTATGAAAGAATGAATGA
993	ATCATTCATTCTTTCATACAACCAA	2257	TTGGTTGTATGAAAGAATGAATGAT
994	AATCATTCATTCTTTCATACAACCA	2258	TGGTTGTATGAAAGAATGAATGATT
995	CAATCATTCATTCTTTCATACAACC	2259	GGTTGTATGAAAGAATGAATGATTG
996	CCAATCATTCATTCTTTCATACAAC	2260	GTTGTATGAAAGAATGAATGATTGG
997	CCCAATCATTCATTCTTTCATACAA	2261	TTGTATGAAAGAATGAATGATTGGG
998	ACCCAATCATTCATTCTTTCATACA	2262	TGTATGAAAGAATGAATGATTGGGT
999	TACCCAATCATTCATTCTTTCATAC	2263	GTATGAAAGAATGAATGATTGGGTA
1000	CTACCCAATCATTCATTCTTTCATA	2264	TATGAAAGAATGAATGATTGGGTAG
1001	CCTACCCAATCATTCATTCTTTCAT	2265	ATGAAAGAATGAATGATTGGGTAGG
1002	ACCTACCCAATCATTCATTCTTTCA	2266	TGAAAGAATGAATGATTGGGTAGGT

1003	CACCTACCCAATCATTCATTCTTTC	2267	GAAAGAATGAATGATTGGGTAGGTG
1004	CCACCTACCCAATCATTCATTCTTT	2268	AAAGAATGAATGATTGGGTAGGTGG
1005	TCCACCTACCCAATCATTCATTCTT	2269	AAGAATGAATGATTGGGTAGGTGGA
1006	ATCCACCTACCCAATCATTCATTCT	2270	AGAATGAATGATTGGGTAGGTGGAT
1007	AATCCACCTACCCAATCATTCATTC	2271	GAATGAATGATTGGGTAGGTGGATT
1008	TAATCCACCTACCCAATCATTCATT	2272	AATGAATGATTGGGTAGGTGGATTA
1009	TTAATCCACCTACCCAATCATTCAT	2273	ATGAATGATTGGGTAGGTGGATTAA
1010	CTTAATCCACCTACCCAATCATTCA	2274	TGAATGATTGGGTAGGTGGATTAAG
1011	ACTTAATCCACCTACCCAATCATTC	2275	GAATGATTGGGTAGGTGGATTAAGT
1012	AACTTAATCCACCTACCCAATCATT	2276	AATGATTGGGTAGGTGGATTAAGTT
1013	CAACTTAATCCACCTACCCAATCAT	2277	ATGATTGGGTAGGTGGATTAAGTTG
1014	GCAACTTAATCCACCTACCCAATCA	2278	TGATTGGGTAGGTGGATTAAGTTGC
1015	CGCAACTTAATCCACCTACCCAATC	2279	GATTGGGTAGGTGGATTAAGTTGCG
1016	CCGCAACTTAATCCACCTACCCAAT	2280	ATTGGGTAGGTGGATTAAGTTGCGG
1017	TCCGCAACTTAATCCACCTACCCAA	2281	TTGGGTAGGTGGATTAAGTTGCGGA
1018	ATCCGCAACTTAATCCACCTACCCA	2282	TGGGTAGGTGGATTAAGTTGCGGAT
1019	GATCCGCAACTTAATCCACCTACCC	2283	GGGTAGGTGGATTAAGTTGCGGATC
1020	TGATCCGCAACTTAATCCACCTACC	2284	GGTAGGTGGATTAAGTTGCGGATCA
1021	TTGATCCGCAACTTAATCCACCTAC	2285	GTAGGTGGATTAAGTTGCGGATCAA
1022	ATTGATCCGCAACTTAATCCACCTA	2286	TAGGTGGATTAAGTTGCGGATCAAT
1023	CATTGATCCGCAACTTAATCCACCT	2287	AGGTGGATTAAGTTGCGGATCAATG
1024	ACATTGATCCGCAACTTAATCCACC	2288	GGTGGATTAAGTTGCGGATCAATGT
1025	TACATTGATCCGCAACTTAATCCAC	2289	GTGGATTAAGTTGCGGATCAATGTA
1026	ATACATTGATCCGCAACTTAATCCA	2290	TGGATTAAGTTGCGGATCAATGTAT
1027	CATACATTGATCCGCAACTTAATCC	2291	GGATTAAGTTGCGGATCAATGTATG
1028	CCATACATTGATCCGCAACTTAATC	2292	GATTAAGTTGCGGATCAATGTATGG
1029	CCCATACATTGATCCGCAACTTAAT	2293	ATTAAGTTGCGGATCAATGTATGGG
1030	TCCCATACATTGATCCGCAACTTAA	2294	TTAAGTTGCGGATCAATGTATGGGA
1031	ATCCCATACATTGATCCGCAACTTA	2295	TAAGTTGCGGATCAATGTATGGGAT
1032	CATCCCATACATTGATCCGCAACTT	2296	AAGTTGCGGATCAATGTATGGGATG
1033	CCATCCCATACATTGATCCGCAACT	2297	AGTTGCGGATCAATGTATGGGATGG
1034	TCCATCCCATACATTGATCCGCAAC	2298	GTTGCGGATCAATGTATGGGATGGA
1035	ATCCATCCCATACATTGATCCGCAA	2299	TTGCGGATCAATGTATGGGATGGAT
1036	CATCCATCCCATACATTGATCCGCA	2300	TGCGGATCAATGTATGGGATGGATG
1037	TCATCCATCCCATACATTGATCCGC	2301	GCGGATCAATGTATGGGATGGATGA
1038	TTCATCCATCCCATACATTGATCCG	2302	CGGATCAATGTATGGGATGGATGAA
1039	ATTCATCCATCCCATACATTGATCC	2303	GGATCAATGTATGGGATGGATGAAT
1040	CATTCATCCATCCCATACATTGATC	2304	GATCAATGTATGGGATGGATGAATG

1041	CCATTCATCCATCCCATACATTGAT	2305	ATCAATGTATGGGATGGATGAATGG
1042	TCCATTCATCCATCCCATACATTGA	2306	TCAATGTATGGGATGGATGAATGGA
1043	ATCCATTCATCCATCCCATACATTG	2307	CAATGTATGGGATGGATGAATGGAT
1044	CATCCATTCATCCATCCCATACATT	2308	AATGTATGGGATGGATGAATGGATG
1045	CCATCCATTCATCCATCCCATACAT	2309	ATGTATGGGATGGATGAATGGATGG
1046	TCCATCCATTCATCCATCCCATACA	2310	TGTATGGGATGGATGAATGGATGGA
1047	ATCCATCCATTCATCCATCCCATAC	2311	GTATGGGATGGATGAATGGATGGAT
1048	CATCCATCCATTCATCCATCCCATA	2312	TATGGGATGGATGAATGGATGGATG
1049	CCATCCATCCATTCATCCATCCCAT	2313	ATGGGATGGATGAATGGATGGATGG
1050	TCCATCCATCCATTCATCCATCCCA	2314	TGGGATGGATGAATGGATGGATGGA
1051	ATCCATCCATCCATTCATCCATCCC	2315	GGGATGGATGAATGGATGGATGGAT
1052	CATCCATCCATCCATTCATCCATCC	2316	GGATGGATGAATGGATGGATGGATG
1053	CCATCCATCCATCCATTCATCCATC	2317	GATGGATGAATGGATGGATGGATGG
1054	TCCATCCATCCATCCATTCATCCAT	2318	ATGGATGAATGGATGGATGGATGGA
1055	ATCCATCCATCCATCCATTCATCCA	2319	TGGATGAATGGATGGATGGATGGAT
1056	CATCCATCCATCCATCCATTCATCC	2320	GGATGAATGGATGGATGGATGGATG
1057	ACATCCATCCATCCATCCATTCATC	2321	GATGAATGGATGGATGGATGGATGT
1058	CACATCCATCCATCCATCCATTCAT	2322	ATGAATGGATGGATGGATGGATGTG
1059	ACACATCCATCCATCCATCCATTCA	2323	TGAATGGATGGATGGATGGATGTGT
1060	CACACATCCATCCATCCATCCATTC	2324	GAATGGATGGATGGATGGATGTGTG
1061	CCACACATCCATCCATCCATCCATT	2325	AATGGATGGATGGATGGATGTGTGG
1062	ACCACACATCCATCCATCCATCCAT	2326	ATGGATGGATGGATGGATGTGTGGT
1063	AACCACACATCCATCCATCCATCCA	2327	TGGATGGATGGATGGATGTGTGGTT
1064	CAACCACACATCCATCCATCCATCC	2328	GGATGGATGGATGGATGTGTGGTTG
1065	TCAACCACACATCCATCCATCCATC	2329	GATGGATGGATGGATGTGTGGTTGA
1066	TTCAACCACACATCCATCCATCCAT	2330	ATGGATGGATGGATGTGTGGTTGAA
1067	ATTCAACCACACATCCATCCATCCA	2331	TGGATGGATGGATGTGTGGTTGAAT
1068	AATTCAACCACACATCCATCCATCC	2332	GGATGGATGGATGTGTGGTTGAATT
1069	TAATTCAACCACACATCCATCCATC	2333	GATGGATGGATGTGTGGTTGAATTA
1070	GTAATTCAACCACACATCCATCCAT	2334	ATGGATGGATGTGTGGTTGAATTAC
1071	AGTAATTCAACCACACATCCATCCA	2335	TGGATGGATGTGTGGTTGAATTACT
1072	CAGTAATTCAACCACACATCCATCC	2336	GGATGGATGTGTGGTTGAATTACTG
1073	TCAGTAATTCAACCACACATCCATC	2337	GATGGATGTGTGGTTGAATTACTGA
1074	TTCAGTAATTCAACCACACATCCAT	2338	ATGGATGTGTGGTTGAATTACTGAA
1075	TTTCAGTAATTCAACCACACATCCA	2339	TGGATGTGTGGTTGAATTACTGAAA
1076	CTTTCAGTAATTCAACCACACATCC	2340	GGATGTGTGGTTGAATTACTGAAAG
1077	CCTTTCAGTAATTCAACCACACATC	2341	GATGTGTGGTTGAATTACTGAAAGG
1078	ACCTTTCAGTAATTCAACCACACAT	2342	ATGTGTGGTTGAATTACTGAAAGGT

1079	AACCTTTCAGTAATTCAACCACACA	2343	TGTGTGGTTGAATTACTGAAAGGTT
1080	CAACCTTTCAGTAATTCAACCACAC	2344	GTGTGGTTGAATTACTGAAAGGTTG
1081	CCAACCTTTCAGTAATTCAACCACA	2345	TGTGGTTGAATTACTGAAAGGTTGG
1082	TCCAACCTTTCAGTAATTCAACCAC	2346	GTGGTTGAATTACTGAAAGGTTGGA
1083	TTCCAACCTTTCAGTAATTCAACCA	2347	TGGTTGAATTACTGAAAGGTTGGAA
1084	CTTCCAACCTTTCAGTAATTCAACC	2348	GGTTGAATTACTGAAAGGTTGGAAG
1085	TCTTCCAACCTTTCAGTAATTCAAC	2349	GTTGAATTACTGAAAGGTTGGAAGA
1086	CTCTTCCAACCTTTCAGTAATTCAA	2350	TTGAATTACTGAAAGGTTGGAAGAG
1087	ACTCTTCCAACCTTTCAGTAATTCA	2351	TGAATTACTGAAAGGTTGGAAGAGT
1088	CACTCTTCCAACCTTTCAGTAATTC	2352	GAATTACTGAAAGGTTGGAAGAGTG
1089	CCACTCTTCCAACCTTTCAGTAATT	2353	AATTACTGAAAGGTTGGAAGAGTGG
1090	TCCACTCTTCCAACCTTTCAGTAAT	2354	ATTACTGAAAGGTTGGAAGAGTGGA
1091	ATCCACTCTTCCAACCTTTCAGTAA	2355	TTACTGAAAGGTTGGAAGAGTGGAT
1092	CATCCACTCTTCCAACCTTTCAGTA	2356	TACTGAAAGGTTGGAAGAGTGGATG
1093	CCATCCACTCTTCCAACCTTTCAGT	2357	ACTGAAAGGTTGGAAGAGTGGATGG
1094	CCCATCCACTCTTCCAACCTTTCAG	2358	CTGAAAGGTTGGAAGAGTGGATGGG
1095	ACCCATCCACTCTTCCAACCTTTCA	2359	TGAAAGGTTGGAAGAGTGGATGGGT
1096	CACCCATCCACTCTTCCAACCTTTC	2360	GAAAGGTTGGAAGAGTGGATGGGTG
1097	TCACCCATCCACTCTTCCAACCTTT	2361	AAAGGTTGGAAGAGTGGATGGGTGA
1098	TTCACCCATCCACTCTTCCAACCTT	2362	AAGGTTGGAAGAGTGGATGGGTGAA
1099	TTTCACCCATCCACTCTTCCAACCT	2363	AGGTTGGAAGAGTGGATGGGTGAAA
1100	ATTTCACCCATCCACTCTTCCAACC	2364	GGTTGGAAGAGTGGATGGGTGAAAT
1101	AATTTCACCCATCCACTCTTCCAAC	2365	GTTGGAAGAGTGGATGGGTGAAATT
1102	AAATTTCACCCATCCACTCTTCCAA	2366	TTGGAAGAGTGGATGGGTGAAATTT
1103	CAAATTTCACCCATCCACTCTTCCA	2367	TGGAAGAGTGGATGGGTGAAATTTG
1104	CCAAATTTCACCCATCCACTCTTCC	2368	GGAAGAGTGGATGGGTGAAATTTGG
1105	CCCAAATTTCACCCATCCACTCTTC	2369	GAAGAGTGGATGGGTGAAATTTGGG
1106	CCCCAAATTTCACCCATCCACTCTT	2370	AAGAGTGGATGGGTGAAATTTGGGG
1107	ACCCCAAATTTCACCCATCCACTCT	2371	AGAGTGGATGGGTGAAATTTGGGGT
1108	TACCCCAAATTTCACCCATCCACTC	2372	GAGTGGATGGGTGAAATTTGGGGTA
1109	CTACCCCAAATTTCACCCATCCACT	2373	AGTGGATGGGTGAAATTTGGGGTAG
1110	ACTACCCCAAATTTCACCCATCCAC	2374	GTGGATGGGTGAAATTTGGGGTAGT
1111	AACTACCCCAAATTTCACCCATCCA	2375	TGGATGGGTGAAATTTGGGGTAGTT
1112	TAACTACCCCAAATTTCACCCATCC	2376	GGATGGGTGAAATTTGGGGTAGTTA
1113	CTAACTACCCCAAATTTCACCCATC	2377	GATGGGTGAAATTTGGGGTAGTTAG
1114	TCTAACTACCCCAAATTTCACCCAT	2378	ATGGGTGAAATTTGGGGTAGTTAGA
1115	ATCTAACTACCCCAAATTTCACCCA	2379	TGGGTGAAATTTGGGGTAGTTAGAT
1116	CATCTAACTACCCCAAATTTCACCC	2380	GGGTGAAATTTGGGGTAGTTAGATG

1117	CCATCTAACTACCCCAAATTTCACC	2381	GGTGAAATTTGGGGTAGTTAGATGG
1118	CCCATCTAACTACCCCAAATTTCAC	2382	GTGAAATTTGGGGTAGTTAGATGGG
1119	ACCCATCTAACTACCCCAAATTTCA	2383	TGAAATTTGGGGTAGTTAGATGGGT
1120	CACCCATCTAACTACCCCAAATTTC	2384	GAAATTTGGGGTAGTTAGATGGGTG
1121	CCACCCATCTAACTACCCCAAATTT	2385	AAATTTGGGGTAGTTAGATGGGTGG
1122	CCCACCCATCTAACTACCCCAAATT	2386	AATTTGGGGTAGTTAGATGGGTGGG
1123	ACCCACCCATCTAACTACCCCAAAT	2387	ATTTGGGGTAGTTAGATGGGTGGGT
1124	CACCCACCCATCTAACTACCCCAAA	2388	TTTGGGGTAGTTAGATGGGTGGGTG
1125	ACACCCACCCATCTAACTACCCCAA	2389	TTGGGGTAGTTAGATGGGTGGGTGT
1126	CACACCCACCCATCTAACTACCCCA	2390	TGGGGTAGTTAGATGGGTGGGTGTG
1127	ACACACCCACCCATCTAACTACCCC	2391	GGGGTAGTTAGATGGGTGGGTGTGT
1128	CACACACCCACCCATCTAACTACCC	2392	GGGTAGTTAGATGGGTGGGTGTGTG
1129	CCACACACCCACCCATCTAACTACC	2393	GGTAGTTAGATGGGTGGGTGTGTGG
1130	TCCACACACCCACCCATCTAACTAC	2394	GTAGTTAGATGGGTGGGTGTGTGGA
1131	ATCCACACACCCACCCATCTAACTA	2395	TAGTTAGATGGGTGGGTGTGTGGAT
1132	CATCCACACACCCACCCATCTAACT	2396	AGTTAGATGGGTGGGTGTGTGGATG
1133	CCATCCACACACCCACCCATCTAAC	2397	GTTAGATGGGTGGGTGTGTGGATGG
1134	TCCATCCACACACCCACCCATCTAA	2398	TTAGATGGGTGGGTGTGTGGATGGA
1135	ATCCATCCACACACCCACCCATCTA	2399	TAGATGGGTGGGTGTGTGGATGGAT
1136	TATCCATCCACACACCCACCCATCT	2400	AGATGGGTGGGTGTGTGGATGGATA
1137	TTATCCATCCACACACCCACCCATC	2401	GATGGGTGGGTGTGTGGATGGATAA
1138	TTTATCCATCCACACACCCACCCAT	2402	ATGGGTGGGTGTGTGGATGGATAAA
1139	TTTTATCCATCCACACACCCACCCA	2403	TGGGTGGGTGTGTGGATGGATAAAA
1140	CTTTTATCCATCCACACACCCACCC	2404	GGGTGGGTGTGTGGATGGATAAAAG
1141	TCTTTTATCCATCCACACACCCACC	2405	GGTGGGTGTGTGGATGGATAAAAGA
1142	CTCTTTTATCCATCCACACACCCAC	2406	GTGGGTGTGTGGATGGATAAAAGAG
1143	ACTCTTTTATCCATCCACACACCCA	2407	TGGGTGTGTGGATGGATAAAAGAGT
1144	TACTCTTTTATCCATCCACACACCC	2408	GGGTGTGTGGATGGATAAAAGAGTA
1145	CTACTCTTTTATCCATCCACACACC	2409	GGTGTGTGGATGGATAAAAGAGTAG
1146	TCTACTCTTTTATCCATCCACACAC	2410	GTGTGTGGATGGATAAAAGAGTAGA
1147	ATCTACTCTTTTATCCATCCACACA	2411	TGTGTGGATGGATAAAAGAGTAGAT
1148	CATCTACTCTTTTATCCATCCACAC	2412	GTGTGGATGGATAAAAGAGTAGATG
1149	TCATCTACTCTTTTATCCATCCACA	2413	TGTGGATGGATAAAAGAGTAGATGA
1150	TTCATCTACTCTTTTATCCATCCAC	2414	GTGGATGGATAAAAGAGTAGATGAA
1151	ATTCATCTACTCTTTTATCCATCCA	2415	TGGATGGATAAAAGAGTAGATGAAT
1152	CATTCATCTACTCTTTTATCCATCC	2416	GGATGGATAAAAGAGTAGATGAATG
1153	TCATTCATCTACTCTTTTATCCATC	2417	GATGGATAAAAGAGTAGATGAATGA
1154	TTCATTCATCTACTCTTTTATCCAT	2418	ATGGATAAAAGAGTAGATGAATGAA

1155	ATTCATTCATCTACTCTTTTATCCA	2419	TGGATAAAAGAGTAGATGAATGAAT
1156	AATTCATTCATCTACTCTTTTATCC	2420	GGATAAAAGAGTAGATGAATGAATT
1157	TAATTCATTCATCTACTCTTTTATC	2421	GATAAAAGAGTAGATGAATGAATTA
1158	TTAATTCATTCATCTACTCTTTTAT	2422	ATAAAAGAGTAGATGAATGAATTAA
1159	ATTAATTCATTCATCTACTCTTTTA	2423	TAAAAGAGTAGATGAATGAATTAAT
1160	CATTAATTCATTCATCTACTCTTTT	2424	AAAAGAGTAGATGAATGAATTAATG
1161	TCATTAATTCATTCATCTACTCTTT	2425	AAAGAGTAGATGAATGAATTAATGA
1162	TTCATTAATTCATTCATCTACTCTT	2426	AAGAGTAGATGAATGAATTAATGAA
1163	ATTCATTAATTCATTCATCTACTCT	2427	AGAGTAGATGAATGAATTAATGAAT
1164	TATTCATTAATTCATTCATCTACTC	2428	GAGTAGATGAATGAATTAATGAATA
1165	TTATTCATTAATTCATTCATCTACT	2429	AGTAGATGAATGAATTAATGAATAA
1166	TTTATTCATTAATTCATTCATCTAC	2430	GTAGATGAATGAATTAATGAATAAA
1167	GTTTATTCATTAATTCATTCATCTA	2431	TAGATGAATGAATTAATGAATAAAC
1168	TGTTTATTCATTAATTCATTCATCT	2432	AGATGAATGAATTAATGAATAAACA
1169	CTGTTTATTCATTAATTCATTCATC	2433	GATGAATGAATTAATGAATAAACAG
1170	CCTGTTTATTCATTAATTCATTCAT	2434	ATGAATGAATTAATGAATAAACAGG
1171	GCCTGTTTATTCATTAATTCATTCA	2435	TGAATGAATTAATGAATAAACAGGC
1172	TGCCTGTTTATTCATTAATTCATTC	2436	GAATGAATTAATGAATAAACAGGCA
1173	CTGCCTGTTTATTCATTAATTCATT	2437	AATGAATTAATGAATAAACAGGCAG
1174	TCTGCCTGTTTATTCATTAATTCAT	2438	ATGAATTAATGAATAAACAGGCAGA
1175	ATCTGCCTGTTTATTCATTAATTCA	2439	TGAATTAATGAATAAACAGGCAGAT
1176	CATCTGCCTGTTTATTCATTAATTC	2440	GAATTAATGAATAAACAGGCAGATG
1177	CCATCTGCCTGTTTATTCATTAATT	2441	AATTAATGAATAAACAGGCAGATGG
1178	TCCATCTGCCTGTTTATTCATTAAT	2442	ATTAATGAATAAACAGGCAGATGGA
1179	ATCCATCTGCCTGTTTATTCATTAA	2443	TTAATGAATAAACAGGCAGATGGAT
1180	CATCCATCTGCCTGTTTATTCATTA	2444	TAATGAATAAACAGGCAGATGGATG
1181	TCATCCATCTGCCTGTTTATTCATT	2445	AATGAATAAACAGGCAGATGGATGA
1182	ATCATCCATCTGCCTGTTTATTCAT	2446	ATGAATAAACAGGCAGATGGATGAT
1183	CATCATCCATCTGCCTGTTTATTCA	2447	TGAATAAACAGGCAGATGGATGATG
1184	ACATCATCCATCTGCCTGTTTATTC	2448	GAATAAACAGGCAGATGGATGATGT
1185	TACATCATCCATCTGCCTGTTTATT	2449	AATAAACAGGCAGATGGATGATGTA
1186	TTACATCATCCATCTGCCTGTTTAT	2450	ATAAACAGGCAGATGGATGATGTAA
1187	CTTACATCATCCATCTGCCTGTTTA	2451	TAAACAGGCAGATGGATGATGTAAG
1188	GCTTACATCATCCATCTGCCTGTTT	2452	AAACAGGCAGATGGATGATGTAAGC
1189	AGCTTACATCATCCATCTGCCTGTT	2453	AACAGGCAGATGGATGATGTAAGCT
1190	CAGCTTACATCATCCATCTGCCTGT	2454	ACAGGCAGATGGATGATGTAAGCTG
1191	GCAGCTTACATCATCCATCTGCCTG	2455	CAGGCAGATGGATGATGTAAGCTGC
1192	GGCAGCTTACATCATCCATCTGCCT	2456	AGGCAGATGGATGATGTAAGCTGCC

1193	GGGCAGCTTACATCATCCATCTGCC	2457	GGCAGATGGATGATGTAAGCTGCCC
1194	GGGGCAGCTTACATCATCCATCTGC	2458	GCAGATGGATGATGTAAGCTGCCCC
1195	TGGGGCAGCTTACATCATCCATCTG	2459	CAGATGGATGATGTAAGCTGCCCCA
1196	CTGGGGCAGCTTACATCATCCATCT	2460	AGATGGATGATGTAAGCTGCCCCAG
1197	TCTGGGGCAGCTTACATCATCCATC	2461	GATGGATGATGTAAGCTGCCCCAGA
1198	GTCTGGGGCAGCTTACATCATCCAT	2462	ATGGATGATGTAAGCTGCCCCAGAC
1199	GGTCTGGGGCAGCTTACATCATCCA	2463	TGGATGATGTAAGCTGCCCCAGACC
1200	GGGTCTGGGGCAGCTTACATCATCC	2464	GGATGATGTAAGCTGCCCCAGACCC
1201	AGGGTCTGGGGCAGCTTACATCATC	2465	GATGATGTAAGCTGCCCCAGACCCT
1202	CAGGGTCTGGGGCAGCTTACATCAT	2466	ATGATGTAAGCTGCCCCAGACCCTG
1203	CCAGGGTCTGGGGCAGCTTACATCA	2467	TGATGTAAGCTGCCCCAGACCCTGG
1204	CCCAGGGTCTGGGGCAGCTTACATC	2468	GATGTAAGCTGCCCCAGACCCTGGG
1205	TCCCAGGGTCTGGGGCAGCTTACAT	2469	ATGTAAGCTGCCCCAGACCCTGGGA
1206	GTCCCAGGGTCTGGGGCAGCTTACA	2470	TGTAAGCTGCCCCAGACCCTGGGAC
1207	GGTCCCAGGGTCTGGGGCAGCTTAC	2471	GTAAGCTGCCCCAGACCCTGGGACC
1208	AGGTCCCAGGGTCTGGGGCAGCTTA	2472	TAAGCTGCCCCAGACCCTGGGACCT
1209	GAGGTCCCAGGGTCTGGGGCAGCTT	2473	AAGCTGCCCCAGACCCTGGGACCTC
1210	AGAGGTCCCAGGGTCTGGGGCAGCT	2474	AGCTGCCCCAGACCCTGGGACCTCT
1211	CAGAGGTCCCAGGGTCTGGGGCAGC	2475	GCTGCCCCAGACCCTGGGACCTCTG
1212	TCAGAGGTCCCAGGGTCTGGGGCAG	2476	CTGCCCCAGACCCTGGGACCTCTGA
1213	GTCAGAGGTCCCAGGGTCTGGGGCA	2477	TGCCCCAGACCCTGGGACCTCTGAC
1214	GGTCAGAGGTCCCAGGGTCTGGGGC	2478	GCCCCAGACCCTGGGACCTCTGACC
1215	GGGTCAGAGGTCCCAGGGTCTGGGG	2479	CCCCAGACCCTGGGACCTCTGACCC
1216	GGGGTCAGAGGTCCCAGGGTCTGGG	2480	CCCAGACCCTGGGACCTCTGACCCC
1217	GGGGGTCAGAGGTCCCAGGGTCTGG	2481	CCAGACCCTGGGACCTCTGACCCCC
1218	CGGGGGTCAGAGGTCCCAGGGTCTG	2482	CAGACCCTGGGACCTCTGACCCCCG
1219	CCGGGGGTCAGAGGTCCCAGGGTCT	2483	AGACCCTGGGACCTCTGACCCCCGG
1220	GCCGGGGGTCAGAGGTCCCAGGGTC	2484	GACCCTGGGACCTCTGACCCCCGGC
1221	CGCCGGGGGTCAGAGGTCCCAGGGT	2485	ACCCTGGGACCTCTGACCCCCGGCG
1222	TCGCCGGGGGTCAGAGGTCCCAGGG	2486	CCCTGGGACCTCTGACCCCCGGCGA
1223	GTCGCCGGGGGTCAGAGGTCCCAGG	2487	CCTGGGACCTCTGACCCCCGGCGAC
1224	GGTCGCCGGGGGTCAGAGGTCCCAG	2488	CTGGGACCTCTGACCCCCGGCGACC
1225	GGGTCGCCGGGGGTCAGAGGTCCCA	2489	TGGGACCTCTGACCCCCGGCGACCC
1226	GGGGTCGCCGGGGGTCAGAGGTCCC	2490	GGGACCTCTGACCCCCGGCGACCCC
1227	AGGGGTCGCCGGGGGTCAGAGGTCC	2491	GGACCTCTGACCCCCGGCGACCCCT
1228	AAGGGGTCGCCGGGGGTCAGAGGTC	2492	GACCTCTGACCCCCGGCGACCCCTT
1229	CAAGGGGTCGCCGGGGGTCAGAGGT	2493	ACCTCTGACCCCCGGCGACCCCTTG
1230	GCAAGGGGTCGCCGGGGGTCAGAGG	2494	CCTCTGACCCCCGGCGACCCCTTGC

1231	TGCAAGGGGTCGCCGGGGGTCAGAG	2495	CTCTGACCCCCGGCGACCCCTTGCA
1232	GTGCAAGGGGTCGCCGGGGGTCAGA	2496	TCTGACCCCCGGCGACCCCTTGCAC
1233	AGTGCAAGGGGTCGCCGGGGGTCAG	2497	CTGACCCCCGGCGACCCCTTGCACT
1234	GAGTGCAAGGGGTCGCCGGGGGTCA	2498	TGACCCCCGGCGACCCCTTGCACTC
1235	AGAGTGCAAGGGGTCGCCGGGGGTC	2499	GACCCCCGGCGACCCCTTGCACTCT
1236	GAGAGTGCAAGGGGTCGCCGGGGGT	2500	ACCCCCGGCGACCCCTTGCACTCTC
1237	GGAGAGTGCAAGGGGTCGCCGGGGG	2501	CCCCCGGCGACCCCTTGCACTCTCC
1238	TGGAGAGTGCAAGGGGTCGCCGGGG	2502	CCCCGGCGACCCCTTGCACTCTCCA
1239	ATGGAGAGTGCAAGGGGTCGCCGGG	2503	CCCGGCGACCCCTTGCACTCTCCAT
1240	CATGGAGAGTGCAAGGGGTCGCCGG	2504	CCGGCGACCCCTTGCACTCTCCATG
1241	TCATGGAGAGTGCAAGGGGTCGCCG	2505	CGGCGACCCCTTGCACTCTCCATGA
1242	GTCATGGAGAGTGCAAGGGGTCGCC	2506	GGCGACCCCTTGCACTCTCCATGAC
1243	TGTCATGGAGAGTGCAAGGGGTCGC	2507	GCGACCCCTTGCACTCTCCATGACA
1244	GTGTCATGGAGAGTGCAAGGGGTCG	2508	CGACCCCTTGCACTCTCCATGACAC
1245	AGTGTCATGGAGAGTGCAAGGGGTC	2509	GACCCCTTGCACTCTCCATGACACT
1246	AAGTGTCATGGAGAGTGCAAGGGGT	2510	ACCCCTTGCACTCTCCATGACACTT
1247	AAAGTGTCATGGAGAGTGCAAGGGG	2511	CCCCTTGCACTCTCCATGACACTTT
1248	GAAAGTGTCATGGAGAGTGCAAGGG	2512	CCCTTGCACTCTCCATGACACTTTC
1249	AGAAAGTGTCATGGAGAGTGCAAGG	2513	CCTTGCACTCTCCATGACACTTTCT
1250	GAGAAAGTGTCATGGAGAGTGCAAG	2514	CTTGCACTCTCCATGACACTTTCTC
1251	AGAGAAAGTGTCATGGAGAGTGCAA	2515	TTGCACTCTCCATGACACTTTCTCT
1252	GAGAGAAAGTGTCATGGAGAGTGCA	2516	TGCACTCTCCATGACACTTTCTCTC
1253	GGAGAGAAAGTGTCATGGAGAGTGC	2517	GCACTCTCCATGACACTTTCTCTCC
1254	GGGAGAGAAAGTGTCATGGAGAGTG	2518	CACTCTCCATGACACTTTCTCTCCC
1255	TGGGAGAGAAAGTGTCATGGAGAGT	2519	ACTCTCCATGACACTTTCTCTCCCA
1256	ATGGGAGAGAAAGTGTCATGGAGAG	2520	CTCTCCATGACACTTTCTCTCCCAT
1257	CATGGGAGAGAAAGTGTCATGGAGA	2521	TCTCCATGACACTTTCTCTCCCATG
1258	CCATGGGAGAGAAAGTGTCATGGAG	2522	CTCCATGACACTTTCTCTCCCATGG
1259	ACCATGGGAGAGAAAGTGTCATGGA	2523	TCCATGACACTTTCTCTCCCATGGT
1260	CACCATGGGAGAGAAAGTGTCATGG	2524	CCATGACACTTTCTCTCCCATGGTG
1261	CCACCATGGGAGAGAAAGTGTCATG	2525	CATGACACTTTCTCTCCCATGGTGG
1262	GCCACCATGGGAGAGAAAGTGTCAT	2526	ATGACACTTTCTCTCCCATGGTGGC
1263	TGCCACCATGGGAGAGAAAGTGTCA	2527	TGACACTTTCTCTCCCATGGTGGCA
1264	CTGCCACCATGGGAGAGAAAGTGTC	2528	GACACTTTCTCTCCCATGGTGGCAG

* Al menos un (*es decir*, uno o más) enlace de nucleósido de la secuencia de oligonucleótidos se selecciona independientemente de un enlace de fosforotioato, un enlace de fosfato de alquilo, un enlace de fosforoditioato, un enlace de fosfotriéster, un enlace de alquilfosfonato, un enlace de 3-metoxipropilfosfonato, un enlace de metilfosfonato, un enlace de aminoalquilfosfotriéster, un enlace de

alquilenfosfonato, un enlace de fosfinato, un enlace de fosforamidato, un enlace de fosforamidotioato, un enlace de tiofosforodiamidato, un fosforodiamidato (*por ejemplo*, que comprende un enlace de fosforodiamidato morfolino (PMO), 3’ amino ribosa o 5’ amino ribosa), un enlace de aminoalquilfosforamidato, un enlace de tiofosforamidato, un enlace de tionoalquilfosfonato, un enlace de tionoalquilfosfotriéster, un enlace de tiofosfato, un enlace de selenofosfato y un enlace de boranofosfato.

Transcripción de UNC13A

[00172] En diversas modalidades, una transcripción de ARNm de UNC13A comprende la secuencia proporcionada como SEQ ID NO: 5057.

GCCCCCGGTGCTGAACCAAGATGGCCGGTGGCGGCCGGGCCCCGGCGTGAGCCAAGCGCGGG
CTGCAGCCGGGAGATGCCCCAGCCCAGCGGCCGCTGAGCCCGACCCGACAGAGCCGGCCCGG
CCGCCTCCGGCCCACCTGCGAGCTCGGAGACATGTCTCTGCTTTGCGTTGGAGTCAAAAAAGCC
AAGTTTGATGGTGCCCAAGAGAAATTCAACACGTACGTGACCCTGAAAGTGCAGAATGTCAAGAG
CACGACCATCGCGGTGCGGGGCAGCCAGCCCAGCTGGGAGCAGGATTTCATGTTCGAGATTAA
CCGTCTGGATTTGGGACTGACGGTGGAGGTGTGGAATAAGGGTCTCATCTGGGACACAATGGTG
GGCACTGTGTGGATCCCACTGAGGACCATCCGCCAGTCCAATGAGGAGGGCCCTGGAGAGTGG
CTGACGCTGGACTCCCAGGTCATCATGGCAGACAGTGAGATCTGTGGCACCAAGGACCCCACCT
TCCACCGCATCCTCCTGGACACGCGCTTTGAGCTACCCTTAGACATTCCTGAAGAGGAGGCTCG
CTACTGGGCCAAGAAGCTGGAGCAGCTCAATGCTATGCGGGACCAGGATGAATATTCGTTCCAA
GATGAGCAAGACAAGCCTCTGCCTGTCCCCAGCAACCAGTGCTGCAACTGGAATTATTTTGGCTG
GGGTGAGCAGCACAACGATGACCCCGACAGTGCAGTGGATGATCGTGACAGTGACTACCGCAG
TGAAACGAGCAACAGCATCCCGCCGCCCTATTATACTACGTCACAACCCAACGCCTCAGTCCACC
AATATTCTGTTCGCCCACCACCCCTGGGCTCCCGGGAGTCCTACAGTGACTCCATGCACAGTTAC
GAGGAGTTCTCTGAGCCACAAGCCCTCAGCCCCACGGGTAGCAGCCGCTATGCCTCTTCCGGG
GAGCTGAGCCAGGGAAGCTCTCAGCTGAGCGAGGACTTCGACCCTGACGAGCACAGCCTGCAG
GGCTCCGACATGGAGGATGAGCGGGACCGGGACTCCTACCACTCCTGCCACAGCTCGGTCAGC
TACCACAAAGACTCGCCTCGCTGGGACCAGGATGAGGAAGAGCTGGAGGAGGACCTGGAGGAC
TTCCTGGAGGAGGAGGAGCTGCCTGAAGATGAGGAGGAGCTGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGT
GCCTGACGATTTGGGCAGCTATGCCCAGCGTGAAGACGTAGCTGTGGCTGAGCCCAAAGACTTC
AAACGCATCAGCCTCCCGCCAGCTGCCCCAGGGAAGGAGGACAAGGCCCCAGTGGCACCCACC
GAGGCCCCCGACATGGCCAAGGTGGCCCCCAAGCCAGCCACGCCCGACAAGGTGCCTGCAGCT
GAGCAGATCCCTGAGGCTGAGCCACCCAAGGACGAGGAGAGTTTCAGGCCGAGAGAGGATGAG
GAAGGCCAGGAGGGGCAGGACTCCATGTCCAGGGCCAAGGCCAACTGGCTGCGTGCCTTCAAC
AAGGTGCGGATGCAGCTGCAGGAGGCCCGGGGAGAAGGAGAGATGTCTAAATCCCTATGGTTC
AAAGGCGGCCCAGGGGGCGGTCTCATCATCATCGACAGCATGCCAGACATCCGCAAGAGGAAA

CCTATCCCACTCGTGAGCGACTTGGCCATGTCCCTGGTCCAGTCCAGGAAAGCGGGCATCACCT
CGGCCTTGGCCTCCAGCACGTTGAACAACGAGGAGCTGAAAAACCACGTTTACAAGAAGACCCT
GCAAGCCTTAATCTACCCCATCTCGTGCACGACGCCACACAACTTCGAAGTGTGGACGGCCACC
ACGCCCACCTACTGCTACGAGTGCGAGGGGCTGCTGTGGGGCATCGCGAGGCAGGGCATGCG
CTGCACCGAGTGCGGTGTCAAGTGCCACGAGAAGTGCCAGGACCTGCTCAACGCCGACTGCCT
GCAGCGGGCTGCGGAGAAGAGCTCCAAGCACGGGGCGGAGGACCGGACACAGAACATCATCAT
GGTGCTCAAGGACCGCATGAAGATCCGGGAGCGCAACAAGCCCGAGATCTTCGAGCTCATCCA
GGAGATCTTCGCGGTGACCAAGACGGCGCACACGCAGCAGATGAAGGCGGTCAAGCAGAGCGT
GCTGGACGGCACGTCCAAGTGGTCCGCCAAGATCAGCATCACCGTGGTCTGCGCCCAGGGCTT
GCAGGCAAAGGACAAGACAGGATCCAGTGACCCCTATGTCACCGTCCAGGTCGGGAAGACCAA
GAAACGGACAAAAACCATCTATGGGAACCTCAACCCGGTGTGGGAGGAGAATTTCCACTTTGAAT
GTCACAATTCCTCCGACCGCATCAAGGTGCGCGTCTGGGACGAGGATGACGACATCAAATCCCG
CGTGAAACAGAGGTTCAAGAGGGAATCTGACGATTTCCTGGGGCAGACGATCATTGAGGTGCGG
ACGCTCAGCGGCGAGATGGACGTGTGGTACAACCTGGACAAGCGAACTGACAAATCTGCCGTGT
CGGGTGCCATCCGGCTCCACATCAGTGTGGAGATCAAAGGCGAGGAGAAGGTGGCCCCGTACC
ATGTCCAGTACACCTGTCTGCATGAGAACCTGTTCCACTTCGTGACCGACGTGCAGAACAATGGG
GTCGTGAAGATCCCAGATGCCAAGGGTGACGATGCCTGGAAGGTTTACTACGATGAGACAGCCC
AGGAGATTGTGGACGAGTTTGCCATGCGCTACGGCGTCGAGTCCATCTACCAAGCCATGACCCA
CTTTGCCTGCCTCTCCTCCAAGTATATGTGCCCAGGGGTGCCTGCCGTCATGAGCACCCTGCTC
GCCAACATCAATGCCTACTACGCACACACCACCGCCTCCACCAACGTGTCTGCCTCCGACCGCT
TCGCCGCCTCCAACTTTGGGAAAGAGCGCTTCGTGAAACTCCTGGACCAGCTGCATAACTCCCT
GCGGATTGACCTCTCCATGTACCGGAATAACTTCCCAGCCAGCAGCCCGGAGAGACTCCAGGAC
CTCAAATCCACTGTGGACCTTCTCACCAGCATCACCTTCTTTCGGATGAAGGTACAAGAACTCCA
GAGCCCGCCCCGAGCCAGCCAGGTGGTAAAGGACTGTGTGAAAGCCTGCCTTAATTCTACCTAC
GAGTACATCTTCAATAACTGCCATGAACTGTACAGCCGGGAGTACCAGACAGACCCGGCCAAGA
AGGGGGAAGTTCTCCCAGAGGAACAGGGGCCCAGCATCAAGAACCTCGACTTCTGGTCCAAGCT
GATTACCCTCATAGTGTCCATCATTGAGGAAGACAAGAATTCCTACACTCCCTGCCTCAACCAGTT
TCCCCAGGAGCTGAATGTGGGTAAAATCAGCGCTGAAGTGATGTGGAATCTGTTTGCCCAAGAC
ATGAAGTACGCCATGGAGGAGCACGACAAGCATCGTCTATGCAAGAGTGCCGACTACATGAACC
TCCACTTCAAGGTGAAATGGCTCTACAATGAGTATGTGACGGAACTTCCCGCCTTCAAGGACCGC
GTGCCTGAGTACCCTGCATGGTTTGAACCCTTCGTCATCCAGTGGCTGGATGAGAATGAGGAGG
TGTCCCGGGATTTCCTGCACGGTGCCCTGGAGCGAGACAAGAAGGATGGGTTCCAGCAGACCT
CAGAGCATGCCCTATTCTCCTGCTCCGTGGTGGATGTTTTCTCCCAACTCAACCAGAGCTTTGAA
ATCATCAAGAAACTCGAGTGTCCCGACCCTCAGATCGTGGGGCACTACATGAGGCGCTTTGCCA
AGACCATCAGTAATGTGCTCCTCCAGTATGCAGACATCATCTCCAAGGACTTTGCCTCCTACTGC
TCCAAGGAGAAGGAGAAAGTGCCCTGCATTCTCATGAATAACACTCAACAGCTACGAGTTCAGCT

GGAGAAGATGTTCGAAGCCATGGGAGGAAAGGAGCTGGATGCTGAAGCCAGTGACATCCTGAA
GGAGCTTCAGGTGAAACTCAATAACGTCTTGGATGAGCTCAGCCGGGTGTTTGCTACCAGCTTCC
AGCCGCACATTGAAGAGTGTGTCAAACAGATGGGTGACATCCTTAGCCAGGTTAAGGGCACAGG
CAATGTGCCAGCCAGTGCCTGCAGCAGCGTGGCCCAGGACGCGGACAATGTGTTGCAGCCCAT
CATGGACCTGCTGGACAGCAACCTGACCCTCTTTGCCAAAATCTGTGAGAAGACTGTGCTGAAG
CGAGTGCTGAAGGAGCTGTGGAAGCTGGTTATGAACACCATGGAGAAAACCATCGTCCTGCCGC
CCCTCACTGACCAGACGATGATCGGGAACCTCTTGAGAAAACATGGCAAGGGATTAGAAAAGGG
CAGGGTGAAATTGCCAAGCCACTCAGACGGAACCCAGATGATCTTCAATGCAGCCAAGGAGCTG
GGTCAGCTGTCCAAACTCAAGGATCACATGGTACGAGAAGAAGCCAAGAGCTTGACCCCAAAGC
AGTGCGCGGTTGTTGAGTTGGCCCTGGACACCATCAAGCAATATTTCCACGCGGGTGGCGTGGG
CCTCAAGAAGACCTTCCTGGAGAAGAGCCCGGACCTGCAATCCTTGCGCTATGCCCTGTCGCTC
TACACGCAGGCCACCGACCTGCTAATCAAGACCTTTGTACAGACGCAATCGGCCCAGGGCTTGG
GTGTAGAAGACCCTGTGGGTGAAGTCTCTGTCCATGTTGAGCTGTTCACTCATCCAGGAACTGG
GGAACACAAGGTCACAGTGAAAGTGGTGGCTGCCAATGACCTCAAGTGGCAGACTTCTGGCATC
TTCCGGCCGTTCATCGAGGTCAACATCATTGGGCCCCAGCTCAGCGACAAGAAACGCAAGTTTG
CGACCAAATCCAAGAACAATAGCTGGGCTCCCAAGTACAATGAGAGCTTCCAGTTCACGCTGAG
CGCCGACGCGGGTCCCGAGTGCTATGAGCTGCAGGTGTGCGTCAAGGACTACTGCTTCGCGCG
CGAGGACCGCACGGTGGGGCTGGCCGTGCTGCAGCTGCGTGAGCTGGCCCAGCGCGGGAGCG
CCGCCTGCTGGCTGCCGCTCGGCCGCCGCATCCACATGGACGACACGGGCCTCACGGTGCTGC
GAATCCTCTCGCAGCGCAGCAACGACGAGGTGGCCAAGGAGTTCGTGAAGCTCAAGTCGGACA
CGCGCTCCGCCGAGGAGGGCGGTGCCGCGCCTGCGCCTTAGCGCGGGCGGTCGGCCGAGCG
GCACTGCGCCTGCGCGGAGGGCGCTGGGCGGGGAGGGACGGGGCTTGCGCCTTGGTGGGAC
CTCCCCAGGGGCGGGGCTCGGGGGGCTCCACGCCAAGGGTGGGCTGCGCCTACGCCCTTGAC
TCAGCTTTCCCTTTTGGGGAATTAGGAATGGAGGATGCCCCGCCCTCTCGGGAGGCCACGCCCA
AGGGCGCGACGAAGGAAGGAGCCACATCCCCAACTTGAGGCCACGCCCCCAGCACCTAGGGG
GCATTTTGAGCTGGGATGGGGGAAACCTCGTCCCTATGGAGGAGGCCACATCCCGGGGCTCTG
GTACCGGGAGGCACCACCTCATGTCCCCTGGAAAAGCCATAAGATGGGACCCAGACCCCTGGG
ACCCCAGACCAATTGCCAAGTATGGAAATCTCAGCTCCCTCGAGGGGGGGCCCTGGGCAAGGG
GTAGGGCTCTCTGGAGCGCCCCTCTAGGTGGCCTGGGGACTGGAGGGACCAGGATGCTGGTTG
GAGGGCCCCGGAATACCGGAGTCCCTTTAGATATTTGTGCAAAAAATAAATGGGGGGAGGGGGG
AGGATGGGATTTCAAAAGCACATGCGCCCTTGGGCGCCCAAACCCTGGGGGCCGAGGGGACGG
CTCTGGTTCCCCACGCTGCCCCTACTTCCCTTTGGGAGTTTGCCTCTCCCTCTCCCCCAACAAAC
CCAGTCCTCATATCATAGAGTTCAACACACCCATTTGACAGATGGCAAAACTGAGGCTTAAAGAG
CTGCTTGAGACTTGGCCAAGGTTCCAGGTGCCATACCCTCTGTGCCCCTCCCTTAGGCCTGTGT
GCCCCATGGAAGGGTGGGCTGAGATCGGGATGACCTGACACAGCTCCCTATTGCTGCTAATTCC
CCCTCGGCCTCCTCCAAGGGGTGGGAATTCCAGGCCAAGACCCCTACTTCGCCTTTCCTTCTCC

GGCTGCCAAGCAGGACCTTTGCCCTCAGCCCTTTCTCCTGGGATCTCCATGGGGGATGCCATGA
GGGCCTCCCACCACAAAAGAGAATTTGGGATCCCCTGGTCCCAGGTTTCTCCATCCCTTCTTCCT
TTTCCAGAATTTTCCAAATAGGAAAGAACAGAAGGAGACCAGAAACTCTAGGGGGGAGAAAGAGA
ATGAGAGAAAGAGAATGAGAGAGAGAGAAACACAAACACAGTGACACAGTGAGAGCTTAGTCTC
CAAGAGCCTATTCATTGATTCAAACACCCAAGCCACAGGATACCTCAGATGGCCCTCTTGCCAGC
TGGAAGCTCTTTCTCCAATGAGCAAAGTTACAGTGACCTGGCTGGAGTTACCTGGTGCACATAGG
ACCTTAGGGGAAAGTTCAGCGTGGACTACACTTGCTCTGGGATCTGCTTTTCCACATGTGTGTAT
GGCACGCCTTTTTCTGCTGGATTGGGAAGGACAAGATTTTGCTGTGCTAGGGAGAAATGAAAACG
GGGTGAGCTGAGTAGCTGGGTTTCTGGAGGATAGAACATCAGATGGGGAGGCTTTCCGAGGTGA
AGAATGAGAGGGAACCACTTACTAGAGAGAAAAGAGCTCCAGGCCTGGGGAACAGCACGTGCG
AAGGCCAGGAGAGAAGAACTGTTGAAACAACGAGAAGGGTGGCACGGCTGGAGCTGAGCCAGC
AAGGGGGATCGTGAGGAGCCTTGGGGTTGGGGAGATCTGCAGAAGCATCAGACCAGGCAGGGC
CTCGTACGCAGTCCTGAGGAGTTTTACTTTTATTCTAAGACAGTTGGGGAGCTCCAGGAGCTGTT
TTAAGTTGGGGAGAGACTGGATTCCAGCCTGCAAAAGCTGTTTTGTGAAGACTAAAACCAGTGAG
GAGAGGTGGAGGTGCTTTGGGGACACTGAAATGGATTCTTGGAAAGATTCTGAAGGCTGTGTTG
AAAAGACACCTATAGCTGTGGGGACATGACTATAATCCCAGCATTTGGGGAGACCGAGGCTGGC
AGATCACTTAAGGTCAGGAGTTTGAGACCAGCCTGGCCAACATGGCGAAACCCCATCTCTGCTAA
AAATACAAAAATTAGCTGGGTGCAGTGGTGCATGCCTGTAGTCCCAGCTACTCAGGAGACTGAG
GCGGGAGAATTGTTTGAACCCTGGAGGCAGAGGTTGTAGTGAGTCGTGATCACACAACTGCACT
CCAGCCTGGGCAACAGAACAATACTCCATTCCCTCCCCTCTACCCCACCAAAAAAAAAAAAAAAT
CCTGCCCTTAGATGAGCTCTAGGGCTGCTGAGTACAGTTGTCCCAGTTGCACAGTGCCCAAGGG
TTTGGCATTGCTAAGAAGGCCACGTGCAAATCCTAGATATTGAGTGTTGTATGTTTGTGACGTTG
GTTTCCCGACATGTGAATGGCCCAAGTGTCTGGAAGAAGTGGCGCCACTTTCTAATTTGCTTGGA
GATGTTGCATGTCCCTTAAATTCAGACAGGTGCAGGTAACTGGAGGTTCTGAACCAAAGGTTAAA
ATGCAAATTCTCATACAGGGTTGGGAAGTTGTAGCCAGGGATAAGCTTATGTGACTGTTATATGG
ACTGAGGAGCAGATGTGAATTTCGAACCATGACATGGCTGAGGGTAGGGGTCGGGTGGATGGAT
GATTCAGGGTTGTAACCCATAGAGCCCAAAGGGGAAGTGATCTGTGACCTGGGGTGAGGGTGAT
CTGGAAGATTTTTGGATGGCTGGAAAGAAATGGGGAAGTCGAGCTGCCTGAGAGAGCCAAGTTA
TTTCCCAAAAGATTCCTTAGGAGTCTTTCTGTTCAAGACCTCCGTGTGTGTGTGTGTGTGTTTAGG
GTTCCCCAGCAATGGCCCAGGCATGTGAAGGAAACAAGCTTCTTCAGGGAATATTTGTTGAATGA
GTTTTCCTGACTCCCAGGCTAGAACTGTTTTTGCAATTTCCACCCTCTTTTCTTTCCCCCAGAGAA
CTCCTATTCGTCCTTCAAAACCCATCACGGAAACCCCTCTTGGAGAAAACCCTCCTTCCTTCCCCT
CAGGACTTTCCCAGCCACCGTCTCTCCTCCAGTCCAGCCTGATGCCATGGGACTGGGGGTTTCT
CTGTCCAGCTCTGTTTCTCCCAGACTGGGGTCTGAGGACTCTCAGGACCCCCAACTTTACCTAGC
ACAGGCTGGGCACAAGTGGGTGACAGGGAGTCTACGCCTAGTGGAATTATGTATTGGGGCAGG
GTCAGTGTGAGAATACACATCCGCATGCATGTCTGTCCATGTCTGTCCGTACCAACCTTCCCCTT

CCACACGGACCTGGGCACATAGGAGGTGTCTGAGCCTGACACATGGGACAGAGAGTGGACATG
GCTGAGACACGGACAGAGAAAAGACAAGGAGTCCAGGGGGCTGAAAGCCTTTTGAAATCAGGAA
GTTCCTGTATTGGCAGAACAAAGCCCAGAGAGGAGCAGGGCTTTCCTCAACGCCACCCAGCAAG
TGGACACAGAGCCCGGCCTTGGATGACACCTCCAGGGTTCTGAACCCTGGACCTCGCTTTATGC
AAGGAGCTGGCCCCACATTTCCATGAATCGGGGAAACAGCACAAGAAGGTTGGCCTGTGGCAGG
GCAAGGGTTAAAGGGGTGACATTGAGGGATGCCTCAGAGTCAAAGTCCCCTGACCAAGAGGAAT
AGAGTAGAAAACACAGAGACAGAGGGTGAGATCACGCCCCGATGAGGACGGAGAGAGACAGAG
ATGGAGAGAGACATAGAGGTGGAAATATACAGAGAAAGATAAATGCAGAGACCAAGGCAGGGAG
TGTCGGGGGAAGTAAAGAGGGTGTCCTGAAGAAAGAAGGATCTGTTCACTCTTACCAGTCTGTC
CTCGAATGATTTGCATAAAATGAGGAGGTGCCTGTCCACACCCCCAATTCCTCTCTCAGGCCCCA
GAGCCTGAGACCTCACCATGCCCCCATCAGAGATGCAAAAAACTAAACACCCAACTAGAAATCCT
TGGGACCTCTCTCGGCTGGGATCTCAGAGCCTTTCTGTCCCCTACCCCTACCCCATGTGCTGTC
GATTTTGCAGATGGGGACAACCTGGGGCCTCCCGGAACTCTGCCACCCTGGGGAAGTTGGGGG
AGGGCCTTAGTCCCGGATCACAACCCCGTCTGCTCCCCAGAATCCTTTCCTAAGAATCGTTGAGG
ACCAAAGTTGTCTTTGCTGACACGTGTTGCTTTTCTCTTTGCCTTTTATTGTTTCAGAGAAAAATCA
AGTTGACTGTGTCAAGTAACACCCCACCCCTTACCCCCGTCCAGCCATAGTGGCTCTCTGGAGA
CACAGGTCACAGGCGGAGGGTCCCCTGATCATCCCCAACCACACAGCCAGGGGGACTTGACCC
CTGTCCACCCCTGTCTCGTGCTCCCTCAGACCCCCACAAACCGGCCAAGCAGTCCGGGGAGGC
TTCCCCTCCACACAACTCTTAGCATGTGATTGCAGATGTGAAATCAAAACGTTGTTTGTTTTTTGTT
TTGTTTTGATTCTACCCCGTCGGTCCAGTGTCTGCACAGACGCCTTCATTTCTCTGTAAATATGTG
ACTTGGAACAAATGTTTAACACAAACGAGAAGTGGTCATGAATGCATGGTGTTGAGATGTTTTGCA
CTATTCTGACTTTTTGGTCTCTGTAAAAATATTTTATTAACAGCAGACATTAAAAAAAGAAAAACCA
CACACA(**SEQ ID NO: 5057** (Fuente de la secuencia de referencia del NCBI NM_001080421.3)).

[00173] En diversas modalidades, una transcripción de ARNm de UNC13A comprende la secuencia proporcionada como SEQ ID NO: 5058.

GCCCCCGGTGCTGAACCAAGATGGCCGGTGGCGGCCGGGCCCCGGCGTGAGCCAAGCGCGGG
CTGCAGCCGGGAGATGCCCCAGCCCAGCGGCCGCTGAGCCCGACCCGACAGAGCCGGCCCGG
CCGCCTCCGGCCCACCTGCGAGCTCGGAGACATGTCTCTGCTTTGCGTTGGAGTCAAAAAAGCC
AAGTTTGATGGTGCCCAAGAGAAATTCAACACGTACGTGACCCTGAAAGTGCAGAATGTCAAGAG
CACGACCATCGCGGTGCGGGGCAGCCAGCCCAGCTGGGAGCAGGATTTCATGTTCGAGATTAA
CCGTCTGGATTTGGGACTGACGGTGGAGGTGTGGAATAAGGGTCTCATCTGGGACACAATGGTG
GGCACTGTGTGGATCCCACTGAGGACCATCCGCCAGTCCAATGAGGAGGGCCCTGGAGAGTGG
CTGACGCTGGACTCCCAGGTCATCATGGCAGACAGTGAGATCTGTGGCACCAAGGACCCCACCT
TCCACCGCATCCTCCTGGACACGCGCTTTGAGCTACCCTTAGACATTCCTGAAGAGGAGGCTCG
CTACTGGGCCAAGAAGCTGGAGCAGCTCAATGCTATGCGGGACCAGGATGAATATTCGTTCCAA
GATGAGCAAGACAAGCCTCTGCCTGTCCCCAGCAACCAGTGCTGCAACTGGAATTATTTTGGCTG

GGGTGAGCAGCACAACGATGACCCCGACAGTGCAGTGGATGATCGTGACAGTGACTACCGCAG
TGAAACGAGCAACAGCATCCCGCCGCCCTATTATACTACGTCACAACCCAACGCCTCAGTCCACC
AATATTCTGTTCGCCCACCACCCCTGGGCTCCCGGGAGTCCTACAGTGACTCCATGCACAGTTAC
GAGGAGTTCTCTGAGCCACAAGCCCTCAGCCCCACGGGTAGCAGCCGCTATGCCTCTTCCGGG
GAGCTGAGCCAGGGAAGCTCTCAGCTGAGCGAGGACTTCGACCCTGACGAGCACAGCCTGCAG
GGCTCCGACATGGAGGATGAGCGGGACCGGGACTCCTACCACTCCTGCCACAGCTCGGTCAGC
TACCACAAAGACTCGCCTCGCTGGGACCAGGATGAGGAAGAGCTGGAGGAGGACCTGGAGGAC
TTCCTGGAGGAGGAGGAGCTGCCTGAAGATGAGGAGGAGCTGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGT
GCCTGACGATTTGGGCAGCTATGCCCAGCGTGAAGACGTAGCTGTGGCTGAGCCCAAAGACTTC
AAACGCATCAGCCTCCCGCCAGCTGCCCCAGGGAAGGAGGACAAGGCCCCAGTGGCACCCACC
GAGGCCCCCGACATGGCCAAGGTGGCCCCCAAGCCAGCCACGCCCGACAAGGTGCCTGCAGCT
GAGCAGATCCCTGAGGCTGAGCCACCCAAGGACGAGGAGAGTTTCAGGCCGAGAGAGGATGAG
GAAGGCCAGGAGGGGCAGGACTCCATGTCCAGGGCCAAGGCCAACTGGCTGCGTGCCTTCAAC
AAGGTGCGGATGCAGCTGCAGGAGGCCCGGGGAGAAGGAGAGATGTCTAAATCCCTATGGTTC
AAAGGCGGCCCAGGGGGCGGTCTCATCATCATCGACAGCATGCCAGACATCCGCAAGAGGAAA
CCTATCCCACTCGTGAGCGACTTGTCCCTGGTCCAGTCCAGGAAAGCGGGCATCACCTCGGCCT
TGGCCTCCAGCACGTTGAACAACGAGGAGCTGAAAAACCACGTTTACAAGAAGACCCTGCAAGC
CTTAATCTACCCCATCTCGTGCACGACGCCACACAACTTCGAAGTGTGGACGGCCACCACGCCC
ACCTACTGCTACGAGTGCGAGGGGCTGCTGTGGGGCATCGCGAGGCAGGGCATGCGCTGCACC
GAGTGCGGTGTCAAGTGCCACGAGAAGTGCCAGGACCTGCTCAACGCCGACTGCCTGCAGCGG
GCTGCGGAGAAGAGCTCCAAGCACGGGGCGGAGGACCGGACACAGAACATCATCATGGTGCTC
AAGGACCGCATGAAGATCCGGGAGCGCAACAAGCCCGAGATCTTCGAGCTCATCCAGGAGATCT
TCGCGGTGACCAAGACGGCGCACACGCAGCAGATGAAGGCGGTCAAGCAGAGCGTGCTGGACG
GCACGTCCAAGTGGTCCGCCAAGATCAGCATCACCGTGGTCTGCGCCCAGGGCTTGCAGGCAA
AGGACAAGACAGGATCCAGTGACCCCTATGTCACCGTCCAGGTCGGGAAGACCAAGAAACGGAC
AAAAACCATCTATGGGAACCTCAACCCGGTGTGGGAGGAGAATTTCCACTTTGAATGTCACAATT
CCTCCGACCGCATCAAGGTGCGCGTCTGGGACGAGGATGACGACATCAAATCCCGCGTGAAACA
GAGGTTCAAGAGGGAATCTGACGATTTCCTGGGGCAGACGATCATTGAGGTGCGGACGCTCAGC
GGCGAGATGGACGTGTGGTACAACCTGGACAAGCGAACTGACAAATCTGCCGTGTCGGGTGCC
ATCCGGCTCCACATCAGTGTGGAGATCAAAGGCGAGGAGAAGGTGGCCCCGTACCATGTCCAGT
ACACCTGTCTGCATGAGAACCTGTTCCACTTCGTGACCGACGTGCAGAACAATGGGGTCGTGAA
GATCCCAGATGCCAAGGGTGACGATGCCTGGAAGGTTTACTACGATGAGACAGCCCAGGAGATT
GTGGACGAGTTTGCCATGCGCTACGGCGTCGAGTCCATCTACCAAGCCATGACCCACTTTGCCT
GCCTCTCCTCCAAGTATATGTGCCCAGGGGTGCCTGCCGTCATGAGCACCCTGCTCGCCAACAT
CAATGCCTACTACGCACACACCACCGCCTCCACCAACGTGTCTGCCTCCGACCGCTTCGCCGCC
TCCAACTTTGGGAAAGAGCGCTTCGTGAAACTCCTGGACCAGCTGCATAACTCCCTGCGGATTGA

CCTCTCCATGTACCGGAATAACTTCCCAGCCAGCAGCCCGGAGAGACTCCAGGACCTCAAATCC
ACTGTGGACCTTCTCACCAGCATCACCTTCTTTCGGATGAAGGTACAAGAACTCCAGAGCCCGCC
CCGAGCCAGCCAGGTGGTAAAGGACTGTGTGAAAGCCTGCCTTAATTCTACCTACGAGTACATCT
TCAATAACTGCCATGAACTGTACAGCCGGGAGTACCAGACAGACCCGGCCAAGAAGGGGGAAGT
TCTCCCAGAGGAACAGGGGCCCAGCATCAAGAACCTCGACTTCTGGTCCAAGCTGATTACCCTC
ATAGTGTCCATCATTGAGGAAGACAAGAATTCCTACACTCCCTGCCTCAACCAGTTTCCCCAGGA
GCTGAATGTGGGTAAAATCAGCGCTGAAGTGATGTGGAATCTGTTTGCCCAAGACATGAAGTACG
CCATGGAGGAGCACGACAAGCATCGTCTATGCAAGAGTGCCGACTACATGAACCTCCACTTCAA
GGTGAAATGGCTCTACAATGAGTATGTGACGGAACTTCCCGCCTTCAAGGACCGCGTGCCTGAG
TACCCTGCATGGTTTGAACCCTTCGTCATCCAGTGGCTGGATGAGAATGAGGAGGTGTCCCGGG
ATTTCCTGCACGGTGCCCTGGAGCGAGACAAGAAGGATGGGTTCCAGCAGACCTCAGAGCATGC
CCTATTCTCCTGCTCCGTGGTGGATGTTTTCTCCCAACTCAACCAGAGCTTTGAAATCATCAAGAA
ACTCGAGTGTCCCGACCCTCAGATCGTGGGGCACTACATGAGGCGCTTTGCCAAGACCATCAGT
AATGTGCTCCTCCAGTATGCAGACATCATCTCCAAGGACTTTGCCTCCTACTGCTCCAAGGAGAA
GGAGAAAGTGCCCTGCATTCTCATGAATAACACTCAACAGCTACGAGTTCAGCTGGAGAAGATGT
TCGAAGCCATGGGAGGAAAGGAGCTGGATGCTGAAGCCAGTGACATCCTGAAGGAGCTTCAGGT
GAAACTCAATAACGTCTTGGATGAGCTCAGCCGGGTGTTTGCTACCAGCTTCCAGCCGCACATTG
AAGAGTGTGTCAAACAGATGGGTGACATCCTTAGCCAGGTTAAGGGCACAGGCAATGTGCCAGC
CAGTGCCTGCAGCAGCGTGGCCCAGGACGCGGACAATGTGTTGCAGCCCATCATGGACCTGCT
GGACAGCAACCTGACCCTCTTTGCCAAAATCTGTGAGAAGACTGTGCTGAAGCGAGTGCTGAAG
GAGCTGTGGAAGCTGGTTATGAACACCATGGAGAAAACCATCGTCCTGCCGCCCCTCACTGACC
AGACGGGGAACCTCTTGAGAAAACATGGCAAGGGATTAGAAAAGGGCAGGGTGAAATTGCCAAG
CCACTCAGACGGAACCCAGATGATCTTCAATGCAGCCAAGGAGCTGGGTCAGCTGTCCAAACTC
AAGGATCACATGGTACGAGAAGAAGCCAAGAGCTTGACCCCAAAGCAGTGCGCGGTTGTTGAGT
TGGCCCTGGACACCATCAAGCAATATTTCCACGCGGGTGGCGTGGGCCTCAAGAAGACCTTCCT
GGAGAAGAGCCCGGACCTGCAATCCTTGCGCTATGCCCTGTCGCTCTACACGCAGGCCACCGA
CCTGCTAATCAAGACCTTTGTACAGACGCAATCGGCCCAGGGCTTGGGTGTAGAAGACCCTGTG
GGTGAAGTCTCTGTCCATGTTGAGCTGTTCACTCATCCAGGAACTGGGGAACACAAGGTCACAGT
GAAAGTGGTGGCTGCCAATGACCTCAAGTGGCAGACTTCTGGCATCTTCCGGCCGTTCATCGAG
GTCAACATCATTGGGCCCCAGCTCAGCGACAAGAAACGCAAGTTTGCGACCAAATCCAAGAACA
ATAGCTGGGCTCCCAAGTACAATGAGAGCTTCCAGTTCACGCTGAGCGCCGACGCGGGTCCCGA
GTGCTATGAGCTGCAGGTGTGCGTCAAGGACTACTGCTTCGCGCGCGAGGACCGCACGGTGGG
GCTGGCCGTGCTGCAGCTGCGTGAGCTGGCCCAGCGCGGGAGCGCCGCCTGCTGGCTGCCGC
TCGGCCGCCGCATCCACATGGACGACACGGGCCTCACGGTGCTGCGAATCCTCTCGCAGCGCA
GCAACGACGAGGTGGCCAAGGAGTTCGTGAAGCTCAAGTCGGACACGCGCTCCGCCGAGGAGG
GCGGTGCCGCGCCTGCGCCTTAGCGCGGGCGGTCGGCCGAGCGGCACTGCGCCTGCGCGGA

GGGCGCTGGGCGGGGAGGGACGGGGCTTGCGCCTTGGTGGGACCTCCCCAGGGGCGGGGCT
CGGGGGGCTCCACGCCAAGGGTGGGCTGCGCCTACGCCCTTGACTCAGCTTTCCCTTTTGGGG
AATTAGGAATGGAGGATGCCCCGCCCTCTCGGGAGGCCACGCCCAAGGGCGCGACGAAGGAAG
GAGCCACATCCCCAACTTGAGGCCACGCCCCCAGCACCTAGGGGGCATTTTGAGCTGGGATGG
GGGAAACCTCGTCCCTATGGAGGAGGCCACATCCCGGGGCTCTGGTACCGGGAGGCACCACCT
CATGTCCCCTGGAAAAGCCATAAGATGGGACCCAGACCCCTGGGACCCCAGACCAATTGCCAAG
TATGGAAATCTCAGCTCCCTCGAGGGGGGGCCCTGGGCAAGGGGTAGGGCTCTCTGGAGCGCC
CCTCTAGGTGGCCTGGGGACTGGAGGGACCAGGATGCTGGTTGGAGGGCCCCGGAATACCGGA
GTCCCTTTAGATATTTGTGCAAAAAATAAATGGGGGGAGGGGGGAGGATGGGATTTCAAAAGCA
CATGCGCCCTTGGGCGCCCAAACCCTGGGGGCCGAGGGGACGGCTCTGGTTCCCCACGCTGC
CCCTACTTCCCTTTGGGAGTTTGCCTCTCCCTCTCCCCCAACAAACCCAGTCCTCATATCATAGA
GTTCAACACACCCATTTGACAGATGGCAAAACTGAGGCTTAAAGAGCTGCTTGAGACTTGGCCAA
GGTTCCAGGTGCCATACCCTCTGTGCCCCTCCCTTAGGCCTGTGTGCCCCATGGAAGGGTGGGC
TGAGATCGGGATGACCTGACACAGCTCCCTATTGCTGCTAATTCCCCCTCGGCCTCCTCCAAGG
GGTGGGAATTCCAGGCCAAGACCCCTACTTCGCCTTTCCTTCTCCGGCTGCCAAGCAGGACCTT
TGCCCTCAGCCCTTTCTCCTGGGATCTCCATGGGGGATGCCATGAGGGCCTCCCACCACAAAAG
AGAATTTGGGATCCCCTGGTCCCAGGTTTCTCCATCCCTTCTTCCTTTTCCAGAATTTTCCAAATA
GGAAAGAACAGAAGGAGACCAGAAACTCTAGGGGGGAGAAAGAGAATGAGAGAAAGAGAATGA
GAGAGAGAGAAACACAAACACAGTGACACAGTGAGAGCTTAGTCTCCAAGAGCCTATTCATTGAT
TCAAACACCCAAGCCACAGGATACCTCAGATGGCCCTCTTGCCAGCTGGAAGCTCTTTCTCCAAT
GAGCAAAGTTACAGTGACCTGGCTGGAGTTACCTGGTGCACATAGGACCTTAGGGGAAAGTTCA
GCGTGGACTACACTTGCTCTGGGATCTGCTTTTCCACATGTGTGTATGGCACGCCTTTTTCTGCT
GGATTGGGAAGGACAAGATTTTGCTGTGCTAGGGAGAAATGAAAACGGGGTGAGCTGAGTAGCT
GGGTTTCTGGAGGATAGAACATCAGATGGGGAGGCTTTCCGAGGTGAAGAATGAGAGGGAACCA
CTTACTAGAGAGAAAAGAGCTCCAGGCCTGGGGAACAGCACGTGCGAAGGCCAGGAGAGAAGA
ACTGTTGAAACAACGAGAAGGGTGGCACGGCTGGAGCTGAGCCAGCAAGGGGGATCGTGAGGA
GCCTTGGGGTTGGGGAGATCTGCAGAAGCATCAGACCAGGCAGGGCCTCGTACGCAGTCCTGA
GGAGTTTTACTTTTATTCTAAGACAGTTGGGGAGCTCCAGGAGCTGTTTTAAGTTGGGGAGAGAC
TGGATTCCAGCCTGCAAAAGCTGTTTTGTGAAGACTAAAACCAGTGAGGAGAGGTGGAGGTGCT
TTGGGGACACTGAAATGGATTCTTGGAAAGATTCTGAAGGCTGTGTTGAAAAGACACCTATAGCT
GTGGGGACATGACTATAATCCCAGCATTTGGGGAGACCGAGGCTGGCAGATCACTTAAGGTCAG
GAGTTTGAGACCAGCCTGGCCAACATGGCGAAACCCCATCTCTGCTAAAAATACAAAAATTAGCT
GGGTGCAGTGGTGCATGCCTGTAGTCCCAGCTACTCAGGAGACTGAGGCGGGAGAATTGTTTGA
ACCCTGGAGGCAGAGGTTGTAGTGAGTCGTGATCACACAACTGCACTCCAGCCTGGGCAACAGA
ACAATACTCCATTCCCTCCCCTCTACCCCACCAAAAAAAAAAAAAAATCCTGCCCTTAGATGAGCT
CTAGGGCTGCTGAGTACAGTTGTCCCAGTTGCACAGTGCCCAAGGGTTTGGCATTGCTAAGAAG

GCCACGTGCAAATCCTAGATATTGAGTGTTGTATGTTTGTGACGTTGGTTTCCCGACATGTGAAT
GGCCCAAGTGTCTGGAAGAAGTGGCGCCACTTTCTAATTTGCTTGGAGATGTTGCATGTCCCTTA
AATTCAGACAGGTGCAGGTAACTGGAGGTTCTGAACCAAAGGTTAAAATGCAAATTCTCATACAG
GGTTGGGAAGTTGTAGCCAGGGATAAGCTTATGTGACTGTTATATGGACTGAGGAGCAGATGTG
AATTTCGAACCATGACATGGCTGAGGGTAGGGGTCGGGTGGATGGATGATTCAGGGTTGTAACC
CATAGAGCCCAAAGGGGAAGTGATCTGTGACCTGGGGTGAGGGTGATCTGGAAGATTTTTGGAT
GGCTGGAAAGAAATGGGGAAGTCGAGCTGCCTGAGAGAGCCAAGTTATTTCCCAAAAGATTCCT
TAGGAGTCTTTCTGTTCAAGACCTCCGTGTGTGTGTGTGTGTGTTTAGGGTTCCCCAGCAATGGC
CCAGGCATGTGAAGGAAACAAGCTTCTTCAGGGAATATTTGTTGAATGAGTTTTCCTGACTCCCA
GGCTAGAACTGTTTTTGCAATTTCCACCCTCTTTTCTTTCCCCCAGAGAACTCCTATTCGTCCTTC
AAAACCCATCACGGAAACCCCTCTTGGAGAAAACCCTCCTTCCTTCCCCTCAGGACTTTCCCAGC
CACCGTCTCTCCTCCAGTCCAGCCTGATGCCATGGGACTGGGGGTTTCTCTGTCCAGCTCTGTTT
CTCCCAGACTGGGGTCTGAGGACTCTCAGGACCCCCAACTTTACCTAGCACAGGCTGGGCACAA
GTGGGTGACAGGGAGTCTACGCCTAGTGGAATTATGTATTGGGGCAGGGTCAGTGTGAGAATAC
ACATCCGCATGCATGTCTGTCCATGTCTGTCCGTACCAACCTTCCCCTTCCACACGGACCTGGGC
ACATAGGAGGTGTCTGAGCCTGACACATGGGACAGAGAGTGGACATGGCTGAGACACGGACAG
AGAAAAGACAAGGAGTCCAGGGGGCTGAAAGCCTTTTGAAATCAGGAAGTTCCTGTATTGGCAG
AACAAAGCCCAGAGAGGAGCAGGGCTTTCCTCAACGCCACCCAGCAAGTGGACACAGAGCCCG
GCCTTGGATGACACCTCCAGGGTTCTGAACCCTGGACCTCGCTTTATGCAAGGAGCTGGCCCCA
CATTTCCATGAATCGGGGAAACAGCACAAGAAGGTTGGCCTGTGGCAGGGCAAGGGTTAAAGGG
GTGACATTGAGGGATGCCTCAGAGTCAAAGTCCCCTGACCAAGAGGAATAGAGTAGAAAACACA
GAGACAGAGGGTGAGATCACGCCCCGATGAGGACGGAGAGAGACAGAGATGGAGAGAGACATA
GAGGTGGAAATATACAGAGAAAGATAAATGCAGAGACCAAGGCAGGGAGTGTCGGGGGAAGTAA
AGAGGGTGTCCTGAAGAAAGAAGGATCTGTTCACTCTTACCAGTCTGTCCTCGAATGATTTGCAT
AAAATGAGGAGGTGCCTGTCCACACCCCCAATTCCTCTCTCAGGCCCCAGAGCCTGAGACCTCA
CCATGCCCCCATCAGAGATGCAAAAAACTAAACACCCAACTAGAAATCCTTGGGACCTCTCTCGG
CTGGGATCTCAGAGCCTTTCTGTCCCCTACCCCTACCCCATGTGCTGTCGATTTTGCAGATGGGG
ACAACCTGGGGCCTCCCGGAACTCTGCCACCCTGGGGAAGTTGGGGGAGGGCCTTAGTCCCGG
ATCACAACCCCGTCTGCTCCCCAGAATCCTTTCCTAAGAATCGTTGAGGACCAAAGTTGTCTTTG
CTGACACGTGTTGCTTTTCTCTTTGCCTTTTATTGTTTCAGAGAAAAATCAAGTTGACTGTGTCAAG
TAACACCCCACCCCTTACCCCCGTCCAGCCATAGTGGCTCTCTGGAGACACAGGTCACAGGCGG
AGGGTCCCCTGATCATCCCCAACCACACAGCCAGGGGGACTTGACCCCTGTCCACCCCTGTCTC
GTGCTCCCTCAGACCCCCACAAACCGGCCAAGCAGTCCGGGGAGGCTTCCCCTCCACACAACTC
TTAGCATGTGATTGCAGATGTGAAATCAAAACGTTGTTTGTTTTTTGTTTTGTTTTGATTCTACCCC
GTCGGTCCAGTGTCTGCACAGACGCCTTCATTTCTCTGTAAATATGTGACTTGGAACAAATGTTTA
ACACAAACGAGAAGTGGTCATGAATGCATGGTGTTGAGATGTTTTGCACTATTCTGACTTTTTGGT

CTCTGTAAAAATATTTTATTAACAGCAGACATTAAAAAAAGAAAAACCACACACA(**SEQ ID NO: 5058** (Fuente de la secuencia de referencia del NCBI NM_001387021.1)).

[00174] En diversas modalidades, una transcripción de ARNm de UNC13A comprende la secuencia proporcionada como SEQ ID NO: 5059.

GCCCCCGGTGCTGAACCAAGATGGCCGGTGGCGGCCGGGCCCCGGCGTGAGCCAAGCGCGGG
CTGCAGCCGGGAGATGCCCCAGCCCAGCGGCCGCTGAGCCCGACCCGACAGAGCCGGCCCGG
CCGCCTCCGGCCCACCTGCGAGCTCGGAGACATGTCTCTGCTTTGCGTTGGAGTCAAAAAAGCC
AAGTTTGATGGTGCCCAAGAGAAATTCAACACGTACGTGACCCTGAAAGTGCAGAATGTCAAGAG
CACGACCATCGCGGTGCGGGGCAGCCAGCCCAGCTGGGAGCAGGATTTCATGTTCGAGATTAA
CCGTCTGGATTTGGGACTGACGGTGGAGGTGTGGAATAAGGGTCTCATCTGGGACACAATGGTG
GGCACTGTGTGGATCCCACTGAGGACCATCCGCCAGTCCAATGAGGAGGGCCCTGGAGAGTGG
CTGACGCTGGACTCCCAGGTCATCATGGCAGACAGTGAGATCTGTGGCACCAAGGACCCCACCT
TCCACCGCATCCTCCTGGACACGCGCTTTGAGCTACCCTTAGACATTCCTGAAGAGGAGGCTCG
CTACTGGGCCAAGAAGCTGGAGCAGCTCAATGCTATGCGGGACCAGGATGAATATTCGTTCCAA
GATGAGCAAGACAAGCCTCTGCCTGTCCCCAGCAACCAGTGCTGCAACTGGAATTATTTTGGCTG
GGGTGAGCAGCACAACGATGACCCCGACAGTGCAGTGGATGATCGTGACAGTGACTACCGCAG
TGAAACGAGCAACAGCATCCCGCCGCCCTATTATACTACGTCACAACCCAACGCCTCAGTCCACC
AATATTCTGTTCGCCCACCACCCCTGGGCTCCCGGGAGTCCTACAGTGACTCCATGCACAGTTAC
GAGGAGTTCTCTGAGCCACAAGCCCTCAGCCCCACGGGTAGCAGCCGCTATGCCTCTTCCGGG
GAGCTGAGCCAGGGAAGCTCTCAGCTGAGCGAGGACTTCGACCCTGACGAGCACAGCCTGCAG
GGCTCCGACATGGAGGATGAGCGGGACCGGGACTCCTACCACTCCTGCCACAGCTCGGTCAGC
TACCACAAAGACTCGCCTCGCTGGGACCAGGATGAGGAAGAGCTGGAGGAGGACCTGGAGGAC
TTCCTGGAGGAGGAGGAGCTGCCTGAAGATGAGGAGGAGCTGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGT
GCCTGACGATTTGGGCAGCTATGCCCAGCGTGAAGACGTAGCTGTGGCTGAGCCCAAAGACTTC
AAACGCATCAGCCTCCCGCCAGCTGCCCCAGGGAAGGAGGACAAGGCCCCAGTGGCACCCACC
GAGGCCCCCGACATGGCCAAGGTGGCCCCCAAGCCAGCCACGCCCGACAAGGTGCCTGCAGCT
GAGCAGATCCCTGAGGCTGAGCCACCCAAGGACGAGGAGAGTTTCAGGCCGAGAGAGGATGAG
GAAGGCCAGGAGGGGCAGGACTCCATGTCCAGGGCCAAGGCCAACTGGCTGCGTGCCTTCAAC
AAGGTGCGGATGCAGCTGCAGGAGGCCCGGGGAGAAGGAGAGATGTCTAAATCCCTATGGTTC
AAAGGCGGCCCAGGGGGCGGTCTCATCATCATCGACAGCATGCCAGACATCCGCAAGAGGAAA
CCTATCCCACTCGTGAGCGACTTGTCCCTGGTCCAGTCCAGGAAAGCGGGCATCACCTCGGCCT
TGGCCTCCAGCACGTTGAACAACGAGGAGCTGAAAAACCACGTTTACAAGAAGACCCTGCAAGC
CTTAATCTACCCCATCTCGTGCACGACGCCACACAACTTCGAAGTGTGGACGGCCACCACGCCC
ACCTACTGCTACGAGTGCGAGGGGCTGCTGTGGGGCATCGCGAGGCAGGGCATGCGCTGCACC
GAGTGCGGTGTCAAGTGCCACGAGAAGTGCCAGGACCTGCTCAACGCCGACTGCCTGCAGCGG
GCTGCGGAGAAGAGCTCCAAGCACGGGGCGGAGGACCGGACACAGAACATCATCATGGTGCTC

AAGGACCGCATGAAGATCCGGGAGCGCAACAAGCCCGAGATCTTCGAGCTCATCCAGGAGATCT
TCGCGGTGACCAAGACGGCGCACACGCAGCAGATGAAGGCGGTCAAGCAGAGCGTGCTGGACG
GCACGTCCAAGTGGTCCGCCAAGATCAGCATCACCGTGGTCTGCGCCCAGGGCTTGCAGGCAA
AGGACAAGACAGGATCCAGTGACCCCTATGTCACCGTCCAGGTCGGGAAGACCAAGAAACGGAC
AAAAACCATCTATGGGAACCTCAACCCGGTGTGGGAGGAGAATTTCCACTTTGAATGTCACAATT
CCTCCGACCGCATCAAGGTGCGCGTCTGGGACGAGGATGACGACATCAAATCCCGCGTGAAACA
GAGGTTCAAGAGGGAATCTGACGATTTCCTGGGGCAGACGATCATTGAGGTGCGGACGCTCAGC
GGCGAGATGGACGTGTGGTACAACCTGGACAAGCGAACTGACAAATCTGCCGTGTCGGGTGCC
ATCCGGCTCCACATCAGTGTGGAGATCAAAGGCGAGGAGAAGGTGGCCCCGTACCATGTCCAGT
ACACCTGTCTGCATGAGAACCTGTTCCACTTCGTGACCGACGTGCAGAACAATGGGGTCGTGAA
GATCCCAGATGCCAAGGGTGACGATGCCTGGAAGGTTTACTACGATGAGACAGCCCAGGAGATT
GTGGACGAGTTTGCCATGCGCTACGGCGTCGAGTCCATCTACCAAGCCATGACCCACTTTGCCT
GCCTCTCCTCCAAGTATATGTGCCCAGGGGTGCCTGCCGTCATGAGCACCCTGCTCGCCAACAT
CAATGCCTACTACGCACACACCACCGCCTCCACCAACGTGTCTGCCTCCGACCGCTTCGCCGCC
TCCAACTTTGGGAAAGAGCGCTTCGTGAAACTCCTGGACCAGCTGCATAACTCCCTGCGGATTGA
CCTCTCCATGTACCGGAATAACTTCCCAGCCAGCAGCCCGGAGAGACTCCAGGACCTCAAATCC
ACTGTGGACCTTCTCACCAGCATCACCTTCTTTCGGATGAAGGTACAAGAACTCCAGAGCCCGCC
CCGAGCCAGCCAGGTGGTAAAGGACTGTGTGAAAGCCTGCCTTAATTCTACCTACGAGTACATCT
TCAATAACTGCCATGAACTGTACAGCCGGGAGTACCAGACAGACCCGGCCAAGAAGGGGGAAGT
TCTCCCAGAGGAACAGGGGCCCAGCATCAAGAACCTCGACTTCTGGTCCAAGCTGATTACCCTC
ATAGTGTCCATCATTGAGGAAGACAAGAATTCCTACACTCCCTGCCTCAACCAGTTTCCCCAGGA
GCTGAATGTGGGTAAAATCAGCGCTGAAGTGATGTGGAATCTGTTTGCCCAAGACATGAAGTACG
CCATGGAGGAGCACGACAAGCATCGTCTATGCAAGAGTGCCGACTACATGAACCTCCACTTCAA
GGTGAAATGGCTCTACAATGAGTATGTGACGGAACTTCCCGCCTTCAAGGACCGCGTGCCTGAG
TACCCTGCATGGTTTGAACCCTTCGTCATCCAGTGGCTGGATGAGAATGAGGAGGTGTCCCGGG
ATTTCCTGCACGGTGCCCTGGAGCGAGACAAGAAGGATGGGTTCCAGCAGACCTCAGAGCATGC
CCTATTCTCCTGCTCCGTGGTGGATGTTTTCTCCCAACTCAACCAGAGCTTTGAAATCATCAAGAA
ACTCGAGTGTCCCGACCCTCAGATCGTGGGGCACTACATGAGGCGCTTTGCCAAGACCATCAGT
AATGTGCTCCTCCAGTATGCAGACATCATCTCCAAGGACTTTGCCTCCTACTGCTCCAAGGAGAA
GGAGAAACCCTGCATTCTCATGAATAACACTCAACAGCTACGAGTTCAGCTGGAGAAGATGTTCG
AAGCCATGGGAGGAAAGGAGCTGGATGCTGAAGCCAGTGACATCCTGAAGGAGCTTCAGGTGAA
ACTCAATAACGTCTTGGATGAGCTCAGCCGGGTGTTTGCTACCAGCTTCCAGCCGCACATTGAAG
AGTGTGTCAAACAGATGGGTGACATCCTTAGCCAGGTTAAGGGCACAGGCAATGTGCCAGCCAG
TGCCTGCAGCAGCGTGGCCCAGGACGCGGACAATGTGTTGCAGCCCATCATGGACCTGCTGGA
CAGCAACCTGACCCTCTTTGCCAAAATCTGTGAGAAGACTGTGCTGAAGCGAGTGCTGAAGGAG
CTGTGGAAGCTGGTTATGAACACCATGGAGAAAACCATCGTCCTGCCGCCCCTCACTGACCAGA

CGGGGAACCTCTTGAGAAAACATGGCAAGGGATTAGAAAAGGGCAGGGTGAAATTGCCAAGCCA
CTCAGACGGAACCCAGATGATCTTCAATGCAGCCAAGGAGCTGGGTCAGCTGTCCAAACTCAAG
GATCACATGGTACGAGAAGAAGCCAAGAGCTTGACCCCAAAGCAGTGCGCGGTTGTTGAGTTGG
CCCTGGACACCATCAAGCAATATTTCCACGCGGGTGGCGTGGGCCTCAAGAAGACCTTCCTGGA
GAAGAGCCCGGACCTGCAATCCTTGCGCTATGCCCTGTCGCTCTACACGCAGGCCACCGACCTG
CTAATCAAGACCTTTGTACAGACGCAATCGGCCCAGGGCTTGGGTGTAGAAGACCCTGTGGGTG
AAGTCTCTGTCCATGTTGAGCTGTTCACTCATCCAGGAACTGGGGAACACAAGGTCACAGTGAAA
GTGGTGGCTGCCAATGACCTCAAGTGGCAGACTTCTGGCATCTTCCGGCCGTTCATCGAGGTCA
ACATCATTGGGCCCCAGCTCAGCGACAAGAAACGCAAGTTTGCGACCAAATCCAAGAACAATAG
CTGGGCTCCCAAGTACAATGAGAGCTTCCAGTTCACGCTGAGCGCCGACGCGGGTCCCGAGTG
CTATGAGCTGCAGGTGTGCGTCAAGGACTACTGCTTCGCGCGCGAGGACCGCACGGTGGGGCT
GGCCGTGCTGCAGCTGCGTGAGCTGGCCCAGCGCGGGAGCGCCGCCTGCTGGCTGCCGCTCG
GCCGCCGCATCCACATGGACGACACGGGCCTCACGGTGCTGCGAATCCTCTCGCAGCGCAGCA
ACGACGAGGTGGCCAAGGAGTTCGTGAAGCTCAAGTCGGACACGCGCTCCGCCGAGGAGGGC
GGTGCCGCGCCTGCGCCTTAGCGCGGGCGGTCGGCCGAGCGGCACTGCGCCTGCGCGGAGG
GCGCTGGGCGGGGAGGGACGGGGCTTGCGCCTTGGTGGGACCTCCCCAGGGGCGGGGCTCG
GGGGGCTCCACGCCAAGGGTGGGCTGCGCCTACGCCCTTGACTCAGCTTTCCCTTTTGGGGAAT
TAGGAATGGAGGATGCCCCGCCCTCTCGGGAGGCCACGCCCAAGGGCGCGACGAAGGAAGGA
GCCACATCCCCAACTTGAGGCCACGCCCCCAGCACCTAGGGGGCATTTTGAGCTGGGATGGGG
GAAACCTCGTCCCTATGGAGGAGGCCACATCCCGGGGCTCTGGTACCGGGAGGCACCACCTCA
TGTCCCCTGGAAAAGCCATAAGATGGGACCCAGACCCCTGGGACCCCAGACCAATTGCCAAGTA
TGGAAATCTCAGCTCCCTCGAGGGGGGGCCCTGGGCAAGGGGTAGGGCTCTCTGGAGCGCCCC
TCTAGGTGGCCTGGGGACTGGAGGGACCAGGATGCTGGTTGGAGGGCCCCGGAATACCGGAGT
CCCTTTAGATATTTGTGCAAAAAATAAATGGGGGGAGGGGGGAGGATGGGATTTCAAAAGCACAT
GCGCCCTTGGGCGCCCAAACCCTGGGGGCCGAGGGGACGGCTCTGGTTCCCCACGCTGCCCC
TACTTCCCTTTGGGAGTTTGCCTCTCCCTCTCCCCCAACAAACCCAGTCCTCATATCATAGAGTTC
AACACACCCATTTGACAGATGGCAAAACTGAGGCTTAAAGAGCTGCTTGAGACTTGGCCAAGGTT
CCAGGTGCCATACCCTCTGTGCCCCTCCCTTAGGCCTGTGTGCCCCATGGAAGGGTGGGCTGA
GATCGGGATGACCTGACACAGCTCCCTATTGCTGCTAATTCCCCCTCGGCCTCCTCCAAGGGGT
GGGAATTCCAGGCCAAGACCCCTACTTCGCCTTTCCTTCTCCGGCTGCCAAGCAGGACCTTTGC
CCTCAGCCCTTTCTCCTGGGATCTCCATGGGGGATGCCATGAGGGCCTCCCACCACAAAAGAGA
ATTTGGGATCCCCTGGTCCCAGGTTTCTCCATCCCTTCTTCCTTTTCCAGAATTTTCCAAATAGGA
AAGAACAGAAGGAGACCAGAAACTCTAGGGGGGGAGAAAGAGAATGAGAGAAAGAGAATGAGAGA
GAGAGAAACACAAACACAGTGACACAGTGAGAGCTTAGTCTCCAAGAGCCTATTCATTGATTCAA
ACACCCAAGCCACAGGATACCTCAGATGGCCCTCTTGCCAGCTGGAAGCTCTTTCTCCAATGAG
CAAAGTTACAGTGACCTGGCTGGAGTTACCTGGTGCACATAGGACCTTAGGGGAAAGTTCAGCG

TGGACTACACTTGCTCTGGGATCTGCTTTTCCACATGTGTGTATGGCACGCCTTTTTCTGCTGGAT
TGGGAAGGACAAGATTTTGCTGTGCTAGGGAGAAATGAAAACGGGGTGAGCTGAGTAGCTGGGT
TTCTGGAGGATAGAACATCAGATGGGGAGGCTTTCCGAGGTGAAGAATGAGAGGGAACCACTTA
CTAGAGAGAAAAGAGCTCCAGGCCTGGGGAACAGCACGTGCGAAGGCCAGGAGAGAAGAACTG
TTGAAACAACGAGAAGGGTGGCACGGCTGGAGCTGAGCCAGCAAGGGGGATCGTGAGGAGCCT
TGGGGTTGGGGAGATCTGCAGAAGCATCAGACCAGGCAGGGCCTCGTACGCAGTCCTGAGGAG
TTTTACTTTTATTCTAAGACAGTTGGGGAGCTCCAGGAGCTGTTTTAAGTTGGGGAGAGACTGGA
TTCCAGCCTGCAAAAGCTGTTTTGTGAAGACTAAAACCAGTGAGGAGAGGTGGAGGTGCTTTGG
GGACACTGAAATGGATTCTTGGAAAGATTCTGAAGGCTGTGTTGAAAAGACACCTATAGCTGTGG
GGACATGACTATAATCCCAGCATTTGGGGAGACCGAGGCTGGCAGATCACTTAAGGTCAGGAGT
TTGAGACCAGCCTGGCCAACATGGCGAAACCCCATCTCTGCTAAAAATACAAAAATTAGCTGGGT
GCAGTGGTGCATGCCTGTAGTCCCAGCTACTCAGGAGACTGAGGCGGGAGAATTGTTTGAACCC
TGGAGGCAGAGGTTGTAGTGAGTCGTGATCACACAACTGCACTCCAGCCTGGGCAACAGAACAA
TACTCCATTCCCTCCCCTCTACCCCACCAAAAAAAAAAAAAAATCCTGCCCTTAGATGAGCTCTAG
GGCTGCTGAGTACAGTTGTCCCAGTTGCACAGTGCCCAAGGGTTTGGCATTGCTAAGAAGGCCA
CGTGCAAATCCTAGATATTGAGTGTTGTATGTTTGTGACGTTGGTTTCCCGACATGTGAATGGCC
CAAGTGTCTGGAAGAAGTGGCGCCACTTTCTAATTTGCTTGGAGATGTTGCATGTCCCTTAAATTC
AGACAGGTGCAGGTAACTGGAGGTTCTGAACCAAAGGTTAAAATGCAAATTCTCATACAGGGTTG
GGAAGTTGTAGCCAGGGATAAGCTTATGTGACTGTTATATGGACTGAGGAGCAGATGTGAATTTC
GAACCATGACATGGCTGAGGGTAGGGGTCGGGTGGATGGATGATTCAGGGTTGTAACCCATAGA
GCCCAAAGGGGAAGTGATCTGTGACCTGGGGTGAGGGTGATCTGGAAGATTTTTGGATGGCTGG
AAAGAAATGGGGAAGTCGAGCTGCCTGAGAGAGCCAAGTTATTTCCCAAAAGATTCCTTAGGAGT
CTTTCTGTTCAAGACCTCCGTGTGTGTGTGTGTGTTTAGGGTTCCCCAGCAATGGCCCAGGCA
TGTGAAGGAAACAAGCTTCTTCAGGGAATATTTGTTGAATGAGTTTTCCTGACTCCCAGGCTAGAA
CTGTTTTTGCAATTTCCACCCTCTTTTCTTTCCCCCAGAGAACTCCTATTCGTCCTTCAAAACCCAT
CACGGAAACCCCTCTTGGAGAAAACCCTCCTTCCTTCCCCTCAGGACTTTCCCAGCCACCGTCTC
TCCTCCAGTCCAGCCTGATGCCATGGGACTGGGGGTTTCTCTGTCCAGCTCTGTTTCTCCCAGAC
TGGGGTCTGAGGACTCTCAGGACCCCCAACTTTACCTAGCACAGGCTGGGCACAAGTGGGTGAC
AGGGAGTCTACGCCTAGTGGAATTATGTATTGGGGCAGGGTCAGTGTGAGAATACACATCCGCA
TGCATGTCTGTCCATGTCTGTCCGTACCAACCTTCCCCTTCCACACGGACCTGGGCACATAGGAG
GTGTCTGAGCCTGACACATGGGACAGAGAGTGGACATGGCTGAGACACGGACAGAGAAAAGAC
AAGGAGTCCAGGGGGCTGAAAGCCTTTTGAAATCAGGAAGTTCCTGTATTGGCAGAACAAAGCC
CAGAGAGGAGCAGGGCTTTCCTCAACGCCACCCAGCAAGTGGACACAGAGCCCGGCCTTGGAT
GACACCTCCAGGGTTCTGAACCCTGGACCTCGCTTTATGCAAGGAGCTGGCCCCACATTTCCAT
GAATCGGGGAAACAGCACAAGAAGGTTGGCCTGTGGCAGGGCAAGGGTTAAAGGGGTGACATT
GAGGGATGCCTCAGAGTCAAAGTCCCCTGACCAAGAGGAATAGAGTAGAAAACACAGAGACAGA

GGGTGAGATCACGCCCCGATGAGGACGGAGAGAGACAGAGATGGAGAGAGACATAGAGGTGGA
AATATACAGAGAAAGATAAATGCAGAGACCAAGGCAGGGAGTGTCGGGGGAAGTAAAGAGGGTG
TCCTGAAGAAAGAAGGATCTGTTCACTCTTACCAGTCTGTCCTCGAATGATTTGCATAAAATGAGG
AGGTGCCTGTCCACACCCCCAATTCCTCTCTCAGGCCCCAGAGCCTGAGACCTCACCATGCCCC
CATCAGAGATGCAAAAAACTAAACACCCAACTAGAAATCCTTGGGACCTCTCTCGGCTGGGATCT
CAGAGCCTTTCTGTCCCCTACCCCTACCCCATGTGCTGTCGATTTTGCAGATGGGGACAACCTGG
GGCCTCCCGGAACTCTGCCACCCTGGGGAAGTTGGGGGAGGGCCTTAGTCCCGGATCACAACC
CCGTCTGCTCCCCAGAATCCTTTCCTAAGAATCGTTGAGGACCAAAGTTGTCTTTGCTGACACGT
GTTGCTTTTCTCTTTGCCTTTTATTGTTTCAGAGAAAAATCAAGTTGACTGTGTCAAGTAACACCCC
ACCCCTTACCCCCGTCCAGCCATAGTGGCTCTCTGGAGACACAGGTCACAGGCGGAGGGTCCC
CTGATCATCCCCAACCACACAGCCAGGGGGACTTGACCCCTGTCCACCCCTGTCTCGTGCTCCC
TCAGACCCCCACAAACCGGCCAAGCAGTCCGGGGAGGCTTCCCCTCCACACAACTCTTAGCATG
TGATTGCAGATGTGAAATCAAAACGTTGTTTGTTTTTTGTTTTGTTTTGATTCTACCCCGTCGGTCC
AGTGTCTGCACAGACGCCTTCATTTCTCTGTAAATATGTGACTTGGAACAAATGTTTAACACAAAC
GAGAAGTGGTCATGAATGCATGGTGTTGAGATGTTTTGCACTATTCTGACTTTTTGGTCTCTGTAA
AAATATTTTATTAACAGCAGACATTAAAAAAAGAAAAACCACACACA(**SEQ ID NO: 5059** (Fuente de la secuencia de referencia del NCBI NM_001387022.1)).

[00175] En diversas modalidades, una transcripción de ARNm de UNC13A comprende la secuencia proporcionada como SEQ ID NO: 5060.

GCCCCCGGTGCTGAACCAAGATGGCCGGTGGCGGCCGGGCCCCGGCGTGAGCCAAGCGCGGG
CTGCAGCCGGGAGATGCCCCAGCCCAGCGGCCGCTGAGCCCGACCCGACAGAGCCGGCCCGG
CCGCCTCCGGCCCACCTGCGAGCTCGGAGACATGTCTCTGCTTTGCGTTGGAGTCAAAAAAGCC
AAGTTTGATGGTGCCCAAGAGAAATTCAACACGTACGTGACCCTGAAAGTGCAGAATGTCAAGAG
CACGACCATCGCGGTGCGGGGCAGCCAGCCCAGCTGGGAGCAGGATTTCATGTTCGAGATTAA
CCGTCTGGATTTGGGACTGACGGTGGAGGTGTGGAATAAGGGTCTCATCTGGGACACAATGGTG
GGCACTGTGTGGATCCCACTGAGGACCATCCGCCAGTCCAATGAGGAGGGCCCTGGAGAGTGG
CTGACGCTGGACTCCCAGGTCATCATGGCAGACAGTGAGATCTGTGGCACCAAGGACCCCACCT
TCCACCGCATCCTCCTGGACACGCGCTTTGAGCTACCCTTAGACATTCCTGAAGAGGAGGCTCG
CTACTGGGCCAAGAAGCTGGAGCAGCTCAATGCTATGCGGGACCAGGATGAATATTCGTTCCAA
GATGAGCAAGACAAGCCTCTGCCTGTCCCCAGCAACCAGTGCTGCAACTGGAATTATTTTGGCTG
GGGTGAGCAGCACAACGATGACCCCGACAGTGCAGTGGATGATCGTGACAGTGACTACCGCAG
TGAAACGAGCAACAGCATCCCGCCGCCCTATTATACTACGTCACAACCCAACGCCTCAGTCCACC
AATATTCTGTTCGCCCACCACCCCTGGGCTCCCGGGAGTCCTACAGTGACTCCATGCACAGTTAC
GAGGAGTTCTCTGAGCCACAAGCCCTCAGCCCCACGGGTAGCAGCCGCTATGCCTCTTCCGGG
GAGCTGAGCCAGGGAAGCTCTCAGCTGAGCGAGGACTTCGACCCTGACGAGCACAGCCTGCAG
GGCTCCGACATGGAGGATGAGCGGGACCGGGACTCCTACCACTCCTGCCACAGCTCGGTCAGC

TACCACAAAGACTCGCCTCGCTGGGACCAGGATGAGGAAGAGCTGGAGGAGGACCTGGAGGAC
TTCCTGGAGGAGGAGGAGCTGCCTGAAGATGAGGAGGAGCTGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGT
GCCTGACGATTTGGGCAGCTATGCCCAGCGTGAAGACGTAGCTGTGGCTGAGCCCAAAGACTTC
AAACGCATCAGCCTCCCGCCAGCTGCCCCAGGGAAGGAGGACAAGGCCCCAGTGGCACCCACC
GAGGCCCCCGACATGGCCAAGGTGGCCCCCAAGCCAGCCACGCCCGACAAGGTGCCTGCAGCT
GAGCAGATCCCTGAGGCTGAGCCACCCAAGGACGAGGAGAGTTTCAGGCCGAGAGAGGATGAG
GAAGGCCAGGAGGGGCAGGACTCCATGTCCAGGGCCAAGGCCAACTGGCTGCGTGCCTTCAAC
AAGGTGCGGATGCAGCTGCAGGAGGCCCGGGGAGAAGGAGAGATGTCTAAATCCCTATGGTTC
AAAGGCGGCCCAGGGGGCGGTCTCATCATCATCGACAGCATGCCAGACATCCGCAAGAGGAAA
CCTATCCCACTCGTGAGCGACTTGTCCCTGGTCCAGTCCAGGAAAGCGGGCATCACCTCGGCCT
TGGCCTCCAGCACGTTGAACAACGAGGAGCTGAAAAACCACGTTTACAAGAAGACCCTGCAAGC
CTTAATCTACCCCATCTCGTGCACGACGCCACACAACTTCGAAGTGTGGACGGCCACCACGCCC
ACCTACTGCTACGAGTGCGAGGGGCTGCTGTGGGGCATCGCGAGGCAGGGCATGCGCTGCACC
GAGTGCGGTGTCAAGTGCCACGAGAAGTGCCAGGACCTGCTCAACGCCGACTGCCTGCAGCGG
GCTGCGGAGAAGAGCTCCAAGCACGGGGCGGAGGACCGGACACAGAACATCATCATGGTGCTC
AAGGACCGCATGAAGATCCGGGAGCGCAACAAGCCCGAGATCTTCGAGCTCATCCAGGAGATCT
TCGCGGTGACCAAGACGGCGCACACGCAGCAGATGAAGGCGGTCAAGCAGAGCGTGCTGGACG
GCACGTCCAAGTGGTCCGCCAAGATCAGCATCACCGTGGTCTGCGCCCAGGGCTTGCAGGCAA
AGGACAAGACAGGATCCAGTGACCCCTATGTCACCGTCCAGGTCGGGAAGACCAAGAAACGGAC
AAAAACCATCTATGGGAACCTCAACCCGGTGTGGGAGGAGAATTTCCACTTTGAATGTCACAATT
CCTCCGACCGCATCAAGGTGCGCGTCTGGGACGAGGATGACGACATCAAATCCCGCGTGAAACA
GAGGTTCAAGAGGGAATCTGACGATTTCCTGGGGCAGACGATCATTGAGGTGCGGACGCTCAGC
GGCGAGATGGACGTGTGGTACAACCTGGACAAGCGAACTGACAAATCTGCCGTGTCGGGTGCC
ATCCGGCTCCACATCAGTGTGGAGATCAAAGGCGAGGAGAAGGTGGCCCCGTACCATGTCCAGT
ACACCTGTCTGCATGAGAACCTGTTCCACTTCGTGACCGACGTGCAGAACAATGGGGTCGTGAA
GATCCCAGATGCCAAGGGTGACGATGCCTGGAAGGTTTACTACGATGAGACAGCCCAGGAGATT
GTGGACGAGTTTGCCATGCGCTACGGCGTCGAGTCCATCTACCAAGCCATGACCCACTTTGCCT
GCCTCTCCTCCAAGTATATGTGCCCAGGGGTGCCTGCCGTCATGAGCACCCTGCTCGCCAACAT
CAATGCCTACTACGCACACACCACCGCCTCCACCAACGTGTCTGCCTCCGACCGCTTCGCCGCC
TCCAACTTTGGGAAAGAGCGCTTCGTGAAACTCCTGGACCAGCTGCATAACTCCCTGCGGATTGA
CCTCTCCATGTACCGGAATAACTTCCCAGCCAGCAGCCCGGAGAGACTCCAGGACCTCAAATCC
ACTGTGGACCTTCTCACCAGCATCACCTTCTTTCGGATGAAGGTACAAGAACTCCAGAGCCCGCC
CCGAGCCAGCCAGGTGGTAAAGGACTGTGTGAAAGCCTGCCTTAATTCTACCTACGAGTACATCT
TCAATAACTGCCATGAACTGTACAGCCGGGAGTACCAGACAGACCCGGCCAAGAAGGGGGAAGT
TCTCCCAGAGGAACAGGGGCCCAGCATCAAGAACCTCGACTTCTGGTCCAAGCTGATTACCCTC
ATAGTGTCCATCATTGAGGAAGACAAGAATTCCTACACTCCCTGCCTCAACCAGTTTCCCCAGGA

GCTGAATGTGGGTAAAATCAGCGCTGAAGTGATGTGGAATCTGTTTGCCCAAGACATGAAGTACG
CCATGGAGGAGCACGACAAGCATCGTCTATGCAAGAGTGCCGACTACATGAACCTCCACTTCAA
GGTGAAATGGCTCTACAATGAGTATGTGACGGAACTTCCCGCCTTCAAGGACCGCGTGCCTGAG
TACCCTGCATGGTTTGAACCCTTCGTCATCCAGTGGCTGGATGAGAATGAGGAGGTGTCCCGGG
ATTTCCTGCACGGTGCCCTGGAGCGAGACAAGAAGGATGGGTTCCAGCAGACCTCAGAGCATGC
CCTATTCTCCTGCTCCGTGGTGGATGTTTTCTCCCAACTCAACCAGAGCTTTGAAATCATCAAGAA
ACTCGAGTGTCCCGACCCTCAGATCGTGGGGCACTACATGAGGCGCTTTGCCAAGACCATCAGT
AATGTGCTCCTCCAGTATGCAGACATCATCTCCAAGGACTTTGCCTCCTACTGCTCCAAGGAGAA
GGAGAAAGTGCCCTGCATTCTCATGAATAACACTCAACAGCTACGAGTTCAGCTGGAGAAGATGT
TCGAAGCCATGGGAGGAAAGGAGCTGGATGCTGAAGCCAGTGACATCCTGAAGGAGCTTCAGGT
GAAACTCAATAACGTCTTGGATGAGCTCAGCCGGGTGTTTGCTACCAGCTTCCAGCCGCACATTG
AAGAGTGTGTCAAACAGATGGGTGACATCCTTAGCCAGGTTAAGGGCACAGGCAATGTGCCAGC
CAGTGCCTGCAGCAGCGTGGCCCAGGACGCGGACAATGTGTTGCAGCCCATCATGGACCTGCT
GGACAGCAACCTGACCCTCTTTGCCAAAATCTGTGAGAAGACTGTGCTGAAGCGAGTGCTGAAG
GAGCTGTGGAAGCTGGTTATGAACACCATGGAGAAAACCATCGTCCTGCCGCCCCTCACTGACC
AGACGGGAACCCAGATGATCTTCAATGCAGCCAAGGAGCTGGGTCAGCTGTCCAAACTCAAGGA
TCACATGGTACGAGAAGAAGCCAAGAGCTTGACCCCAAAGCAGTGCGCGGTTGTTGAGTTGGCC
CTGGACACCATCAAGCAATATTTCCACGCGGGTGGCGTGGGCCTCAAGAAGACCTTCCTGGAGA
AGAGCCCGGACCTGCAATCCTTGCGCTATGCCCTGTCGCTCTACACGCAGGCCACCGACCTGCT
AATCAAGACCTTTGTACAGACGCAATCGGCCCAGGGCTTGGGTGTAGAAGACCCTGTGGGTGAA
GTCTCTGTCCATGTTGAGCTGTTCACTCATCCAGGAACTGGGGAACACAAGGTCACAGTGAAAGT
GGTGGCTGCCAATGACCTCAAGTGGCAGACTTCTGGCATCTTCCGGCCGTTCATCGAGGTCAAC
ATCATTGGGCCCCAGCTCAGCGACAAGAAACGCAAGTTTGCGACCAAATCCAAGAACAATAGCT
GGGCTCCCAAGTACAATGAGAGCTTCCAGTTCACGCTGAGCGCCGACGCGGGTCCCGAGTGCT
ATGAGCTGCAGGTGTGCGTCAAGGACTACTGCTTCGCGCGCGAGGACCGCACGGTGGGGCTGG
CCGTGCTGCAGCTGCGTGAGCTGGCCCAGCGCGGGAGCGCCGCCTGCTGGCTGCCGCTCGGC
CGCCGCATCCACATGGACGACACGGGCCTCACGGTGCTGCGAATCCTCTCGCAGCGCAGCAAC
GACGAGGTGGCCAAGGAGTTCGTGAAGCTCAAGTCGGACACGCGCTCCGCCGAGGAGGGCGG
TGCCGCGCCTGCGCCTTAGCGCGGGCGGTCGGCCGAGCGGCACTGCGCCTGCGCGGAGGGC
GCTGGGCGGGGAGGGACGGGGCTTGCGCCTTGGTGGGACCTCCCCAGGGGCGGGGCTCGGG
GGGCTCCACGCCAAGGGTGGGCTGCGCCTACGCCCTTGACTCAGCTTTCCCTTTTGGGGAATTA
GGAATGGAGGATGCCCCGCCCTCTCGGGAGGCCACGCCCAAGGGCGCGACGAAGGAAGGAGC
CACATCCCCAACTTGAGGCCACGCCCCCAGCACCTAGGGGGCATTTTGAGCTGGGATGGGGGA
AACCTCGTCCCTATGGAGGAGGCCACATCCCGGGGCTCTGGTACCGGGAGGCACCACCTCATG
TCCCCTGGAAAAGCCATAAGATGGGACCCAGACCCCTGGGACCCCAGACCAATTGCCAAGTATG
GAAATCTCAGCTCCCTCGAGGGGGGGCCCTGGGCAAGGGGTAGGGCTCTCTGGAGCGCCCCTC

TAGGTGGCCTGGGGACTGGAGGGACCAGGATGCTGGTTGGAGGGCCCCGGAATACCGGAGTC
CCTTTAGATATTTGTGCAAAAAATAAATGGGGGGAGGGGGGAGGATGGGATTTCAAAAGCACATG
CGCCCTTGGGCGCCCAAACCCTGGGGGCCGAGGGGACGGCTCTGGTTCCCCACGCTGCCCCTA
CTTCCCTTTGGGAGTTTGCCTCTCCCTCTCCCCCAACAAACCCAGTCCTCATATCATAGAGTTCAA
CACACCCATTTGACAGATGGCAAAACTGAGGCTTAAAGAGCTGCTTGAGACTTGGCCAAGGTTCC
AGGTGCCATACCCTCTGTGCCCCTCCCTTAGGCCTGTGTGCCCCATGGAAGGGTGGGCTGAGAT
CGGGATGACCTGACACAGCTCCCTATTGCTGCTAATTCCCCCTCGGCCTCCTCCAAGGGGTGGG
AATTCCAGGCCAAGACCCCTACTTCGCCTTTCCTTCTCCGGCTGCCAAGCAGGACCTTTGCCCTC
AGCCCTTTCTCCTGGGATCTCCATGGGGGATGCCATGAGGGCCTCCCACCACAAAAGAGAATTT
GGGATCCCCTGGTCCCAGGTTTCTCCATCCCTTCTTCCTTTTCCAGAATTTTCCAAATAGGAAAGA
ACAGAAGGAGACCAGAAACTCTAGGGGGGAGAAAGAGAATGAGAGAAAGAGAATGAGAGAGAG
AGAAACACAAACACAGTGACACAGTGAGAGCTTAGTCTCCAAGAGCCTATTCATTGATTCAAACA
CCCAAGCCACAGGATACCTCAGATGGCCCTCTTGCCAGCTGGAAGCTCTTTCTCCAATGAGCAAA
GTTACAGTGACCTGGCTGGAGTTACCTGGTGCACATAGGACCTTAGGGGAAAGTTCAGCGTGGA
CTACACTTGCTCTGGGATCTGCTTTTCCACATGTGTGTATGGCACGCCTTTTTCTGCTGGATTGG
GAAGGACAAGATTTTGCTGTGCTAGGGAGAAATGAAAACGGGGTGAGCTGAGTAGCTGGGTTTC
TGGAGGATAGAACATCAGATGGGGAGGCTTTCCGAGGTGAAGAATGAGAGGGAACCACTTACTA
GAGAGAAAAGAGCTCCAGGCCTGGGGAACAGCACGTGCGAAGGCCAGGAGAGAAGAACTGTTG
AAACAACGAGAAGGGTGGCACGGCTGGAGCTGAGCCAGCAAGGGGGATCGTGAGGAGCCTTGG
GGTTGGGGAGATCTGCAGAAGCATCAGACCAGGCAGGGCCTCGTACGCAGTCCTGAGGAGTTTT
ACTTTTATTCTAAGACAGTTGGGGAGCTCCAGGAGCTGTTTTAAGTTGGGGAGAGACTGGATTCC
AGCCTGCAAAAGCTGTTTTGTGAAGACTAAAACCAGTGAGGAGAGGTGGAGGTGCTTTGGGGAC
ACTGAAATGGATTCTTGGAAAGATTCTGAAGGCTGTGTTGAAAAGACACCTATAGCTGTGGGGAC
ATGACTATAATCCCAGCATTTGGGGAGACCGAGGCTGGCAGATCACTTAAGGTCAGGAGTTTGA
GACCAGCCTGGCCAACATGGCGAAACCCCATCTCTGCTAAAAATACAAAAATTAGCTGGGTGCAG
TGGTGCATGCCTGTAGTCCCAGCTACTCAGGAGACTGAGGCGGGAGAATTGTTTGAACCCTGGA
GGCAGAGGTTGTAGTGAGTCGTGATCACACAACTGCACTCCAGCCTGGGCAACAGAACAATACT
CCATTCCCTCCCCTCTACCCCACCAAAAAAAAAAAAAAATCCTGCCCTTAGATGAGCTCTAGGGC
TGCTGAGTACAGTTGTCCCAGTTGCACAGTGCCCAAGGGTTTGGCATTGCTAAGAAGGCCACGT
GCAAATCCTAGATATTGAGTGTTGTATGTTTGTGACGTTGGTTTCCCGACATGTGAATGGCCCAA
GTGTCTGGAAGAAGTGGCGCCACTTTCTAATTTGCTTGGAGATGTTGCATGTCCCTTAAATTCAG
ACAGGTGCAGGTAACTGGAGGTTCTGAACCAAAGGTTAAAATGCAAATTCTCATACAGGGTTGGG
AAGTTGTAGCCAGGGATAAGCTTATGTGACTGTTATATGGACTGAGGAGCAGATGTGAATTTCGA
ACCATGACATGGCTGAGGGTAGGGGTCGGGTGGATGGATGATTCAGGGTTGTAACCCATAGAGC
CCAAAGGGGAAGTGATCTGTGACCTGGGGTGAGGGTGATCTGGAAGATTTTTGGATGGCTGGAA
AGAAATGGGGAAGTCGAGCTGCCTGAGAGAGCCAAGTTATTTCCCAAAAGATTCCTTAGGAGTCT

TTCTGTTCAAGACCTCCGTGTGTGTGTGTGTGTTTAGGGTTCCCCAGCAATGGCCCAGGCATG
TGAAGGAAACAAGCTTCTTCAGGGAATATTTGTTGAATGAGTTTTCCTGACTCCCAGGCTAGAACT
GTTTTTGCAATTTCCACCCTCTTTTCTTTCCCCCAGAGAACTCCTATTCGTCCTTCAAAACCCATCA
CGGAAACCCCTCTTGGAGAAAACCCTCCTTCCTTCCCCTCAGGACTTTCCCAGCCACCGTCTCTC
CTCCAGTCCAGCCTGATGCCATGGGACTGGGGGTTTCTCTGTCCAGCTCTGTTTCTCCCAGACT
GGGGTCTGAGGACTCTCAGGACCCCCAACTTTACCTAGCACAGGCTGGGCACAAGTGGGTGACA
GGGAGTCTACGCCTAGTGGAATTATGTATTGGGGCAGGGTCAGTGTGAGAATACACATCCGCAT
GCATGTCTGTCCATGTCTGTCCGTACCAACCTTCCCCTTCCACACGGACCTGGGCACATAGGAG
GTGTCTGAGCCTGACACATGGGACAGAGAGTGGACATGGCTGAGACACGGACAGAGAAAAGAC
AAGGAGTCCAGGGGGCTGAAAGCCTTTTGAAATCAGGAAGTTCCTGTATTGGCAGAACAAAGCC
CAGAGAGGAGCAGGGCTTTCCTCAACGCCACCCAGCAAGTGGACACAGAGCCCGGCCTTGGAT
GACACCTCCAGGGTTCTGAACCCTGGACCTCGCTTTATGCAAGGAGCTGGCCCCACATTTCCAT
GAATCGGGGAAACAGCACAAGAAGGTTGGCCTGTGGCAGGGCAAGGGTTAAAGGGGTGACATT
GAGGGATGCCTCAGAGTCAAAGTCCCCTGACCAAGAGGAATAGAGTAGAAAACACAGAGACAGA
GGGTGAGATCACGCCCCGATGAGGACGGAGAGAGACAGAGATGGAGAGAGACATAGAGGTGGA
AATATACAGAGAAAGATAAATGCAGAGACCAAGGCAGGGAGTGTCGGGGGAAGTAAAGAGGGTG
TCCTGAAGAAAGAAGGATCTGTTCACTCTTACCAGTCTGTCCTCGAATGATTTGCATAAAATGAGG
AGGTGCCTGTCCACACCCCCAATTCCTCTCTCAGGCCCCAGAGCCTGAGACCTCACCATGCCCC
CATCAGAGATGCAAAAAACTAAACACCCAACTAGAAATCCTTGGGACCTCTCTCGGCTGGGATCT
CAGAGCCTTTCTGTCCCCTACCCCTACCCCATGTGCTGTCGATTTTGCAGATGGGGACAACCTGG
GGCCTCCCGGAACTCTGCCACCCTGGGGAAGTTGGGGGAGGGCCTTAGTCCCGGATCACAACC
CCGTCTGCTCCCCAGAATCCTTTCCTAAGAATCGTTGAGGACCAAAGTTGTCTTTGCTGACACGT
GTTGCTTTTCTCTTTGCCTTTTATTGTTTCAGAGAAAAATCAAGTTGACTGTGTCAAGTAACACCCC
ACCCCTTACCCCCGTCCAGCCATAGTGGCTCTCTGGAGACACAGGTCACAGGCGGAGGGTCCC
CTGATCATCCCCAACCACACAGCCAGGGGGACTTGACCCCTGTCCACCCCTGTCTCGTGCTCCC
TCAGACCCCCACAAACCGGCCAAGCAGTCCGGGGAGGCTTCCCCTCCACACAACTCTTAGCATG
TGATTGCAGATGTGAAATCAAAACGTTGTTTGTTTTTTGTTTTGTTTTGATTCTACCCCGTCGGTCC
AGTGTCTGCACAGACGCCTTCATTTCTCTGTAAATATGTGACTTGGAACAAATGTTTAACACAAAC
GAGAAGTGGTCATGAATGCATGGTGTTGAGATGTTTTGCACTATTCTGACTTTTTGGTCTCTGTAA
AAATATTTTATTAACAGCAGACATTAAAAAAAGAAAAACCACACACA(**SEQ ID NO: 5060** (Fuente de la secuencia de referencia del NCBI NM_001387023.1)).

[00176] En diversas modalidades, una transcripción de ARNm de UNC13A comprende la secuencia proporcionada como SEQ ID NO: 5061.

CTGAACCAAGATGGCCGGTGGCGGCCGGGCCCCGGCGTGAGCCAAGCGCGGGCTGCAGCCGG
GAGATGCCCCAGCCCAGCGGCCGCTGAGCCCGACCCGACAGAGCCGGCCCGGCCGCCTCCGG
CCCACCTGCGAGCTCGGAGACATGTCTCTGCTTTGCGTTGGAGAGAAATTCAACACGTACGTGA

CCCTGAAAGTGCAGAATGTCAAGAGCACGACCATCGCGGTGCGGGGCAGCCAGCCCAGCTGGG
AGCAGGATTTCATGTTCGAGATTAACCGTCTGGATTTGGGACTGACGGTGGAGGTGTGGAATAA
GGGTCTCATCTGGGACACAATGGTGGGCACTGTGTGGATCCCACTGAGGACCATCCGCCAGTCC
AATGAGGAGGGCCCTGGAGAGTGGCTGACGCTGGACTCCCAGGTCATCATGGCAGACAGTGAG
ATCTGTGGCACCAAGGACCCCACCTTCCACCGCATCCTCCTGGACACGCGCTTTGAGCTACCCT
TAGACATTCCTGAAGAGGAGGCTCGCTACTGGGCCAAGAAGCTGGAGCAGCTCAATGCTATGCG
GGACCAGGATGAATATTCGTTCCAAGATGAGCAAGACAAGCCTCTGCCTGTCCCCAGCAACCAG
TGCTGCAACTGGAATTATTTTGGCTGGGGTGAGCAGCACAACGATGACCCCGACAGTGCAGTGG
ATGATCGTGACAGTGACTACCGCAGTGAAACGAGCAACAGCATCCCGCCGCCCTATTATACTAC
GTCACAACCCAACGCCTCAGTCCACCAATATTCTGTTCGCCCACCACCCCTGGGCTCCCGGGAG
TCCTACAGTGACTCCATGCACAGTTACGAGGAGTTCTCTGAGCCACAAGCCCTCAGCCCCACGG
GTAGCAGCCGCTATGCCTCTTCCGGGGAGCTGAGCCAGGGAAGCTCTCAGCTGAGCGAGGACT
TCGACCCTGACGAGCACAGCCTGCAGGGCTCCGACATGGAGGATGAGCGGGACCGGGACTCCT
ACCACTCCTGCCACAGCTCGGTCAGCTACCACAAAGACTCGCCTCGCTGGGACCAGGATGAGGA
AGAGCTGGAGGAGGACCTGGAGGACTTCCTGGAGGAGGAGGAGCTGCCTGAAGATGAGGAGGA
GCTGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGTGCCTGACGATTTGGGCAGCTATGCCCAGCGTGAAGACGT
AGCTGTGGCTGAGCCCAAAGACTTCAAACGCATCAGCCTCCCGCCAGCTGCCCCAGGGAAGGA
GGACAAGGCCCCAGTGGCACCCACCGAGGCCCCCGACATGGCCAAGGTGGCCCCCAAGCCAG
CCACGCCCGACAAGGTGCCTGCAGCTGAGCAGATCCCTGAGGCTGAGCCACCCAAGGACGAGG
AGAGTTTCAGGCCGAGAGAGGATGAGGAAGGCCAGGAGGGGCAGGACTCCATGTCCAGGGCCA
AGGCCAACTGGCTGCGTGCCTTCAACAAGGTGCGGATGCAGCTGCAGGAGGCCCGGGGAGAAG
GAGAGATGTCTAAATCCCTATGGTTCAAAGGCGGCCCAGGGGGCGGTCTCATCATCATCGACAG
CATGCCAGACATCCGCAAGAGGAAACCTATCCCACTCGTGAGCGACTTGGCCATGTCCCTGGTC
CAGTCCAGGAAAGCGGGCATCACCTCGGCCTTGGCCTCCAGCACGTTGAACAACGAGGAGCTG
AAAAACCACGTTTACAAGAAGACCCTGCAAGCCTTAATCTACCCCATCTCGTGCACGACGCCACA
CAACTTCGAAGTGTGGACGGCCACCACGCCCACCTACTGCTACGAGTGCGAGGGGCTGCTGTG
GGGCATCGCGAGGCAGGGCATGCGCTGCACCGAGTGCGGTGTCAAGTGCCACGAGAAGTGCCA
GGACCTGCTCAACGCCGACTGCCTGCAGCGGGCTGCGGAGAAGAGCTCCAAGCACGGGGCGG
AGGACCGGACACAGAACATCATCATGGTGCTCAAGGACCGCATGAAGATCCGGGAGCGCAACAA
GCCCGAGATCTTCGAGCTCATCCAGGAGATCTTCGCGGTGACCAAGACGGCGCACACGCAGCA
GATGAAGGCGGTCAAGCAGAGCGTGCTGGACGGCACGTCCAAGTGGTCCGCCAAGATCAGCAT
CACCGTGGTCTGCGCCCAGGGCTTGCAGGCAAAGGACAAGACAGGATCCAGTGACCCCTATGT
CACCGTCCAGGTCGGGAAGACCAAGAAACGGACAAAAACCATCTATGGGAACCTCAACCCGGTG
TGGGAGGAGAATTTCCACTTTGAATGTCACAATTCCTCCGACCGCATCAAGGTGCGCGTCTGGG
ACGAGGATGACGACATCAAATCCCGCGTGAAACAGAGGTTCAAGAGGGAATCTGACGATTTCCT
GGGGCAGACGATCATTGAGGTGCGGACGCTCAGCGGCGAGATGGACGTGTGGTACAACCTGGA

CAAGCGAACTGACAAATCTGCCGTGTCGGGTGCCATCCGGCTCCACATCAGTGTGGAGATCAAA
GGCGAGGAGAAGGTGGCCCCGTACCATGTCCAGTACACCTGTCTGCATGAGAACCTGTTCCACT
TCGTGACCGACGTGCAGAACAATGGGGTCGTGAAGATCCCAGATGCCAAGGGTGACGATGCCT
GGAAGGTTTACTACGATGAGACAGCCCAGGAGATTGTGGACGAGTTTGCCATGCGCTACGGCGT
CGAGTCCATCTACCAAGCCATGACCCACTTTGCCTGCCTCTCCTCCAAGTATATGTGCCCAGGGG
TGCCTGCCGTCATGAGCACCCTGCTCGCCAACATCAATGCCTACTACGCACACACCACCGCCTC
CACCAACGTGTCTGCCTCCGACCGCTTCGCCGCCTCCAACTTTGGGAAAGAGCGCTTCGTGAAA
CTCCTGGACCAGCTGCATAACTCCCTGCGGATTGACCTCTCCATGTACCGGAATAACTTCCCAGC
CAGCAGCCCGGAGAGACTCCAGGACCTCAAATCCACTGTGGACCTTCTCACCAGCATCACCTTC
TTTCGGATGAAGGTACAAGAACTCCAGAGCCCGCCCCGAGCCAGCCAGGTGGTAAAGGACTGTG
TGAAAGCCTGCCTTAATTCTACCTACGAGTACATCTTCAATAACTGCCATGAACTGTACAGCCGG
GAGTACCAGACAGACCCGGCCAAGAAGGGGGAAGTTCTCCCAGAGGAACAGGGGCCCAGCATC
AAGAACCTCGACTTCTGGTCCAAGCTGATTACCCTCATAGTGTCCATCATTGAGGAAGACAAGAA
TTCCTACACTCCCTGCCTCAACCAGTTTCCCCAGGAGCTGAATGTGGGTAAAATCAGCGCTGAAG
TGATGTGGAATCTGTTTGCCCAAGACATGAAGTACGCCATGGAGGAGCACGACAAGCATCGTCT
ATGCAAGAGTGCCGACTACATGAACCTCCACTTCAAGGTGAAATGGCTCTACAATGAGTATGTGA
CGGAACTTCCCGCCTTCAAGGACCGCGTGCCTGAGTACCCTGCATGGTTTGAACCCTTCGTCAT
CCAGTGGCTGGATGAGAATGAGGAGGTGTCCCGGGATTTCCTGCACGGTGCCCTGGAGCGAGA
CAAGAAGGATGGGTTCCAGCAGACCTCAGAGCATGCCCTATTCTCCTGCTCCGTGGTGGATGTT
TTCTCCCAACTCAACCAGAGCTTTGAAATCATCAAGAAACTCGAGTGTCCCGACCCTCAGATCGT
GGGGCACTACATGAGGCGCTTTGCCAAGACCATCAGTAATGTGCTCCTCCAGTATGCAGACATC
ATCTCCAAGGACTTTGCCTCCTACTGCTCCAAGGAGAAGGAGAAAGTGCCCTGCATTCTCATGAA
TAACACTCAACAGCTACGAGTTCAGCTGGAGAAGATGTTCGAAGCCATGGGAGGAAAGGAGCTG
GATGCTGAAGCCAGTGACATCCTGAAGGAGCTTCAGGTGAAACTCAATAACGTCTTGGATGAGCT
CAGCCGGGTGTTTGCTACCAGCTTCCAGCCGCACATTGAAGAGTGTGTCAAACAGATGGGTGAC
ATCCTTAGCCAGGTTAAGGGCACAGGCAATGTGCCAGCCAGTGCCTGCAGCAGCGTGGCCCAG
GACGCGGACAATGTGTTGCAGCCCATCATGGACCTGCTGGACAGCAACCTGACCCTCTTTGCCA
AAATCTGTGAGAAGACTGTGCTGAAGCGAGTGCTGAAGGAGCTGTGGAAGCTGGTTATGAACAC
CATGGAGAAAACCATCGTCCTGCCGCCCCTCACTGACCAGACGATGATCGGGAACCTCTTGAGA
AAACATGGCAAGGGATTAGAAAAGGGCAGGGTGAAATTGCCAAGCCACTCAGACGGAACCCAGA
TGATCTTCAATGCAGCCAAGGAGCTGGGTCAGCTGTCCAAACTCAAGGATCACATGGTACGAGA
AGAAGCCAAGAGCTTGACCCCAAAGCAGTGCGCGGTTGTTGAGTTGGCCCTGGACACCATCAAG
CAATATTTCCACGCGGGTGGCGTGGGCCTCAAGAAGACCTTCCTGGAGAAGAGCCCGGACCTG
CAATCCTTGCGCTATGCCCTGTCGCTCTACACGCAGGCCACCGACCTGCTAATCAAGACCTTTGT
ACAGACGCAATCGGCCCAGGGCTTGGGTGTAGAAGACCCTGTGGGTGAAGTCTCTGTCCATGTT
GAGCTGTTCACTCATCCAGGAACTGGGGAACACAAGGTCACAGTGAAAGTGGTGGCTGCCAATG

ACCTCAAGTGGCAGACTTCTGGCATCTTCCGGCCGTTCATCGAGGTCAACATCATTGGGCCCCA
GCTCAGCGACAAGAAACGCAAGTTTGCGACCAAATCCAAGAACAATAGCTGGGCTCCCAAGTAC
AATGAGAGCTTCCAGTTCACGCTGAGCGCCGACGCGGGTCCCGAGTGCTATGAGCTGCAGGTG
TGCGTCAAGGACTACTGCTTCGCGCGCGAGGACCGCACGGTGGGGCTGGCCGTGCTGCAGCTG
CGTGAGCTGGCCCAGCGCGGGAGCGCCGCCTGCTGGCTGCCGCTCGGCCGCCGCATCCACAT
GGACGACACGGGCCTCACGGTGCTGCGAATCCTCTCGCAGCGCAGCAACGACGAGGTGGCCAA
GGAGTTCGTGAAGCTCAAGTCGGACACGCGCTCCGCCGAGGAGGGCGGTGCCGCGCCTGCGC
CTTAGCGCGGGCGGTCGGCCGAGCGGCACTGCGCCTGCGCGGAGGGCGCTGGGCGGGGAGG
GACGGGGCTTGCGCCTTGGTGGGACCTCCCCAGGGGCGGGGCTCGGGGGGCTCCACGCCAAG
GGTGGGCTGCGCCTACGCCCTTGACTCAGCTTTCCCTTTTGGGGAATTAGGAATGGAGGATGCC
CCGCCCTCTCGGGAGGCCACGCCCAAGGGCGCGACGAAGGAAGGAGCCACATCCCCAACTTGA
GGCCACGCCCCCAGCACCTAGGGGGCATTTTGAGCTGGGATGGGGGAAACCTCGTCCCTATGG
AGGAGGCCACATCCCGGGGCTCTGGTACCGGGAGGCACCACCTCATGTCCCCTGGAAAAGCCA
TAAGATGGGACCCAGACCCCTGGGACCCCAGACCAATTGCCAAGTATGGAAATCTCAGCTCCCT
CGAGGGGGGGCCCTGGGCAAGGGGTAGGGCTCTCTGGAGCGCCCCTCTAGGTGGCCTGGGGA
CTGGAGGGACCAGGATGCTGGTTGGAGGGCCCCGGAATACCGGAGTCCCTTTAGATATTTGTGC
AAAAAATAAATGGGGGGAGGGGGGAGGATGGGATTTCAAAAGCACATGCGCCCTTGGGCGCCC
AAACCCTGGGGGCCGAGGGGACGGCTCTGGTTCCCCACGCTGCCCCTACTTCCCTTTGGGAGT
TTGCCTCTCCCTCTCCCCCAACAAACCCAGTCCTCATATCATAGAGTTCAACACACCCATTTGACA
GATGGCAAAACTGAGGCTTAAAGAGCTGCTTGAGACTTGGCCAAGGTTCCAGGTGCCATACCCT
CTGTGCCCCTCCCTTAGGCCTGTGTGCCCCATGGAAGGGTGGGCTGAGATCGGGATGACCTGA
CACAGCTCCCTATTGCTGCTAATTCCCCCTCGGCCTCCTCCAAGGGGTGGGAATTCCAGGCCAA
GACCCCTACTTCGCCTTTCCTTCTCCGGCTGCCAAGCAGGACCTTTGCCCTCAGCCCTTTCTCCT
GGGATCTCCATGGGGGATGCCATGAGGGCCTCCCACCACAAAAGAGAATTTGGGATCCCCTGGT
CCCAGGTTTCTCCATCCCTTCTTCCTTTTCCAGAATTTTCCAAATAGGAAAGAACAGAAGGAGACC
AGAAACTCTAGGGGGGAGAAAGAGAATGAGAGAAAGAGAATGAGAGAGAGAGAAACACAAACAC
AGTGACACAGTGAGAGCTTAGTCTCCAAGAGCCTATTCATTGATTCAAACACCCAAGCCACAGGA
TACCTCAGATGGCCCTCTTGCCAGCTGGAAGCTCTTTCTCCAATGAGCAAAGTTACAGTGACCTG
GCTGGAGTTACCTGGTGCACATAGGACCTTAGGGGAAAGTTCAGCGTGGACTACACTTGCTCTG
GGATCTGCTTTTCCACATGTGTGTATGGCACGCCTTTTTCTGCTGGATTGGGAAGGACAAGATTT
TGCTGTGCTAGGGAGAAATGAAAACGGGGTGAGCTGAGTAGCTGGGTTTCTGGAGGATAGAACA
TCAGATGGGGAGGCTTTCCGAGGTGAAGAATGAGAGGGAACCACTTACTAGAGAGAAAAGAGCT
CCAGGCCTGGGGAACAGCACGTGCGAAGGCCAGGAGAGAAGAACTGTTGAAACAACGAGAAGG
GTGGCACGGCTGGAGCTGAGCCAGCAAGGGGGATCGTGAGGAGCCTTGGGGTTGGGGAGATC
TGCAGAAGCATCAGACCAGGCAGGGCCTCGTACGCAGTCCTGAGGAGTTTTACTTTTATTCTAAG
ACAGTTGGGGAGCTCCAGGAGCTGTTTTAAGTTGGGGAGAGACTGGATTCCAGCCTGCAAAAGC

TGTTTTGTGAAGACTAAAACCAGTGAGGAGAGGTGGAGGTGCTTTGGGGACACTGAAATGGATT
CTTGGAAAGATTCTGAAGGCTGTGTTGAAAAGACACCTATAGCTGTGGGGACATGACTATAATCC
CAGCATTTGGGGAGACCGAGGCTGGCAGATCACTTAAGGTCAGGAGTTTGAGACCAGCCTGGCC
AACATGGCGAAACCCCATCTCTGCTAAAAATACAAAAATTAGCTGGGTGCAGTGGTGCATGCCTG
TAGTCCCAGCTACTCAGGAGACTGAGGCGGGAGAATTGTTTGAACCCTGGAGGCAGAGGTTGTA
GTGAGTCGTGATCACACAACTGCACTCCAGCCTGGGCAACAGAACAATACTCCATTCCCTCCCCT
CTACCCCACCAAAAAAAAAAAAAAATCCTGCCCTTAGATGAGCTCTAGGGCTGCTGAGTACAGTT
GTCCCAGTTGCACAGTGCCCAAGGGTTTGGCATTGCTAAGAAGGCCACGTGCAAATCCTAGATAT
TGAGTGTTGTATGTTTGTGACGTTGGTTTCCCGACATGTGAATGGCCCAAGTGTCTGGAAGAAGT
GGCGCCACTTTCTAATTTGCTTGGAGATGTTGCATGTCCCTTAAATTCAGACAGGTGCAGGTAAC
TGGAGGTTCTGAACCAAAGGTTAAAATGCAAATTCTCATACAGGGTTGGGAAGTTGTAGCCAGGG
ATAAGCTTATGTGACTGTTATATGGACTGAGGAGCAGATGTGAATTTCGAACCATGACATGGCTG
AGGGTAGGGGTCGGGTGGATGGATGATTCAGGGTTGTAACCCATAGAGCCCAAAGGGGAAGTG
ATCTGTGACCTGGGGTGAGGGTGATCTGGAAGATTTTTGGATGGCTGGAAAGAAATGGGGAAGT
CGAGCTGCCTGAGAGAGCCAAGTTATTTCCCAAAAGATTCCTTAGGAGTCTTTCTGTTCAAGACC
TCCGTGTGTGTGTGTGTGTGTTTAGGGTTCCCCAGCAATGGCCCAGGCATGTGAAGGAAACAAG
CTTCTTCAGGGAATATTTGTTGAATGAGTTTTCCTGACTCCCAGGCTAGAACTGTTTTTGCAATTT
CCACCCTCTTTTCTTTCCCCCAGAGAACTCCTATTCGTCCTTCAAAACCCATCACGGAAACCCCTC
TTGGAGAAAACCCTCCTTCCTTCCCCTCAGGACTTTCCCAGCCACCGTCTCTCCTCCAGTCCAGC
CTGATGCCATGGGACTGGGGGTTTCTCTGTCCAGCTCTGTTTCTCCCAGACTGGGGTCTGAGGA
CTCTCAGGACCCCCAACTTTACCTAGCACAGGCTGGGCACAAGTGGGTGACAGGGAGTCTACGC
CTAGTGGAATTATGTATTGGGGCAGGGTCAGTGTGAGAATACACATCCGCATGCATGTCTGTCCA
TGTCTGTCCGTACCAACCTTCCCCTTCCACACGGACCTGGGCACATAGGAGGTGTCTGAGCCTG
ACACATGGGACAGAGAGTGGACATGGCTGAGACACGGACAGAGAAAAGACAAGGAGTCCAGGG
GGCTGAAAGCCTTTTGAAATCAGGAAGTTCCTGTATTGGCAGAACAAAGCCCAGAGAGGAGCAG
GGCTTTCCTCAACGCCACCCAGCAAGTGGACACAGAGCCCGGCCTTGGATGACACCTCCAGGGT
TCTGAACCCTGGACCTCGCTTTATGCAAGGAGCTGGCCCCACATTTCCATGAATCGGGGAAACA
GCACAAGAAGGTTGGCCTGTGGCAGGGCAAGGGTTAAAGGGGTGACATTGAGGGATGCCTCAG
AGTCAAAGTCCCCTGACCAAGAGGAATAGAGTAGAAAACACAGAGACAGAGGGTGAGATCACGC
CCCGATGAGGACGGAGAGAGACAGAGATGGAGAGAGACATAGAGGTGGAAATATACAGAGAAA
GATAAATGCAGAGACCAAGGCAGGGAGTGTCGGGGGAAGTAAAGAGGGTGTCCTGAAGAAAGA
AGGATCTGTTCACTCTTACCAGTCTGTCCTCGAATGATTTGCATAAAATGAGGAGGTGCCTGTCC
ACACCCCCAATTCCTCTCTCAGGCCCCAGAGCCTGAGACCTCACCATGCCCCCATCAGAGATGC
AAAAAACTAAACACCCAACTAGAAATCCTTGGGACCTCTCTCGGCTGGGATCTCAGAGCCTTTCT
GTCCCCTACCCCTACCCCATGTGCTGTCGATTTTGCAGATGGGGACAACCTGGGGCCTCCCGGA
ACTCTGCCACCCTGGGGAAGTTGGGGGAGGGCCTTAGTCCCGGATCACAACCCCGTCTGCTCC

CCAGAATCCTTTCCTAAGAATCGTTGAGGACCAAAGTTGTCTTTGCTGACACGTGTTGCTTTTCTC
TTTGCCTTTTATTGTTTCAGAGAAAAATCAAGTTGACTGTGTCAAGTAACACCCCACCCCTTACCC
CCGTCCAGCCATAGTGGCTCTCTGGAGACACAGGTCACAGGCGGAGGGTCCCCTGATCATCCC
CAACCACACAGCCAGGGGGACTTGACCCCTGTCCACCCCTGTCTCGTGCTCCCTCAGACCCCCA
CAAACCGGCCAAGCAGTCCGGGGAGGCTTCCCCTCCACACAACTCTTAGCATGTGATTGCAGAT
GTGAAATCAAAACGTTGTTTGTTTTTTGTTTTGTTTTGATTCTACCCCGTCGGTCCAGTGTCTGCA
CAGACGCCTTCATTTCTCTGTAAATATGTGACTTGGAACAAATGTTTAACACAAACGAGAAGTGGT
CATGAATGCATGGTGTTGAGATGTTTTGCACTATTCTGACTTTTTGGTCTCTGTAAAAATATTTTAT
TAACAGCAGACATTAAAAAAAGAAAAACCACACACAGCCTTGGA(**SEQ ID NO: 5061** (Fuente de la secuencia de referencia del NCBI XM_011527810.2)).

[00177] En diversas modalidades, una transcripción de ARNm de UNC13A comprende la secuencia proporcionada como SEQ ID NO: 5062.

CTGAACCAAGATGGCCGGTGGCGGCCGGGCCCCGGCGTGAGCCAAGCGCGGGCTGCAGCCGG
GAGATGCCCCAGCCCAGCGGCCGCTGAGCCCGACCCGACAGAGCCGGCCCGGCCGCCTCCGG
CCCACCTGCGAGCTCGGAGACATGTCTCTGCTTTGCGTTGGAGTCAAAAAAGCCAAGTTTGATG
GTGCCCAAGAGAAATTCAACACGTACGTGACCCTGAAAGTGCAGAATGTCAAGAGCACGACCAT
CGCGGTGCGGGGCAGCCAGCCCAGCTGGGAGCAGGATTTCATGTTCGAGATTAACCGTCTGGA
TTTGGGACTGACGGTGGAGGTGTGGAATAAGGGTCTCATCTGGGACACAATGGTGGGCACTGTG
TGGATCCCACTGAGGACCATCCGCCAGTCCAATGAGGAGGGCCCTGGAGAGTGGCTGACGCTG
GACTCCCAGGTCATCATGGCAGACAGTGAGATCTGTGGCACCAAGGACCCCACCTTCCACCGCA
TCCTCCTGGACACGCGCTTTGAGCTACCCTTAGACATTCCTGAAGAGGAGGCTCGCTACTGGGC
CAAGAAGCTGGAGCAGCTCAATGCTATGCGGGACCAGGATGAATATTCGTTCCAAGATGAGCAA
GACAAGCCTCTGCCTGTCCCCAGCAACCAGTGCTGCAACTGGAATTATTTTGGCTGGGGTGAGC
AGCACAACGATGACCCCGACAGTGCAGTGGATGATCGTGACAGTGACTACCGCAGTGAAACGAG
CAACAGCATCCCGCCGCCCTATTATACTACGTCACAACCCAACGCCTCAGTCCACCAATATTCTG
TTCGCCCACCACCCCTGGGCTCCCGGGAGTCCTACAGTGACTCCATGCACAGTTACGAGGAGTT
CTCTGAGCCACAAGCCCTCAGCCCCACGGGTAGCAGCCGCTATGCCTCTTCCGGGGAGCTGAG
CCAGGGAAGCTCTCAGCTGAGCGAGGACTTCGACCCTGACGAGCACAGCCTGCAGGGCTCCGA
CATGGAGGATGAGCGGGACCGGGACTCCTACCACTCCTGCCACAGCTCGGTCAGCTACCACAAA
GACTCGCCTCGCTGGGACCAGGATGAGGAAGAGCTGGAGGAGGACCTGGAGGACTTCCTGGAG
GAGGAGGAGCTGCCTGAAGATGAGGAGGAGCTGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGTGCCTGACGA
TTTGGGCAGCTATGCCCAGCGTGAAGACGTAGCTGTGGCTGAGCCCAAAGACTTCAAACGCATC
AGCCTCCCGCCAGCTGCCCCAGGGAAGGAGGACAAGGCCCCAGTGGCACCCACCGAGGCCCC
CGACATGGCCAAGGTGGCCCCCAAGCCAGCCACGCCCGACAAGGTGCCTGCAGCTGAGCAGAT
CCCTGAGGCTGAGCCACCCAAGGACGAGGAGAGTTTCAGGCCGAGAGAGGATGAGGAAGGCCA
GGAGGGGCAGGACTCCATGTCCAGGGCCAAGGCCAACTGGCTGCGTGCCTTCAACAAGGTGCG

GATGCAGCTGCAGGAGGCCCGGGGAGAAGGAGAGATGTCTAAATCCCTATGGTTCAAAGGCGG
CCCAGGGGGCGGTCTCATCATCATCGACAGCATGCCAGACATCCGCAAGAGGAAACCTATCCCA
CTCGTGAGCGACTTGGCCATGTCCCTGGTCCAGTCCAGGAAAGCGGGCATCACCTCGGCCTTG
GCCTCCAGCACGTTGAACAACGAGGAGCTGAAAAACCACGTTTACAAGAAGACCCTGCAAGCCT
TAATCTACCCCATCTCGTGCACGACGCCACACAACTTCGAAGTGTGGACGGCCACCACGCCCAC
CTACTGCTACGAGTGCGAGGGGCTGCTGTGGGGCATCGCGAGGCAGGGCATGCGCTGCACCGA
GTGCGGTGTCAAGTGCCACGAGAAGTGCCAGGACCTGCTCAACGCCGACTGCCTGCAGCGGGC
TGCGGAGAAGAGCTCCAAGCACGGGGCGGAGGACCGGACACAGAACATCATCATGGTGCTCAA
GGACCGCATGAAGATCCGGGAGCGCAACAAGCCCGAGATCTTCGAGCTCATCCAGGAGATCTTC
GCGGTGACCAAGACGGCGCACACGCAGCAGATGAAGGCGGTCAAGCAGAGCGTGCTGGACGG
CACGTCCAAGTGGTCCGCCAAGATCAGCATCACCGTGGTCTGCGCCCAGGGCTTGCAGGCAAA
GGACAAGACAGGATCCAGTGACCCCTATGTCACCGTCCAGGTCGGGAAGACCAAGAAACGGACA
AAAACCATCTATGGGAACCTCAACCCGGTGTGGGAGGAGAATTTCCACTTTGAATGTCACAATTC
CTCCGACCGCATCAAGGTGCGCGTCTGGGACGAGGATGACGACATCAAATCCCGCGTGAAACA
GAGGTTCAAGAGGGAATCTGACGATTTCCTGGGGCAGACGATCATTGAGGTGCGGACGCTCAGC
GGCGAGATGGACGTGTGGTACAACCTGGACAAGCGAACTGACAAATCTGCCGTGTCGGGTGCC
ATCCGGCTCCACATCAGTGTGGAGATCAAAGGCGAGGAGAAGGTGGCCCCGTACCATGTCCAGT
ACACCTGTCTGCATGAGAACCTGTTCCACTTCGTGACCGACGTGCAGAACAATGGGGTCGTGAA
GATCCCAGATGCCAAGGGTGACGATGCCTGGAAGGTTTACTACGATGAGACAGCCCAGGAGATT
GTGGACGAGTTTGCCATGCGCTACGGCGTCGAGTCCATCTACCAAGCCATGACCCACTTTGCCT
GCCTCTCCTCCAAGTATATGTGCCCAGGGGTGCCTGCCGTCATGAGCACCCTGCTCGCCAACAT
CAATGCCTACTACGCACACACCACCGCCTCCACCAACGTGTCTGCCTCCGACCGCTTCGCCGCC
TCCAACTTTGGGAAAGAGCGCTTCGTGAAACTCCTGGACCAGCTGCATAACTCCCTGCGGATTGA
CCTCTCCATGTACCGGAATAACTTCCCAGCCAGCAGCCCGGAGAGACTCCAGGACCTCAAATCC
ACTGTGGACCTTCTCACCAGCATCACCTTCTTTCGGATGAAGGTACAAGAACTCCAGAGCCCGCC
CCGAGCCAGCCAGGTGGTAAAGGACTGTGTGAAAGCCTGCCTTAATTCTACCTACGAGTACATCT
TCAATAACTGCCATGAACTGTACAGCCGGGAGTACCAGACAGACCCGGCCAAGAAGGGGGAAGT
TCTCCCAGAGGAACAGGGGCCCAGCATCAAGAACCTCGACTTCTGGTCCAAGCTGATTACCCTC
ATAGTGTCCATCATTGAGGAAGACAAGAATTCCTACACTCCCTGCCTCAACCAGTTTCCCCAGGA
GCTGAATGTGGGTAAAATCAGCGCTGAAGTGATGTGGAATCTGTTTGCCCAAGACATGAAGTACG
CCATGGAGGAGCACGACAAGCATCGTCTATGCAAGAGTGCCGACTACATGAACCTCCACTTCAA
GGTGAAATGGCTCTACAATGAGTATGTGACGGAACTTCCCGCCTTCAAGGACCGCGTGCCTGAG
TACCCTGCATGGTTTGAACCCTTCGTCATCCAGTGGCTGGATGAGAATGAGGAGGTGTCCCGGG
ATTTCCTGCACGGTGCCCTGGAGCGAGACAAGAAGGATGGGTTCCAGCAGACCTCAGAGCATGC
CCTATTCTCCTGCTCCGTGGTGGATGTTTTCTCCCAACTCAACCAGAGCTTTGAAATCATCAAGAA
ACTCGAGTGTCCCGACCCTCAGATCGTGGGGCACTACATGAGGCGCTTTGCCAAGACCATCAGT

AATGTGCTCCTCCAGTATGCAGACATCATCTCCAAGGACTTTGCCTCCTACTGCTCCAAGGAGAA
GGAGAAACCCTGCATTCTCATGAATAACACTCAACAGCTACGAGTTCAGCTGGAGAAGATGTTCG
AAGCCATGGGAGGAAAGGAGCTGGATGCTGAAGCCAGTGACATCCTGAAGGAGCTTCAGGTGAA
ACTCAATAACGTCTTGGATGAGCTCAGCCGGGTGTTTGCTACCAGCTTCCAGCCGCACATTGAAG
AGTGTGTCAAACAGATGGGTGACATCCTTAGCCAGGTTAAGGGCACAGGCAATGTGCCAGCCAG
TGCCTGCAGCAGCGTGGCCCAGGACGCGGACAATGTGTTGCAGCCCATCATGGACCTGCTGGA
CAGCAACCTGACCCTCTTTGCCAAAATCTGTGAGAAGACTGTGCTGAAGCGAGTGCTGAAGGAG
CTGTGGAAGCTGGTTATGAACACCATGGAGAAAACCATCGTCCTGCCGCCCCTCACTGACCAGA
CGATGATCGGGAACCTCTTGAGAAAACATGGCAAGGGATTAGAAAAGGGCAGGGTGAAATTGCC
AAGCCACTCAGACGGAACCCAGATGATCTTCAATGCAGCCAAGGAGCTGGGTCAGCTGTCCAAA
CTCAAGGATCACATGGTACGAGAAGAAGCCAAGAGCTTGACCCCAAAGCAGTGCGCGGTTGTTG
AGTTGGCCCTGGACACCATCAAGCAATATTTCCACGCGGGTGGCGTGGGCCTCAAGAAGACCTT
CCTGGAGAAGAGCCCGGACCTGCAATCCTTGCGCTATGCCCTGTCGCTCTACACGCAGGCCACC
GACCTGCTAATCAAGACCTTTGTACAGACGCAATCGGCCCAGGGCTTGGGTGTAGAAGACCCTG
TGGGTGAAGTCTCTGTCCATGTTGAGCTGTTCACTCATCCAGGAACTGGGGAACACAAGGTCACA
GTGAAAGTGGTGGCTGCCAATGACCTCAAGTGGCAGACTTCTGGCATCTTCCGGCCGTTCATCG
AGGTCAACATCATTGGGCCCCAGCTCAGCGACAAGAAACGCAAGTTTGCGACCAAATCCAAGAA
CAATAGCTGGGCTCCCAAGTACAATGAGAGCTTCCAGTTCACGCTGAGCGCCGACGCGGGTCCC
GAGTGCTATGAGCTGCAGGTGTGCGTCAAGGACTACTGCTTCGCGCGCGAGGACCGCACGGTG
GGGCTGGCCGTGCTGCAGCTGCGTGAGCTGGCCCAGCGCGGGAGCGCCGCCTGCTGGCTGCC
GCTCGGCCGCCGCATCCACATGGACGACACGGGCCTCACGGTGCTGCGAATCCTCTCGCAGCG
CAGCAACGACGAGGTGGCCAAGGAGTTCGTGAAGCTCAAGTCGGACACGCGCTCCGCCGAGGA
GGGCGGTGCCGCGCCTGCGCCTTAGCGCGGGCGGTCGGCCGAGCGGCACTGCGCCTGCGCG
GAGGGCGCTGGGCGGGGAGGGACGGGGCTTGCGCCTTGGTGGGACCTCCCCAGGGGCGGGG
CTCGGGGGGCTCCACGCCAAGGGTGGGCTGCGCCTACGCCCTTGACTCAGCTTTCCCTTTTGG
GGAATTAGGAATGGAGGATGCCCCGCCCTCTCGGGAGGCCACGCCCAAGGGCGCGACGAAGG
AAGGAGCCACATCCCCAACTTGAGGCCACGCCCCCAGCACCTAGGGGGCATTTTGAGCTGGGAT
GGGGGAAACCTCGTCCCTATGGAGGAGGCCACATCCCGGGGCTCTGGTACCGGGAGGCACCAC
CTCATGTCCCCTGGAAAAGCCATAAGATGGGACCCAGACCCCTGGGACCCCAGACCAATTGCCA
AGTATGGAAATCTCAGCTCCCTCGAGGGGGGGCCCTGGGCAAGGGGTAGGGCTCTCTGGAGCG
CCCCTCTAGGTGGCCTGGGGACTGGAGGGACCAGGATGCTGGTTGGAGGGCCCCGGAATACCG
GAGTCCCTTTAGATATTTGTGCAAAAAATAAATGGGGGGAGGGGGGAGGATGGGATTTCAAAAG
CACATGCGCCCTTGGGCGCCCAAACCCTGGGGGCCGAGGGGACGGCTCTGGTTCCCCACGCTG
CCCCTACTTCCCTTTGGGAGTTTGCCTCTCCCTCTCCCCCAACAAACCCAGTCCTCATATCATAG
AGTTCAACACACCCATTTGACAGATGGCAAAACTGAGGCTTAAAGAGCTGCTTGAGACTTGGCCA
AGGTTCCAGGTGCCATACCCTCTGTGCCCCTCCCTTAGGCCTGTGTGCCCCATGGAAGGGTGGG

CTGAGATCGGGATGACCTGACACAGCTCCCTATTGCTGCTAATTCCCCCTCGGCCTCCTCCAAG
GGGTGGGAATTCCAGGCCAAGACCCCTACTTCGCCTTTCCTTCTCCGGCTGCCAAGCAGGACCT
TTGCCCTCAGCCCTTTCTCCTGGGATCTCCATGGGGGATGCCATGAGGGCCTCCCACCACAAAA
GAGAATTTGGGATCCCCTGGTCCCAGGTTTCTCCATCCCTTCTTCCTTTTCCAGAATTTTCCAAAT
AGGAAAGAACAGAAGGAGACCAGAAACTCTAGGGGGGAGAAAGAGAATGAGAGAAAGAGAATGA
GAGAGAGAGAAACACAAACACAGTGACACAGTGAGAGCTTAGTCTCCAAGAGCCTATTCATTGAT
TCAAACACCCAAGCCACAGGATACCTCAGATGGCCCTCTTGCCAGCTGGAAGCTCTTTCTCCAAT
GAGCAAAGTTACAGTGACCTGGCTGGAGTTACCTGGTGCACATAGGACCTTAGGGGAAAGTTCA
GCGTGGACTACACTTGCTCTGGGATCTGCTTTTCCACATGTGTGTATGGCACGCCTTTTTCTGCT
GGATTGGGAAGGACAAGATTTTGCTGTGCTAGGGAGAAATGAAAACGGGGTGAGCTGAGTAGCT
GGGTTTCTGGAGGATAGAACATCAGATGGGGAGGCTTTCCGAGGTGAAGAATGAGAGGGAACCA
CTTACTAGAGAGAAAAGAGCTCCAGGCCTGGGGAACAGCACGTGCGAAGGCCAGGAGAGAAGA
ACTGTTGAAACAACGAGAAGGGTGGCACGGCTGGAGCTGAGCCAGCAAGGGGGATCGTGAGGA
GCCTTGGGGTTGGGGAGATCTGCAGAAGCATCAGACCAGGCAGGGCCTCGTACGCAGTCCTGA
GGAGTTTTACTTTTATTCTAAGACAGTTGGGGAGCTCCAGGAGCTGTTTTAAGTTGGGGAGAGAC
TGGATTCCAGCCTGCAAAAGCTGTTTTGTGAAGACTAAAACCAGTGAGGAGAGGTGGAGGTGCT
TTGGGGACACTGAAATGGATTCTTGGAAAGATTCTGAAGGCTGTGTTGAAAAGACACCTATAGCT
GTGGGGACATGACTATAATCCCAGCATTTGGGGAGACCGAGGCTGGCAGATCACTTAAGGTCAG
GAGTTTGAGACCAGCCTGGCCAACATGGCGAAACCCCATCTCTGCTAAAAATACAAAAATTAGCT
GGGTGCAGTGGTGCATGCCTGTAGTCCCAGCTACTCAGGAGACTGAGGCGGGAGAATTGTTTGA
ACCCTGGAGGCAGAGGTTGTAGTGAGTCGTGATCACACAACTGCACTCCAGCCTGGGCAACAGA
ACAATACTCCATTCCCTCCCCTCTACCCCACCAAAAAAAAAAAAAAATCCTGCCCTTAGATGAGCT
CTAGGGCTGCTGAGTACAGTTGTCCCAGTTGCACAGTGCCCAAGGGTTTGGCATTGCTAAGAAG
GCCACGTGCAAATCCTAGATATTGAGTGTTGTATGTTTGTGACGTTGGTTTCCCGACATGTGAAT
GGCCCAAGTGTCTGGAAGAAGTGGCGCCACTTTCTAATTTGCTTGGAGATGTTGCATGTCCCTTA
AATTCAGACAGGTGCAGGTAACTGGAGGTTCTGAACCAAAGGTTAAAATGCAAATTCTCATACAG
GGTTGGGAAGTTGTAGCCAGGGATAAGCTTATGTGACTGTTATATGGACTGAGGAGCAGATGTG
AATTTCGAACCATGACATGGCTGAGGGTAGGGGTCGGGTGGATGGATGATTCAGGGTTGTAACC
CATAGAGCCCAAAGGGGAAGTGATCTGTGACCTGGGGTGAGGGTGATCTGGAAGATTTTTGGAT
GGCTGGAAAGAAATGGGGAAGTCGAGCTGCCTGAGAGAGCCAAGTTATTTCCCAAAAGATTCCT
TAGGAGTCTTTCTGTTCAAGACCTCCGTGTGTGTGTGTGTGTGTTTAGGGTTCCCCAGCAATGGC
CCAGGCATGTGAAGGAAACAAGCTTCTTCAGGGAATATTTGTTGAATGAGTTTTCCTGACTCCCA
GGCTAGAACTGTTTTTGCAATTTCCACCCTCTTTTCTTTCCCCCAGAGAACTCCTATTCGTCCTTC
AAAACCCATCACGGAAACCCCTCTTGGAGAAAACCCTCCTTCCTTCCCCTCAGGACTTTCCCAGC
CACCGTCTCTCCTCCAGTCCAGCCTGATGCCATGGGACTGGGGGTTTCTCTGTCCAGCTCTGTTT
CTCCCAGACTGGGGTCTGAGGACTCTCAGGACCCCCAACTTTACCTAGCACAGGCTGGGCACAA

GTGGGTGACAGGGAGTCTACGCCTAGTGGAATTATGTATTGGGGCAGGGTCAGTGTGAGAATAC
ACATCCGCATGCATGTCTGTCCATGTCTGTCCGTACCAACCTTCCCCTTCCACACGGACCTGGGC
ACATAGGAGGTGTCTGAGCCTGACACATGGGACAGAGAGTGGACATGGCTGAGACACGGACAG
AGAAAAGACAAGGAGTCCAGGGGGCTGAAAGCCTTTTGAAATCAGGAAGTTCCTGTATTGGCAG
AACAAAGCCCAGAGAGGAGCAGGGCTTTCCTCAACGCCACCCAGCAAGTGGACACAGAGCCCG
GCCTTGGATGACACCTCCAGGGTTCTGAACCCTGGACCTCGCTTTATGCAAGGAGCTGGCCCCA
CATTTCCATGAATCGGGGAAACAGCACAAGAAGGTTGGCCTGTGGCAGGGCAAGGGTTAAAGGG
GTGACATTGAGGGATGCCTCAGAGTCAAAGTCCCCTGACCAAGAGGAATAGAGTAGAAAACACA
GAGACAGAGGGTGAGATCACGCCCCGATGAGGACGGAGAGAGACAGAGATGGAGAGAGACATA
GAGGTGGAAATATACAGAGAAAGATAAATGCAGAGACCAAGGCAGGGAGTGTCGGGGGAAGTAA
AGAGGGTGTCCTGAAGAAAGAAGGATCTGTTCACTCTTACCAGTCTGTCCTCGAATGATTTGCAT
AAAATGAGGAGGTGCCTGTCCACACCCCCAATTCCTCTCTCAGGCCCCAGAGCCTGAGACCTCA
CCATGCCCCCATCAGAGATGCAAAAAACTAAACACCCAACTAGAAATCCTTGGGACCTCTCTCGG
CTGGGATCTCAGAGCCTTTCTGTCCCCTACCCCTACCCCATGTGCTGTCGATTTTGCAGATGGGG
ACAACCTGGGGCCTCCCGGAACTCTGCCACCCTGGGGAAGTTGGGGGAGGGCCTTAGTCCCGG
ATCACAACCCCGTCTGCTCCCCAGAATCCTTTCCTAAGAATCGTTGAGGACCAAAGTTGTCTTTG
CTGACACGTGTTGCTTTTCTCTTTGCCTTTTATTGTTTCAGAGAAAAATCAAGTTGACTGTGTCAAG
TAACACCCCACCCCTTACCCCCGTCCAGCCATAGTGGCTCTCTGGAGACACAGGTCACAGGCGG
AGGGTCCCCTGATCATCCCCAACCACACAGCCAGGGGGACTTGACCCCTGTCCACCCCTGTCTC
GTGCTCCCTCAGACCCCCACAAACCGGCCAAGCAGTCCGGGGAGGCTTCCCCTCCACACAACTC
TTAGCATGTGATTGCAGATGTGAAATCAAAACGTTGTTTGTTTTTTGTTTTGTTTTGATTCTACCCC
GTCGGTCCAGTGTCTGCACAGACGCCTTCATTTCTCTGTAAATATGTGACTTGGAACAAATGTTTA
ACACAAACGAGAAGTGGTCATGAATGCATGGTGTTGAGATGTTTTGCACTATTCTGACTTTTTGGT
CTCTGTAAAAATATTTTATTAACAGCAGACATTAAAAAAAGAAAAACCACACACAGCCTTGGA(**SEQ ID NO: 5062** (Fuente de la secuencia de referencia del (NCBI XM_017026502.1)).

[00178] En diversas modalidades, una transcripción de ARNm de UNC13A comprende la secuencia proporcionada como SEQ ID NO: 5063.

CTGAACCAAGATGGCCGGTGGCGGCCGGGCCCCGGCGTGAGCCAAGCGCGGGCTGCAGCCGG
GAGATGCCCCAGCCCAGCGGCCGCTGAGCCCGACCCGACAGAGCCGGCCCGGCCGCCTCCGG
CCCACCTGCGAGCTCGGAGACATGTCTCTGCTTTGCGTTGGAGTCAAAAAAGCCAAGTTTGATG
GTGCCCAAGAGAAATTCAACACGTACGTGACCCTGAAAGTGCAGAATGTCAAGAGCACGACCAT
CGCGGTGCGGGGCAGCCAGCCCAGCTGGGAGCAGGATTTCATGTTCGAGATTAACCGTCTGGA
TTTGGGACTGACGGTGGAGGTGTGGAATAAGGGTCTCATCTGGGACACAATGGTGGGCACTGTG
TGGATCCCACTGAGGACCATCCGCCAGTCCAATGAGGAGGGCCCTGGAGAGTGGCTGACGCTG
GACTCCCAGGTCATCATGGCAGACAGTGAGATCTGTGGCACCAAGGACCCCACCTTCCACCGCA
TCCTCCTGGACACGCGCTTTGAGCTACCCTTAGACATTCCTGAAGAGGAGGCTCGCTACTGGGC

CAAGAAGCTGGAGCAGCTCAATGCTATGCGGGACCAGGATGAATATTCGTTCCAAGATGAGCAA
GACAAGCCTCTGCCTGTCCCCAGCAACCAGTGCTGCAACTGGAATTATTTTGGCTGGGGTGAGC
AGCACAACGATGACCCCGACAGTGCAGTGGATGATCGTGACAGTGACTACCGCAGTGAAACGAG
CAACAGCATCCCGCCGCCCTATTATACTACGTCACAACCCAACGCCTCAGTCCACCAATATTCTG
TTCGCCCACCACCCCTGGGCTCCCGGGAGTCCTACAGTGACTCCATGCACAGTTACGAGGAGTT
CTCTGAGCCACAAGCCCTCAGCCCCACGGGTAGCAGCCGCTATGCCTCTTCCGGGGAGCTGAG
CCAGGGAAGCTCTCAGCTGAGCGAGGACTTCGACCCTGACGAGCACAGCCTGCAGGGCTCCGA
CATGGAGGATGAGCGGGACCGGGACTCCTACCACTCCTGCCACAGCTCGGTCAGCTACCACAAA
GACTCGCCTCGCTGGGACCAGGATGAGGAAGAGCTGGAGGAGGACCTGGAGGACTTCCTGGAG
GAGGAGGAGCTGCCTGAAGATGAGGAGGAGCTGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGTGCCTGACGA
TTTGGGCAGCTATGCCCAGCGTGAAGACGTAGCTGTGGCTGAGCCCAAAGACTTCAAACGCATC
AGCCTCCCGCCAGCTGCCCCAGGGAAGGAGGACAAGGCCCCAGTGGCACCCACCGAGGCCCC
CGACATGGCCAAGGTGGCCCCCAAGCCAGCCACGCCCGACAAGGTGCCTGCAGCTGAGCAGAT
CCCTGAGGCTGAGCCACCCAAGGACGAGGAGAGTTTCAGGCCGAGAGAGGATGAGGAAGGCCA
GGAGGGGCAGGACTCCATGTCCAGGGCCAAGGCCAACTGGCTGCGTGCCTTCAACAAGGTGCG
GATGCAGCTGCAGGAGGCCCGGGGAGAAGGAGAGATGTCTAAATCCCTATGGTTCAAAGGCGG
CCCAGGGGGCGGTCTCATCATCATCGACAGCATGCCAGACATCCGCAAGAGGAAACCTATCCCA
CTCGTGAGCGACTTGGCCATGTCCCTGGTCCAGTCCAGGAAAGCGGGCATCACCTCGGCCTTG
GCCTCCAGCACGTTGAACAACGAGGAGCTGAAAAACCACGTTTACAAGAAGACCCTGCAAGCCT
TAATCTACCCCATCTCGTGCACGACGCCACACAACTTCGAAGTGTGGACGGCCACCACGCCCAC
CTACTGCTACGAGTGCGAGGGGCTGCTGTGGGGCATCGCGAGGCAGGGCATGCGCTGCACCGA
GTGCGGTGTCAAGTGCCACGAGAAGTGCCAGGACCTGCTCAACGCCGACTGCCTGCAGCGGGC
TGCGGAGAAGAGCTCCAAGCACGGGGCGGAGGACCGGACACAGAACATCATCATGGTGCTCAA
GGACCGCATGAAGATCCGGGAGCGCAACAAGCCCGAGATCTTCGAGCTCATCCAGGAGATCTTC
GCGGTGACCAAGACGGCGCACACGCAGCAGATGAAGGCGGTCAAGCAGAGCGTGCTGGACGG
CACGTCCAAGTGGTCCGCCAAGATCAGCATCACCGTGGTCTGCGCCCAGGGCTTGCAGGCAAA
GGACAAGACAGGATCCAGTGACCCCTATGTCACCGTCCAGGTCGGGAAGACCAAGAAACGGACA
AAAACCATCTATGGGAACCTCAACCCGGTGTGGGAGGAGAATTTCCACTTTGAATGTCACAATTC
CTCCGACCGCATCAAGGTGCGCGTCTGGGACGAGGATGACGACATCAAATCCCGCGTGAAACA
GAGGTTCAAGAGGGAATCTGACGATTTCCTGGGGCAGACGATCATTGAGGTGCGGACGCTCAGC
GGCGAGATGGACGTGTGGTACAACCTGGACAAGCGAACTGACAAATCTGCCGTGTCGGGTGCC
ATCCGGCTCCACATCAGTGTGGAGATCAAAGGCGAGGAGAAGGTGGCCCCGTACCATGTCCAGT
ACACCTGTCTGCATGAGAACCTGTTCCACTTCGTGACCGACGTGCAGAACAATGGGGTCGTGAA
GATCCCAGATGCCAAGGGTGACGATGCCTGGAAGGTTTACTACGATGAGACAGCCCAGGAGATT
GTGGACGAGTTTGCCATGCGCTACGGCGTCGAGTCCATCTACCAAGCCATGACCCACTTTGCCT
GCCTCTCCTCCAAGTATATGTGCCCAGGGGTGCCTGCCGTCATGAGCACCCTGCTCGCCAACAT

CAATGCCTACTACGCACACACCACCGCCTCCACCAACGTGTCTGCCTCCGACCGCTTCGCCGCC
TCCAACTTTGGGAAAGAGCGCTTCGTGAAACTCCTGGACCAGCTGCATAACTCCCTGCGGATTGA
CCTCTCCATGTACCGGAATAACTTCCCAGCCAGCAGCCCGGAGAGACTCCAGGACCTCAAATCC
ACTGTGGACCTTCTCACCAGCATCACCTTCTTTCGGATGAAGGTACAAGAACTCCAGAGCCCGCC
CCGAGCCAGCCAGGTGGTAAAGGACTGTGTGAAAGCCTGCCTTAATTCTACCTACGAGTACATCT
TCAATAACTGCCATGAACTGTACAGCCGGGAGTACCAGACAGACCCGGCCAAGAAGGGGGAAGT
TCTCCCAGAGGAACAGGGGCCCAGCATCAAGAACCTCGACTTCTGGTCCAAGCTGATTACCCTC
ATAGTGTCCATCATTGAGGAAGACAAGAATTCCTACACTCCCTGCCTCAACCAGTTTCCCCAGGA
GCTGAATGTGGGTAAAATCAGCGCTGAAGTGATGTGGAATCTGTTTGCCCAAGACATGAAGTACG
CCATGGAGGAGCACGACAAGCATCGTCTATGCAAGAGTGCCGACTACATGAACCTCCACTTCAA
GGTGAAATGGCTCTACAATGAGTATGTGACGGAACTTCCCGCCTTCAAGGACCGCGTGCCTGAG
TACCCTGCATGGTTTGAACCCTTCGTCATCCAGTGGCTGGATGAGAATGAGGAGGTGTCCCGGG
ATTTCCTGCACGGTGCCCTGGAGCGAGACAAGAAGGATGGGTTCCAGCAGACCTCAGAGCATGC
CCTATTCTCCTGCTCCGTGGTGGATGTTTTCTCCCAACTCAACCAGAGCTTTGAAATCATCAAGAA
ACTCGAGTGTCCCGACCCTCAGATCGTGGGGCACTACATGAGGCGCTTTGCCAAGACCATCAGT
AATGTGCTCCTCCAGTATGCAGACATCATCTCCAAGGACTTTGCCTCCTACTGCTCCAAGGAGAA
GGAGAAAGTGCCCTGCATTCTCATGAATAACACTCAACAGCTACGAGTTCAGCTGGAGAAGATGT
TCGAAGCCATGGGAGGAAAGGAGCTGGATGCTGAAGCCAGTGACATCCTGAAGGAGCTTCAGGT
GAAACTCAATAACGTCTTGGATGAGCTCAGCCGGGTGTTTGCTACCAGCTTCCAGCCGCACATTG
AAGAGTGTGTCAAACAGATGGGTGACATCCTTAGCCAGGTTAAGGGCACAGGCAATGTGCCAGC
CAGTGCCTGCAGCAGCGTGGCCCAGGACGCGGACAATGTGTTGCAGCCCATCATGGACCTGCT
GGACAGCAACCTGACCCTCTTTGCCAAAATCTGTGAGAAGACTGTGCTGAAGCGAGTGCTGAAG
GAGCTGTGGAAGCTGGTTATGAACACCATGGAGAAAACCATCGTCCTGCCGCCCCTCACTGACC
AGACGATGATCGGAACCCAGATGATCTTCAATGCAGCCAAGGAGCTGGGTCAGCTGTCCAAACT
CAAGGATCACATGGTACGAGAAGAAGCCAAGAGCTTGACCCCAAAGCAGTGCGCGGTTGTTGAG
TTGGCCCTGGACACCATCAAGCAATATTTCCACGCGGGTGGCGTGGGCCTCAAGAAGACCTTCC
TGGAGAAGAGCCCGGACCTGCAATCCTTGCGCTATGCCCTGTCGCTCTACACGCAGGCCACCGA
CCTGCTAATCAAGACCTTTGTACAGACGCAATCGGCCCAGGGCTTGGGTGTAGAAGACCCTGTG
GGTGAAGTCTCTGTCCATGTTGAGCTGTTCACTCATCCAGGAACTGGGGAACACAAGGTCACAGT
GAAAGTGGTGGCTGCCAATGACCTCAAGTGGCAGACTTCTGGCATCTTCCGGCCGTTCATCGAG
GTCAACATCATTGGGCCCCAGCTCAGCGACAAGAAACGCAAGTTTGCGACCAAATCCAAGAACA
ATAGCTGGGCTCCCAAGTACAATGAGAGCTTCCAGTTCACGCTGAGCGCCGACGCGGGTCCCGA
GTGCTATGAGCTGCAGGTGTGCGTCAAGGACTACTGCTTCGCGCGCGAGGACCGCACGGTGGG
GCTGGCCGTGCTGCAGCTGCGTGAGCTGGCCCAGCGCGGGAGCGCCGCCTGCTGGCTGCCGC
TCGGCCGCCGCATCCACATGGACGACACGGGCCTCACGGTGCTGCGAATCCTCTCGCAGCGCA
GCAACGACGAGGTGGCCAAGGAGTTCGTGAAGCTCAAGTCGGACACGCGCTCCGCCGAGGAGG

GCGGTGCCGCGCCTGCGCCTTAGCGCGGGCGGTCGGCCGAGCGGCACTGCGCCTGCGCGGA
GGGCGCTGGGCGGGGAGGGACGGGGCTTGCGCCTTGGTGGGACCTCCCCAGGGGCGGGGCT
CGGGGGGCTCCACGCCAAGGGTGGGCTGCGCCTACGCCCTTGACTCAGCTTTCCCTTTTGGGG
AATTAGGAATGGAGGATGCCCCGCCCTCTCGGGAGGCCACGCCCAAGGGCGCGACGAAGGAAG
GAGCCACATCCCCAACTTGAGGCCACGCCCCCAGCACCTAGGGGGCATTTTGAGCTGGGATGG
GGGAAACCTCGTCCCTATGGAGGAGGCCACATCCCGGGGCTCTGGTACCGGGAGGCACCACCT
CATGTCCCCTGGAAAAGCCATAAGATGGGACCCAGACCCCTGGGACCCCAGACCAATTGCCAAG
TATGGAAATCTCAGCTCCCTCGAGGGGGGGCCCTGGGCAAGGGGTAGGGCTCTCTGGAGCGCC
CCTCTAGGTGGCCTGGGGACTGGAGGGACCAGGATGCTGGTTGGAGGGCCCCGGAATACCGGA
GTCCCTTTAGATATTTGTGCAAAAAATAAATGGGGGGAGGGGGGAGGATGGGATTTCAAAAGCA
CATGCGCCCTTGGGCGCCCAAACCCTGGGGGCCGAGGGGACGGCTCTGGTTCCCCACGCTGC
CCCTACTTCCCTTTGGGAGTTTGCCTCTCCCTCTCCCCCAACAAACCCAGTCCTCATATCATAGA
GTTCAACACACCCATTTGACAGATGGCAAAACTGAGGCTTAAAGAGCTGCTTGAGACTTGGCCAA
GGTTCCAGGTGCCATACCCTCTGTGCCCCTCCCTTAGGCCTGTGTGCCCCATGGAAGGGTGGGC
TGAGATCGGGATGACCTGACACAGCTCCCTATTGCTGCTAATTCCCCCTCGGCCTCCTCCAAGG
GGTGGGAATTCCAGGCCAAGACCCCTACTTCGCCTTTCCTTCTCCGGCTGCCAAGCAGGACCTT
TGCCCTCAGCCCTTTCTCCTGGGATCTCCATGGGGGATGCCATGAGGGCCTCCCACCACAAAAG
AGAATTTGGGATCCCCTGGTCCCAGGTTTCTCCATCCCTTCTTCCTTTTCCAGAATTTTCCAAATA
GGAAAGAACAGAAGGAGACCAGAAACTCTAGGGGGGAGAAAGAGAATGAGAGAAAGAGAATGA
GAGAGAGAGAAACACAAACACAGTGACACAGTGAGAGCTTAGTCTCCAAGAGCCTATTCATTGAT
TCAAACACCCAAGCCACAGGATACCTCAGATGGCCCTCTTGCCAGCTGGAAGCTCTTTCTCCAAT
GAGCAAAGTTACAGTGACCTGGCTGGAGTTACCTGGTGCACATAGGACCTTAGGGGAAAGTTCA
GCGTGGACTACACTTGCTCTGGGATCTGCTTTTCCACATGTGTGTATGGCACGCCTTTTTCTGCT
GGATTGGGAAGGACAAGATTTTGCTGTGCTAGGGAGAAATGAAAACGGGGTGAGCTGAGTAGCT
GGGTTTCTGGAGGATAGAACATCAGATGGGGAGGCTTTCCGAGGTGAAGAATGAGAGGGAACCA
CTTACTAGAGAGAAAAGAGCTCCAGGCCTGGGGAACAGCACGTGCGAAGGCCAGGAGAGAAGA
ACTGTTGAAACAACGAGAAGGGTGGCACGGCTGGAGCTGAGCCAGCAAGGGGGATCGTGAGGA
GCCTTGGGGTTGGGGAGATCTGCAGAAGCATCAGACCAGGCAGGGCCTCGTACGCAGTCCTGA
GGAGTTTTACTTTTATTCTAAGACAGTTGGGGAGCTCCAGGAGCTGTTTTAAGTTGGGGAGAGAC
TGGATTCCAGCCTGCAAAAGCTGTTTTGTGAAGACTAAAACCAGTGAGGAGAGGTGGAGGTGCT
TTGGGGACACTGAAATGGATTCTTGGAAAGATTCTGAAGGCTGTGTTGAAAAGACACCTATAGCT
GTGGGGACATGACTATAATCCCAGCATTTGGGGAGACCGAGGCTGGCAGATCACTTAAGGTCAG
GAGTTTGAGACCAGCCTGGCCAACATGGCGAAACCCCATCTCTGCTAAAAATACAAAAATTAGCT
GGGTGCAGTGGTGCATGCCTGTAGTCCCAGCTACTCAGGAGACTGAGGCGGGAGAATTGTTTGA
ACCCTGGAGGCAGAGGTTGTAGTGAGTCGTGATCACACAACTGCACTCCAGCCTGGGCAACAGA
ACAATACTCCATTCCCTCCCCTCTACCCCACCAAAAAAAAAAAAAAATCCTGCCCTTAGATGAGCT

CTAGGGCTGCTGAGTACAGTTGTCCCAGTTGCACAGTGCCCAAGGGTTTGGCATTGCTAAGAAG
GCCACGTGCAAATCCTAGATATTGAGTGTTGTATGTTTGTGACGTTGGTTTCCCGACATGTGAAT
GGCCCAAGTGTCTGGAAGAAGTGGCGCCACTTTCTAATTTGCTTGGAGATGTTGCATGTCCCTTA
AATTCAGACAGGTGCAGGTAACTGGAGGTTCTGAACCAAAGGTTAAAATGCAAATTCTCATACAG
GGTTGGGAAGTTGTAGCCAGGGATAAGCTTATGTGACTGTTATATGGACTGAGGAGCAGATGTG
AATTTCGAACCATGACATGGCTGAGGGTAGGGGTCGGGTGGATGGATGATTCAGGGTTGTAACC
CATAGAGCCCAAAGGGGAAGTGATCTGTGACCTGGGGTGAGGGTGATCTGGAAGATTTTTGGAT
GGCTGGAAAGAAATGGGGAAGTCGAGCTGCCTGAGAGAGCCAAGTTATTTCCCAAAAGATTCCT
TAGGAGTCTTTCTGTTCAAGACCTCCGTGTGTGTGTGTGTGTGTTTAGGGTTCCCCAGCAATGGC
CCAGGCATGTGAAGGAAACAAGCTTCTTCAGGGAATATTTGTTGAATGAGTTTTCCTGACTCCCA
GGCTAGAACTGTTTTTGCAATTTCCACCCTCTTTTCTTTCCCCCAGAGAACTCCTATTCGTCCTTC
AAAACCCATCACGGAAACCCCTCTTGGAGAAAACCCTCCTTCCTTCCCCTCAGGACTTTCCCAGC
CACCGTCTCTCCTCCAGTCCAGCCTGATGCCATGGGACTGGGGGTTTCTCTGTCCAGCTCTGTTT
CTCCCAGACTGGGGTCTGAGGACTCTCAGGACCCCCAACTTTACCTAGCACAGGCTGGGCACAA
GTGGGTGACAGGGAGTCTACGCCTAGTGGAATTATGTATTGGGGCAGGGTCAGTGTGAGAATAC
ACATCCGCATGCATGTCTGTCCATGTCTGTCCGTACCAACCTTCCCCTTCCACACGGACCTGGGC
ACATAGGAGGTGTCTGAGCCTGACACATGGGACAGAGAGTGGACATGGCTGAGACACGGACAG
AGAAAAGACAAGGAGTCCAGGGGGCTGAAAGCCTTTTGAAATCAGGAAGTTCCTGTATTGGCAG
AACAAAGCCCAGAGAGGAGCAGGGCTTTCCTCAACGCCACCCAGCAAGTGGACACAGAGCCCG
GCCTTGGATGACACCTCCAGGGTTCTGAACCCTGGACCTCGCTTTATGCAAGGAGCTGGCCCCA
CATTTCCATGAATCGGGGAAACAGCACAAGAAGGTTGGCCTGTGGCAGGGCAAGGGTTAAAGGG
GTGACATTGAGGGATGCCTCAGAGTCAAAGTCCCCTGACCAAGAGGAATAGAGTAGAAAACACA
GAGACAGAGGGTGAGATCACGCCCCGATGAGGACGGAGAGAGACAGAGATGGAGAGAGACATA
GAGGTGGAAATATACAGAGAAAGATAAATGCAGAGACCAAGGCAGGGAGTGTCGGGGGAAGTAA
AGAGGGTGTCCTGAAGAAAGAAGGATCTGTTCACTCTTACCAGTCTGTCCTCGAATGATTTGCAT
AAAATGAGGAGGTGCCTGTCCACACCCCCAATTCCTCTCTCAGGCCCCAGAGCCTGAGACCTCA
CCATGCCCCCATCAGAGATGCAAAAAACTAAACACCCAACTAGAAATCCTTGGGACCTCTCTCGG
CTGGGATCTCAGAGCCTTTCTGTCCCCTACCCCTACCCCATGTGCTGTCGATTTTGCAGATGGGG
ACAACCTGGGGCCTCCCGGAACTCTGCCACCCTGGGGAAGTTGGGGGAGGGCCTTAGTCCCGG
ATCACAACCCCGTCTGCTCCCCAGAATCCTTTCCTAAGAATCGTTGAGGACCAAAGTTGTCTTTG
CTGACACGTGTTGCTTTTCTCTTTGCCTTTTATTGTTTCAGAGAAAAATCAAGTTGACTGTGTCAAG
TAACACCCCACCCCTTACCCCCGTCCAGCCATAGTGGCTCTCTGGAGACACAGGTCACAGGCGG
AGGGTCCCCTGATCATCCCCAACCACACAGCCAGGGGGACTTGACCCCTGTCCACCCCTGTCTC
GTGCTCCCTCAGACCCCCACAAACCGGCCAAGCAGTCCGGGGAGGCTTCCCCTCCACACAACTC
TTAGCATGTGATTGCAGATGTGAAATCAAAACGTTGTTTGTTTTTTGTTTTGTTTTGATTCTACCCC
GTCGGTCCAGTGTCTGCACAGACGCCTTCATTTCTCTGTAAATATGTGACTTGGAACAAATGTTTA

ACACAAACGAGAAGTGGTCATGAATGCATGGTGTTGAGATGTTTTGCACTATTCTGACTTTTTGGT
CTCTGTAAAAATATTTTATTAACAGCAGACATTAAAAAAAGAAAAACCACACACAGCCTTGGA(**SEQ ID NO: 5063** (Fuente de la secuencia de referencia del NCBI XM_011527811.2)).

[00179] En diversas modalidades, una transcripción de UNC13A es una transcripción de UNC13A de pre-ARNm. En diversas modalidades, una transcripción de pre-ARNm de UNC13A comprende una secuencia proporcionada como SEQ ID NO: 5064.

CAGTGGCTCACACCTGTAATCCCAGCACTTTGGGAGGCCGAGGTGGGTGGATCACTTGAGGTCA
GGAGTTGGAGACCAGCTTGGCCAACATGGTGAAACCCTGTCTCTACAAAAAATACAAAAATTAGC
CGGGCATGATAGAGAGTGTACCTGTAATCCCAGCTACTCGGGAGGCTGAGGCAGGACAATCCCT
TGAATCTGCGAGACAGGTTACAGTGAGCTGAGATCTCAACACTGCACTCCAGCCTGGGCGACAG
AGCAAGACTCCATCTCAAAATGTACCCTGTAACAATATATAAGATGTCAACATTAGTAGAAGCACT
CAAGCCTAGATGATAGAGAGAGATTCAGTCTCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAGAGAAAGAAAT
GGATAAAAGACTTGAACAGGCATTTCACCATAAAAAGAAACCAGTAATCACATAAAAAGTTCAACG
TCAAGAGCAATCAGAAAGCAAACCAAAACCCAAATGAGGCACTCCTTCCCTCCCTCCACATAGGC
CCAGTGAAAAAACTTGGACAATTCAAAGTGTTGGCAAGAACTTAGAGCCAGGCACGGTACCTCAT
GCCTGGAATTCCAGCACTTTGGCAGGCCGAGGCAGGAGGATCACTGGAGCTCAGGAGTTTGAG
AACAGCTTGGGCAACATAGGGAGACCCCATCTAAAAAAAATAAAATGAGCCAGGCATGGTAGCAC
AGGCTTGTAGTCCCAGCTCCTTGGGAAGCTGAGACAGGAGGATCGCTTGAGCCCAGGAGGTGG
AGACTGCAGTGAGCTGTGATTGCACCATTGCACTCCAGCCTGGGCCTCAGAGTGAGACTATCTC
AAGAAAAAACAAAAACCAATAACAAAACAAAAACAAAACATAGAGGAACCGATGATTATACTGTGT
TGGTATGATGAAAATCGCCAGACTCCCAATAAAAAACATGACATTATCAGGTGAAGCTGAGCATAT
ATGTATTTTCTTTTCTTTCTTTCCCTCCTTTTTTTTTTTTTTTTTGAGACAGAGTCTTGCTCTGTTTC
CAGGCTAGAGTGCAGTGGCGTGATATCGGCTCACTGCAACTTCCGCCTCCTGGATTCAAGCAAT
TCTCCTGCCTCAGCCTCCTGAGTAGCTGGGACTACAGGGGTGTGCCATAATGCCTGGCTATTTTT
GTGTGTGTTTTTAGTAGAGACAGGGTTTCACCATGTTGGCCAGGATGGTCTCGATCTCTTGACCT
CATGATCTGCCCATCTCAGCCTCCCAAAATGCTGGGATTACAGGCATGAACCACCATGTCTGGCC
ACATATATGTATTTTCTGACCCAGCCATCCTTACTCATGTGTGCCAGCACACAAGTCTGAAGTCTG
AGGATGGTCATAAAAACTTTTTTTTTGTAATAAACCTGAGCTTGAAACAACCCAAAAGTCCATGACC
TGGAGAACAGATGAATAGCCAATAGAAGATTCATACAAAGGAATACTATGCAGCAGTAAAAAATG
CAAGCCTTACAGCCACATGCAGCGATATGGATGAATATCAGCAGAATCACATTGAGCAAACAAAA
CAGATTAGCAGTCCAGGTGCTGTGGCTCACACCTGTAATCCCAGCACTTTGGGAGGCTGAGGTG
GGTGGATCACCTGAGGTCAGGAGTTTGAGACCAGCCTGGCCAACATGGTGAAACCCTGTCTCTA
CTAAAAATACAAAAATTATCACTGCAACCTCCATGGCCAGGCATAGTGGCTCATGCCTGTAATCC
CAGCATTTTGGGAGGCCGAGATGGGCAGATCACCTGAGGTCAGGAGTTCGAGACCAGCCTGAC
CAACATGGAGAAACCCCGTCTCTACTAAAAATTACAAAAAAATTAGCTGGGCATGGTGGCACATG
CCTGTAATCCCAGCTACTCAGGAGGCTGAGGCAGGAGAATTGCTTGAACCTGGGAGGCGGAGG

TTGCGGTGAGCTGAGATCGTGCCATTGCACTCCAGCTTGGGCAACAAGAGCAAAACTCTGTCTC
AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAGCCAGGCAAGGTGATGGGCGCCTGTAATCCCA
GCTACTCGGGAGGCTGAGGTAGGAGAATCGCTTGAACCTGGGAGGCAGAGATTGCAGTGAGCG
GAGATTGTGCCACTGCACTCCAGCCTGGGTGACAGAGTGCAGCTCTGTTTCAAAAAACAAACAAA
CAAACAGATTAGTAAAGAATGTGAACAAAGTCAAATGAGGTGGCTCATGCCTGTAATTTCAGCACT
TTGGGAGTCCAAGGCAGGCAGATTGTTTGAACCCCAGAGTTCAAGACAAGCCTGGGCAACATAG
TGAGACCCTCATCTCTAATTAGCCAGGCATGGAGGTGCATGCCTGTTGTTCCAGGTACTTGGGAG
GCTGAGACAGGAGGATTGTCTGAGCTCAGGAGCTCACACCACTGTACTACAGCCTGGGTGACAC
AATGAGACCTTGTCTCAAAAAAATAGAAACATGCAAGAGGTAACCATGTATTGTTTGCTAAGGAGC
ATGTGGTAAACTATAAGGAAAAGGAAGAAAATGAAAAACAAAATTTGTGATAGTTCTTCCATCTGC
AGGGAAGGATTATGAGATTGGGGAGAGGCACATGGGGGTCTTTTATTGTGATGGTATTTTTTTTTT
TTTTTGAGACGGAGTCTCTCTCTGTCACCCAGGCTGGAGTACAGTGGCCCGATCTCGGCTCACT
GCAAGCTCCGCCTCCCGGATTCACGCCTTTCTCCTGCCTCAGCCTCCTGAGTAGCTGGGAATAC
AGGCGCCCGCCACCACGCCCGGCTAATTTTTTGTATTTTTAGTAGAGACGGGTTTTACCGTGTTA
GCCAGGATGGTCTCGATCTCCTGACCTTGTGATCACCCCGCCTCAGCCTCCCAAAGTGCTGGTA
TTATAGGCGTGAGCCACCGAGCCCGGTCGATGGTAATTTTTTTTATCCAAGCCTGCTCCTCATAG
TTTATCTACTCATTGATGTTTAATAAAACATCAATGTTTTATTGATTATCAATGTTTAATAAAACATCT
ACTCATTGATGTTTAATAAAAATTTAAGACCAGGCATGGTGGCTCATGAGCCTGTAATCCCAACAT
TTTGGGAGGCTGAGACGGGAGGATCACTTGAGCCCAGGAGTTTGAGACAGCCTGTGCGACATG
GTGAAACTCTGTCTCTACAAAAAATACAAAAATTAGCTGTGCTGATTTTTTTAAAAATTTAAAGCAG
TGACAGATACAAACATGGTTACTATTAGGCATTAAGATTACAACTGGGGCCAGGCGCGGTGGCTC
ATTCGTGTAATCCCAGCATTTTGGGAGGCCACGGTGGGTGGATCACTTGAGGTCAGGAGTTTGA
GACCAGCCTGGCCAACATGGTGAAACCCCATCTCTACAAAAAATACAAAAAAATTAGCTGGATGT
GGTGGCGAGCGCCTGTAATCCCAGCTACTCAGGAGGCTGAGGCAGGAAGATCACTTGGAGGTT
GAGGTTGCAGTGAACTGAGATGGTGCCACTGCACTCCAGCCTGGGCCACAGATTGAGACTACAC
CTCCAAAAAAAAAAAAATTACAACTGGTTTCACATGTTAACTCATGTAATACCTCCAGCAACCTTGT
GAGGCAGGACTTGTTATCATATTCATTCTACAGGTGCGGAAACTGAGGCACGAGGAGGTCACAA
GACCTGCCCAAGGCCATGCTTGTGATGAGAGACAGAGTTTGGTTTTGAACAATGGCCTCACTCAA
CTCCATGCACATTCTGCATTTATGAAGCTCTTTCATGTGGGCTGGGGGCAGGAGACCCTGTGGG
GCTCAGCCTTTCATGCTAGTTTAGGTGCCAGTGATACAGCGAGCAGGTTGCAGGGCAAGGGGCC
CACATGGAGCTGCCCAGTTTGATATGTGGGGAGGGGGCCAGGCGCAGTGGCTCAGGTCTGAAT
CCCAGCACTTTGGGAGGCCGAGATGGGCGGATCCCCTGAGGTCAAGTGTTCAAGACCAGGCTG
GCCAACATGGTGAAACCTCGTCTCTACTAAAAATAAAAAAAATAAAATAAAAAAAAAAAGCTGGGC
ATGGTGGCATGCGCCTGTAGTCCCAGCTACTCGGGGAGGCTGAGGCAGGAGAATCTCTTGATCC
CAGGAGGCAGAGGTTGCAGTGAGCCAAGATTGCGTCACTGCATTCCAGCCTGGGCTGCAGAGG
GAGACTCCATCTAAAAAAAAGAAAAGTGGGGAGGAGTGGCAGAGTTTCGTTCGGGTCAGGGCCC

AATCAGAGGAAGGGATAGGGGCTGGGGGAGTCCAGAGAGGAGAAACAAAGGCTCAGCTTGGGG
CAGTCAGGGAAGCCTTCCTGGAGGAGAGGATATTCAGACAAGACATTGATGGATGAAAAGGAGT
TCAGAGTGTGGGCAAGGACCCATGGGCTGGATGGCTTAGAGACATAGAGAGAGACCTAGACAG
GATGCAGTAGAGCTGCAAAAAGACTTTACAGAGAGAGGCTAAGAGACACATGACTGAGAGAGCA
GTGGACAGAGTCAGAGGAACAGAGACCCAGGGAGAGAAAGAGACCAGGCAGTAGAGTTAGAGA
GACAGAGACGTAGAGACAGAGGAAGAGAGATACTCAGAGAACAGGACCATCTGCCCGGTGCTG
GTGCCGGGCGTACACACAAGAGCTTGCATTTGCCTGTACTTGCTTGAGTATTGCAGGGAGGCGT
TTGCCCAGGTTACCAGGGCAGGAATGTCCATGCATGGGTGGCGGGGGCACGTGCACCATTTCA
GTGCAGGTGAGGGTCTGCACAGGAGGAAACCTGCTTGGGGGCCGCCGTCGCCCCTTGTCCCCC
TGCAACGAGGAGGTGTGGGGCGAGGCGCCCCTTCCCGGAGCCAGGCCCTTTAACGCCCCCCCA
GCCCGCAGCGCCCCCGCCCCATCAGGCGTCCCTGGGCTCCGCCTGCCCGCCCCGCATCAGCG
CCACGTCAGGCGCTGTCCGCGCCCCCGGTGCTGAACCAAGATGGCCGGTGGCGGCCGGGCCC
CGGCGTGAGCCAAGCGCGGGCTGCAGCCGGGAGATGCCCCAGCCCAGCGGCCGCTGAGCCCG
ACCCGACAGAGCCGGCCCGGCCGCCTCCGGCCCACCTGCGAGCTCGGAGACATGTCTCTGCTT
TGCGTTGGAGGTAGGAGGCGAGGCTGGGGGTCGGGGGACCCGTGTGGACGCGGGCTGGGGTC
GGGGTCCGCGTGGATGCGGCTCCCAGGGGGTTCCTGGGGGGTGACCCGAGTCCAGGTGGCTG
GACTTTTGAGAGGGGTAGCCCTTGTCGACGCAGCTGGGCCCCGGAGGGGGTGATCCGTGTAGA
CGCGGCAGGGCTCTCGGGGGTCCTGGTGGCCGCTGCTGGAGGGGTCGTGTGGACGCGGCTGA
ACGCGGAGGCCCGTGTGGACGTGGACGGGTATCCGGGGTTCTACCCGGAAACGATCTAGACTG
GGGCGTCTGTGTAGACCAGGTTTTTAGAGGGTCAGTGAGGAAGAGTCTGGGCTCGGTAGTTTGA
TTGAAGCCTGCAGGGGTGCTTGGAAGGGGTCTGGTGTTGTGGGCTGGGTTACGGGTCCTCATG
GACGCGGACCCGGCTGGAAATTCGAAGGAGAGTGCGGTGGGAGGGTTCTCCAAGCCGTGGGG
ATGTAAGATATAGGTAGAGGGGCTTGGCCATCAGGGCATCCACGAGTTCTAGGACTCTCCCAGC
CCTAGGTGTAAAGAGGACTGGAGTGGGGGGAGTGTGGAGACAGGAGACCCCTCCCAGCGTCCA
GAGAGGGCTGTGACTGGAGGTCTGGGGGCGCTTTTCCAGTTAACTCTTTGGCCTCCCGAGTGAG
GGGGTTGGAGGAATGTCCAGAAGGTCTTCCCGCTCCCTGCCCCCTCCGGTTCTCCCAAACACGT
TTCAGGGCCTTCTCGGCAGGGAGCCTACTTCTTGGAAGAGCAATGTCTCCTGGTCCCCCTCCTG
GCCCATCCTCACCTCACCCACTTTGCACTGGAGAGAGGGAGGGAGGGAGACGTGAGGTGGGGG
GGGAGCTATTTTGGGGCCAGAACGCCATCTGCACAGAGGCCCACGCCCAGGCCCACGCTCTGC
GTTGGGGTTGGAGGAGGGAGGGAGACGTGGGAGGGGCATGACCCCCCACCCCACACCTTTATG
GCTCTGGGGTCGTGGGGAAGCCAGCCCAACCGAACCCAGGCGTTCTGGGCACTCCCGTTTGAG
AAATCAAACTCTGGGAGACCTTGGGCGGCAGGGGTGGATGTGGACCGCCGTTCCACGCCTACA
GAGCTCTGAACCCCTGGTTCTTAAGGACTGGGGTCCCCCCGTCACTCCCACCCATTTCAAGAAG
GCTGGGGTGGGGGAAGGGGTGTGTCTGCCAAGCCTGAGACTGCAGGCTTCGGGAGACCTCGG
GCGACAGGAAGCGTGCGTGTGCTGAACTCCTGCTGCCTGGACACAGGGTGGGCAGGCCGGGG
AGCCGGGAACCGCCCCCGCCGCCCCTCCTCCTCCCTCCCCTCCCCCTCGGCCGATTCATTCACA

AACCCTGCCCCGCCCGCCCGCTCCCCGCCGCGGCAGCTTCCGAGTGCAAATCCGGCCGGGCT
GGGCCGGCGTGGACGCGGGTGTTCTTAAAGGGACAGGGGCCTACTTTCTCTAAGCTCGTTTCTG
CTGGACGGGGCTGGGGGTGGTGGAAGAAGGGTCCCTAGAGTCAAAGGTCAACTCCTCCATCCC
CTAGCCTCCAGGCCTATGGAGTTAGGGGAGTAGGGAAGTGAAGGAGACCCCTAGGCGACCCCC
ACCGCCTAGGCCTGAGGACGGAATGGGAGGAGAACTTGAATGTCCAGACCCCCTACTGACCTCT
CCCCCTGCTCTAAGTAGCCGGGCTCTTAAAGGTGGCACTGGAGGAGGTTCCGACGTGGGTGTTC
TTGGCTGACTCCTCTATCCTCTCTCTTCTCCCCCCAGCATCCCGCCCCACCCCGCCTCACATCCT
CCAAGTTGGGCTTCTCTGGAAGGTTTGCCTAGTGGAGTGGGGGGGGGGGGGGGGGGGCGGGG
ATCTCACCCTTAACTCTGACGCAAACAGGAGGCTCGGCTGCGGGGGTGGCATTAAGGGGGGGC
AGCAGGAGGCAAGAGGGATGAGGCTTCCAGAAACAGAGACGTTGGGGGAGGACTGTGCTGGAT
TCTGTGGACTTTACAGGGAGGGGCCCGGCTGAGTGGAGAGGAATCGCTGGGAGGGGCAAGGCT
GGGGAAGAGGTTGACAGGGGTGGGAGGTAAGGCCCTCAGGTGTAAAGGGAGGTGTGAGGTTG
GAGTGAGGAGGAGTAGGAGGCAGGGAGGGGTGGGGAGAGGGAGAAGTGCTGGGTGAGGCCA
GTCTCCCAGGGAGAGGTGGGATGGTGCCCAGAGAGGGGAGGGGCTGGGATGGCTGAGCACGA
GAGATGTTGGGGTGGGCTTGGCAGGAGTGAAGCTAGGCTGAGATGGGTTGCCGTGTTGCCTGA
GCTCAGCTGAGGAAATACCTGTCCCCCCTCCCCTCCACCGGGGACCCACAGGCGTTTGCCAATC
CCTACACACATTCATACCCAGACTTGTTCCTGTGTGGACACAAATGCTTAGGATGTATGAAGGCT
CTACGCAGACCATGTGCCTGGGAAGGCACATTCCGTAGGCACACGTGTGTACTCAAATGCCTGT
GTGAACACAAGCATACACGTGTATATAGGACACAGTCTGCCGCTACAGATATAGTCCCAGCAACA
CACGTGTGAGTGTGTGTGTCTGCCAGCACGCATATAGATGTATCCACGTGTCTGATGAATGCTCA
CAATATACATGTCACATAAAGATCCACCCATGTCCAGCCGAGCGCGGTGGCTCAGGCCTGTAATC
TCATCACTTTGACTTTGGGAGGCCAAGGTGGGCAGATCACTTGAGGTCAGGAGTTCAAGACCAG
CCTGGCCAACATGGTGAAACTTTGTCACTGCTAAAAAATAAAAAAAATTAGCCAGGTGTGGTGGC
GCGCACCTGTAGTCTCAGCTACTCGGGAGGCTGAGGAAGGAGAATCACTTGAATAGGGGAGGT
GGAGGTTGCAGTGAGCTGAGATCCTGCCACTGTACTCCAGCCTGGGCAACACAGTGAGACTCTG
TCTCAAAAAAAAAGATTCACTCATGTCCTAACACTCAGACATGTACCCATACATATCTGTTAAGGT
CCCCAACCCCATGAAGCACATATATATTCATATAAGCACATGTCAAAGCCATGTGTGTATGCACAT
GACAACACTTGCCTGGACATTCAAAGCAGCCCCTTTCAACAAGTGGATGATGATGCATACAAGTA
AATACACATTTGAGTATTTCATTGCACACAAGTGCATACATGTATGCAGATAAACAAATACAGCTG
CCACAGAACTGCATCCATGTACACATGCAAACATCAATATGTGTGTTTTCCACCTAACATATCACC
CACAAGCTCACACACACCAGTGTGTCTCTGATGTAGTGACACCCCACTCCTAGACACACATGTGC
AGACTCCCACCTGCACTTAAATGGTGCACATACTCTGCACACATGCACACTCATATCCATGTAGA
GGCAGGCACCTGCCTGCCCTGGTAAGATGAGCCAACTACTGCTGCAAATACCCAAGCAAGTACA
GGCAAATGCAAGCTCTTGTGTATACACCCAGCACCAACACATAGCAGACCACCCTGTATGGTGTA
TGGGCCTTATCTCTGCCCGCTTCATTTATTTATTCATGTGGTGCCCCGCTGCTTCCCAACATCGTA
ATCCACTGACTAGGTCTTGGCAGGATCCTGAGGCTGTGAATGGTAAATGCCACCTGGTTCCTTCA

TGAAGTCACTTATTTTATTTATGCAACAAGCATTAATTGAGCACCTACTGTATACCAGGCACTGTTC
CTGGCTCTGGGACCCAGCCCTATTCCTAGCCATCACTCCTGCACGTCCCATGGGGTTAGAATGA
AAGAGATGAGGGAGGGCTAAGGGAGCTGAGGAGTGGGGTATCCAGGGCTCTCTTCCTCTGGGA
AGCCTACCCTGATTCCACCACCACCATTTACTTGAGTCTCAGAAGATGTGATGAGGGGGAGATGA
GCAGGAGGGAGATGGTGCTCTGGGTGGAGGGAACAGCATGAGCAAAAGCATGGTGGTGTGAAG
GGTTACTTCCAGATCTTCCTATGTGCCTCACAGCATTTTGCACAGGCCACTTGATGTTTTGTTTTG
TTTTGAGACAGAGTCTCACTCAAAGCCTGTTACTCAGGCTGCAGTGCAGTGGCATGATCTCAGCT
TGCTGCAGCCTTGACCTCCAGGGCTCAAGTGATCCTCCTGCCTCAGCCTCCCAAGTAGCTGGGA
GTATAGGCATGCACCACCACACCCGGCTGACTTTTTTCTTTTTAATTTTTTGCAGAAGCAGGGTTT
TGCCCTGCTGCCCAGGCTGGTCTTGAACTCCTGGGCTCAAGTGATTCACCCTCCTCAGCCTCCC
AAAGTGCTAGGATTACAGGTGTGAGCCACCACGCCCAACTGATGTTTTAAAGGCTCTATAAACAT
GTTATGAATAAATGACATGAACAAATCAGTGAATTTAGGTGAGGGTGGGTTTGCTTCACAACTTAC
AATAATATCAACAACAAACCCCATTTATCCAGCTTTTTTGTTTGTTTGTTTGTTTTTTGAGACACGG
TCTCACTCTGTCACCCGGACTGCAGTGTAGTGGTGTGATCTCGGTTCACTGAAACCTCCACCTTC
CAAGTTCAAGCGATTTTCCTGCCTCAGCCTCCCGAGTAGCTGGGATTACAGGCACGTGCTACCA
CACCTAGCTAGTTTTTGTATTTTTAGTAGAGATGGGGTTTCTCATCTCTACTAAAAATACAAATACA
TCTCTAGTGGCCAGGCTGGTCTTGAACTCCTGACTTCAAGTGATCCTCTTGCCTCGGCCTCCCAA
TGTACTGAGATTACAGGCTCGAGCCACCGTGCCCAGCCCAGCATTTCATAGGCATGATGTTAAG
GATTTTTATGCCCATGCCCTCTTTAACTCTTACAGTAGCCCCATTGTACAGATGAGGAAAACTGAG
GCTCAGGGAGCTTTAACAACTTGCCTGGTGGAACAGAGCCAGAGGTGGAGCTGACTGACTCTAG
AGCCTACTGGGGTTGGCAGAAGTTTGAGCCTTCTCTCAGACCCCAGGACCTCGGAGACAGCCAA
GTCCCTTCTGTGGAGTGATGTTCTGCCCTGGGATTGCCTTCTTCTTTCTATTTATTTATTTATTGGA
GACAGAGTCTGGCTCTGTTGCCCAAGCTGGAGTGCAGTGGCACAATTTCAGTTCACTGTAACCTC
CTCCTCCCGGGTTCAAGCAATTCTCCTGCCTCAGCCTCCTGAGTAGCTGAGATTACAGATGCACA
CCATCATGCCCAGCTAATTTTTTGTATTTTTAGTGGAGATGGGGTTTCACCATGCTAGCCAGGCTG
GCCTCGAACTCCTGACCACCAAGTGATCTACCTGCTTTGGCCTCCCAAAGTGCTGGGATTACAG
GCATGAGCCACTGTGCCCAGCCAGGATTGCTTTCTTCTCTCATGCATCTAGTAAACAGACATGTC
ACAATCTCTCCATTCATCGGGGCTATTCCCCTGCTCCTTGCCTAAGAAGCCTTCACACATCCCTC
CGTTCCTGGCTACTCAGTCCCTGATACCCTCCAGCTAGGAGGAGCTGCATCTAGGTCTTAGCTCC
TACCGTTCTCATGGGATGCCCTCCAGAGTTGCATCTTCAGGGCTGCAGCCTAACCCTTTCCCTAA
CCTGGCCTCACTTTTCTTCCACATACAATGGACCTCTTCTGCAAGGTGCCAATAAGGGCATCCTG
GGTCCAGCAGGCCTGAGTGTGAATTGCTAAGTCCACCACTTCCTGGCAAGTCTCACATCCTCTGC
ATTCCTTGGTGTGCTCATCTGTGGAATGGGCACAGGAGTAGCATCCACCATCTACGTTTGCCAGA
ACTCTCTAATGAGGCTTGCAGAGCCCCTGGCATGACTCCTGGCCTACGGGAAGGCCCAATAATC
GTGAGCAAAAGACATGAAAAATCAATGATGGGCCGGCCCCGGTGGCTCACGCCTGTAATCCCAG
CACTTTGGGAGGCCTAGGCGGGCAGATCTCCTGAGCTCAGGAGTTCAAGACCACCCTGGGCAA

CATGGTGAAACCCTGTCTTTACTAAAATACAAAAAAATTAGCTGGGTATGGTGGCGCGCGCCTGT
AGTCCCAGCTACTCAGGGGGCTGAGGCACGAGAATCGCTTAAGCCCCGAAGGCGGAGGTTGCA
GTGAGCCGAGGTCGCGCCACTGCACTCCAGCTTGGGCTACAGAGTGAGACTCCGTCAAAAAAAA
AAAAAAAAAAAAATCAATGATGATGTTTTTATTAATGGAGACTAAAAGCTTTCTGGAAGGCGGTTC
TGAGTGCAGGACATTTCTGAGAGTCCACTGCATTCTGGGGCCCGAGGAGCGCTCCAAGAGGGG
TCCCCCAGGGCCACTCCAGGAGGGAGCCTAGTTCGTTGAGGGTACACGGGTGGGACCGAGCAT
TCAGCACCGTGGACAGCGCCTGCCCGCGCCTCTGGGGGACAGCTCTTAGCTCAGCCTCCCAGG
ATTAATGGAGGAGGTGACGTCATTCCTTCCGTGAATTACTATTTAATGAGCACCTACTATAGGCTA
GGCCTACTTCTAAGTGGTTCATGGTAAACAACACACACACAAATCCCTTATTCCCGAAGCTCTCTG
GAACTCCAGGTTCTTGGTGTTTTTTACACTGAAGGCTCAGTCTGGCTCTGGTCTATTTGTGTCAAC
GGAGGATAAGGGTCCTCATTTAGTGTCTCCCAGATGCGAAACCAGCACAGCTGAGGTCTTTTATC
CTAAAGCCCATCCATCTCCCGCTGAAATGCCCTCCACCAACATCACACACAAAACGATCAAATCT
CCTATAATCTATTTCTGGATTCTCTATGCTTCCTCCCTTCCCCCAAGCTAATCCTGGGGCGGGTG
GGCTTTCAGAAGCCCTAGACGGCTGGATCTCCACCTCCTGTCTCCCCACCCCATCCCACGTGGC
AGGTCAGGGAGCCAGTGCCCCAAGACTGCAGTCCCCCCTAATTAGAATCCAGGGTCAGTCAGCC
ATGTGGTTCACGCCTGTAATTCCAACACTTTGGGAGGCCGAGGGGATGGCTTGAGCCTTGAAGC
CAGCCATAGCAACATAGCAAGACCCCATCTCTACAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAGGAATAGCCAA
GCATGGTGATGCGCACCTGCAGTCTCAGCTACTCGAGAGGCTGAGTGGGGAGGATCGCTTGAA
CCTGGGAGATCGAGGCTGCAGTGAGCCATGATCACACCACTGCCCTCCAGCCTGGAGCCTGGG
CAACAGAGAGAGACCCTGTCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAGAAAAGAAAAGAAAAAAAAAGAA
GAAGAAGAAGAGAAAAGAAAGAAAAAGAAAAGAATCCAGGGTATTCAAATCCTAGAATCCAGGCC
AGGGACACCTTTAGAACACAACCAAATAATAAAAACAGTAAAGATATCAGTAATAATAATAATAGTA
TAAATGACACTATAATCATTCTGCAGAAGGGGTGAGGGAGGAAGAGGAGGGAAGAAGAGGAGGA
GAAAGGAGAGGGAAGGGAGATCAGCCACTCCGTCTCCCCATTTTCCAGATGCAGAAACGGAGGC
GCGAAGCCAGGCTGCAGGGGTGTCCCGCAGCCTGAACTCCTGCCTCAGCCTCCCCGGGTACGG
CCACTACATTCATCAGTCAGCGCTTCTGGGGGCCCCAAAGACCTTTGAGGCCGCATGACGCGGT
GTCTTCACCCGCTCGTCGCTGGGGACAGCAGTGGGCACCCCCCTCATCCCCGCCCCCCTGTCC
GCCGGCGCGCCTCCCACGCCCTCCGCGCGCCCACGCTATAAATAGCCTCATGCGTGTGACCCG
AAGCCCGCTGGGGAAGGGTGGCGCTTCCGCCCCGCTGACCCTGATACAGCAACCCGGCGCAG
GCGGGGAGGTGGCGGGATGTGACGACGAAGACGGTGACTCAGGGACCATTTACTGACCGGGGA
AGACAGGGAGAGAGACTGGGTTCCTTCTCTGAGCCCCCTTCCTCCTCCAAGCCTCTCCCCCGAT
ACCACCCTCCCCTCTGCGCCCATCCCCCTTCCCGAATCCCCTCCCTCACCGCGAACACCCTTCC
CTCCTGAGAACCCCCTCGCCACTCTCGGCCCCCTTTCCTGTCCCCTTTTCCCTCTGAGACCCCTC
TCCCACTGGGAGCCCCAGTGATGAAAAATCATGGATGTCCTCAACCTGGACCTCGGCAGGGAGC
TAAGTGCAGGAGCCTGGCTTCAGCTATCAGAGGGTACAGCCCTCCAGCCGGTCCCCCACTGCCT
GAGGACCCCAACGGAGACCATTCCCCTCTAGCCAAGAGAGGCTGCAGGAAGGAGCTGAGGCTT

AGGGAAGAGGAGCCGGACTGACCAAGGGAGGGGCACAAGAAGGGCAGAGACAGTGAGAGAGA
GAAGGAGAGAACAGAGACCAAAAGAAGACGACCAGAGTGGAGAGAAATAGAACGGGGAGGAGG
GAGATGAGAGACAGGGATTGGGAAAGAGAGAGAGAGAACAGATCAAGGAGCTACTGGGCTCCC
CGCTGAGCCTAAATCCATGGTTTATAAAACAGGGCACAGTTGGAGGAGCTTCAAGTGAGCCCAG
CCCAGTCTAGACCCCAGTGAGCCCCTTGTATCACCCCCCAGAGCCTGTCACTTTCCCACCCCCA
TATGCATCCCTACTTTTCTCCCCCAACTGCCTCTCCTCTCCCCAGTGTCTCCTCCACCTGCCTGC
CCTCCCTAGTGGAAATCTTTCCCCCTCTCTCTTTTATTATTATTATTATTATTATATATTTTTTGAGA
CAGAGTCTTGCTCTGTCGCCCAGGCTGGAGTGCAATGGCGTGATCTTGGCTCACTGCAACCTCC
GCCTCCTGGGTTCAAGCGATTCTCCTGCCTCAGCCTCCCGAGTAGCTGGGACTACAGGCGTGCA
CCATCATGCCCGGCTAATTTTTGTATTTTTAATAGAGATGGGGTTTTACCATGTTGCCCAGGCTGG
TCTCGAACTCCTGACCTCATGTGATCCACCTGCCTCGGCCTCAAAGTGCTGGGATTACAGATGTG
GGCTACCACGCCCAGCCTCTCTCCCTTTTAAATTATTATTTTTAGACATGGGATCTTACTACATTG
CCCAGGCTGGTCTTGAACTCCTGGGCTCAAGGGATCCTCCTGCCTTAGCCTTCCTAGTAGCTGG
GATTACAGGCATGTGCCTCTATGCCTGGTACTCTCGCTGTCTCCTTGTGTCTCTCTATTTCTCTCC
ATCTGTCCAGACTCTCCTCTCTTGCTTTCATGCCCATCATTTCTTCCTCTCTCCTCTCCCTTCCTCT
CCCTGTATGAGTCCCTCCAGCTGTGGGTGCCTTTCTCAGCCTCTGTCAGCATCCCCTCCACCCC
CGATCCCGTCACATTCTACCTCTTGCCCCTTCCCCTGCCCACCCCCTTCACAGAGAGTCCCCACG
CCTGCAGGCTGGACCTCCTCCAGGAGCCAGGCCCAAAGCTCCTGCTGGGCACATTCCTGAGTGT
TCCTGAGCCTCTTTCAGTCCCAGGGGTGAGGTGCTGGGTGGGTGCGCTCCCTGGGGGCTGGGT
GGGGCTGAGGATGTGAGCGAACAAACCAGACCTAGAAAAAAAAAAGACAGAGATGGAAGCAGAG
ATGAAGGCCCAGAGAGAGGGGTTCACTTGCCCAGGGTCACACAGCTCAGGAATCTGAACCTGGC
TCAAACCAGCATTCACTTCTCTCAAGGCCCACCCAAGGGCTGCAGTGCAGTGGCACAATCTCAG
CTCACTGCAACCTCTGCCTTCCAGGTTAAAGGGATTCTCCTGCCTCAGCCTCCCGAGTAGCTGG
GATTAGAGGTGCGTGCCACCACACCCGGCTAATTTTTGTTATTTTAGGAGAGACGAGGTTTCCCC
ATGTTGTTCAGGCTGGTCTCGAACTCCTGACGTCAAGTGATCCACCTGCCTCGGCCTCCCAAAGT
GCTGGGATTACAGGCATGAGCCACCGCGCCTGGCCAGGAACAGTCTTTACTGACATGTGTTTAG
GGCCATCGCACTTCCCCCGCTCTTCACGGGAATTCTCTCTTCACTGGCTCCACTCAGGTGCCTTT
TGTGAGACAGAAATTCAAGCGATGAGGACAGAGATACAAACCCGGGATGGGAGGCTGTGACATC
TGCCCATAGAAACACAATTCTGTTTCTAGGAATTTATCCTTCAACTCGCTAGTACACGCTCTTCAA
GACATACTGAAAAAACATGAAGGATTAGAACAGTGGGTGTCGAATGCTACCATTTGTCTTGGAAA
TCAAGCAAAACGAACGTGGGTATGGTTGCCGACGCATGGACCATCTCCAGTGGAACAAGGAACT
GCCAACGTTGATTGCATTTGGGAGGGAGATGAAGGGCTGGGATGGAAAGAGCTTTATTCTCAGT
GCCTCATCTTTTGGTTGTTTTGGATTTTACAACATGTGCATGCATTGCCTACACAAACAAAGACAC
TAATTTGAAAAGGAAAAGGGGAGAAGAAAAGAGGGAGGAAAGAAAAGGGGCCGGTGTGGCAGC
TCACACCTGTCATCCCAGCACCTTGGGAGGCCAAGGCGGATGGATCACCTGAGATCAGGAGTTT
GAGACCAGCCTGGCCGACATATACTGAAACCCTGTCTCTACTAAAAAATACAAAAATTAGCTGGG

CATGGTGGCGCACGCCTGTAGTCCCAGCTACTTGGGAAGCTGAGGCAGGAGAATTGCTTGAATC
TGGGAGGTAGAAGTTGCGGTGAGCTGAGATGGCACCACTGCACTCCAGCCTGGGCAATAGAGC
AAGACTCCGTCCCTAAAAAAAAAAAGAAAAAAAAAAAGAAAAGAAAGAAAGGAAAGGGAGGGAAG
AGCTCAGTGTGGGAGAAGATTGGGGGTGGGAGTAGAGAATTAATGGAGGAAAAAGATGTGGGG
GACAAAAGCAAGGTGTGAGAGGTGTTGGCAATGGAAACTGAATACCTGTTGAGAAGAGCCAGGA
GGGGGCGACATGGCTTTGAATCTCTTGGGGCTGTGAGATTATGTGAAATGTGAGAAGACTGGAC
CTCAGTGGGGTGCCTGACATATATTCAGGTTACACCTCCCACAAGCAGGTGGGGCTGGACAATC
TCTGTCAACCCTCCAGCCAGGACCCAAGTGTCTCCCTGTACATTACTTTTGGTTGTTGTTGAGAC
AAGAATCTCACTCTGCTGCCCAGGCTGGAGTGCAGTGGCATGATCTTGGCTCACTGCAATCTCTG
CCTCCTGGGTTCAAGTGATTCTCCTACCTCAGCCTCCCAAGTAGCTGAGACTATAGGCGCCTGCC
ACCACACCTGGCAAATTTTTGTATTTTTAGTAGAGACAAGGATTCACCATGTTGGCCAGGCTGGT
CTTGAACTCCTGACCTCAGGTGATCCACCTGCTTCAGCCACCTAAAGTGCTGGGGTTATAGGTGT
GAGCCACCGTGCCTCGCCCTCCACATGCATTTTGAGAGCCAGCTCTCTGGGTTGCTTTGTCCCA
ACTCACCCAGCCTTCTTTGAGGCTTCCCCAAACCCTGGGAGCATTTGACATTGCAGACTGAGCTG
GACAATCAAGGGAGAGGTCTTGCTGACCTGTCGGGGCTGGTGGAGTCATCAGAGATTGTCTTTA
TCCTCGCCTTCTTCTTCTCCACCTCCTCAACTTCCCCTCTTCTTCTGGGGCAATCCTGGAGGGCT
TCTTGTAGGAGGCCTCTCCCACCATCTGCCCAGCTCTTTCTTTCTAATCTTGTTCAATTGTGGGTA
AAGGCACAGCTAGTTGGGAGCTTGGGGAGTTTGATGGGGACAGGGGATGCAGGGAGAGGGAG
GGGCAGGGAATGCTCTCAGGGTCCAAATTTCCTTCCATTCTAGGGTTGCCTGTGCTCATCTGTCT
GATGGCTTCTCTCTCTCCCTCTCATCCCTGCCTCCTCTTTCCTACCTCTCCTCCTCCCCTTGTCTC
TGTCTCTGACATTGCTTCTATCTTTCTTTTTTAACATCTGTCTCTTTTGCTTTTTATCTTTGCCTGTC
TCTCCTCTGTGTCTCTCTCCTTATGTCTCCATCTTGGTGTGTCTCTGAATCTCTCCGTATCTCTGC
CTCCTCCTCCCCACATCTCTCCCCACCTCCCTTCCCTATCTCTGTCTCTCTCCACAGTCAAAAAAG
CCAAGTTTGATGGTGCCCAAGGTAAGTGGCTTCTCTTGCTGTCCTGTCCCGTGTTGTCTGTCTGT
CTGTCTGTCTCTTGGAGAGACTGGGAGGGGGTCCCAGCCCAGACTTAGAGTTGGGCTTTATGTC
TTCTGAGCATCAGGAGAGGGGTCAGAAGATTAAATAGGGGGAGGGGCAGCCATTGGCCTGGGG
TCCCTGCAGTTTGTATGGGGGTCCCCGGGTCTCCCCAGCCATCCTTGGAGAGTCTGTAAGGGGT
GGGGCTTGCCCTGAGCCAGTGGCTCTTCCCAGGGTCCTAAGAGGTAGAATGGGGACTCTTAGAT
GGGGCTACAGGTGGGAAAAATGAGGCTCAGAGAGGCGAAAGGAGTTTCTTTCTTTTCTTCTTCTT
CTTTTTTTTTTTTTTTTGAGACAGAGTCTCCTTCTGTTGCCCAGGCTGGAGTGCAGTGGCGTGATC
TCGGCTCACTGCAACCTCTGCCTCTGGGTTCAAGCAATTCTCCTGCCTCAGCCTCCCAAGTAGCT
GGGATTACAGGCGCCCTCTACCACGCCCGGCTAATTTTTTTATTTTTAGTAGAGATGGGGTTTCG
CCATGTTGGCCAGGCTGGTCTCAAACTTCTGACCTTAAATGATCCGCCCGCCTCGGCCTCCCAAA
GTGCTAGGATTGCAGGCGTGAGCTACCGTGCCCTGCCTTTTTATTATTATTATTTTTATTTAAAATT
TTTATTTTTTGAGGCTGGAGTGCCGTGGTGCAATCATGTTTTACTACAGCCTCAACCTCCCAGGCT
CAAGCAATCCTCCCACCTCAGCCTTCCAAGTAGCTGGGACCACAGGCGTGCACCACTGCACCCA

GCTAATTATTTTTTTGTATTTTTTAGTAGAGATAGGGTTTTGCCAAGTTGCCCAGGCTGGTCTTGAA
CTGCTGGGCTCAAGCAATCCTCCCCCCTTGACCTCCCAAAGTGCTGGCATTATAGGCGCGAGCC
ACTGCACCCAGCCTGCAAAGGGGGTTTCTTACAGTCAATTTTGTTCCCCTTTTCTGGGACCTCAG
TCTTTTTAGCTGAAAACCAATGGCATGGTCATTTCGAAGCAGCTGGATGAAGTATCCCAAAATTCC
ACGTCTCCCCACACTGAGGCCCCTCCCTTGTGCCCTGAGGGTGGGGTTGTGGGTTAGGGGGTG
AGTGGCCCAGAAATTCCTGAGGGGATCACAGCAGATGGTCTAGAGCTTGGGAAGGGGCATTGGA
GAGTCCCTGAGCCCCAGCGCTGACCCCTACTCTCACTGCCACAGAGAAATTCAACACGTACGTG
ACCCTGAAAGTGCAGAATGTCAAGAGCACGACCATCGCGGTGCGGGGCAGCCAGCCCAGCTGG
GAGCAGGATTTCATGTTGTGAGTCTGCAGCGTCTGGCATGACCTCACTCCCTGGCATAGCCCAG
CACCTCGCTGGCCCCTCAGGGCAGAGCTGGACACTGGGGAATCCCGGGTGACTCCCCTCTGTC
CTCCCTCTTCCCCTGTCCACCTTATCACCTTCACCTCCAAAACACATCCCCAATCCAATCACTTCC
CTTGGTCTCCGCAGCCACCAGCCAAGTCCCTGCTGCCCGCCAGCCTCCGCCCTGGCCTCCTGT
GCCATCCACCTCCTACAATCTGTTCTCCTCCAGGCAGCCAGGGGGATATTTTTAAAACTGCAAAT
CACATCCTGTCGCTCCCATGTTCCAAACTTGTCCGTGGCTCATCGACCTCACAATAAAACCCACA
GCCTTCCCCGTGATTCCCACCAGGTTCTCGCTCTATCTCCCTCACCTGCCCCAGCCACACCCAC
CTCTGCCCCTTTCTCCAACACTTCCCAGCTTGTTCTTGCCCCAGGGCCCTTGCACTTGCTCTCCT
GTCCCCAGCTGGCTCTTCTCCTTCAGGTCTCAGCTTGTGTCACCTCCTCAGTGAAGCCCTCCCTG
ACCACTACCTCCAAGCTACAATTTCAGGGCATCATGCCTTCCCAGGCCTTGCCACCAATTTTGTTT
GTTTGTTTGTTTGTTTTGAGGCAGAGCCTCACTCTGTTGCCCAGGCTGGAGTACAGTGGCATAAT
CTCGGCTCACTTCAACCTCCACCTCCCAGGTTCAAGTGATCCTCCTGCCTCAGCCTCCCAACTAG
CTGGGATTACAAGCGTGTGCCACCACACCCGGCTAATTTTTGTGTTTTAAGTAGAGATGGTGTTT
CACTATGGTGGCCAGGCTAGTCTCAAACTCCTGGACTCAGGTGATCCGCCCACCTCAGCCTCCC
AAGGTGCTGGGATTATAGATGTGAGCCACCATGCCTGGCCAATGGAATTTTTTTCCTTTTTTTTTT
GTTTTGTTTTGAGACAGAGCCTCACTCTGTGGCCCAGGCTGGAGTGTAGTGGTGCAATCTCGGC
TCACTGCAACCTCTGCCTCCTGGGTTCAAGCTATTCTCCTGCCTTAGCCTCCCGAGTAGCTGGGA
CTACATGTGCGTGCCACCATGCCCGGCTAATTTTTGTGTATTTAGTAAAGACCGGGTTTCACCAT
GTTGGCCAGGCTGGTCTTGAACTTTTAACCTCAGGTGATCCACCCGCCTCGGCCTCCCAAAGTG
CTGGGATTATAGGCATGAGCCAGGAGCCACCAATCCCAGCCAACAGATATATATATCAGATATAT
ATATACTTTTTTTTTTTTTTTTGAGACTGAGTTTTGCTTTTGTTGCCCAGGCTGGAGTGCAATGGCG
TGATCTCGGCTCACCGCAACCTCCGCCTCCTGGGTTCAAGCAATTCTCCTGCCTCAGCCTCCCG
AGTAGCTGGAATTACAGACATGCACCACCACGCCCGGCTAATTTTGTATTTTTAGTGGAGATGGG
GTTTCTCCATGTTGGTCAGGCTGGTCTTAAATTCCCAACCTCAGGTGATCCGCCCATCTCGGCCT
CCCAAAGTGCTGGGATTACAGGCGTGAGCCACCGTGGTTGGCCATATTTTAAAAATATATTTCTTA
AGATAAATCTTTGGTAAACTGTAAATTCAGTGAATCTCACATTTCACCAAGTTTCCTGCTCCCCCG
AATTCACATATGTCTAGGGCGAGGCCTGCAGGGAAAGTGCTTTGAGGTGGGATCGTGTCCTCAC
ATCATTAGATGGGGATGACACTGGGAAGGACAGAGGTGACCCGAATGTCCTTATCCTGTAGGTA

AAGGGAGCTATGGAGGGTATTTGAGCCTCTTCCTCACTTACCCAGCATGGTCAGTGTTGGAGGG
CCCAAGGAAGGGCTCAGAAAGATGAAGGTGCAGGCGATGTGTAACATCTGTCCCCACGCCATCC
TTCCCGGCTTTGAATCCTGGTTCTTTTGTGATACCCCGAGCTCTTAACTTCCCCCACTGGCCTCA
GTTTCCCCTCTATAAAATGAGAACCACCATGTTACCCTACCACCTAGGACACTCCCAGGCCTAGG
TTTGAATTGCAGTATGCTGTGTGTTCTCAGGCGAATCAACTAAACTCCCTGGGCCCCCGTTTCCT
CCCTCCTGCTCCCTCGACGCCCCCTCTCCTTTTTCTGCAGCGAGATTAACCGTCTGGATTTGGGA
CTGACGGTGGAGGTGTGGAATAAGGGTCTCATCTGGGACACAATGGTGGGCACTGTGTGGATCC
CACTGAGGACCATCCGCCAGTCCAATGAGGTGAGTGGCGGGTGGCCTGAGGGTGAAGAAGGAG
GAGTGCCTTGCAGAAGCCCAGAGACCAGTGGACTAAACAAGATGGGCATTTATCTCCTATCCCCT
GACAACATCAATGTAGACACTTGGGATTGCCACGAACCTTCCAAAGTCACTAGAGCCTATACACC
TTCCATCTTGCTCTGCCTCTCTCTCCATGTGGCTTCCACCTTGTGGCCCCAAATGGCTGCTTTAG
GCTCACCATTGCATCTTCATTCCAACCACCGAAAGGTGCTGGTGGTGGGGGAGGGGGGTGGTTC
ATGCACATCTCATTGGCCAGAACTTAGACATGTGGCCAACACCTTGCTGCAAGGGATTCTGGGAA
ATGTAGTCCTAGGCTGGAAAATGTAGTCCTGGGCTGTGCTTCCCTAGGCACAGCTAAAAATGTAT
TACCTTGGAAGGAGAAAAGGGATAATATAGGCAATTAGCATTTTGTGTCCCAGATGGGCAGCAGC
AGGAAGCTTACACCAACTCATAAGAAGGTGCTAGGTAACAACCCTGGCCCCTCAGCCTGTGCAT
CATTGTCAGCAGGTAGTAGTGATGTCTATTTTTTATTTAATTATTTATTTTTGAGACAGGGTCTCAC
TCTGTTGCCCAGGCTGGAGTGCATTGGCATGATCATGGCCCACTGCAGCCTCGACTTCCCAGGC
TCAAGTGATCCTCCCACCTCAGCCTCCTGAGTAGCTGGGACTGCAGGTGCATGCCACCAGGCCC
CCCTTATTTTTTTTGTATTTTTAATAGAGACAGGGTTTTGCCATGTTGCCCAGGCTGGTTTCGAACT
CCTGGGCTCAAGCAATCCACCCACCTCAGCCTCCCAAAGTGCTGGTATTACAGGTGCGAGCCAC
CATGCCAGGCCGTGGTCATGTCTATTCATCTGTCCCCACAGCCCAATCCCTGGCCTCCTAACCTC
AAGTCTCAACCTCTCCATGCTGACCCCAGGAAGGCCTTATTAGCTGGAGCTCTGATCTGTCCTCC
CCTGTCCATCTGCCTTGGGAGGCCCTTCAGATGGCACCTGCCCACTAGCCTCATCTCCCCCCAC
ACTCTAACCTCTACCCCTCCCAGATTCCACCCTCTGAACCTTTGCATAGTGTGTTCCCTGAGCTTC
AAGTGTCCTCCTTTCCATCACCTTCTAAATTCCCATGTGCCCACCTCCAGGAAGCCCTCTCTGACT
TCTCTCTAGATCCTTTAGCCCTCCTTCCTCCCTCTGGGCTATGACCTCATGGGGCTGGGGGTGCC
TGTGTCCAGCCCTGTTTCCAAGGGCTATGGGCTCTCAGGAGCCAGGGTGATGATGGCTGGGCCT
CTTGGGGACCCTGGCATCACCCAATATGAACCAGGCATAGAGGAGGGACTGGGGACTGTTTTTT
GTTTGTTCGTTTTTGTCATTTTATTTTATTTTATTTTATTTTATTTTATTTTATTTTATTTTATTT
TACTGTGAGATGGAGTCTCACTCTGTCACCCAGGCTGGAGTGCAATGGCACAATCTTGGCTCACT
GCAACCTCTGCCTCCCTGGCTTAAGTGATTCTCCTGCCTCAACCTCCTGAGTAGCTGGGATTACA
GGGGCCTGCCACCACACCCAACTAATTTTTGCATTTTTAGTAGAGATGGGGTTTCGCCATGTTGG
CCAGGCTGGTCTTGAACTCCTGACCTCAAGTGATCCGCCCACCTTGGCCTCGCAAAGTGCTGGG
ATTACAGGTGTGAGTCACCGCACCTGGCCAGTGAGTGTTTGTTTTTGAATGAATGAATGCAGAGG
GACGAAATGGTTGCAACAATCTAGGTAAGCGAGTCTAAAAGGAAGCCTTGGCTGGGCATGGTGG

CTCACACCTGTAATCCCAGCACTTTGGGAGGCTGAGGCAGGTGGATTGCCTGAGCTCAGCAGAC
CAGCCTGGGCAACATGGTGAAACCCCGTCTCTACTCAAAAATACAAAAAATTAGCCAGGAGTGCT
GGCACGTACCTGTAATCCCAGCAGCTCAGGAGGCTGAGTTAGGAGAATCACTTGAGCCTGGGAA
GCGGAGGTTGCAGTGAGCTGAGATCACGCCACTGCACTCCAGCCTGGGTGATAGAGAGACTCT
GTCTCAAAAAAATTAAATTAGGCCGGGCATGGTGGCTCATGCCTGTAATCCCAGCACTTTGGGAG
GCCGAGATGGGTGGATCACGAGGTCAGGAGATTGAGACCATCCTGGCTAACACGGTGAAACCC
CGTCTCTACTAAATATACAAAAAATCAGCCAGGCGTGGTGGCGGGTGCCTGTAGTCCCAGCTACT
CGGGAAGCTGAGGCAGGAGAATGGCGTGAACCCAGGAGGCAGAGCTTGCAGTGAGCCGAGATC
GCGCCACTGCACTCCAGCCTGGGCGACAGAGCGAGACTCTGTCTCAAAAAAAAAAAAAAAAGAA
AAGAAAAGAAAAAAGAGAGAGAAAGGAAGGAAGGAAAAGAAAGGAATAAAGGAAGGAAGGGAG
GAAGGGAAAGAAAGAAAGGAAGGAAGCAGGGAGGGAGGGAGGGAAGGAAGGAAGGGAAGGAA
GGAAGGACGGAAGGAAAGATAGAGAGGGGACATGACTTTGGTTTTGGGGTAGGGGTGAGGGGG
ATGTCTCATGCGAGAGTAGGGGCCCTGGGGACTAGTGACCAGCAGATTCCTGACCCACACACCT
CCTCCCCCAACCCCCAGGAGGGCCCTGGAGAGTGGCTGACGCTGGACTCCCAGGTCATCATGG
CAGACAGTGAGATCTGTGGCACCAAGGACCCCACCTTCCACCGCATCCTCCTGGACACGCGCTT
TGAGCTACCCTTAGGTGAGTACAGGGGCCCGGGACCTTCACCCAGCCCCAGCCCCAGTTGTGG
ACTCACTCAGCTATTCCAGGAGAGTGAACAGGCCTGGGTAGGTCTAGCTGACCCTTCAGGCTGA
GAATGAGGGTCCTTCGCCCCGGAGGAGAGAGAGTTTCTTGGGTTGCAGAGAACAGGGATGTGAA
CCTGCTGGGTGCGGGCCATGACCTGGGCCCCGTAGCTTCCCAGTGAGCTGCAAGTGCTTCACG
ACCGAGGGCGTTCAGGGTTGAGCTATCCTGGCTGTTCCTTGGTGATGCCTGAGACTGCAACAGT
GAACTGGGGATAGGAGGAGAGACAGACAGAGACAGAGAGACAAAGAGAGACAGAGAGAGACAT
GTAGACAGAGGCTGAGAACAGATAGTCCCCTCTTCCTTTCCTGGAAGCACCTTGAGTCTCTCCAC
CTCATTCTTCTAAGAACCCATGGCTGGCCAGGCATAGCTTCTCATGTCTGTAATCCCAGCACTTT
GGGAGGCCAAGGGGGGAGGATCATTTGAGGCCAGGAGTTTGAGACCAGCCTGGGCCATCTAGT
GAGATCCCATCTCTATGAAAAAGTTAAAAATTCACCAGGCATGGTGCTGGGTTTCTGTAGTCCCA
ACTATTTGGGAGGCTGAGGCAAGAGGATGGCTCAAGCCCAGGAGTTTGAGGCTTCAGTGAGTTG
TGATTGTGCCACTGCACTCCAGCCTGGGTGACAGAGCGAGACCCTGTCTCTAAAAAAATAAAAAT
AAAAACAATGGGCTGGGCGTGGTGGCTCATGCCTATAATCCCAGCACTTTGAGAGGCCGAGGCA
GATGGATCACCTGATGTCAGGAGTTTGAGAGCAGCCTGGCCAACATGGAGAAACCCTGTCTCTA
CTCAAAATACAAAAAAATTAACTGGGCATGGTGGTGCACACCTGTAATCCCAGCTACTCGGGAGG
CTGAGGCAGGAGAATCGCTTGAACCCAGGAGGTGGAGGTTGCAGTGAACTGAGATTGTACCACT
TCACTCCAGCCTGGGCAACAGAGTGAGACTCCGTCTCAAAAAACAATTTAAAAATTAAAAAATTAA
ATAAAAACAATGGCTTCCCCACCCTCGTAAAGGCTAGGAACCATCTCCTGTCATCCTCCAACTATT
CTCCATTCAGCTCTGGGAAGAGGGGCGTCAGAGGCACCACGGTACCTCCCCTTCATCTCCATCC
ACCCTCCTGAGACCGCAGACCAACCCACCCCTACTTCTGAGGCTTTGCCAAAGACCCCAGAAGC
CAGGGCCCGGGTGGAGCTCAGTAGGCCTGGAGGATGGAGGCTGAGCGGCAGGGAGGGTCTTC

CAGGCTCACAGACAGGGCTCTGCTTGCAGACATTCCTGAAGAGGAGGCTCGCTACTGGGCCAAG
AAGCTGGAGCAGCTCAATGCTATGCGGGACCAGGATGAAGTGAGTGTTGGGGTGGGAGGGGAC
TGTTTCTTCCTTGTTTCTGTCTCTGTCTCCCCATGATTTTCACTTACAGATGCTGTTTCTCTCTAAG
CTTGTCTTTCCCTGCATCTCTGTTTCTAACTCTTTGTAACCTGACTGCATCCATGACCCATGTGGT
CCAGTCTCTAGACAATGATGGGGTCAAGAAACACACAGAGGCCAGGCGCAGTGGCTCACGCCTG
TAATCCCAGCACTTTGAGAGGCGAAGGTGGGCAGATCACCTGAGGTCAGGAGTTCAAGACCAGC
CTGGTCAACACAGTGAAACCCCGTCTCTACTAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAATTAGCCAGGCT
TAGTGGCTCACACCTGTAATCCCAGCAATTTGGGAGGCTGTGGCGGGCAGATTATTTGAGGCCA
GGAGTTCGAGACCAGCCTGGCCAACACGGTGAAACCCCGTCTCTACTAAAAGTACAAAAAATTAG
CTAGGCATGGTGGCGGGCGCCTGTCATTCCAGCTCCTTGGGAGGCTGAGGTGGGAGAATCACT
TGAATCTGGGAGGCAGAAGTTGCAGTGAGCCGAGATCACGCTGCTGCACTCCAGCCTGGGCAA
CAGAGCAAGGCTCTGTCTCAAAATAATAATATTGATAATAATAATAAAATAAAAAATTTTACTTTTCA
TTTGGCGGATACATGTGCAGGTTTGTTACACGAATATATTGCATGATGCTAAGGTCTGGAATTCCA
TGGCATTACTCAAATTGTAAACACAGTACCTAACGGGTAGTTTTTTCACTCTTGTCCTGCTCCCTC
CTTCCTCCCTTCTGGAGTCCCCAATGTCTACTGTTCCCATCTTTTTTTTTTTTTCTTTTTTGAGACG
GAGTCTCGCTGTGTCACCAGGCTGGAGTGCAGTGGCACGATCTTGGCTCACTGCAACCTCCACC
TCCCGGGTTCAAGTGATTCTCCTGCCTCGGCCTCCCGGGTAACTGGGACTACAGGCATGCGCCA
CCATACCTGGCTAATTTTTGTATTTTTAGTAGAGACGGGGTTTCACCGTTTAGCTAGGATGGTCTC
GATCTCTTGACCTCGTGATCTGCCCGCTTCGGCCTCCCAAAGTGCTGGGATTACAGGTGTGAGT
CACTGCACCTGGCCCCTAGTCTTTTTTCTATCTCTGTTTCTTACTTTTTCTGTCTCTGTCTCTGTCT
CTGTCTTTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCGTGTGTGTGTGTGTCTTTCTCTCCTTTTCT
CTCTTACTCCCTGTATCCTTCTCATAGAGAGGGAGAGAATTTGGGAGGTAGAGGGAAGTCGGGA
TGGGACAGAACAGAGGACTATCCTGGTCCCCTGGCCTTTGGCCCCTCTGAGAGAAGCCCTTTCT
CCTTCCTCCACCCCTTCAGTATTCGTTCCAAGATGAGCAAGACAAGCCTCTGCCTGTCCCCAGCA
ACCAGTGCTGTAAGTACCTCTTGATTCTTCCTTGGGTATCAGCTGAAATCCTCATCCCTCCCCTAC
CCCATGACTGTCCTGTCTAAAGGCTCCTCCAGTCCGGAGATACAAGTCCTGAGAGTGCAGTGTC
CACTTACAGTGTATTAGAAATCAGCGTTCTGAGGCTGGGCATGGTGGCTCACCCCTGTAATCCCA
GCACTTTGGGAAGCCGAGGTCAGGAGTTCGAGACCAGCCTGGCCAACAGGGCAAAACCCCATC
TCTACTATAAATACAAAAAAAATGAACAGGCATGGTGGTGGGTGCCTGTAATCCCAGCTACTCAG
AAGGCTGAGGCAGGAGAATTGCTTGAACCCAGGAGGCAGAATCTGCAGTGGGCCAAGATCATGC
CACTGTACTCCAGCCTGGGTGACAGAGCAAGACTCTGACTCAAAAAAAGAAGGAAGGAAAGAAA
GAGAAAGAAAGAGAGAAAGAGAGAGAGAGAAAGAAAGAAAGGAAGGAAGGAGAGGAGAGGAAA
GAAAGAAAGAAAAAGAAAGAAAAGAAAAGAGAAAAGAAAAGAAAGGAAGGGAAGGAAAGAAAGG
AAAGGAAGGAAAGGAAAGAGAAGAGTTCTGAGACTTGGGCTTGATGAAAGACAAGAAGGAAGAA
AGGAAGGAAGGAAGGAGAGTTCTGAGACTTGGGCTTGATTCCCACCTTGCTATGTGGTCATGGG
CAGGCCAGTGTCCCTCTTCGATATTTAGGGGCCCTCTCTTTGAAATAGCGCATCTGACAGCCCCC

TCACTCTGAGGGCTGTTGGAAGGATCTGGGACATCTAGAGACATGAAAAACACTTCGTAGATGCT
TCACTTCCATTCATCAGATCCTGGATGAGGGCGTATAACTCATTCCACAAACTATTCATGGGGCC
AGCACAAACCCCGAGCAGCCCACGTCAGATGGTGCAGACAGACACAGGCAGAAGATCCTGCCA
GCACATGTACAATGGGCGCACGTACAACAGACGAAGGCTGTTTCACTAACCCATTTTCTTAGATG
GAGAAACTGAGGCCCAAGAGGAGATGTGATTTACCCAAGGCCACACACCCGGCAACTGGCAGA
GCCAGGATTTGAACCCAGGTCTGAGGGACTCCAACTTTGCTTCCCTTTCCACTGCACCTTGTCTG
TTAATGATGATGATGATCACGTTCCTCTTCCTATTTCCATCAAGGCTGCAGTTGTCAAGATTTTTTA
TCTTCCTGGGCCTTGTGGACACTCAGATGCATCCAGACCAGGTCTTTTCATGGATGGAGGAGCT
GTCTCCCTCCTTAAAATGACTTCCCATTGCTCTGTGGTGGAGGGGAAGTAGCAAATCATATAGCC
TCAGGGCAGAGCTCCCACCTGCTGACACCAAAACCCCACTGCACTCTTTAGCCTCCTTCTCCTTT
CCCATTTACTTTCTTTTCTTCTTCTCTTTTTTTTTTTCTTGGAGATAGAGTCTCCCTCTGTCACCCAG
ACTGGACTGCAATAGTACTATCTTGGCTCACTGCAGCCTCTGCCTCCCGGATTTGAGTGATTCTT
GTGCCTCAGCCTCTTGAGCAGTGGGGATTACAGGCACATGCCACCACGCCCAGCTAATTTTTGTA
TTTTTAGTAGAGATGGGGTTTTGCCATGTTGGCCAGGCTGGTCTCAAATTTTTTACCTCATGTGAT
CTGCCCACCTCAGCTTCCCAAAGTGCTGGGATTACAGGTGTGAGCCACCATGCCTGGCACCTTT
TCCATTTGCTTTTCCATCTTCCTTTTCTCCCCTCTCACAGCTCTCCCTGTATCTGTGTCTCCCTCAC
CATGTGTCCAGGAGGGTGGTAATGGAACCGGGGTTGAGGAGGGCTTGGGATACTCCAGCTGGG
GTACCCTGTTTCCACACTAACTTGGGGAGTGATATTGAGAAAGTTCCTTGGCTTCCCTGGCCAGG
GAGGGGTCATCACTGCCTGGAAGGAATTACAAACCCCCGCTTGGTGAATGGGGTCATTGAGAGG
TTGCAATGGGGGCGGGGCCAGGCAGAGTGGAGGCAGGAAGGCAATGGCAGAGAGCCCCTGGG
CAGATGGACTAGAGCTAGGGGCAGGTTCATTTTGGGAAGTGGAGACCACCACTCAGTATTTACC
CACAAGTCCTCCCTTGGAGTATTTTGTCACCCTATTTCTCAGAGAAAGCAGCCAATGGTCAGAGG
AGCCAGGATTCTGGTCCAGGACATTTTTCTGAAGTGCCAGGTACTGCACGTGATAGGCAAAGGT
GGTTCTCGCCCTGGCCCTGATGCGCAGAGGCTCTGTGACTTTGGGCTGCTCACTCCATCCCTCT
GAGCCCCATAGTTTCACCCATAAAATGAGTAGAATGATAAAATCCACCCAACAGGGGTGTTTCAA
ACCTTAGGGTTTCCAATTTAGTGTGTCTTTCCTTATCCAAGAGCTGGGAGAGGAAAAGGGTGGAG
ACTGGGAGACTGCTAACCCTAGACATCATAGTCAGAAAACCCTGGGCCCAAATACCCACTTTGTT
ACTTCCTGACTGAGCCTTTCCTCTCATTGAAAACTGAGCCAGGCACAGTGGCTCATGCCTGTAAA
TCCCAGCTACTCGGCCTCACTTGAGACCACGTGTTTGAGACCAGCCTGACCAACATAGCAAGATC
CATCTCCACACAAAAAAACAAAAAGAAAACCACCAAGAACCAAAACATTAGCTGAACATGGTGGT
GTGTGCCTGTAATCTCAGTTACTCAGGAGGCTGAGGTGGGAGGATCACTTGAGCTTGGAAATTG
GAGGCTGCAGTAAGCCGTGATTGCACCACTCTACTCCAGGCTGGATGACAGAGTGAGACCGTGT
TTCAAAAAAAAAATTAAAGAAAAGAAAAAAATAAACAAACAGGGATATCCCACCTTCCTCCCAAGG
TGGAGAGCAGAGACACAGCAAGTGTCAGCAATGAAGGTGATACTCAGGGAAGGTACTCAGGACA
AGAGGGACTTTTGGGGTGGGGGGAGCAGTTGGGGAGAGTGAGGACAGCAGGGGAGCCCCCTT
CCTACACCCACCCCTCTGTCTGCTCCCTTTTATTATTTCTGCCCCTTCTCTTTGTAGGCAACTGGA

ATTATTTTGGCTGGGGTGAGCAGCACAGTAAGTACTCAGCCTGATTGATGTTCTGGGAGTTACAT
GGGAAGGTGGGCACCTTGGTGATCCCAAGGCCCCTCCCCACTACCACACAGGGAAGCAAGGAG
CCTGTGACGAGCACGTGGGGGCCAGAGGGCTCAGCAAGACCCCTTTCAAGCTTTCCTGTACCCT
GTTCATTAGTGCCTGTCTTGGGAGGCCTGCCATCTGCTGGGGAGTGGGCACCGTCATTGGGGTG
GGGTGGGGGGGGTTAGCCTGGAGGAGTGGACATTTAGACCAACAACCTGCTTGTCTCCAGCTG
GGCACTGTGACCCCCGCACCCCACTCCGCCGTATAACCTCACCTCCTCTCCTGTAGCCCCTGCC
TTTTGGTCTTCCTATCTTCCTTCTCCACTTGGAAATGTGTCCAGTGTCACTCAGAGGGTAGTGGGT
GGGCGGGGTCTCTAACAGAACGGCAGGCCAGGGACCTCAGGGAGATGCACACAGGGACCTCAG
CACCCCCCAGGTCCACCCACACTCACACCTCACCTTCCACCTTCATTTGCTCTCCCAGGGAATAA
GGCAAGCCACCCCCTCCCTAAATTAAATGTCCATTTTCCTTTTCCTTTTTTTTTTTTTTTTTGAGAC
GGAGTCTCACTCTATCACCCAGGCTGGAGGGCAGTGGCACGATCTCAGCTCACCGCAAGCTCTG
CCTCCAGGGTTCACGCCATTCTCCTGCCTCAGCCTCCCGAGTAGCTGGGACTAAAGGCGTCCGC
CAACACGCCCGGCTAATTTTTTGTATTTTTAGTAGAGACGGGGTTTCACCGTGTTAGCCAGGAGG
GTCTCGATCTCCTGACCTCGTGATCCACCTGCCTTGGCCTCCCAAAGTGCTGGGATTACAGGCAT
GAGCCATGGCACCTGGCCCTAATTAAATGTCCGTTTTTCTACCTAACAGCGGTTCCCAACCTTTTT
GACACAAGGGACCAGTTTCATGGAAGACAATTTTTTTATGGACTGGGGTTGGGGGATGGTTTCTG
GATGATTCAAGTTCACTGCATTTGTTGTGCACTTTATTTTTATTATTATTATTATTACATTATAGTAT
GTAATGAAATAATGATACAACTCATCATCATGTAGAAGCAGTGGGAGCCCTGAACTTGTTTTCCTG
CAATTAGACAGTCCCATCTTAGGGTGATGGGGGACAGTGACAGATCATCAGGCATTAGATTCTCA
TAAGGAGCACACAACCTAGATCCCGCACATGCACAGTTCACAGTAGGGTTCACGCTCCCGTGAG
AATCTTTTTTTTTTTTTGAAACAGAGTCTTGCTCTGTTGCCCAGGCTGGATGGAGTACAGTGGCGC
AATCTCGCCTCACTGCAACCTCTGCCTCCGAGTTCAAGTGATTCTCGTACCTGAGCCTCCCAAGT
AGCTGGGATTACAGGCGCGTGCCACCATGCCCAGCTAATTTTTTGTATTTTTAGTAGAGATGGGG
TTTCACCATGTTGGCCAGGCTGGTTGTGAACTCCTGACTTCAGGTGATCCACCTGCCTTGGCCTC
CCAAAGGGCTGGGATTACAAGTTTGAGCCACTGCGCCCGGCCTTCTATGAGAATCTAATGCTGC
CGCTGATCTGACAGGAGGTGGAACTCAGGCGGTAATGTGAGTGATGGGGAGCAACTGTAAATAC
AGATGAAACTTCACTCGCTCACCCAACCGCTGCCCACCTCCTGCTGTGCGCCCCAGCTCCTAAC
AGGCCACAGACCAGATCCATGCCCTAAAGAGTTGCTCCCTTTCTCCCATACCCCGCCTCTTCTAG
AGAAATCCAGTCCTCTATTCTTTCTTTCCTTCTTTCTTTTTTCTTTTTTTTTGAGATGGAGTCTTGCTC
TGTCACCCAGACTGGAGTATAGTGGTGCGATCACTGCTCACTGCAACCTCCACCTCCCGGGTTC
AAGCAGTTCTCTTGCCTCAGCCTCCCGAGTAGTTGGGATTACAGGTGCACGCCACTATGCCTGG
TTAATTTTTGTATTTTTAGTAGAGATGGGGTTTCACCATGTTGGCCAGGCTGGTCTTGAACTCCTG
ACCTCAAGCAATCCTCCCGCCTTGGCCTCCCAAAGTGCTGGGATTATAGGTGTGAGCTACCATG
CCTGGCCAGTCCTCTATTTTGAGGATAAATCTGCCTCCTTCTCTCTCCTTCAACTGGGGAGTCCTT
CACTCCTTCCTCATATCCTGGTGGACAAACCTAACTCCAGGACCAGTGAAACTGTTGACAAACAC
TTTGGTCCACCACAATTTATCAAAAACAAGTTGGTTAAAAATCAACTTAGGCCAGCCACACTGGCT

CACACCTGTAATTCCAACACTTTGGGAGGCTGAGGCGGGAGGGACGCTTGAGCTCCAAAGTCTG
AAATCAGCCTGGGCAACAGAGCAAGACTCCATCTCTACAAAAAAAAAAAAAAAGGGCCGGGTGT
GGTGGCACGCCCCTGTAGTCCCAGCTATTTGGGAGGCTGAGGTGGGAGGGTTGTTTGAGCCCA
GGAGGTTGGGACTGCAGTGAGCCATGATTGTGCTACTAGACTTTAGCCTAGGCAACAGTGTGAG
ACCCTGTCTCTAAAAAATAAATAGATTAAAATAAATAAATAAAATCAATTTTGCCAAAATGAATGCTT
GGCAGACAGGGCAAGCTCGATAACAACCAACTTGCCACAAACGAACAGTACGGTCAAAAGCAAA
GATAGACCAGGCGTGGCAGCTCACACCATAATCCCAGCACTTTGGGAGGCCGAGGTAGGCAGAT
CACTTGAGGTCAGGAGTTCGAGACCAGCCTGGCCAACGTGACGAAACCCCATCTCTACTAAAAAT
ACAAAAATTAGCCAGGCATGGTGGTGCATGCCTTTAATCCCAGCTACTCGGGAGGCTGAGGCAG
GAGAATCATTTGAACCTGGGAGGTGGAGGCTGCAGTGAGCCGAGATCGTACCATTGCACTCCAG
CCTGGGTGACAGAGCGAGACTCTGTCTCAAAAAAAAAAAAAACCCAAAAACCAACAAACAAACAA
AACAAAACACCAATGCAGCTAAAGCTGATAGATAATTGGGTCAAAAAGGAAAGACAATTGAACCG
AAAACAGACCGTTGGGTTAAAACAAAAGTGGTTGAAAATAGCCAGAAGCAGGCAATTTAGTCAAG
AGCTACTTAGTAGAAAGCAGAGCCTGGGCAAAAGCAAAAAGAATCCAACTCAAAGTAATTTACCC
TTCATAAGCAGATAATTTGTCAGGAAAAAAAAAAACTGGGTAAACATGTGCACAGCCTCATGCAAT
TTGGCTGGAAACATCTCAGCCCGGTCAAGGACAATTGGATAGAAAGAATGCTGGCCGGCCGAGG
TGGCTCACGGCTAATCCCAGCACTGTGGGAAGCTGAGGCGGGAGGATCGCTTGAGCCCAGGAG
TTCAAGATCAGCCTGGGCAATATAGGGAGATCCCATCTCTACAAAATAATAAATAAATAAAATTAG
CTGGGTGTGGTGGTGTGTGCCTGTGGTCCCAGCTACTGTGGAGGCTGAGATGCGAGGATCTCTT
GAGCCCAGGAGGTCGAGGTTTCAGTGAGTTTTGATCGCGCCACTGCGCTCCAGCCCAAGTGAGA
GAGACCCTGTCTAAATGAATGGATGAATACAGCAAAAGTCTGAAGGTTTCACTCATTGCTCTGAG
ATTTTGGGGTCTGGGGGTTTTTTCATTTTTTTACATCCTCTTCCCCTTACCCGTACTTCTCATGTTT
TCTTCATGGACTACTTTTTCTTTTTTTCTGGATACAGGGTCTCATTCTGACACCCAGACTGCAGTG
CAGAGGCGTAATCATAGCTCACTGCTACCTCGACCTCCTGGGCTCCAGCAATGCTCCTGCCATA
CCCTCCCGAATAGCTGGGACTACAGGCGCCCACCACCACGCCCAGCTAATTTTTAAATTTTTTTA
AAGAGATGGGGCCTTACTATGTTGCCCAGGCTGATCTTGAACTCCTGGGCTCAAGTGATCCTCCT
GCCTTGGCCTCCCAAAGTGCTGGGATTACAGGCATGAGCCACTTTGCCTGGCCCATGGACTAGG
TTTTACTTTACTTTTATTTTATTTTATTTTTTGGAGACAGGGTCTTGTGTCACCCAGCCCCTGGAGT
GCAGAGGTGTGATCTTGGCTCACAGCAATCTCCACCTCCTGGGTTCCAGAGATTCTCCTGCCTCA
GCCTCCCAAGGAGCTGGGATTACAGGCACATGCCACCACACCTGGCTAATTTTTGTATTTTTAGT
AGAGACAGGGTCTTGGTATGTTGCCCAGGCTGGTCTTGAACTCCTGGCCTCAAGTAATCTGCCC
GCCTCCGCCTCCCAAAGTGCTGGGATTACAGGTGTGAGCCACTGTGCCCGGCCTTTGCTTTACT
TTTAAAATAAAGATAACTTTATCATTCTTTTTAGTTAAAAAATTAAAAAGATTGCATTATTGAAATCTT
TTTTTTCAGAAGGTACAGAAAAGAATAAAGAAGAAAATGTACAATCCCCAATTATGCCACCACCCA
GACATGTTGCTTTTAGAATTGGAATTTTTTTTTTTAGGATTTAGAAAACAAACTGTTCTTTTTTCTAA
GGAAACCAAACTAAACCAAAATATCTTTTAGTTCTTATTAAACATGAAGTTTGGCAACTCTACCACA

TTCCATTTTAGCAATAGATTCCAAGTGTGTGGTGGCTTTGCCAAGCTAAGAATCTAATCCTTTTTG
AAAAAGACAGAACCATGTCTCAGCATCTTCTTGGTTCTTGCATATTTGTTAAGTTCAGGTCTGGGG
TCGTCACCCTCAGATATCAGGAAATCTCTAAGGGTTAAAGAGCGTTCCGTCCACTTTGAACTCCT
GATCTTCTTCCAACTTCCCCCTGACTGTCTGTGTGACTCCTGTTATGGGAAACTAACTGCTCAGTG
GAAAAAAATCCCATGTCATTTTCAGAGATCCTGACCTTCAGCAAAGTTGTTCTTCACATTTGAGCT
GAAGGATGCCCTCTACTCTGTCCCTGTTTTCTTCACATTGTAGGTCCTACCCTAGCCCCTAGACTT
TAGGTCCAATTTGACCCACATAAAGCAAAGCAGGGTTTTCACCTCCCTTGTTCTGAAGCCTATATC
TCTATTAACATGACCCACAATTCTTTATCCATACTAGTAAAAAATTCTCTTCTTCGGTAGCGGCACC
GTAAGTCTGGGAAATTGTATTGGCTCCCATCATGTGCACTCTCTCTTCCTCACCCTCTTCCCATAC
CGCCTCTCTCTTCCAGACGATGACCCCGACAGTGCAGTGGATGATCGTGACAGTGACTACCGCA
GTGAAACGAGCAACAGCATCCCGCCGCCCTATTATACTACGTCACAACCCAACGCCTCAGTCCA
CCAATATTCTGTTCGCCCACCACCCCTGGGCTCCCGGGAGTCCTACAGTGACTCCATGCACAGT
TACGAGGAGTTCTCTGAGCCACAAGCCCTCAGGTAGGTGCTGCGGAGTGCAGCATGCATGTGG
GTCCTGCTGTGTCTCCTGGAGTGGAGAGAGGGGTACGGGGCTGGACAGAGCTGGAGGTGGAGT
TCCAGAAGGGCAGAATTCACCCATCCAGGAGGGCAGAATTCACATTTTCTTGTGGGAATTAACCA
TTTTTTTCTTTTTTTTTTTCTTTTCTTTTTTTTTTAGACAGAGTCTTGCTCTGTCACCCAGGCTGGAG
TGCAGTGGCACCATTTCGGCTCACTGCAACCTCCACCACCCAGACTCAAGCGATTCTCCTGCCTC
AGCCTCCCCAGTAGCTGGGACTACAGGCACAGGCCGCCACACCAAGCTAATTTATTTTTATTTTT
TGTGGAGATGGGGGTCTTGCTCCATTGCCTGGGCTAGTCTTGAACCCCTTTTTATTCCTATAGCA
TCCTCGAGGCTGGCCAGGGAAGAGGGTCTCAGGCGCTAAGATTGGAGGAGGTATCTAATCGGG
AAATGATAAGGTTCGTTGAATGACTAAGTGAATGGTTAGAAGAGGGCTGAGTGGTGGCCCCTATG
TCCCCCTGCCTGTATTTAGACAGAGACAGATATTGCTGTTGACGTTGAGCACGATCCTGGGTTCA
CATAAGCAGCACATAACAGAGGGCCTGACCTGGCCAGACAGTGGGGGGCATTTGCACAAGTAAG
TGATGTTTCAGTGGGTACCAGAGGGTGGGTAGGAGTTTGCTAGATAAAGCAGACAAGGAAGAGA
CCACGGCAAGTGCACAGGTTTATGGTGTTGGAGAGACAACGAGGTGGCCAGCGTGGCCGGAAT
GGAGGAGGCGGGGAGAAGTGGAGGGAGGTATGCAGGGGGAGTTTGGAGCGTATGGGCCACAC
AGGGCTAGCACAGATTTTATTCCAAGGCACTAGGGAGCCATGGTAGGATTTAGAGCAGGGGAGG
GAGGTGATTGGATTTACAATTCCCTGTGGCTTCCAAGGGAAGCAGGAACTGTGGAGACAGCATC
TGGTAGAGACAGCAGAGGCTGGCCTGGGTTGGGGCCCGGGGTACGGGGAAGTGGATGCATTTC
CCATACTTTTTCCAGGTGGAGGACAGGAGACCTGCTGCGGGGCTGTGGTGATGGCGCTGACCCT
GAGTTCCCAGCACAGTCAATTGCCTGTTCCCCACAGACCGCAAATGCCACAAAAGTGGGAATTTT
TTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTGAGACGGAATTTCGCTCTTGTTGCCCAGGCTGGAGTGCAATGGCAT
GATCCCAGCTCACTGCAACCTCCACCTCCCGGGTTCAAGTGATTCTTCTACCTCAGCCTCCCGAG
TAGCTGGGATTACAGGCATACGCCACCATGCGCAGCTAATTTTTGTATTTTTGGTAGAGACAGGG
TTTCACCATGTTGGCCAGGCTGGTCTTGAACTCCTGACCTCAGGTGATCTGCCCACCTCAGCCTC
CCAAAGTGCTGGGATTACAGGCGTGAGCCACCGCACCTGGCCAAAAGCGGGGATTTTTGTCTTT

TCTGATCATGGCTGTGTTTTCCAGCCCCTAGAGCAGGACCTGGCACATCGTAGGTGCTCAGTCG
GTGATGAGTCAATGCCTGTGTGACTGGGGCTCAGGTGGGCAGTGACTCGGTACCCCAGTCCCTG
AACCCTGTTCCATCCCCACAGCCCCACGGGTAGCAGCCGCTATGCCTCTTCCGGGGAGCTGAGC
CAGGGAAGCTCTCAGCTGAGCGAGGACTTCGACCCTGACGAGCACAGCCTGCAGGGCTCCGAC
ATGGAGGATGAGCGGGACCGGGACTCCTACCACTCCTGCCACAGCTCGGTCAGCTACCACAAA
GACTCGCCTCGCTGGGACCAGGATGAGGAAGAGCTGGAGGAGGACCTGGAGGACTTCCTGGAG
GAGGAGGAGCTGCCTGAAGATGAGGAGGAGCTGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGTGCCTGACGA
TTTGGGCAGCTATGCCCAGCGTGAAGACGTAGCTGTGGCTGAGCCCAAAGACTTCAAACGCATC
AGCCTCCCGCCAGCTGCCCCAGGGAAGGAGGACAAGGCCCCAGTGGCACCCACCGAGGCCCC
CGACATGGCCAAGGTGGCCCCCAAGCCAGCCACGCCCGACAAGGTGCCTGCAGCTGAGCAGAT
CCCTGAGGCTGAGCCACCCAAGGACGAGGAGAGGTAACAGGACGGGGCCAAGGGGCCAGAGG
GGCTGCCACAAGGTCACAGGGTCAGCAGGGCTATGATGGGGTCAGCGTGGACCTGGGAAGTTG
CTGGGGCTGAAGTTGTCACAGGCTCTTGGGTTTCTTAAAGGGATCAGAGGTGACAGGGCAGAGT
AGGGAGGTCAAAGAGGGTTCAAGGGGCCGTGAAGGAGACTTAGAGTTTGTGATCTTAGTGGTTG
CTGGGGTCGGAGAGGTCAAGATCCTGGGCAAATGGGGGGCCAGAGGGGCTGGGCTGGTGAAA
AGGAAGCCGAGGAACAGTGAAGTGTCACAGAAGCATTGGGTGTGTGGGAAGGGGTGAGGGGCA
CTGAGGTGGGCCAGGGGACTCACGTGGGTCCTAATGTCTCTGAGGGGTCAGAGATACCATGGG
GAGCTATGCATCACTTGCACAGCTGGAGGGTCAAGGGAAGTTCAGGGGTCACGGAGAGCCAGC
CCAGAGCCTCATAGCGTTCCCTGCCTCAGTTTCAGGCCGAGAGAGGATGAGGAAGGCCAGGAG
GGGCAGGACTCCATGTCCAGGGCCAAGGCCAACTGGCTGCGTGCCTTCAACAAGGTGCGGATG
CAGCTGCAGGAGGTGAGTGACACGCCCAGCCATGCCCCTGCCACACTTAGCCAGGCCACGCCC
AATGGCAGGCCCACACATGTTTTGGCCACACCCACACCTATATTGGCCACGCCCAACACCCCAC
CCGTACCCAAGCCTAGCCTGGGCATGCCCAGTGCAGTGCCCACACTGTGCCCATGCCCCAGCC
ACTCGAGCCCTTCCCTGGCCCCACCCTCATTCAGCCTGGCCTCACCCAATGTCACCGATGCCCC
ACCCACTCTGACCCTTCCTTAGCCACATACACACACAGCCCAGGGTATCCCCATGGCCCGTCCA
CACCAGCCTGGCTATGCTAACTCCCAAACCATGCACCAAGTCTGGCCCCACACATCCCCAGCCC
AGCCTCCTTCCCAATGTCAGCCTGGGGTTTCTAGATCTAGAGGGAGGAGAGAAAACTAGGGCTG
AAACTGGGCTGAAGTCATGGTTAGGGATCAAGGTCAGGGTTAGTTCAGCCATCAAAGATCAGAG
GTCAGGGTTAGAATTGGTGTTAGGCAAAGGGGTCAGTGCTTAGGGCCAAATTGGAGGTCATTGT
CAGGGTTAGGGAAAGGTCTGGGGCCGGCTCAGTAGGGGAGTAGGAATCAAGGGAAGCAATCAG
CATCAGGGGCAAGCTGACTGTTTAGATGGGCAGCAGGGTTGAGGCCATTCGTTTATTCCTTCATT
CAGCTCACCCTGGGCTGGGGACAGCTGTGTTGCTCTTCAGAGTTACCCTCCAAACTGCAGTGGG
ATTGGCAGGAGGAGATTCTAAACAGACTCCCAAAGGTTTAGACCATCAAATATCAGAGCCACAAA
ATTACCAAACGAAATTTCTTAACAGTTTTAAAATAGAAATCTATTTTTTGACTCAGCAGTACATACAT
ATGGTTCTAAATGAGACAGGTGGAAGAGGACACAGTGAAAAGGCTGTTGGATAACTTCCACTAGG
TCAAGAAATTAAATTGAAAAAATAGCAGCTACTATTGGAACTATGTGATATACAAGAAAAACAAACT

ATGGAACTAGTAATATGACAAGAAAAAGACACATGGAAGGCTCTCTGGGTTTCATAGGAAAAGCA
TAAAACTAATCCAAGGCAATCAGGAAAACTCCCTGGAGGAGATGACACTTAAGGAGAAGTGATGG
CCGGGCGTGGTTGCTCAAGCCTGTAATCCCAGCACTTTGGGAGGCCGAGGTGGGTGGATCACG
AGGTCAGGAGATCGAGACCATCCTGGCTAACATGGTGAAACCCCGTCTCTAGTGAAAGTACAAAA
AAATTAGCCGGCTGTGGTTGCAGGCGCCTGTAGTCCCAGCTACTCGGGAGGCTGAGGCAGGAG
AATGGCGTGAACCCGGGAAGCGGAGCTGGCAGTGAGCCGAGATCGCGCCACTGCACACCAGCC
TGGGTGACAGAGCGAGACTCCATTTCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAGAGAAGTGATATCCAAA
ATATTTATTTCAACAATATTTCAGGAGCTCATGCCTGTAATCCCAGCAATTTGGGAGGTCGAGGCG
GGAGGCTCACTTGCACTCAGGAGTTTGAGACCAGCCTGGGCAACGTAGTGAGACCTCATCTCTA
AAAGAAAAAAATAAAAAATATTTCAGAGCCGGATGCAGTGGCTCACGCCTGTAATCCCAGCACTT
TGGGAGGCAGAGGTGGGTGGATCACCTGAGGTCAGGAGTTCGAGACCAGCCTGGCCAACATAG
TGAAACCCCACCTCTACTAAAAATACAAAAAATTAATTGGGTGTGGTGGTGGGCACCTGTAATCC
CAGCTACTAGGAAGGCTGAGGCAGGAGAATCGCTTGAACCCAGGAGGTGGAGGTTGCAGTGAG
CTGAGATTGCGCCACTGCACTCCAGCCTGGGCAACAAAAGGGAAACTCCGTCTCAAACAAACAA
ACAAACAAAATATATATATATATATTTATTTCAGGAGCTGAGTGTGGTGGCTTGTGTGTGTGGTCC
CAGCTACTCAGGAGGCTGAAGCAGGAAGATCACATGAGGCCAGGAGTTCAAGACCAGTCTGGG
CAATATAGCAAGACCCTGTCTTTAAAAAAAAACCAAACACCCCCTCAATATTTCAGAACAGAAGAG
TGCTGCCTGTGTTCCTCATAGGGCCACCCCTCCCCCCATGTTAACCCTTTAGTTACAAGATGGAG
GGAAGGTAGGGGCTGTGGACCCCACGTCTATGCTGAGACCCGAATGATAAATAGAGGCTGGTTG
GCTGCAGAAGGTGGGAAGAGGTACAAGCTGAAGTCACAACTCCTGGAAAGAGCCCGAGGCAAG
AGAGCAGATGAACAAGTGAGACTATAGGGGGTTTAGGGAATAATCAATGAAGAGACTGAGGTCC
ATTGAGGTGGTTGAAAGAGAAGAGCTTCTTTCTCCCCCAGCCCATCTTACAGATGGACAAACTAA
GGCCCAGAGATAGCCACGGAGCTTCCTAAAATCACTCAGCCAGGACTAGGACCCAGGCCATCTG
ACTCCCAGCCCAGAGGGGAGTCAGAAGTGGGTGTGGAGCCTGCTCTGGGGAGGGGAGGGACA
GCCACACTGACCATATCTGTCTGTCTGTCCTGCAGGCCCGGGGAGAAGGAGAGATGTCTAAATC
CCTATGGTTCAAAGGCGGGTAAGTAATGAAACTGTGAGCGGTGGGAGGAAGATTTGAACCCCAA
GTCCAAGGCTGGTTTGCGCCTGAGCCTCAGCCCAGAGAGGAGGAGGAGGGGTTCCATTTAGAC
AGGGGACAGATTGAGCTTGGGCAAAATACGTCACTTTCATAAGGCACACAGCCATACGCAGACA
CAAAAGACAGTAATCTTTGAAGACAGGGCGGGGTGCGGTGGCTCATGCCTGTAATCCTAGCACT
TTGGGAGGCCGAGGCGGGAGGATCATTTGAGGTCAGGAGTTCGAAACCAGCCTGGCCAACATG
GTGAAACCCTGTCTCTACTAAAAACACAAAAATTAGCTGGGCATGCTGGCAGGCGCCTGTAATCC
CAGCTACTTGGGATGCTGAGGCAAGATAATTACTTGAACCCGAGAGGCAGAGGTTGTAGTGAGC
TGAGATTGCACCACTGCACTCCAGCCTGGGAGACAGAGCGGGACACTGTCTCAAAAATAAACAA
ACAAATAAATAAATAAATAAATGTAAGATAAAGCAGACACTATGAGGAACTAGACACTATTGGGAA
ATGTACACTATATATTTGTAATCCTGGAGCAAAATTTTTGCGTTGATTCTATTTTTAAATCTCTTTGA
TTATTGCTACAGTTGTGGGCTCTTTAATTAAAGATAGTTGTTTAGTCTTCAGTGGAGAATGTGGTC

ATGTCTAACCTCTTATGTTATGGATTTTCAGGTTAGAGGATGCACAAGATATTTTAAAAATATGCTC
AGGTTTTAAAATAGCAGCACGATAGTGACCTTCCTTGTACGTCCTTGGCAAACAGGCAGGGAGAC
AGCAGCTGGGACTCCTAAATAAATGAGCAGGTACCCTAGCTAGAGAGCCTTGGATGCGGGTCCT
GAAATGCGGATTCCTGTGCACGTGATTTATGAAGGATGTGCTCTCGGGAGAAACCTGTCAGACAA
GGGGAGGCTGCCGAGAAAAGATGTGGTTTAGGAGTCTCTAAGCCTCAGTTGGCTCCTGCAGAAA
GCTTTGTAGGTTGAATAGCCCTGCAGGGCTTGTCTGGAGTCATTGGCTGCAGGCACCTATCTCAC
TGGCCAGTGAAAACCTTTTCGGGGCCAGGCTTGGTGGCTCACGCCTGTAATCCCAACACTTTGG
GAGGCTGAAGCAGGTGGATCGCCTGACGTCAGGAGTTCAAGACCAGCCTGGCCAACATGGCAA
AATCCCGTCTCTACTAAAATATACAAAAAATTAGCCAGGTGTGGTGGTGCATGCTTGTAATCCCAG
CTATTTGGGAGGCTGAGGCAGGAGAATCACTTGAGGCTAGGAGTTCAAGACCAGCCTGGGCAAC
ATAGCGAGACCCCCATCTCTACAAAAGAATTTTTTTTTAATTAGCTATGTGTGGGCCGGGTGCAGT
GGCTCATGCCTGTAATCCCAGCACTTTGGGAGGCCTAGGCGGTTGATCACCTGAGGTCAGGAGT
CTGAGACCAGCCTGGTCAACATGGTGAAACCCCATATCTACGAAAAATACAGAAAATTAGCCAGG
TGTCGTGGTGCGCACCTGTAATCCCAGCTACTTGGGAGGCTGAGATAGGAGAATTGCTTGAACC
CAGGAGGCAGAGGTTGCAGTGAGCCAAGATCATACCATTGCATTCCAGCCTGGGCGACAGAGC
GAGACTCCATCTCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAATTTGCTGGGTGTGGCGGTGTACACCTATGG
TCCCAGCTACTCAGGAGGCTAAGGTGGGAGGATTGCTGTAGCCCAGGAGGTGGAGGCTACAGT
GAGCCGTGATTGTGCCACTGCACTCCAGCCTGGGTGACAGAGTGAGATCTTGTTTCGAAAGATG
GCTGGGCATGGTGGCTCACGCCTGTAATCTCAGCACTTTGGGAGGCCAAGGTGGGCGGATCGC
CTGAGGTCAGGAGTTCGAGACCAGCCTGGCCAACATGGTGAAAGCTTGTTTCTACTAAAAATACA
AAAATTAGCCAGGCGTTGTGGTGGGCACCTGTAATCCCAGCTACTTGGGGAGCTGAGGCAGGAG
AATTGCTTAAACCTGGGAGGCAGAGGTTGCAATGAGCCAAGAAAGGTTTCATCTATATTTTATTTT
ATTTTTGATACAGAGTCTCGCTCTGTCACCCAGGCTGGATTGCAGTGGCGTGATCTCGACTCACT
GCAACCTCTGCCTCCTGGTTCAAGCAATTATCCTGCTTCAACCTCCTGAGTAGCTGGGACTACAG
GCATGCACTACCATGCCTGGCTAATTTTTGTATTTTTAGTAGAGACGGGGTTTCACCATGTTGGTC
AGGCTGGTCTCGAACTCCTAACCTCAGGTGATCCGCCCGCCTCGGCCTCCCAAAGTGTTGGGAT
TATTACAGGCGTAAGCCACCACTCCTGGCCTCATTTATATTTTAGTATATTATTTAGATTTGCCTTA
ATTCACGTTTTCATTCAAGGTGGGCAATTACATCATCTCCCCATTTTTCAGATGAGGAGGGTGAG
GCCGGGTGTCTCCATTTCTTAGGACTGCTGTCACAAAGTACCACAGACGGGTAGCTTAAAACCAC
AGCAATGTATTCTCTCACAGTTCTGGAGGCCAGAAGTCTGAAATCAAGGCATTGGTAGAGCCATG
CTCCCTCTGAAATCTGTAGAAGAGAATTCCTCCCCTGCCTCTTCTAGCTTCTAGTTTGCTTGAATT
CCTTGGCCCCCGAGTATTGGTTTGTAGATACGTCGCTTTCTGCCTCTGCTGTCACAGAGCCACCT
TCTCCCCATGTATCTCTTCTTCTAAGGACACCAGTCATATTAGATTAAGTGTCTACCCTACTCCAG
TATGACCTTATCTTAACTAATTACATCTGTGACAACCCCGTTTCCAAGTAAGGTCACCTTCTGAGG
TAGTGGGGGTTAGGGCATCAGCGTATCTTTTTTTTGAGGGACCCAATTCAACCCCTTAACACCTG
GGGGAGGTTGAATGTTCTCCCCAGGGCTCTATGTGAGGAATAGGGACATCTGGGCCCTCAGTGT

CCCTCTGTGTCTTTCAGCCCAGGGGGCGGTCTCATCATCATCGACAGCATGCCAGACATCCGCA
AGAGGAAACCTATCCCACTCGTGAGCGACTTGGTAAGCACCCTCGCCCTTTACTCCCTGAGCAG
AGCAGGCCTGCTATAAGCAGTGCACAACCTGTGGAACTGCCCATGGTCAACCTGGGGTTGGGG
GCCAGCTAGGCATTCTCTGAGACTAATGTAGTCTGATTTCTACCCCCATGTGCTGCGTGGACACT
TCAGGCCATGGTGAGTGATGGCGACATGGGCCTCTTGGGATCTTCTCCCCAAACTCCCCCACTG
GGATCTTCTAACAGGCCCCCAATTCATGGATTATGGGGGAACCTTGCCATGTCCCACTGTGTTGG
ATGCTGTGAGTCAGGGGTGCGGGGCTGCTCACTTTCCAGGGTCCCTTCTAACTCAAAGCCTCTG
TCACCTCCTAATTCTTTGTTGGGTCTGGCCCGGATGCTGTCGGTGACCTGTTTCCAACTTGCGGT
TGTGGCTCCAAAATGTGGCTGCTGGCCCCATCCGTGGCTGTGAACTCTCCTGGTGGTGATCTCA
TGGATGTCAACCCCCCCGACTCCCTCTTCTGTGACCTCCCCAGTCCCTGGTCCAGTCCAGGAAA
GCGGGCATCACCTCGGCCTTGGCCTCCAGCACGTTGAACAACGAGGAGCTGGTGCGTGGGGCA
CCTCTTTTTCCCCGGGTCAGGGATGGACTGGGCTAGGAGCTTCTGGAATTGTCCAAGCCTCTGT
GGGTCCCCGGGAAGAGGAAGGGTGTGTGTGTGACACAGACTGGCAGAAGGCAGCGTGGATTCC
GACAGCGTGGAGGCAGGGGAGGGCCTGGGACTTTACCGCGCTCAGTGATGGGGCGGAATGGG
GCAGGACAGGGACAGCGCCAGGTTAGGCGCCCCCAAACCGCACCCCATCCCTCCCTGCAGAAA
AACCACGTTTACAAGAAGACCCTGCAAGCCTTAATCTACCCCATCTCGTGCACGACGCCACACAA
CTTCGAAGTGTGGACGGCCACCACGCCCACCTACTGCTACGAGTGCGAGGGGCTGCTGTGGGG
CATCGCGAGGCAGGGCATGCGCTGCACCGAGTGCGGTGTCAAGTGCCACGAGAAGTGCCAGGA
CCTGCTCAACGCCGACTGCCTGCAGCGTGAGCGCAGGGCCTGAGCGCAGGGCCACGGGTTGG
CGTGGGGAGCCCCGGGGCTTGCATGGCGGGGAAAGGCTGAAGGGCAAGGCGATGGGTGGGGC
ACCATGGGGCGGGGCAAGGGGCGGGGCGTCGTGAGGCAGGGGAGGGACTCGCTGAAAGGGA
GGGGTGGGGTTAAAGGCGCAGGACTCCCTGGTGGAAGGGCTAGGGGGTCGAGGGGTGGGGAA
AGAAGCTGTGAGGGTGTCAGAGAGGGGTGGGGCAGGGCTCAGGGACTAGCTAGGTTGTGCAAA
GGACAGGCTTAGTGAGAAGAGGCAGCTCCCCTGGATAAAATGGGTTAGCTAGGGGTAGCTCTGA
GAGGAAGAGGGGCTCAGAGAGGGAAGGGGTTCAGACTGCGAGAGGACTGTGGAGGGGGGGAT
TGGAAGGGGGAGGGGACTCAGAGGAGGTGGGACCAAGAGAAAGGGAGGGGTCTGAGAGATGG
AAGGGGCTCAGGAATGTGGAGGGGACTCGCAGGGGTGGAGATCAGAGACGAGGAGGGGATTC
AGAGGAGTGGGGCTCAGAGAGGCAGCGGGACTCAGAGGGGTGGGACTCAGAGAGGGGGCGGA
GATTCAGAGGGGTGGGACGCAGAGGGGGCGGGGACTCAGAGGGGTGGGGCTTAGGGAAGAGG
CCTTAGAGGGGTGGGGCTCCAAAAACCAGTGGGGACTCCAAGGGGTGCGGGGCAGAGAAGGG
CAGGACGCAGGGACATGGCGACTCAGAGGAGCATGGCTCCGAGAGGAGGTGGAAGGGTGAAG
GGTCTGGGTGGGGGGTACAGAAAGCAGGTAGGAAACCGGCTTCAGGGGGTGACACCTGAGTCC
CCCCGGTTGATGAGTAGGGGCGGGGCTCTCGCCTTGGTGAGGGGCCACTATGCAGGGCGCGCT
GGGGTCAGCGCCGGCCTCGGGCGTCCTCAGGGGCTGCGGAGAAGAGCTCCAAGCACGGGGCG
GAGGACCGGACACAGAACATCATCATGGTGCTCAAGGACCGCATGAAGATCCGGGAGCGCAAC
AAGCCCGAGATCTTCGAGCTCATCCAGGAGATCTTCGCGGTGACCAAGACGGCGCACACGCAG

CAGATGAAGGCGGTCAAGCAGAGCGTGCTGGACGGCACGTCCAAGTGGTCCGCCAAGATCAGC
ATCACCGGTGAGGGGGCGTGGGCCGCCATAGGGCCCCTCCTTCTCCACCCTCTGAGACCTGTC
TCATGCCCTGTCCCATGGCCTGGTCCCTCTCCTTTGCAGCGCGCACTCACTCGGTCGGGTGCAT
TCCATCTCATCTCCGTGTGTGCACGCATATGGGGGGACATGCGTGCCTCCAAACGCCTGTTCAT
GGCACTGTATCTGGGTGCGTCTTGGATGGTGCCCTCCAGAATGAGACTCCAAGAAGAGGAATTG
AGGGTGCATGGTTTATCTGGAAAGTGACCCCAGAAAGTCCTGGTGAGGGGCAAGGACTTGAGAC
AGGGATGGAAGGAGTCCTGAAGGAGATGCCGTTGAGCAGACAATGCTGTGGGCAAGGGGGTCA
GCCCATCCTGGGGCCACTGGGGACAATGTCGAGCATGCAGCTCAGTGTGGCCCCACTTAGGGG
CGAGGATACTGGCTTTTCTCCACACCCAGCCTCATGTGGGTTTCCCCATAAACAGACCTGAGGAT
GAGGATTTCAGGTTATGTGGGTTATCCAGGAAGTGACCCCAGGACGGAGCTGGGGTGGTAAGTC
AGGGAGGGAAGGAACCCTGCAGGGGGCACCAACGAGCAGGAGATCTCGGGGGGCAATGGGTT
CTTGTAAGTGTCTGACCTCAGGGAGTTCACACCTGAGAGAGGTCCTACCCATGCGCAAGGCAGC
TGGGGCACCTTCCCATCCTTCATGGTTTGGGGACTCCTTCCCAGCACTTTGGGAGGCTGAGGCT
GAGGCAGGCGGATCACCTGAGGTCAGGAATTCGAGACCGACCTGGCCAACATGGTGAAACCCC
ATCTCTACTAAAAATGCAAAACGATTGGCCGGATGGGGTGGCACGTGCGGGTAATCCCAGCTAC
TTGGGAGGCTGAGGCAGGAGAATTGCTTGAACCCGGGAGGCGGAGGTTGCACTCCAGCCTGGG
TGACGAGCAAAACTCTGTCTCAAAAACAAACAAACAAACAAACAAACACACAAAAAACCTCTCTGG
CAAGCCCAGCGTGCCCTGCCATTGCTCTCCAGCCATGCTGCAGGTGTCCCAATTATCAGCCTGC
AGCGTGTGGCAGTGACTGTCCCCAGCATGCCTCGCTTCTTGAGTGCACACCTGTGTATGCCCTC
TGTGTCTTCCAGTGGTCTGCGCCCAGGGCTTGCAGGCAAAGGACAAGACAGGATCCAGTGACCC
CTATGTCACCGTCCAGGTCGGGAAGACCAAGAAACGGACAAAAACCATCTATGGGAACCTCAAC
CCGGTGTGGGAGGAGAATTTCCACTTGTAAGTGCCTGGCTGGGTCCCTGGCCCCATGTGGGGC
ATCCTGCTGGGGCAGCCAAAAGAGGGCTCCAAGGACAGGACTCACACTGGCTGCCTGACCCCT
GCCTCTGCCTCCTCCTCCCGCCACAGTGAATGTCACAATTCCTCCGACCGCATCAAGGTGCGCG
TCTGGGACGAGGATGACGACATCAAATCCCGCGTGAAACAGAGGTTCAAGAGGGAATCTGACGA
TTTCCTGGGGCAGACGATCATTGAGGTGCGGACGCTCAGCGGCGAGATGGACGTGTGGTACAA
CCTGGGTGAGAGAAGCTGGGTTCTGAAGCGGGTGGGGACGGGTCCCAGGGATCCAGCCAGAG
CATGGAGCCCACGAAGAGCAGAGAGATGTGTTCTCAGGAGGAGTTTGGTCGAGGAGCATAATCT
GATGGGGGAGGCAGGGTCTAGGAGCCCAGTTTGATGGGAGCAGGAAGCACCCAGGCCAGGAG
GGTGAGCAGAGCCCAGGAACCTCTTAGTTCAGCTTAGGAGGGAGGGTGGGGACAGAATCTCCAT
GTTCTAGTCTAATGGGGGAGGCAAGAAGCAAGAACTGGGAATCCTAGTCTGAGGGGAGAGACAG
AGACCTAGGAACTAAATCTAAGAAAGAAGATTGAGCTTTAAGAATCCAGGCTGGGGCCAGGTATG
GTGGCTCACGCCTGTAATCCCAGCACTTTGGGAAGCTGAGGCAGGCAGATCACATGAGGTCAGG
AGTTCGAGACCAGCCTGGCTAACATGGTGAAACCCCGTCTCCACTAAAAATACAAAAATTAGCCA
GGCGTGGTGGTGGGTGCCTGTAGTCCCAGCTACTTGGGAGGCTGAGGCAGGAGAATCGCTTGA
ACCCAGGAAGCGGAGGTTGCAGTGAGCTGAGACTGCGCCACTGCACTCCAGCCTAGGCAACGA

GAGCAAAACTCCCACTCAAAAAAAAAAAAAAAAGAATCCAGGCTGGGGGCGCCGGGCAGTGGCT
CACATCTGTAATTAATCCTATCACTATGGGAGGCTGAGGCAGGCCAATCACTTGAGTCCAGGAGT
TCAAGACCAGCCTGGGCAACATAGTGAAACCCCATCTCTATAAAAGATACAAAAATTAGCTAGGC
AGGGTGACACTCACCTGTGGTCCCACCTACTCTGGAGGCTAAGGTGGGAGGATCCCCTGAGCCT
GAGAGGTAAAGGCTGCAGTGAGCTGTGATCACACTGCTGCACTCCAGCCCAGGGAACAGAGTGA
GACCCTTTCTCAAAAAACAAATATGGCCGGGTGCAGTGTCTCACGCCTATAATCCCAACAGTTTG
GGACGGCTGAGGCAGGCAGATCACTTGAGGTCAGGAGTTTGAGACCAGATTGTCCAACATGGCG
AGATCAAGCCCCTGCACTCCAGCCTGGGCAACAAAGGAAGACTCCGTCTCAAAAAAAAAAAAAAA
AAACAAAAGAAAAAGAAAAAAAAAATGGAATCCAGGCTGGGCATGGTGGCTCCCACCTGTTATCC
CAACATATTGGTTGGGTGGCTGAGCTGGGAGGGTCACTTGAGCCCAGGAGTTCGAGACCAGCCT
GGGCAACATAACAAGGCCTTTGTCTCCATTAAAAAAAAAAAAATAGCTGGGTGTGGTGATGCGTG
CCTGTAGTCCCAGCCACTTGGGAGGCTGAGGTGGAAGCATCATTTGTACCTGGGAGGTTGAAGC
TGCAGTGAGCTATGATCATGCCACTGCACTCCAGCCTGGGCGATAGAGCAAGACTCTGTGTCCC
CCCGACCCCCCCACCACAAGAAAAGAATCCAGTCTAAAGAGGGAGGTATTGTTTGGGAATCCTAAT
CTGAGATGGCTGCTACAGATCAAAGAACCCTGTGTAAGGAAGTTGAGTAGAATCTGGGGAGTCC
AATCTAATGGAGGAAGCAGGGTGTATGAGCCTAATCTGAGGGGGTAGAAAGGACCCAGCCTGAG
AGAGGTGAGCAGAGCCCGGAAACCTCTTAGATTGGAGGACATCTAGATATCCCATTCTGATGGG
GGAGGTGGGAGACAAGACCAGGGGGTCCTAGTCTGAGGAGAGAGGCACAGACCCAGGAACAGT
GTCTAAGATGTGTAGTCTCCGGGGAGCATGATCTGATGGGGGAGGCAGGGCCTGGGAGCTCAG
ACTGGGAAAGAAGTGGGGCCTAGGGCTGCTAGTCTAAGGAGGGAGGCACATAGCCAGGAACTT
AATCTGAGTGAAGAAGCAAGGTCTGGGATCCTTGTTTGAAGGAAGAGACAGGGCTTAAGGAATTC
TAGCCTAAACAGGGAGACTCAAGCCTAGGGAGCCAATCAGAAGAGAGACACCAAAGCCTTAGTT
TCCGGAAGTCTGGGAGGACTACAGAATCGTGTATCTATTAAAAATTGCCTTGGGAGGCCGAGGC
GGGCGGATCACCTGAGGTCAGGAGTTCGAGACCAGCCTGGCCAACATGGTGAAACCTCGTCTCT
ACTAAAAATAAAAAATTAGGTGGGTGTGATGGCACATGCCTGTAATCCCAGCTACTCGGGAGGCT
GAGGCAAGACAATTGCTTGAACTCAGGAGGTGGAGATTGCAGTGAGCCAAGATTGCGCCACCGC
ACTCTAACCTGGACCACAGATCTCAAAAAAAAATAAAATAAAAAAAAATTTGCCCATGGCTGGCCG
GGCGCGGTGACTCACGCCTGTAATTCCAGCACTTTGGGAGGCTGAGGTAGGTGGATCACCTGAG
GTAAGGAGTTCGAGACCAGCCTGGCCAACATGGTGAAACCCCGTCTCTACTAAAAGTATAAAAAT
TAGCTGGGCACGGTGGCAGGCACCTGTAATTCCAGCTAGTTGGGAGGCTGAGACAGGAGAATC
GCTTGAACCCAGGAGGTGGAGGTTGCAGTGAGCTGAGATCGTGCCACTGCACTCCAGCCTGGG
TGACAAGAGCAAGACTCCCTCTTAAAAAAAAAAAAATTGCCCACTGCTATAGTGGGAAGTTCTGA
CACTGTCTTCTTTTTCTGCCCTGCAGACAAGCGAACTGACAAATCTGCCGTGTCGGGTGCCATCC
GGCTCCACATCAGTGTGGAGATCAAAGGCGAGGAGAAGGTGGCCCCGTACCATGTCCAGTACAC
CTGTCTGCATGAGGTGAGGGTCATTGCTCGGCCCCTCCCATGCCACTTCCACTCACCATTCCTG
CCTGCCCAGCTCTTCCTCTTTCTGGCCACACCATCCACACTCTCCTGGCCCTCTGAGACTGCCCG

CCATGCCATTCCCTTTACCTGGAAAACTCCTCCCTATCCATCAAAGTCCAGATTCAGGGTCACCT
CCTCTGGGAAGCCCACCTTGGCCTCCAGGTTGACTCTCACTACTCATCATCAGGTTCTTCCTTCT
ATTCCAGCCCTAACCACTCAGGATTGGGCCGTTTGTGTCTGGGTATGTCTCTTCCAGCTGCCTGG
GTTTCCTGGAAAGAACTCTTATCCCCAGGAACTAGTTTGTTGAATAAATGCTGGTGAATGAATGAA
TGATTGAACAGATGAATGAGTGATGAGTAGATAAAAGGATGGATGGAGAGATGGGTGAGTACATG
GATGGATAGATGGATGAGTTGGTGGGTAGATTCGTGGCTAGATGGATGATGGATGGATGGACAG
ATGGATGGATATATGATTGAACTATTGAAAGTATAGATGTATGGATGGGTGAATTTGGGGGTAATT
GTTAGATGATGGATGAGTATAGATGAATGATGGATGGATAACTTGATGAGTGGATAGATAGATTG
CTGGATAGATGATTGACTGGGTGGATAGATGAAATGTTGGATGAGCAGATTAAGTTGTATTGGAT
GGGATGGATGGAAGTGTGGTTGAGTTATTAGAAGGAAGATTGAGTAGATAGGTGAATTTGTTGAT
AGTCAGATGGGTAGATAGGTAGATGGATGGATGGATGGATGGATGTATAGGCAGATGGACAAAT
GGATGAATGGGTGGGTGGATGAATGGAAGGATGTGTGGTTGAACTATTGCAAGTATTGATAATTG
GGTTCATAATTTCTGAATATTTAGATGGATGGTTGTGAGTGGCTGGTGGACAGACGAAAAATGGA
TGGTTGGATAAATTGATGGGTGGATGGATGGTTGGTTGTATGAAAGAATGAATGATTGGGTAGGT
GGATTAAGTTGCGGATCAATGTATGGGATGGATGAATGGATGGATGGATGGATGTGTGGTTGAAT
TACTGAAAGGTTGGAAGAGTGGATGGGTGAAATTTGGGGTAGTTAGATGGGTGGGTGTGTGGAT
GGATAAAAGAGTAGATGAATGAATTAATGAATAAACAGGCAGATGGATGATGTAAGCTGCCCCAG
ACCCTGGGACCTCTGACCCCCGGCGACCCCTTGCACTCTCCATGACACTTTCTCTCCCATGGTG
GCAGAACCTGTTCCACTTCGTGACCGACGTGCAGAACAATGGGGTCGTGAAGATCCCAGATGCC
AAGGGTGACGATGCCTGGAAGGTTTACTACGATGAGACAGCCCAGGAGATTGTGGACGAGTTTG
CCATGCGCTACGGCGTCGAGTCCATCTACCAAGCCATGACGTGAGACTGCAGGCTGGGGTGCA
GGAAACAAGAGGGAGGTCACCAAGTGGGCACTGGCAGGTCTGGGGTGGGAGGGATTCTCAGGG
GGAAGACCCAGAGAGGAAGTGGGCGTGGTGGTGGTGGGTTCCGTAATTCCCCTGGAGATCAGG
AGAGCGCTGTGATTGACACCTGGAGTGACATGGAAGAGAGGGAAGACTTAGAAGCAGAGATAGA
GGCTGGGCACAGTGGCTCAAGCCTGTAATCCCAGCATTTTAGGAGGCTGAGGTGGGCGGATCA
CTCCAGGTCCAGGAGTACAAGACCAGCCTGGCCAACATGGTGAAACCCCATCTCTACTAAAAATA
CAAAAGTTATCCAGGTGTGGTGGCTTGGGCCTGTAATCCCAGCTACTCGGGAAGTTAGGGTGGG
AGAATTGCTTGAACCTGGGGGGCAGGGGTTGCAGTGAGCCGAGATTGCGCCACTAAACTCCAGC
CTGGGTGACAGAGTGAGACTCCATCTCAAAAAAAAAAAAAAAAGAAAGAAAGAAAAAAAGAAGCA
GAATTAGAGCAACTCAAATGGATATAAAGATGGAGGGGAGAGGAGATGCGGAGACCCAAAGGAC
AGAATCAGGCAGGGGATGGTTTAGGAGGTGACAGAGACCCACTCACAGATGCTATCTTGGAGGC
ATTCTAGGGGGGATCTTGGTCCATCCTGGCTGGACCCCTGGCCTAGTGCCTCCTGCTCCCTCTC
TCCAGCCACTTTGCCTGCCTCTCCTCCAAGTATATGTGCCCAGGGGTGCCTGCCGTCATGAGCA
CCCTGCTCGCCAACATCAATGCCTACTACGCACACACCACCGCCTCCACCAACGTGTCTGCCTC
CGACCGCTTCGCCGCCTCCAACTTTGGGGTCAGTCCTGGGGACTGGGATTGGAGAATTAGGGA
GAGCCCAACTTTATGCCGGTCAGATCTGATGTGACTTCTGGGTCCCCAGTCTAGACCTGATTGCT

GTGTGACTTTCCACCAGTCACTTCCCGTCTCTGAGCCTCCATTTATTCCTCTGTAGAATGCTATAG
AATGGAGGTCGGGCGCAGTGGCTCATGCCTGTAATCCCAGCACTTTGGGAGGCCGAGGCTGGA
GAATCACTTGAGGCCAGGAGTTCGAGACCAGCCTGGCCAACACGGTGAAAACCCGTCTCTTCTA
AAAATCCAAAAGAAAATTAGCTGGGTGTGGTGGCCTGTGCCTGTAGTCCCAGCCACTTGGGAGG
CTGAGGCAGGAGAATTGCTTGAGCCTAGGAGTCGGAGGTTGCAGTGAGCTGAGACTGCGCCAC
TACACTCCAGCCTGGGCAACAGAGCAAGACTCTGTCTCAAAACAAAAAAAAAAATGCCATAGAAT
GGAAATGGACATTATGAGGGTGGTGGATGAGGTATACTTACTGTACAGTAGGCGCTCAGCCACT
ATGGCGGCCATGTCCTGCCTCCATCCATCCTCCCTCCTCCCCTTCCTCCTCAGAAAGAGCGCTTC
GTGAAACTCCTGGACCAGCTGCATAACTCCCTGCGGATTGACCTCTCCATGTACCGGGTAGGAA
GTGTGTGCATGAGAATTTGCTCACCCCACGCACATGTGTGTGCCTGGAGGGGAAAGCTACCAGC
AGGTGTGTGCATGGGAGGACCCATCTTCGCATGTACGATGTGTTCCTCCAGCATGTGTGCACCT
GCATGGGCACTACCTGCCGTAATGTGCTTGGTGCATCCAAGCAGATCCCCAGTTGCTTCGAGGT
GCTCTAATCAACCCCCAGCCTGAAACCGGGGAGCCTTTGTATCCCCCTGAAAAGCAGTCTCCCAT
CCTCCCCACGCCTTCTTCCATAACCCCACATCTCTTCCTGCTCCCAACAGAATAACTTCCCAGCC
AGCAGCCCGGAGAGACTCCAGGACCTCAAATCCACTGTGGACCTTCTCACCAGCATCACCTTCTT
TCGGATGAAGGTAGGAAAGGATCCAGTTGCCTTTGCTCTCCAAGGAGGGTTCTCTAGGATCCCC
AGCTCCCAGGACAAGTGACATTCCTCCTGGAGAGTGGCAGCCTTTCTCAGTAACCTTTTCCTTTC
ATACCACTTCATTTCCTTAAACCCAAAATGACTCGCAGTCACTTCCTGGGGACCTCCTGTCACAG
CTGTGGCCGCCTATGCCTCTCTCCCTCCCTTCAGGTACAAGAACTCCAGAGCCCGCCCCGAGCC
AGCCAGGTGGTAAAGGACTGTGTGAAAGCCTGCCTTAATTCTACCTACGAGTACATCTTCAATAA
CTGCCATGAACTGTACAGCCGGGAGTACCAGACAGACCCGGTGAGACTCCAGATGGGTCAGAA
GGGAACAGTGATGCCAACTAGACACAGGCTTCAGTCCCAGCCCTGCCCCTTCCCGAGGGATTTA
ACTCTTCTGAACCTCAGTATCTTCTTCTATAAAATGGGGTCATTAACCCACATCTCAGGATTAGGG
AGAAGAGTTCATGAGCTGTAAGTTTAGATAAAATATAGTCGGCACTCAGTACATTTGGTTGCGTAG
TTGAGTTTGGCATAAAAAAAAATTTTTTTTTTTTGAGATAAAGTTTCACTCTTGCTTCCCAGGCTGG
AGTGCAGTGGTGTGATCTCAGCTCACTGCAACCTCTGCCTCCCAGGTTTAAATGATTCTCCTGCC
TCAGACTCCCGAGTAGCTGGGATTACAGGTGCCCACCACCACACCTAGTTAATTTTTTGTATTTTT
AGTAAAAACGGGGTTTCACCATGTTGGCCAGGCTGGTCTCGAACTCCTTGACCTCAGGTGATCCA
CCTGCCTCGGCCTCCCAAAGTACTGAGATTATAGGCGTGAGCCACCACTCCCAGCCTGGCATAA
AAATTTATGTCTGGCATACAGTCACTGTTCAGTAAATGTTGAGTTGAATTGAATTTATTTATTTATTT
TGAGATGGGGTCTTGCTCTGTTGCCCAGGCTGGAGTGCAGTGATGCAATCATGGCTCACTGCAG
CCTCGACCTCCCAGGCTCAAGTGATCCTCCCACCTCAGCCTCCCAAGTAGCTGGGACTATAGGC
ACGCACCACCATGACAGGCTAGTTTTTGTATTTTTGTGGAGATGGCATCTCACTATGTTGCCCAG
GCTGATCTCCTGGGCTCAAGCGATCCTCCTGCCTCAGCCTCCCAAAGTGCTGGGATTACAGGCA
TGAGCCACCACCTGTAAGGAGCTTATAGCCTATTATGAGGGAAAGATGTACAAACTGGAAATTTA
CAAACAGGGATGGTTAGTATTGAGATAGTGGGATCTCAGGAGGCTGTGGGAGCTGGAGGCAGC

CCCTACCCAGGTTCTGATAGGATATAACACATAAGCTGTGTTCAGTTCAATTTGATTTCATTCTGTT
CCTTTACATTCAGTTGACTAGAGTTGGAATCAGTCTCACTCTCATTTGAATTGAGTTGAGGTGAAC
TGGATTAAATTAGGCTATAAGGAGCTTATAGCCTATTATGAGGGAAAGATGTACAAACTGGAAATT
TACAAACAGGGATGGTTAGTATTGAGATAGTGGGATCTCAGGAGGCTGTGGGAGCTGGAGGCAG
CCCCTACCCAGGTTCTGATAGGATATAACACATAAGCTGTGTTCAGTTCAATTTGATTTCATTCTG
TTCCTTTACATTCAGTTGACTAGAGTTGGAATCAGTCTCACTCTCATTTGAATTGAGTTGAGGTGA
ACTGGATTAAATTAGATTGTTTAGTTCAACCATAATCAGTTTAGTTATATTTATTTCTATTTGGTTGA
CTTAAGTTAAAATTGTTCTTGACGGCCAGGCACAGTGGCTCACGCCTGTAATCCCAGCACTTTGA
GAGGCCGAGGTGGGTGGATCATGAGGTCAGGAGATCGAGACCATCCTGGCTAACACAGTGAAA
CCCCGTCTCTACTAAAAATACAAAAAAATTAGCCGGGCGTGGTGGCGGGCACCTGTAGTCCCAG
ATACTTGGGAGGCTGAGGCAGGAGAATGGTGTGAACCTGGGAGGCAGAGCTTGCAGTGAGCTG
AGATCGCATCACTGCACTCCGGCCTGGGTGACAGAGCGAGACTCCGTCTCAAAAAAAAAAAAAA
AATTGTTCTTGACAAATTAGTGAGCCAGGCTGGGCTCAGTGGCTCACACCTGTAATGTCAGCACT
TTAGGAGGCTGAGGCAGGAGGATCCCTTGAGGCCAGGAGCTCGAGACCAGTTTGGGCAACATA
GCGAGACCCTATCTTTGCAAAATATACAAAAATTAGCCAGGTGTGGTGGCGCACCTGTAGTCCTG
GCTACTTTGGAGGCTGAGGTGGAAGGATCACTTGAGCCCAGGAGTTCGAGTCTATGGTGAGCCA
TGATTGCACCACTGCGCTCCAGCCTGGGTGACAGAATGAGACTCTGTCTCTTGAAAGAAAAAAAA
AAAAAATAGAGAGAAGAACAAGTTGGTTGATTGCATTGAGTTTTATTGAGTACAAATTCATTCATTT
CCATTTAGTTCATTTACATTCAAGTCAAGTTGTTCTCAACTGGGTTAAATTGTCTTGAGTTAGGATG
AACTGGGTTGTTGGATTAGATGCAATTGATTTCAGTTGAATTGGGTTGAATTGGGCTAATTTCAGC
TGATTATATTCATTTCCATTGATTAACAAAGGTGGGTTGAATTGCCCTGCGTATGTTCAGTTGGGT
TTAGATAGGTAGAATCGGATTGGGTTGACTTGGGTAGAGTTGAGTTCGAGTCGATTTATTTCCATT
ATTTTGATTTGGGTTGATGTTGATCTTGGACAAGTTGATTAGGTTCAATCCAACGGAATTCATTTG
AGTTTAATTCAATCCAGTTAGGTTGAATTGCACTCCATTCAGTGTGATTGGCCCAAGTTCAGTTCC
ATTGATTTAACTCAGAGGAAGAACTTACTTCCGTTAAGCTAAGTGGGCTTAATTTGCATTCATTTCA
TTTCCATTTGGTTTAGTGGAGCTGGGTTTGTTCAACTAAATTTGGTTTCATTTATTTCCATTCACTT
TTAGAGTGGAGTCTAAAAATCTTAAGCTTTATCAAGCTGCATTGACATGAGCTCTGTTTGGGCCAG
TTTATGAGTTCAATTCCTCTCTATATAGATTTCTTACCTGAACCATACACATGATGATGGGATGCAT
TCCTCTAAAACCTCTTGTTCTTCAGTAATAAACTGACCGAGGCACCAACCTCTGGACCCCCTATAA
CCGAGGTCTCCACTGTCCATTTCAGGCCAAGAAGGGGGAAGTTCTCCCAGAGGAACAGGGGCC
CAGCATCAAGAACCTCGACTTCTGGTCCAAGCTGATTACCCTCATAGTGTCCATCATTGAGGAAG
ACAAGAATTCCTACACTCCCTGCCTCAACCAGTGAGTTGTGTATCTGTGTAGTTAATTATCTGGGT
GTCATCGTGTGTATGTATACAACTTTGTGTCTTGTGTGTCAAGATGATTTTGTCTAATTACACAAAT
GTGCACCTGGGGGTAATTGTGGGTCTGATTATACCTGTGCAAAATTCAAATATGGGTACAATTTG
CAAACATAAACATAAAATTGTGTGTATGTTCACAATCACTGGTATAATCAGACATGTATTTTGTATG
TATTCATTTGCATGCATAACTGTGTGTACATATGTGTATAATTTTTTATGTGTATGTAGGTTAATTAA

TAATAGTGTTGCTCAAGTATTACTATGTGCTACCCTAATACATATCATACATTTAAATTGCATTATAT
CTTATATGTATGGATGTAAGTAATTTTGTATATTGTTGTGGTCAGTGGGTTTTGGGTTTAATTTGTA
TATGTGTAAAATCATTGAATGCAATTCAACGTACAATATTGTACAATATACAATATTGTGTATTGTG
TATGAATATGGGCACAGTTTTCATTTGTGGATTTATATGTCTGTAGAATTTTCATCTGTGTTAGCTG
AATGAGCTACTGTGTTCTATTTCTCTGCCAGATGAGTGCTAGAGAGGACTCTAGCTTTGGGGCGT
TAACATATCCTGGTTAGGGAATTAAGATCAGGGATTTGGATGGATTGAAGGGTGGGTGGATGAAT
GGATGGATTAATAAACAGATGGGGTCAGGCACAGTGGCTCACGCCTGTAATCCCAGCACTTTGG
GAGGCCAAGGTGGGTGGATCATTTGAGGTCAGGAGTTTGAGACCAGCCTGGCCAACATGGTGAA
ACCCTATCTTTACTAAAAATACAAAAATTGGCCACGCGCGGTGGCTCACCCCTGTAATCCCAGCA
CTTTGGGAGGCCGAGGCAGGCGGATCATGAGGTCAGATGGAGACCATCCTGGCTAACATGGTG
AAACCTTGTCTCTACTAAAAATACAAAAATTAGCCGGGAGTGGTGGTGGGCGCCTGTAGTCCCAG
CTACTCGGGAGGCTGAGGCAGGAGAATGGCGTGAACCCAGGAGGTGGAGCTTGCAGTGAGCCG
AGATTGGCCACTGCACTCCAGCCTGGGCAACAGAGTGAGACTCCGTCTCAAAAAAAACAGAAAA
AACAAAACAAAAATTAACCGGGCGTGGTGGTACACGTCTGTAATCCCAGCTAGTGGGAGACTGA
GGCAGGAAAATTGCTTGAACCCAGGAGGCAGAGGTTGCAGTGAGTCGAGATTGCGCCACTGCAC
TCCAGCCTGGGGTGACAGAGCGAGACTCCGTCTCTAAATAAATAAGTAAATAACAGATGGACAGA
TAGATTGGTAGAAGGATGACTGTGTGGATAAAGGAACGGATGGGCCAGGTGTGGCAGCTCACGC
TTGTAATCCCAGCACTTTGGGAGGCCGAGGCGGGAGGATCACCTGAGGTCAGGAGTTTGAGACC
AGCCTGGCCAACATGGCAAAACCCCATCTCTACTAAAAATATAAAAAATTAGCCGGGCATAGTGG
CTCGCGCCTGTAATCCCAGCTACTTGGGAGGCTGAGGCACGAGAATCATTTGAGCCCGGGTGGT
GGAGGTTGCAGTGAGCTGAAATCGCACCACTGCACTCCAGCCTGGGTGACAGAGTGAGACTCC
GTCTCTAAATAAAAAAAAAGGAATGGATGGATGGGTGGACAGATGGATGGGTAAATGGATGGGT
GGATAGCTGCATAAGTGAGTAAATAAATGGATAGAGGGATGGATGGATAGGTGGATGGATGAATA
GATAGATGGGTCATTTAATGGGTGGGTGGATAGTTGTATGAGTGGGCGAATGAATGGATGGAAG
GACAGATAAATAGGTGGATGATGGAAGGATGGACGGATGGATGGATGAACAGATAGACGGGTAG
GTGGCTGGATGGACAGTTGGATGAATGGGTGGAGGGATAGATGGATGAACAGGTAGATGAGTG
GTTGAGTGGATGGATGAATAGTTGGATGAATGAGCAAATGAATGGATGGAGGGATGGATGGATA
GATGAATAGATAGATGGATAGGTGAACGGATGGGTGGATAGTTGCATAATTAGGTGAATGAATGG
AAAGAGGGATGGATGGATGGATGGGTGGATAGATGAATAGATAGATGGGTAGGTGGATGGATGG
ATAGTTGGATGAATGGGTAGAGGGATAGATGGATGAACAGATAGATGGGTGGTTGAGTGGATGG
ATGAATAGTTGGATGAATGAGTGAATGAGTGGATGGAGGGATGGATGGATAAATAGATAGATGGA
TAGGTGAATGAATGGGTGGATAGTTGCATAAGTAGGTGAATGAATGGATAGAGGGATGGATGGA
TGGGTGGATGGATGAATAGATAGATGGGTAGGTGGAGGGATAGATAGTTGCATGAGTGGGTGAA
TGAATTGATGAAGGGATGGTTGGATGGGTGGATAATGGGTGGATGGATGAATAGATAGATGGGT
ACATGGATGGGTGGACAGTTGCATGAGTGGGTGAATGAATGGATGGAAGGATGGATGAATGGAT
GGAGGAATAGATAAATGAGTTGTTGAATGTATGGGTGGATAGTTGCATGAGTGGATGAATGAATG

AATGGAGGGACAAATGGATGAGTGGGTGGAGGCTCAAAGGGAAACAAAGCCTTAGTGCAGAGTC
AGTCAGCAGTGGCTATGAGGGAACCTGAACCCAAATCCCTCTACCCTACCCTACACTCCTCTGTG
GGGCAGGGAAGGACAAAGCAGCCCATCCCATCTGCCTTCTGCCTGCCAAAGTTTTATACTTCCAT
GACTTTGCCAGGTTTCCCCAGGAGCTGAATGTGGGTAAAATCAGCGCTGAAGTGATGTGGAATCT
GTTTGCCCAAGACATGAAGTACGCCATGGAGGGTGAGTTTCCCACCCCAGTGTTCCCCAGCCTG
GCCACACCAGGTGGCTGTACCTCTGTGTCCCCTCCAAGGCTGTGAGCACCCTATAATACCCTCAT
GCCTGAGTTGGAAATCAGTGATGGCCAGAGTAGGCAGCCTCTCTGCCGAGACAGAGGGTGGCA
GACCCTTCCAGCTGTGCCATCCTCTTTGTCCCTGGCCAGAGCACGACAAGCATCGTCTATGCAA
GAGTGCCGACTACATGAACCTCCACTTCAAGGTGAAATGGCTCTACAATGAGTATGTGACGGAAC
TTCCCGCCTTCAAGGACCGCGTGCCTGAGTACCCTGCGTAAGTCCCCTGCCCCAGGCCCAACCC
AAGCCAGAACTGTAGCACTGACAGCTAGAAGGAAAGCCAGAGAGGAAGACTGACCTACTTAGGG
TTACCTGGGCATCAGGGGCATGGGTGGGGCTTGAATCCAGTGTTCTCCACTCTCAGCCATTGAG
CAGTTGACTCCTACAGCCCAGAAAATTCAGTCAACAGCAACAGGAACCATGTGACTTTCTCATTTT
ATCCTTTTGACAATTCTATGAGTTAAGGTGGGATCATTTTAATTCCTATTTTGCGGAGGAGAAATT
GGAGAGTTAAAGATGCCAAATGGCCAGGCATGGTGGCACATGCCTGTAGCCCCGGCAATCTGG
GAGACTGAGGCAGGACTTGCTTGAGCCCAGGAGTTCGAGACCAGCCTGGAAAAGATAGTCAGAT
CCCATCTCTAAAATTAATGAATGGGTCAGGCACAGTGGCTTGTGCCTGTAATCCCAGGACTTTGG
GAGGCCGAAGTGGGCAGATCACCTGAGGTCAGGAGTTCGAGACCAGCATAGCCAATAGGGCGA
AACCCCAGCTCTACAAAAATACAAAAATTGGCCGGGCGCAGTGGCTCATGCCTGTAATCTCAGCA
CTTTGGGAGGCCAAGGTGGGTGGATCACCAGAGGTCAGGAGTTTGAGACCGGCCTGGCCAACA
TGGTGAGACCCTGTCTCTACTAAAAATACAAAAATTAGCCAGGTGTGGTGGCAGATGCCTGTAAT
CCCAGCTACTTGGGAGGCTGAGGCATGAGAATTGCTTGAACCCAGGAGGCGGAGGTTGCAGTG
AGCCGAGATTGCACCACTGGATTCCAGCTGGGGCAACAAAGTGAGACTCCGTCTCAAAAACAAA
GAAAAAAATTATCCGGGTGTGATGGCACACACCTGTAGTCCCAGCTACTCGGGAGGCCGAAGCA
GGAGGATCGCTTGAACTCAGGAGGCAGAGGTTGCAGTAAGCGGAAATCGTGTCACTGCACTCCA
GCCTGGGCGACAGAGTGAGACTCCATTTCAAAAAATAAATAAATATAAAAATAAAATGAATGAGTG
AATAAATGCCACATTCCTTGCCCACGGTGACTCCCAGTACATGACAGACCCGAGATTTGAACTCG
GGACATCTGATTCCTGGGCTGTGTGTTGGAGGATAGTACGGTGCCGCCGGTTCCTGAGAATTGT
GGTGTCGTTCTCTGCTCCCAGCAGCACAGGAGGATGGCTAGTCTTCTGTTGTACAAGAAACGAAA
GCTCTGGCTGGATGCGGTGGCTCATTCCTGTAATCCCAACATTTTGGGAGGCCAAGGTGGGAGG
ATCACTTGAGGCCAGGAGTTCAAGGCCTGCCTGGGCAACACAGGGAAATCCTGTCTCTACAAAG
AAGACAAAAAAAAAAAATTAGCCGGGCATGGTGGCATGTGCCTGTAGTGCCAGCTATTCGGGAAG
CTGAGGTGGGAGGATTGCTTGAACCCAGCAGGTCAAGGCTGCAGTGAGCTGTGATCGCACCACT
GCACTTTAGCCTGGGCAACAGAACAAGACCCAGGAAGGAAGGAAGGAAGGAAGAAGGAAGGAA
GGAAGGAAGGGAGGGAGGGAGGGAAGGAAGGAAAGGAGGGAGGGAGGGAGGGAGGGAGAAA
ACAAGAGCTCAGAGAATAAACCCACTTGCCATGGGCAGTTTATCTGAAGAAGGAAGGAAGGAAG

GAAGGAAGGAAGGAGGGAGGGAGGGAGGGAAGGATGGACGGAGGACTCAGAGAGGACTCAGA
GAATAAACCCACTTGCCATGGGCAGCTTATCTGAACTAGGATTCCCACAGGCCTGGGCCCTGTT
GTAAAAGGGGCCACTCAATCTATTTCATGAGCAAAGTAACTGAGGTTCAGTGCAGGAGGCGAGC
AGAGGAGCAGCCACTCAAGGCTGCAGGGAGAGCTCCAGGCAGAGCAGGAGCAGCCATAGCTCC
ACTCGTTAGTGGGTCAGAACCAGGCGGCGCAGAGGTTGAGGAGGACAAGAGGTGGCAGAGCCC
CACCCCGGCTCTTCATTCCAGATGGTTTGAACCCTTCGTCATCCAGTGGCTGGATGAGAATGAGG
AGGTGTCCCGGGATTTCCTGCACGGTGCCCTGGAGCGAGACAAGAAGGATGGGGTAAGAAGGC
CCACCCACAACCAAGTTCCTAATCTTCCCACTGGGGTCAATTTAGGTGGAAATTTGCCCTTGAGA
TGAGGCCAGTCTCTGGTAGGTGTCCGCCATCTTTGTCTTGCTCATGGTTTTTAAAATCTTTTGTTC
ATTCATCAACTACAAAATGTGAGTTCCATCAAGCCGGACACCTCCAGGCACCCCATGGCTTCTGC
GTCCACCTCTAGAGTTGACTCTAAGTCTACCTCGCCCTCTGTCCATCTCACCCCGGGGAAATTGG
TCTCTGGCTCTCCCCGTGGAGAGTGGGAGAGTTGGGCTCTAGGGATTCTCTGGTGCTGATCTCC
TCCTTCCTCTTGGCCTCCTTCCCCCTGCAGTTCCAGCAGACCTCAGAGCATGCCCTATTCTCCTG
CTCCGTGGTGGATGTTTTCTCCCAACTCAACCAGAGCTTTGAAATCATCAAGAAACTCGAGTGTC
CCGACCCTCAGATCGTGGGGCACTACATGAGGCGCTTTGCCAAGGTGTGGGAGAGTGGGTAGG
GTTGGGGCTAGGGGACAGGGTCAGGGTTAGGGAATTGAAGTCTGAGTTGGAGATGGGCTAAGG
TTGAGGTTGAGGTTGGAGTTGGTGATGTCATTGAGGTTGGGATTGAAGTTGGAGTTTGGGTTGAG
GTTGGAGTTGAAGTTTGGGTTGAGGTTGAGGTTGAGATGAGGTTGGAGTTGAGGTTTGAATGGA
GGTTGGAGTTGGGGTTAGGGTTTAAATTGAGATTGGAGTTGAGATTGGGGTTGGAGTTGAGGTG
TAGGGTAAGGTTGGAGTTGAGGTGTGGGTTGAGATCAGGGTTGGAATTGAGGTCATTAGTGCGA
GTTGGCAATGCTGTTTGGTTGGAGTTTGAGGCTGTGCTGGGTCTTGATTTGGAATTGAGATTGGA
GTGAGTGCTGAGATTGATGCACAATTTGAGTGAGTCTTGGGGTGAGTTTGAGGGTTGGGATCATT
GGGGTTGAGGTTTGATTCATTGGCATTAGGCTGTGTTGACCTTGGGAATTACAAGTAGGAATTGG
CTTTTGATTTGAGATCAGGTCATCTTGTGGTTGAGGCTGGGTTAATATGATGCTTGGTTGCTCTGA
AAAAGAGCTGGGTCTACATAAAATGATCATCTTCATCGAGCGGTATCTCCTCTAGGTCTTGATGGT
CATCTTGAGTGGAGAATTTGCCTAGCCCAAAGGCCCATCTTAGGTCCTAATAGGGTTTGGGTTCA
TCACTGATCTCACTAGTGGCCTTGATGGGACGACTGGCGCCTGCCTTGGTGCCAGCCTCTCCTC
TCACCCACACTCTGTGTCTTCCCCAGACCATCAGTAATGTGCTCCTCCAGTATGCAGACATCATC
TCCAAGGACTTTGCCTCCTACTGCTCCAAGGAGAAGGAGAAAGTGGTGACCTGAGGGGGCCCCT
GACCTATCTCCCTCCTCAGCCCCATTCAGCATCCCCAGGACTCCCTTCTCCCCAGGGCCCTGAC
ACCTGGGGCTATGTATGTCCACCTGTGTGTGATCTGACTGGATTGTCTGTGTGTTTAGAGGTGCT
TGTTTGAATGTGTGTGATCAGAGTGTATCTAGTTGTGTGTGTCTGAGTGTATGGGAAGTAAGTGC
ATGTGTCTGACTGTGTATTGTCTGTGTTGACTGGTATACTCTGCGTGTGTGTGTGTGTGTGAGTCT
GTGCACATCTGAGTGTGCGTGTCTGATCATGTTTTGTCTGGCTTTGTTAACAGGGTATGGCATGA
ATGTGTGTGTGAGTCCAACTGTGCACGTCTGAGTGTGCGTGTGTGATTGTGTTTCGTCTGGTTGT
GTTAACTGGGTATAACATGAGTGTGTGTATCTGTGTGATTGTGTTTCGTCTGGCTGTGTTAACTGG

GTATAACATGAATGTGTGTATCTGTGTGTGTCTGTACATATCTGAGTGTGGGTATCTAGCCATGTT
TCATCTGTGTTAACCGGGTATAGTGTGAGTGTATGTATGTGTGAGTATGTGTGTTCAACTATACAA
CACATCTAGGTGTGTGTCTCATATTTTATCTAGCTGTGTTAACTGGTTATAGTGTGAGTGTGTGTA
TGCTTGTGTGTGTGTCCAGCTGTGCATGTCTGGGTGTGTGTGACCGTGTTTTGTCTGGCTGAGTT
AACTGCATATAGTGTGAGTGTGTGTGTGTTTGTGCACGTCTGGGTGGGTGTGTCTCACCAGGT
TTGGTATGGCGGTGTTGAATGTGCGTGGTGTGAGTGTGTGTCTATGGCTGTGTCTGGCTGTGCA
TGTCTGAGTGTGTGTATCTGTGGGGGGGGTCTCGTGTGTATATCTCGGGGTGAGGGCACACGCC
TTCAGTGTGTCACTGTCTGGCTGTTGCAAATGAAGCCTTCAGGGTGTGAGCTGCAAAGCTTTGGG
CTCTTGCAGGAAACTCTGCTACTCCCAGAGTTCCCAGCCCCTCTCATGGACCCCCCACCAGGCC
TGGGGTCGTGGGATTACTTGAGTCCTCCTTGCCCCCACCAGTCCCCAGAGATGCCCGCCCCAAC
AACACGCCCAGGAACCTGAGCACAAAAGCTCCCTTCCATTTGCAGGTGACCCCATGGGACCCCA
GCTTCCTCCAGACCCAGACCCTGAAACCATCCCAAGGTCCCTGGCGGTGGGTAGGGGAGGCTC
TGGGGAGAGGTCCTGAGGCTTGACTCCCCTCTCTGTTCCCACCCACAGCCCTGCATTCTCATGA
ATAACACTCAACAGCTACGAGTTCAGCTGGAGAAGATGTTCGAAGCCATGGGAGGAAAGGAGGT
GAGGCAGGGCCGAGGCAGGGCTGGAGAAGGGATGGGGCACCCCCACCACTGTGTCCCTGCAG
GCCCCTGAGCTCATATGCCACCAGGCCTGGGGATGAATTCCAGCTCAACCATGGCCTTAAACCC
AGGCTTGCAGCATAACGGTCTGTGCCTCAGTTTCCCCTGCAGCCCCTTGGGATCCCTTTCCCTG
GGTCAGATGAGAAAATGCCCAGTACATGTGGATACTTACTGAACCTGGCCTGGTGTCCCTTCTCC
CTCCTTAGCTGGATGCTGAAGCCAGTGACATCCTGAAGGAGCTTCAGGTGAAACTCAATAACGTC
TTGGATGAGCTCAGCCGGGTGTTTGCTACCAGGTGGGAGCATCTCCAGGGCTGGGGGCAGTGG
GGAGGGAACAGCCTTCAGCCCTCTAAGCCTGGGGCATCTGGAGGCTCAGCAGATGTAGAGGTG
AAGATTGCAGGCTCAGAGTTAGACAAGGCTGAGTTCAAATCTTGGCTTTACTGCTTACTAGCTGT
GTGGCCTTGGGTGAGTCACTTAACTTCTCTGAGCCTTATTTTTTTTTTTATTGCTCTGTAAATTTGG
GGTGATGACAATAATAGTACCTGGGTAGGATTTTGAGAATGAAATGAACAATGCGGGCAAATGTC
TTATCCCTTTGCCTGGTTCTGCAGTTACTATTTTCCACTCTTTTTTTTTTTTTTGAGACGAAGTCTCG
TTCTGTCACCAGGCTGGAGTGCAGTGGCGCGATCTCGGCTCACTGCACCCTCCACTTCCTGGGT
TCAAGTAGCTGGGACTACAGGTGCATGCCACCACACCCAGCTAATTTTTGTATTTTTAGTAGAGA
CAGGGTTTCACCATGTTGGCCAGGGTGGTCTCGATCTCTTGACCTCGTGATCCGCCCGCCTTGG
CCTCCCAAAGTGCTTGGATTAAAGGCGTGAGCCACCGCATCTGGCCTGTTCTCCATTCTTGCTCG
GTTATGTGCTGTGATGCAAATGATATGACCTCAAGGACCACAGATCAGCATCTGTGTCCTCATCC
AGCCCTTCCTGTGGTCTGAGCCCTTCCCTTCTGTGTCCCCAGCTTCCAGCCGCACATTGAAGAGT
GTGTCAAACAGATGGGTGACATCCTTAGCCAGGTTAAGGGCACAGGCAATGTGCCAGCCAGTGC
CTGCAGCAGCGTGGCCCAGGACGCGGACAATGTGTTGCAGCCCATCATGGACCTGCTGGACAG
CAAGTGAGCTGGGCCAGGTGGACTGGGCTGGCCGGGGAGGGGCTGGGGCAGGGCCATAGAGA
CCCAGGGACTGGCTGGAGAGGGTGTGCAGGGAATGTTTGCTGGGTGGTCACTGGATAGTTGGA
TGGCTGAGTAGATGGTGGCATGAAGGGGATGGAAAGTTGGGTGGGTAAATAATTGGAAGGATTG

GTGAGTAAATATTTGTGTGGATGAATGAATGGTGGATGAATAGGTGACATGAGGGATGGGTAGGT
GGGTGGACGCATGGATTAAAAGATAAATGTTTAGAAGGATAGAGGGAGGATAGATGTTTTAAAAA
GATGGATGGGTGGATAGTTGGGTAAATATTTGGATGGATTAATAAATGTTTTGATGCATAGATGGA
TTGATGCTTAGATGGATGGATGTCTGGCAGGCTGGCTTGATGGATGGTTGGATGGACGATGGAT
GGATGGATGGATGGATGGATGGATGGATGGATGGATAAATGGTTGGATATGTGGATAAATATTTG
GATGGATGAATAAATGTTTTGATGCATAAATGGATGGACAGATGGGTGGATGGATGAATAAATGG
ATGGGTGGGTAGATGGATGGATAGATAGGTGGATAAATATTTGGATGAATGAATAAATGTTTTGAT
GTATAGATGGATTGATGCATAGATGTCTGTCTGGCTGGCTGGATGGATGGATGGATGAATGGATG
GATGGATAGGTCAATAGATATTTAGATCATTGAATAAATGTTTTAATGCATAAATGGATGGACAGA
TGGGTGGATGGATGAATGGATGGTTGGATGGGTGGGTGGGTAGATGGATGGATGCTGGATAGAT
ATAGGTGGATAAATATTTGGATGGATAAATAAATGTTTTGATGCATAAATGGTTGGACAGATGGGG
GGGTGGGTGGATGAGTGGGTCGATGGATGGATGGATTAATAGGTGAGAAATATTTGGATGGATG
AATAAATGTTTTGATGCATAGATGGATGGACAGATGGATGAATGGACAGGTGGATGGATAGATAA
ATGGATAAGTGGATGGATGGGTAGAAGGATGCATGGAAGGATGGATGGATGAACAGATGGATGG
ATGGATGGATAGAAAAAGAAATAGAGAATTAAGGACCACTGGGGGAGGGATGGATTGGTGGGTG
ACTGGATCAGTTGGTGGATGGATCTTGGTGGACTGCCTGTCTCCTTCAACCCCTATCCATCCAAC
CACAATCTCTTTGCTGTTTTCCCTTTCAAGTCTGCCCTCCTCTGACCATTCCCCTCCTGTTCCTCT
TGGGCATGGCCTTCTCCCTCATAGTCCCTGATCTCCATCCTTCCTGTTTCGGTTCATCCCCCACA
CTGTTCTTTCAAACATGAAAGTCTGGCTGTGTCTCCCTCTTGAACACTCCATGGCTCCCCACTACC
CCCATCCTGATAAAACCCAAGCCTTCCTCCCAGACATTGGGGCCCCTTCCCATCTGGTCCCTGCT
GACTAGTCCAACCACCACTCACTCTTCTCTTCATGCATCAGATATCATAGCCCCATCAAACCACCC
AGGGGTCCCTGTACAGGCTGTGGGCCCTCTTTCCTATCTGTGGAATGCCTTGCCCACCTGTTAA
GGGAAGGTGATCTGTGGGTGGGGGCGAGCTGGGCCCTCTCTCAGACCTGCCCCTCGTCCCCAG
CCTGACCCTCTTTGCCAAAATCTGTGAGAAGACTGTGCTGAAGCGAGTGCTGAAGGAGCTGTGG
AAGCTGGTTATGAACACCATGGAGAAAACCATCGTCCTGCCGCCCCTCACTGACCAGACGGTGA
GACCTGCAGGGGGCCCGAGGGGACATTTAGGCCACCTCCCTGGCGAGAGCCCAGAAAACTTGG
TGCCTAGAGGCTGGGGGGTAAGAACAAAGGCATCCGGTCTCAGAGAGGTCATCCAGGCTCAAG
GGCCATTCAAGGGTCATGGAAGCCACCAGAGGTCAGTGGGGGGCCATTCAGAGGTCAGAGAGT
TCACACAGGGGTTAAAGATCATCGAAGAGTTAAAGAGGTCATTCAGAGTCCATTGTATTTTCTCTG
GGGTCAAAGACATCAGGTAGAGTCAAGAGACCACTAAAGTCATAGAGGTCACATGTAGGTCAAAA
TAGCTTTCAAAGGTCAGAGGTCATCTAGAAAACAGGTCAATTTTGGGATCAAGGTTATCCTTGAG
CCACGGAAGGCATAGACATTGGCCAGGCACCGTGGCTCACGCCTGCAATCCCAGCACTTTGGGA
GGCTCGAGGCGGGCAGATTGCTTGAGGTCAGGAGTTCGAGACCAGCCTGGGCAACATGGTGAA
ATCTCGTCTCTACTAAAAATACAAAAATTAGCTGGGTGTGATCCTGTGATCCTGGCTTCTTGGGAA
ACTGAGGCACGAAAACTGTTTGAACCTAAGAGGTAGAGGCTGCAGTGAGCTGAGATGGCGCCAC
TGCACACTCCAGCCTGGGCAACAGAACGAGACCCTTTCTCAAAAAAACAAAAAAAAAAAAGAGAA

GGCATAGACATCAATGGGTTTTTCTAAGGGCTTTGGGGCTCATTCAAAAGCCAAAGAGGGGAGA
CACCATGGACTTCAGACATCAGAGATCAATAGACCAAGGGGCTCCTGGAAGTCAGCCAGAGGTC
ATGGAGGGCATCCAAGGTCAGAGAGGTCAAGCAGAGATCATTGGCCATCCAGAGACCAGGACC
GATAGACCAGAGGCCATAATCTCTAGGGACCAAGGGGACCCAAACATCTGTAGAGGGATGTAGC
TGGGCGTGGGTCCCTCCGGGAGGCATCAAGAACCTGAGGACAGCAATGGCATGTGGGCTGTGG
GCACATTAGGGAGTGGGGAGGTCTTTCCCAGGTGGACCACGGAGGCTTGGGGAGGGTGAGCG
GGGGCCATAGATGGGCGACGATGGTCGGGGAGGCTCGGACTTCCCATCCTTCCACCTCTTCTG
GGCTGGGCTGGGGCAGGGGTCTTGCCCCTCCGTGCTGCCATCTCTGCCCCCTCCCTGGCCTTC
CCGGGAGACTCATGGTACCTTATTCCCCCCTCCCCCACCGCCCCGCCCCCATCACGGATGACAG
ATGATCGTAAGTAGAGTCCCGTCTGTCCGTCTGTCTGTCCGTCCTCTCTGTGTCTGGACTCGGCC
CACCGCGTCGCTGCACCCCTCTCCCCACCCACCCAGCGCCCCCTCCTCACCCACCATCCTCCCT
CCCGCCTAGATGTGCCTGTGTCTGTCTGGGGCGGGGCATGGGGAGGGGGCGGGGCTGGGAGG
GAGGGAGACCACGCCCACCCTCCCTGTCCCACTGAAGTCCAGAGGAGCCCCACTACCCACTCC
CAAACCCCAAGCCCAGCTCCTCCTTCGCAGCGGACCTGCCGTCTAAGGGTAGAATCCAACCTTG
CTCCCGTGCCCAGATGTCACCAGACGCCCTGAAGCTAGAAAGAGGATCAACCCCAGGATTCCTC
TGACCTCCTCTTTGGGCTCTGAACTGTCAGCAGCTTCCCAGAATGCAGGTCCTCACCATGAGGGT
CTCTACTTCTGATTCCTCTGAAATTCCATGCTCCAGACCATTCCTTGGTACCCCACCACCCTGTCT
ACCCAACTCCCGCCATCCACACCGACACACACCAATCCCAGACATACACCCAGGTGCCCAAGTG
GGAGACTTTTGTCATGGCTTTGATGTCAGGTAGACTTGGGGTCAAATCCTAGCCCAGCCACTGTC
TCTCTCTGTGACCTTGGGAAGTCACTTGACCTCCCAGCCTCTGTTTCCTTGTCTGGAAAATGGGG
CTCATTGCATCACCTCCCTGAGGGTAGTTCTAAGAACCAAATGGCATGATGCATTAAAATACTCAT
CTCAGTATTGCCTGAACCCAGGAAGCAGAGGTTGCAGTGAGCCGAGATCGCGCCACTGCACTCT
CAGTGACCGGCCCAGAGGCAGAGCTAATGGTGGTGGTGGTGGTGGTGGTGGTGGTGATAT
GCAGACATGTGTAAGAGCAGAGACAAAACAACTTCAGATTTTCCCTTTGTGGGCAAGACAAGGCT
GTTACAAGATTTCACTTTGTTAAAAGTTTACAAGGGCTCTTACTTCCTGGTAGCTGCAGCCTGGGT
CTTTGGCTATAACCACTTGGTGGCAGCATACCCAACCACAGGCAATGCATTTGTAGGCAGGGGG
AATAAAGGAATTCGCATTTAATGACTCCCCATATGCCAGGCCTTCTCATAGCTCCTGTTTCAGCTC
ACCTTCATGATAACCCTTTGAGTGAGGTGGATATTATTATCCCCATTTTGCAGATGAGGAAAGCTG
AGGCTCAGAGAGGAGTCACTTGTTCAAGGTCATATAGTAAATATATGCCAGAATCAGGATTCAAAT
TCAGATCTGTCTGAATATGCAGCCCATTTGCTTTCCTGTTAACCCAAGAACCAAGAGTCTCATGTG
TACAGTAAATGTAAATGGATTATATTTTGGCAGTGGCTTTTTTCCCTTCTTTCTGACTTTCTTTAGC
TCTGTATCTGTATCTTTCTCTCTCTTTCCTGTCTCTGCCTCTCACACCATTTAAGAGTGAGTCACTA
AAGCGCATGCACGTGTGTGCACACACACAGACACACACACAAACACACTATCCCCATGCAACCC
AGTCACCAGTACCCTGTGCAGTGTGGATTCCCCCATCCCCATGAATATTCCTGTGAGCATCCCAG
CTTCCCACCCTGCACGACTTGCCAGGTTGATCACCCTGTGACATTATCTCTGCAGGGGAACCTCT
TGAGAAAACATGGCAAGGGATTAGAAAAGGTAATGAGGGCCTCGTCTCACTGAGGCCCTGAGCT

CCAGTGTCTGGGCATGTGTGTGCATGTGTGTGCGTCTGTGCACCTGGGCAGGAAGGGCAGCTG
GGGGTCGTGGGTAGGAGATAGCTCTCCTAACCAAGTCCTGCAAAACCAGAAGTCAGAGATGAAG
TGATTCTCCAGGGACAGAACGTGCAGTGTGTGTGTCCACATGTGAACTAATGTGTGTGCACAAAC
AGCTCCCATCCTCCCACAGCAATACCCACAGGGCTCATCTGAGCCCTGGGCTCAGCTGAAATTC
TGTGCCTTCTTGAGGAGCCTACACGCTAGATCACCACCCTGGACTGAGACGTGTTGTTTTTTACG
TAGATTTCTTTTTGTTGCTGTGCTAATGGGTGTTTGTTGTTAAGGAGATGGGAGCTACAGCAACAC
GCAAGCAGCTGTCTTGCTGTACACTTGTGCAGAAGATATCGTTGTACATTTGTGTCTACAAATGGA
GTCTTAGCTTTGTGAATGTGGGTCACAGGGGTTCCGTACTCTCTCTGCCAGCCCTTTGCGGGGC
ACATTCAGTGTCCCAGGCACCCTATATGTGGATGTGAATCCGTGTGGGGTCAAGAAGGGTGTGT
GGGTTTTTGTGTGTGATATAATTGTGTACGTGCCTGCAAGTGTTTAGGAGTGCACGTATGTAGTTT
AGTGTATGGGTTCTTCAGCACTGAGTGAACTTACAGTATATGTTAATATGTTTTTTGTAGACTTGG
GTGCTGGGATATAGGGGCAGCCCCTTAGGGAATGGAGGAGGAGACAGATTCCTAGCCCTGTCTC
ATCTCCCCACCTCCCCAGGTGCCCCATCCTGGGGCAGGCTGACTGTGGGATGAGGCTGCTTCCA
GCCTCCTGGGTACCCCGAGAGTGTGCTGGCAGTCAAGGAGTCTGACCTCTAAACCCCTGCTAGG
GGACCAGAGGAGGTGCTAGCTGGGGAGGGGGCCCACCATTAGACCCAGGACCTGGGGAGGAG
CTCCTGGGCTGGGAAGTGAGACTGTGCTTTGAGGGGGCAGGGAAGTCCCACTGAGTATCCTCC
CAACAGTCACCAGAACTCTGACCTCCACCTGATTCTCTCCACAGGGCAGGGTGAAATTGCCAAG
CCACTCAGACGTAAGACCGGCCTCTCACTGTCTGTCTGGCTCCCATCCCACTCCCCCCCACCCC
ACCCCTGTGCCCCCTTCCACCTCTGTGGTTCGTGCCGTCCGAGGGCGTACTGTGAACCTGTCTG
TTGGTCTCTTCTTCCTTTGTCTGTCTGGCTTGCTCGTGGGGGGTGGTGGGTGGGGGGTTGGTGG
GTAGGGCAGAGGGTACCCAGGAAGGCCCCTGAGCCCTGCCAGACTACAGGTGGGTGCAGCAG
GGGAAACTGAGGCCCAGTCCGCTGGACCCCTGAGTAACTGTGCCTTGTAAGAACCTCAGGATCA
CAGACAAGAAATAAGAATAGTAACAGCCAAGATGATAATAGTAATACCTCTAGGAATGACCAGAT
GGCCAGCTGGTAGACTATGAACATAATTCCAAATATTTCCACAGTAAATGGGCCCCCTCCCCACC
TAGCCTCACCCAGGACCCCCAGACCACCCCAGGACCCAGTAAGACAAGACTTGTTACCTCAATA
CTCAGCCCCACCCTGTCCCCCAAGTTACCATGGGTATCCCTGTTAGCCACAGTGGGAATTGAGG
CTCAGAGCATTCAGGGACAAGCCTGGGGCCATCCAGCAGTGACAGAGGAGGCTAGACACATGC
CTTCCAGGCTGGGACCCCGTCTCCCTTAGCATTGCCCGTGACTTTGAGACCAAGTGATAATTAGC
GAACACTGAGCAAAGACTTGTTCAGTCCAGACTAAGCCACAAAGTGGATATAATTTTCCTCATCTA
GATGGGAAAACTGAGGCTCAGAGAGGTTAAGTGCCTTGCCCAGGGCCACACAGCAGGACTGCA
ATTTGAACCCAGGCCCATCTGGCTTGTCAGAGCCATCACCACATCACCATCTTGCTAGTGTCTGT
TTGGGGGTGGGGTGGAGGACGGATATGGAGGTGTTTGTATAGAGGGAGGATTTTTCCTTTAAAA
GGTCAGACTGGCTGGCAATGTGGCTCACGCCTGTAATCCCAGCACTTTGGGAGGCTGAGGTAGG
AGGATCGATTGAGCCCAGGAATTCAAGACCAGCCTGGACAACACAACAAGACCCCATCTCTATGA
AAAAAATTTCAAAAACTAGCTGGATATGGTGGCTCACACGTGTAGTCCCAGCTACTGGGGAGGCG
GGAGGATTGCTTGAGCCCAGGAGTTTGAGGCTGCAATGAGCTATGATCATGCCACTGCACTCCA

GCCTGGGCAACAGAGGGAGACTCTGTCTCAAAAAAAAAAAAAAAGAAAAGAAAAATCAGACTGAA
ATTCCTCCCAGATTACAGGGGAAATTTCCCTGCAGAGGGGATGCTCCTTGAGGAGGAGGAAGTG
TTTGACCAGAGCCATTTTCTGCAACCTCAGCCTAGCCTATTGTGTTCCCAAAGCTCCCTTTCCCTG
GAAACCCTGCCCACACCCACAAACACCACCGTCTGAGGCTCCCCCAACCCACTGCCCCTCACAG
TCTGGTCCCTGTCTGTTTCTCCTGTTACACAAGCCTGGGTGGGGCTGAGAGGGTGGGGGACTAT
CCTCACAGGACCGGGATTTTCAGGGACAAGGTCACCACATCCTCCTCAGTTCTTCCTGGGGAATT
CCAGACCTCTGTCCCTGGGACACAATTATTGCCCTGCCCAGAGCCTTTGGGCAAGAACCAAGAT
GGTCTCTGGGGCTGGAGTGTCAGCTGTAGCACCCCTGCCCTCACCCAGCTGTATGTTGTTACCT
GCAGGGAACCCAGATGATCTTCAATGCAGCCAAGGAGCTGGGTCAGCTGTCCAAACTCAAGGTG
AGGAGTGGGGATAGATTATGGCGTGAGGGACTGCCCCCCAAACTCATGTGGCTTCCAGGTTGCC
ACCATCCTGGGGGAGGGGTCCCAGGATGATGACATGCATTACAGGCTCAAAGGACAGAAACTCT
ACTCACTGAAGCACAAGATATTTGCTCCCCAGTGTGTCAGAAAGATGTGAATGGTTCAGCTTCAG
GTACAGCTTGATCAAGAGGGCAAGTCATTTATTCAACCAATATTTTTTGAGCACCTGCTGTGTACC
AGTCACATATTGGGTGCTGGGATGATGAAAACATAGACCCTCAGCCCAGCTCCTCCAAGTTGAAC
AGGGATGAGACCCATAGACACAGATTCCAAAGGTGGAGCCCACTCCACCCACATGGCCCCTCTC
CCCATCCATCCAGGATCACATGGTACGAGAAGAAGCCAAGAGCTTGACCCCAAAGCAGTGCGCG
GTTGTTGAGTTGGCCCTGGACACCATCAAGGTGAGAGGCCCTACCCCTCCCCATCCCAGGTGGG
GGATGTAGAGGGTGTGGCTGCTGTGGTCATGGACTTAGGCTCGCCTCGGACCCACATTAATTTG
TTCAATTTATGGACACTCCCTCGTTCCCCTGTCTGTGCCAGAGCTGGGCTGGCTAATGCTGGAGC
CTTAAGGAGCCCCAGGTCGGGGAAGACTGCTGGATACAGACATTCTCAGCCTTGTAGGATTAGG
CTTGGGGTAGAGGGAAGGATGTGGGCTGGGGGAGCCCAAAGAGTGAGAAGGTGTAGAGGGAA
GGATGTAAAGGACCTCGTGCCAGGCATTTCTTGAGGTGTAGAAGGGTAGAGGGAAGGATGGGG
GCTGGGCGAGCCCAAGGTGGGAGAAGCCAGGCCTTCCTGGAAGACGGCATGTGAGAGGTGGG
TTCTGAGGAATGCATAGGAGTTCACTAGGCAAAGCAAAGGAAGAGGTGAGAAAGTAGTAGCGGG
AAGAATTGGGAGTGGGGACAGCAGGGCTACCCAGCCCTATGAGTGGGTAGAGGTTCCCACCAT
CCTCACCTCTCCCCACCCTGTCCTCCCCAGCAATATTTCCACGCGGGTGGCGTGGGCCTCAAGA
AGACCTTCCTGGAGAAGAGCCCGGACCTGCAATCCTTGCGCTATGCCCTGTCGCTCTACACGCA
GGCCACCGACCTGCTAATCAAGACCTTTGTACAGACGCAATCGGCCCAGGGTAAGGGTACCCAG
ACCGCATCACCCTTTCCCGCTCCGCGGAGACAGCCCCGCCCCAAGCCTGAACGGCTGCCATTG
GCTCACTCCCCTGTGACGTCATGGATGGGGCGGAATTGACATCTCTGCACCAAGTCCAGGGACC
AATGAGCGATCAAAGGTTCATGGGGGCGGGGCCTCTGACGTCACAGGCCTGGAGGTGATCGTC
AACCCCTGGGAAAATCTGTGATGTCCTGGGGCCAGACAATGATTAACAGCTCTGGGATGGAATG
TCTTTGACATCAAGGACCAGGGTAGGATTGATGACTCTTAGGTGTGGAACCTGTGACGTCGTAGG
GCCACAAGGTGATTGTCATCTCCTGGGAAAATCAATGGTGTCCCAGGGCCAATGAATGATTGTCA
GCTCCTGAGGGACCTGGACAGTCATGGGTCCAGGGAATCGTTGACAGCTCTGGGAGACTTCAG
GAGTGATTGACAGCTCAGGATGGGCAGGACCTCTGATGTCAAGGGGTCAAGGAATGATTGGCAG

GTCCATGGGTGGGAACTTTGACGTCATGGTCCCAGAGAGTGGTTGAACTCCCCTGAGGAGGGAC
CTCTGTGATGTCATGGGGCTAAGGAATGATTGACAGCTCCGAGGGCGGGAGGGACCTCGACTTG
GTGGGGGAGGGTGGACGGAGAGGGAGTTCCCATTTCTCAAACTCTCTCTTTCTCTCTGTATTTTG
CTTCGGTCTCCTGTCCCTCTCTGAGCGCACACACACGGCAGCTGGGGCTGGATGGAGGGCAGG
ATTCCCTGGGGACCCCCCCTTTTCAAAATTGGTCCCGACAAGGGGAAGAAGTTTGGCGGCTTGA
ACTCAGGAGGGGGAGGGAGAATCGCCATCGACACCCAGCCTGGGGCGAGGGGAGCAAAGCCC
TGTGGCCTCCAACGGCCCCCTTCTCCCCCGATCCAGCCAGCCCAAGGGCCCTCCGTGGGCGCT
GGGTCTCTGAGCTCAGCTTCCCTTCCAGTCCTGGCTGCTTTTAGTGTCCCTGGTGTCCCTGGAG
CAGGAGGCTGTCTGTCTCTCCGTCTGTCTGCAGCTGACGTTTCTCTCTCTCTTGTTTTTCCTCCCT
CTCACTCGCCGTCCCCTCTCCGCGCCTCCCCTGCCCCCTCCACACACACTCCTCCATCCTCACC
TCTCACTGGCTCGTCTCTCCCCGCTCCCCATGCTTCCCACCTCTCTCCCCCTTCCACCCCCACCC
CCAATTAGTCCATGGTGGAAAAGGTACTAGGTTTACCCTTAGTGAAGACATTTATCCTGAGAAGG
GTACGTGCCTCCGCCTCCCGCCCGCCGCCCGCGCCTGGTGCCCGGTGCCTGCGCCCCTCCTG
GCCCCGGCTAGTAAAAGGATCGTCCTTCTGCCTCAAGGGCCTGCAGGGCCGCCGCCCAGGCCT
GAGCGGCTTGGAGGGCCCAGGCGGGTGAGGGGGAAGGACGATTTGCTGGTTCTACATGGGGAA
GAAGCGATTCCAGTGGGAATCCCAGAATCCATTTCTCCTGATATGACATATTTTTTAAGCCAGATC
CTGGGACCCCGGGACAGGCACCTGTCAGGTTAAGAGCTGGGCTCTGATTCCAGCCCAGCCACT
CCACGGGTAGGCACCTTGGGCAAGAATCTGTCTCCCTGAGCCTCAGTTTTCTCATCTGTAAAATG
GGGACAGTCAAGGACCCTACTTCATAGGATTATTGTTATTGATATTATTATTTAGAGACAAGGTCT
CCTTCTGTCACCTAGGCTGGAATGCAGTGGTGCAATCACTGCTCACTGCAGCCTCCCTCCTGTG
CTCAAGTGATCCTCCTGCCCCAGCCTCCCGAGGAGCTGGGACTACAGGCACACGTCACATGGCT
AGCTAATTTTTAATTTTTTTTGTAGAGAGGTGGCCTCACTTTGTTGCCCAGGCTGATCTCAGTGAA
TACTTATCAGGCTCTAAGGCTGAGCAGGACCTTGTGCCAGGCATTTCTTGAAGAATCTGTGTTTG
GTTTTGTTGTTGTTGTTTGAGACAGAGTCTCACTCTGTCACCCAGGCTGGAATGCAGTGGGGAAA
TCTCAGCTCACTGCAACCTCCGTCCGCCTCCTGGTTTCAAGCGATTCTTGTGCCTCAGCCTCCTG
AGTAGCTGGGATTACAGGCCCGCACCACCACGCCTGGCTAATTTTTGTATTTTTAGTAGAGACGG
GGTTTTGCCATGTTGGCCAGGCTGGTCTTGAACTCTTGGCCTCAAGTGGTCCACCCATCTTGGCC
TCGGCCTTCCAAAGTGCTAGGATGACAGGTGTAATCCCAGCGCCTGGCCATTTTGTTTTTAATTT
GAGGCAGACGCTGTCACCCAGGCTGGAGTGCAATGGCGAAATCTCAGGTCACTGCAGCCGCCA
CCTCCTGGGCTATGTTGCCCAGGCTGGTCTCGAACTCCTGGCCTCAAATGATCCTCCCACCTTG
GCCTCCCAAAGTGCTGGGATTACAGGCATGAGCCTCCATGCCTAGCCTTCTTGGGGAAACTGAA
ACAGATTTCTTTAACTGCCCCACGAGGGGTACATCATTCCACAGATGAGATACTGAGAGCCAAAG
GAGATTCAACCACTTGTCCGAGGAACCTTCCCCTGCAGGGGTCCCGGGACTTGGGGAGTGGGG
AGTGGGGTTGGAAGAAGCACTGAGAGGCCCAGGAAAGACCCTTCCCCGCGAAGCCAGCAAAGC
ACGGGATGGGGGCACCCAGCACTGCCTCCCTCCCCCCTTCTTACTAGCTTTGGCCTTGGTCTGA
CCCCTCACCTGACCCACCACTGTCCAATTCCCCCTGGCACCCCCGGCACCCCAGTCTGGCCCG

GATTGAGCTTGCTATGAAGCATCGGCCTGGGGGAGGGCGGGGCGGCTGAGCATGTGACTGGTG
GCGGGGGGTGGGGGGTGGAATGGGAGCCTGAGGCAACAAGGAAGACGGCCTGGGGCGTGCAGC
AAAGACCGGGGCCACATACCCCAGTACTGGGGTGATGGGGGTCTCCAGGCCCCTGTGCTCCCC
AACCCTCAGTCACTTCCTGTCCAGCGTGAGGTAACCCAATCAGCGTTTGACTGACCCAACCTCCC
ACCCTCACCTCTGACTTTCCCCTTCTTCTCCCCGTGCATGGGGTGGTCCAGGAGTGGGGAGTTG
CCTGGTGGGGGGTGGGGAGGGGTTGGTGGAGGTGCTGGCGGTCACAGGTCCACAGGCCCCAC
AGGATGCCCTTTTGAGTCACAGAAGGCGGGACCGGGAGAGATTCTTTTAAGCTGCCCCATCAGT
GATCCCCATTGGCACCATGGAGGACACGGCTGGTGGCCCCAAACAGAAGCCCACCACACCATG
ATTCAAGCAGACAAGGGAACTTTTTGACTCCATAATGGAAAAATTAGGGGTTGAGGCCTGGCGCG
GTGGTGCATGCCTGTAATCCCAGCACTTTGGGAGGCCAAGTTGGGCGGATCACTTGAAGTCAGG
AGTTTGAGACCAGCCTGGCCAACATGGTGAAACCCCATCTCTACTAAAAATAACAAAAATTAGCC
AGGCGTGTTGGTGGATGCCTGTAATCCCAGCTACTCAGGAGGCTGAGGCAGGAGAATCGCTTTA
ACCTGGGAGGCGGAGGTTGCAGTGAGCCGAGATGGTGCCATTACACTCCAGCCTGGTGACACA
GCAAGACTCTATCTCAAAAACAAAAAAGAAGGCCAGGTGCGGTGGCTCATGCCTGTAATCCCAG
CACTTTGGGAGGCCGAGGCGGGCAGATCACCAGGTCAAGAGATCGAGACCATCCTGGCCAACA
TGGTGAAACCCCGTCTCAAAACTACAAAAATTAGCTGGGTGTGGTGGTGTGCACCTGTAGTCCCA
GCTACTCAGGAGGCTGAGGCAGGAGAATCGCTTGAACCTGGGAGGCCGAGGTTGCAGTGAGCC
GAGATTTCGCCATTGCACTCCAGCCTGGGCGACAAAGCAAGACTCCATCTCAAAAAAAAGAAAAA
AAAAAAAAAAAAAAAAAGAAACTTAAGATTCTGCACTAGAAGGGAAATAGGGGTAAGGAAAATAAA
AGATGCCGCTATGAGCTGTCACATCAGGAGGGATGAGGATTCTGGGCCAGGTGATGCAATGAGG
TGACCTGTGGGGCTGGGTCAGAGTTAACAAGGGCAAGAATGGGGTGAGTGGGGAGAGGTAATA
GTAACCTATTGGAAAGGGCCACTATTGGAAGGGGTGTTGCAGGTCACAAAAACCACTTTGATTAT
CTCAGAGTGAGGTGGGAGCCATGGAAGAGTTTGGTTTTGCTTTGTTTTGTTTTTTGAGACAGTCTT
GCTCTGTCACCCAGACTGAAGTGCAGTGGCGGGATCATAGCTCACTGCAGCCTCAACCAGCTGG
GATTAAGCGATCCTCCTGCCTCAGCCTCCTAGATAGCTGGGACTACAGGTGCATGCATCACCACA
CCTGGCTAATTTTCTTTTCTCTCTCTTTTTTTTTTGAGACAGGGTCTCTCTCTGTCACCCAGGCTG
GAGTGCAGTGGTGCAATCTCAGCTCACTGCAACCTCTGCCTCCCAGGTTCAAGTGATTCTCCTGT
CTCAGCTTCCCAAGTAGCTGGGATTACAGGCGTGCACTACCACACCCGGCTAATTTTTGTATTTTT
AGTAGAGACAGGGTTTCGCCATGTTGGCCAGGATGGGCTTGAACTCTTGACCTCAAGTTATCTGC
CCACCTCAGCCTCCCAAAATGCTAGGATTACAAGCATGAGCCTCCCAAAGTACTGGGGTTACAG
GCATGAGCCACCACTGCCCGACCCATGGAAGAGTTTTGAGCAGAGGAGGGACATGATCTGACTT
TTAAATGTTATTTATTTATTTTTTAATTTTCTGAGACAGGGTCTTGCTCTGTCACCCAGGTTGAAGT
GCAGTGGTGCGATCTCGTCTCACTGCAGCCTGGACCCTTCTGAGCTCAAGTGTTCCTCCCACCT
CAGCCACCAGAGTAGCTGGGGCTACAAGCACGCCCCACCATGGCCACTAATTTTTGTATTTATTG
TAGAGATGGGGTTTTGCCATGTTGCCCAGGCTAGTCTCAAACTCCTGAGCTCAAGTGAGTTTGCC
TCACCCTCCCAAAATGCTGGGATTACAGCTGTGAGCCACCGCGCCCTGCCGACATGATCTGACT

TAATAGGATTTTTCTGGCTGGTATACTGAGAGTAGATGAAAGAGTGGAAGGAAGACCAGCAAGGA
GGCTACTGCAATAGTCCAGGCATGGGATGCTGGGGGGCAGGTGTAGGATACAGGGAAAAGACAT
GGCTCTGCTTCTGGATGTATTTTGAAGGTAGAGCTGGCAGGATTTTCCAGTTTATGGGCACCTAG
GGAGGAAGTGAAGACAAAGAAGAGTGTCAAATATTGAGGTGCAGGGTCAGTTTGAGGACCCACG
GAGGAGAAAATGACAAAAGGGGGTTGGAGGGAGTGACAACTATGTAGGATGAGAATCGAGTTGG
TGACATTGTTGCAGCCAAGAGGACAAACAGCCACAGGAGGCCAGGGTGCCAGATGCTGCCAAG
ATGTAATGTAACATGAAGACTGAATTTTGACAACATGGCAATCAATGGAATAAGAAAAAAGAAAAG
AATTGCATTAGGCTCAGAGAGGTTAAGCAATCTACCCAAGATCACACAGCAAGGCAGTAAAAGGC
CAGAACCCAGGATTCTTGGCTTCCCAAGAGCACCTCCCATCCTGGCCCCCCATCAGTGCCTCCC
TATCAGGGCTGATGACCTGGTGCCGCCAGCACAGGTGGGTGGGAGGCCGTCAAGGTCCCTCCT
GGTGGGTGGGAAAGAACAGAGCTCACGCTGACCATCCTCCCCTGCCCTGCCCAGGCTTGGGTG
TAGAAGACCCTGTGGGTGAAGTCTCTGTCCATGTTGAGCTGTTCACTCATCCAGGAACTGGGGAA
CACAAGGTCACAGTGAAAGGTGAGTGGTCTGAGGTGGGAGGGACTTGCTAGGTTCTAAAACAGA
AACCAAACTCAAACTGGCTTAAGCAACACCCTTTTTTTGTTGTTGTTGTTTAATGGTCCATGAAAC
GGAAACGTCCAAAGGTGGCCACCTTCAGGCATGGCTGGATCCAGCAGTGTAAACAGTTTTGTAA
GACTGAATCCCACTTTCTCCATCTCTCAGCCCTGCTTTCCTTTTCTTGGCTTTTGTTGACTAGAAC
ACAGATTGGGCTGTTTTTGACATGGCTTAAATAAGACAGAATTAGGCCAGGCACGGTGGCTCATG
CCTGTAATCCCAGCACTTTGGGAGGCCAAAGCTGGCGGATCAGGCCAGGAGTTCAGACCAGCCT
GGCCAACATGGTGAAACCCTGTTTCTACTAAAAATTCAAAAAGTAGCTGGGTGTGGTGGCGTGTG
CTTGTAATCCCAGCTACTCAGGAGGCTGAGGTGGGAGGATCGCTTGAACCCGGGAGGTGGAGTT
TGCAGTGAGCTGAGATTGCGCCACTGCACTCCAGCCTGGGTGACAGAGTGAGACTCCATGTAAA
CAAACAAACAAAAATGATAGAATTGGTTTTTCTCTGGGATAACAGTTTAAGTAGCAACCAGCCTCG
AGCTGATATGGAGGCTTCGCAGTGTTGGTGATCTGTGCTGCTGCCATCTTTTGTTGCATTTTCATC
CCTAATGTGTTGTTGTTGTTTGTTTGTTTTAGAGGCCAGAGTCTCACTCTGTTGCCCAGGTTG
GAGCGCTGTGGTGCAATCACAGCACACTGCAGCCTCAAACTCCTGGGCTCTAGCGATCCTCCTG
CCTCAGCTTCCGGAGTCGCTGGGATTGCAGGCATGCAGCATCACACCTGGCTACTTTTTAAATTA
TATTTTTGTAGAGATGGTGTCTCACTATGGTATCCAGGCTGGTCTCAAACTCCTGGCCTCAAGCA
GTCCTCCCACCTGGGCCTCCCAAAGTGCTGGGATTCCAGACGTGAGCCACCATACCTGGACCCA
AATGTGTTTTTCCTCCACTATAGGGTCACAAAGAGCTCAGCCCCCACAAGCATTGCAGACTGCGG
CTAGAGGAAGGAGAAAGTTTGGGGTTCACTCCCTGCCTTTTAAGCCACAGTGGAGAAGTAGTACA
CGTGATTTTTTTCTCTCACCTCATTGGCCAAAACATAGTCATATGACCACACTTAGCTTCATGGCA
ATGCTGGGAAATGTAGTCTTTATTTCAGACAGGGTTTTTGGCGGCGGGCGAGGGGTGGGGTGTT
TTTATTTTTTATTTTTTTTTAGACAGGATCTTGCTTTGTCACACAGGCTGGAGTGCAGTGGCACAATC
TCAGCTCACTGCAACTGCCGCCACCCAGGCTCAAGCAATCCTCCTGCTTTAGCCCCACAAGTATG
TGGGACTACAGGCGCGTGCCACCACGCCCAGCTGATTTTTGTATTTTTCGTAGAGACAGGGTTTC
ACCATGTTGCCCAGGCTGGTCTCAAACTCCTGGACTCAAGTGATCCACCCGCCTTGGCCTCCCG

AAGTGGTGGGATTACAAGCGTGAGCCACTGCGCCCAGCCTTGGGCAGGTTTTGAGAGCCACAAA
CATCTACTTTTTCCAACTGGGAGAACCTGACCTGTCTTACCCTCTACTTCCTCCAACAGTGGTGG
CTGCCAATGACCTCAAGTGGCAGACTTCTGGCATCTTCCGGCCGTTCATCGAGGTCAACATCATT
GGGCCCCAGCTCAGCGACAAGAAACGCAAGTTTGCGACCAAATCCAAGAACAATAGCTGGGCTC
CCAAGTACAATGAGAGCTTCCAGTTGTGAGTTTGGGATGCTTTGAAGAGCATGGGGGCAAGGGA
GGGGGCATCCGCCAGGTGAACCCCAAAGCCAGCTAGGCAGGAGGTATCTGGAATCTGGGCCCG
GGAATGGGAGGGGCCACATTCTAGGTGGGGGTGCTGGAAAGGGAGACCCCTTAGTAGTGCAGG
AATGACATCAGGGAGGGGACACGAGGATGGAGGTCACCTTTGGGGGCTGGCAGATCCAAGGGG
AGGCAATGAGTAGAGTGGGGTAACTTCATGATGAAGACTTGCAGAGGGGAGGGAAAGTCTGGGC
AGGAAGTGCATGGTGGGCAGGGCCATTGCTGGGGCTGGAGACTCTGTCTGGTGAAGGAATGAG
GGTGGCAGTGATGACGCTTATGAGCGGGGGGCTGAGGGACCTGGGGACAGGACTGAGGTTGCA
TGGGGGTGGGGACTACTGGAGTCTACATTGAGCCTTGTCAGGACCGTTGGGGCAGCCCATCTG
GAGGAGTCGGCTCTGGGGACAGGAGTGGAGTGTAGATGGATCCCAGGCTTGGGGGTGGGTGTC
ACGTGGGGTGGAGGTGGGGTCACATTGGATGGAGGTTCTTGGAGTTGGGAGTGGGCCTAGGCT
GCGGGTATCAGGATAGGGTCTAGAGGATGCTGATGATGTGGACAGCATAAAAAAGTCTGCTCTG
GCCGAGTGTGGTGGCTCACACCTGTCATCCCAGCACTCTGGGACGCCGAGGCAGACAGATCAC
CTGAGGTCAGGAGTTCAAGACCAGCCTGGCCAACATGGTGAAACCCCGTCTCTACTAAAAATACA
AAAAAAAAAAAAAAAATTAGCCGGGTGTGGTGGCGCACGCCTGTGATCCCAGCTACTCGGGATG
CTGAGGCAGAAGAATCGCTTGAGTCCGGGAGGCGGAGGGTGCAGTGAGCCAAGATCGAGCCAT
TGCACTCCAGCCTGGGCAACAAAAGCGAAACTCCACCTCAAAAAAAAAAAAAAAGTCTGCTCTGG
CCGAGCATGGTGGCTCACGCCTGTAAGCTCAACACTTTGGGAGGCCAAGGTGGGCAGATAACTT
GAGGCCAGGAGTTCGAGACCAGCCTGGCCAACATGGTGAAACTCCATCTCTATTAAAAATATAAA
ATATGGCTGGGTGTGGTGGCTCACACCTGTAATCCCAGCACTTTGGGAGGCCAAGGCGGGCAG
ATCACGAGGTCAGGAGATCGAGACCATCCTGGCTAACACGGTGAAACCCCGTCTCTACTAAAAAT
ACAAAACCTAGCCAGGCGTGGTGGCGGGCGCCTGTAGTCCCAGCTACTCGGGAGGCTGAGGCA
GGAGAATGGCGTGAACCCGGGAGGCAGAGCTTGCAGTGAGCCGAGATCGCACCACTGCACTCC
AGCCTGGGCAACAGAGCAAGACTCCGTCTAAAAGAAATATATATTATATAATTATATATAAAATATG
TATTTATATTATATAATTATATATAAAATATGTATTTATATTATATTATATAATATATAATAAATATATA
TCATATAAATATATTTTTATATATTATATATAAATATATATATATTTATATACATATATAATATATATTT
ATATTATATATAAAATTATATATAGTATATATTATATAGTATAAATAAAATTATATATAGTATATATTAT
ATTATATATAAAAGTATATATATTATATATTTCATATATTATATATTGTATATAATATAGTATATACAA
AAAATATTAGCTGTGTGTTGTGGTGGGCGCCTGTAATCCCAGCTACGCGGGAGGCTGAGACAGG
AGAATCGCTTGAACCCAGGAGGTGGAGGCTGCAATGACCCAAGATGGCGCTACTGCAGTCCAGC
CTGGGCTACAGAGTGAGACTCAAAAAAATAAAAAATACAGAAATTAGCCGGGTGTGGTGGCAGG
CGCTTGTAATCCCAGCTACTCCAGAGGGTGAGGGGTACGAGAATCGCTTGAACCCAGGAGGCAC
AGGTTGCAGTGAGCCATGATTGTACCACGGCACTCCAGCCTGGGCGACAGAGCAAGACTCTGCC

TCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAGTCTGTTCACGGGGGTAGATGGATGGTGGTGGTTAGCAAGGG
TAGAGTTGGGGTCATCCGGGGTAGATCCTTGGGTCGAGTGTCAGCCTCACAGAGCACTGGGGC
AGGGCAATGTTGTTGGATGTTCTTAGGAGACAGAAGTGCAGAAGAAAGTAGTCCCAGCTACCTG
GGAGGCTGGGGCAGGAAGATCGCTTGAGCTCAGGAGTTTAAGGCTGCAATGAGCTATGATTGTG
CCACTGCACTCCAGCCTGGGTGACCGACATAGCGAGACCCTGTCTTTAAAAAAACAAAAAACTAT
GGGCCAGGCGCGGTGGCTGACGCTTGTAATTCCAACACTTTGGGAGGCCAAGGCAGTGGATCA
CCTGAGGTTAGGAGTTCGAGACCAGCGTGGCCAACATGGTGAGACCCCCCCCCCCGCCACCCC
CATCTGTACTAAAAACACAAAAAATCAGCCCGGTGTGGTGGTGCATGCCTGTAATCCCAGCTACT
AGGGAGGCTGAGGCAGAAGAATCGTTTGAACCCGGGAGACAGAGGTTGCAGTGAGCCGCGATT
GTGCCACTGCACTCCAGCCTGGGTGACAGAGGGAGATGCCCACTCAAAAAATAAAAATAAATAAA
AATAAATAAAAATGCACAGGGGTAAGGGTAAATCAGAGCTGGTTAGCTGGTATTATCTAGGGGGC
CTGGGAGCTCTTATGGGACAAGATTGAAGCCAGTTCCATGTCGTGTCAGCACAGGGCTCTTGGT
CAGAAGGTTTTGGGGCGATTGGCCCCTTTAGGGGATACTCAGGAGGAGAAGCATGGTCTAGTGG
GAGGTCAGATGTCAGCCAGGGTGGGCCGGAGTACTTCAGGGATAGAGGTACAACCTGGGAGGT
GGACAAGAGGGAGAAGCTGGGCGTGACCCTGTAGGAGGGGCTCTTATCCAGCTGGCGTCAGGG
CAGGTCACTGGGACTGCTTAGGGGCAGGAGCACAGGTGAGGGGCATGCGGGAGGCGGTGTCA
CCCATGGTGAGGCACCAGGGCAGGCTCATGTCTGGAGGGCATCTTGGAAGTAAGAGGGGTGGG
CTGGGGGTGTGGGGGGCTGGGGAAAGGGCCACGTCGTGGGTCTAGAGGAGAGCCTGGTTAAA
GAGCTTCTGGGTGGGACATTAGGGGCAGGGCCGTGCGGGCAGCAGTTCAGCCGGCAGAGGGC
ACAGGCGCGGGTATCTCAGGGTGGGAGCATGGCCTTGCAGGGCGGTGTCTGAGGGGCGGGAG
CTGGATGTAAAACTATGCGGTCATTTTTCGGTGGGTGGAAAAATGGGAAGAACAGGCGTGGGCG
TGGCCCAGCTCGGGGTCAGCTGCTGTGGGCGCGGCCAAGCACAGGGTTGTAGGTCAAGTAACG
GGGCAGGGGCGGGGCTAGCGTAGCGTGGGAGGTGACAGGTGTGGGCACCCCGGTGTGGGCGT
GGCCCGCAAATGCGGTGGGGACGGGGCCGTGGGCGGGGCATCACAGTAGGTGTGGCCTGTCT
CACGTTCCGCCCCTCCCCACGCAGCACGCTGAGCGCCGACGCGGGTCCCGAGTGCTATGAGCT
GCAGGTGTGCGTCAAGGACTACTGCTTCGCGCGCGAGGACCGCACGGTGGGGCTGGCCGTGCT
GCAGCTGCGTGAGCTGGCCCAGCGCGGGAGCGCCGCCTGCTGGCTGCCGCTCGGCCGCCGCA
TCCACATGGACGACACGGGCCTCACGGTGCTGCGAATCCTCTCGCAGCGCAGCAACGACGAGG
TGGCCAAGGAGTTCGTGAAGCTCAAGTCGGACACGCGCTCCGCCGAGGAGGGCGGTGCCGCG
CCTGCGCCTTAGCGCGGGCGGTCGGCCGAGCGGCACTGCGCCTGCGCGGAGGGCGCTGGGC
GGGGAGGGACGGGGCTTGCGCCTTGGTGGGACCTCCCCAGGGGCGGGGCTCGGGGGGCTCC
ACGCCAAGGGTGGGCTGCGCCTACGCCCTTGACTCAGCTTTCCCTTTTGGGGAATTAGGAATGG
AGGATGCCCCGCCCTCTCGGGAGGCCACGCCCAAGGGCGCGACGAAGGAAGGAGCCACATCC
CCAACTTGAGGCCACGCCCCCAGCACCTAGGGGGCATTTTGAGCTGGGATGGGGGAAACCTCG
TCCCTATGGAGGAGGCCACATCCCGGGGCTCTGGTACCGGGAGGCACCACCTCATGTCCCCTG
GAAAAGCCATAAGATGGGACCCAGACCCCTGGGACCCCAGACCAATTGCCAAGTATGGAAATCT

CAGCTCCCTCGAGGGGGGGCCCTGGGCAAGGGGTAGGGCTCTCTGGAGCGCCCCTCTAGGTG
GCCTGGGGACTGGAGGGACCAGGATGCTGGTTGGAGGGCCCCGGAATACCGGAGTCCCTTTAG
ATATTTGTGCAAAAAATAAATGGGGGGAGGGGGGAGGATGGGATTTCAAAAGCACATGCGCCCT
TGGGCGCCCAAACCCTGGGGGCCGAGGGGACGGCTCTGGTTCCCCACGCTGCCCCTACTTCCC
TTTGGGAGTTTGCCTCTCCCTCTCCCCCAACAAACCCAGTCCTCATATCATAGAGTTCAACACAC
CCATTTGACAGATGGCAAAACTGAGGCTTAAAGAGCTGCTTGAGACTTGGCCAAGGTTCCAGGT
GCCATACCCTCTGTGCCCCTCCCTTAGGCCTGTGTGCCCCATGGAAGGGTGGGCTGAGATCGG
GATGACCTGACACAGCTCCCTATTGCTGCTAATTCCCCCTCGGCCTCCTCCAAGGGGTGGGAAT
TCCAGGCCAAGACCCCTACTTCGCCTTTCCTTCTCCGGCTGCCAAGCAGGACCTTTGCCCTCAG
CCCTTTCTCCTGGGATCTCCATGGGGGATGCCATGAGGGCCTCCCACCACAAAAGAGAATTTGG
GATCCCCTGGTCCCAGGTTTCTCCATCCCTTCTTCCTTTTCCAGAATTTTCCAAATAGGAAAGAAC
AGAAGGAGACCAGAAACTCTAGGGGGGAGAAAGAGAATGAGAGAAAGAGAATGAGAGAGAGAG
AAACACAAACACAGTGACACAGTGAGAGCTTAGTCTCCAAGAGCCTATTCATTGATTCAAACACC
CAAGCCACAGGATACCTCAGATGGCCCTCTTGCCAGCTGGAAGCTCTTTCTCCAATGAGCAAAGT
TACAGTGACCTGGCTGGAGTTACCTGGTGCACATAGGACCTTAGGGGAAAGTTCAGCGTGGACT
ACACTTGCTCTGGGATCTGCTTTTCCACATGTGTGTATGGCACGCCTTTTTCTGCTGGATTGGGA
AGGACAAGATTTTGCTGTGCTAGGGAGAAATGAAAACGGGGTGAGCTGAGTAGCTGGGTTTCTG
GAGGATAGAACATCAGATGGGGAGGCTTTCCGAGGTGAAGAATGAGAGGGAACCACTTACTAGA
GAGAAAAGAGCTCCAGGCCTGGGGAACAGCACGTGCGAAGGCCAGGAGAGAAGAACTGTTGAA
ACAACGAGAAGGGTGGCACGGCTGGAGCTGAGCCAGCAAGGGGGATCGTGAGGAGCCTTGGG
GTTGGGGAGATCTGCAGAAGCATCAGACCAGGCAGGGCCTCGTACGCAGTCCTGAGGAGTTTTA
CTTTTATTCTAAGACAGTTGGGGAGCTCCAGGAGCTGTTTTAAGTTGGGGAGAGACTGGATTCCA
GCCTGCAAAAGCTGTTTTGTGAAGACTAAAACCAGTGAGGAGAGGTGGAGGTGCTTTGGGGACA
CTGAAATGGATTCTTGGAAAGATTCTGAAGGCTGTGTTGAAAAGACACCTATAGCTGTGGGGACA
TGACTATAATCCCAGCATTTGGGGAGACCGAGGCTGGCAGATCACTTAAGGTCAGGAGTTTGAG
ACCAGCCTGGCCAACATGGCGAAACCCCATCTCTGCTAAAAATACAAAAATTAGCTGGGTGCAGT
GGTGCATGCCTGTAGTCCCAGCTACTCAGGAGACTGAGGCGGGAGAATTGTTTGAACCCTGGAG
GCAGAGGTTGTAGTGAGTCGTGATCACACAACTGCACTCCAGCCTGGGCAACAGAACAATACTC
CATTCCCTCCCCTCTACCCCACCAAAAAAAAAAAAAAATCCTGCCCTTAGATGAGCTCTAGGGCT
GCTGAGTACAGTTGTCCCAGTTGCACAGTGCCCAAGGGTTTGGCATTGCTAAGAAGGCCACGTG
CAAATCCTAGATATTGAGTGTTGTATGTTTGTGACGTTGGTTTCCCGACATGTGAATGGCCCAAGT
GTCTGGAAGAAGTGGCGCCACTTTCTAATTTGCTTGGAGATGTTGCATGTCCCTTAAATTCAGAC
AGGTGCAGGTAACTGGAGGTTCTGAACCAAAGGTTAAAATGCAAATTCTCATACAGGGTTGGGAA
GTTGTAGCCAGGGATAAGCTTATGTGACTGTTATATGGACTGAGGAGCAGATGTGAATTTCGAAC
CATGACATGGCTGAGGGTAGGGGTCGGGTGGATGGATGATTCAGGGTTGTAACCCATAGAGCCC
AAAGGGGAAGTGATCTGTGACCTGGGGTGAGGGTGATCTGGAAGATTTTTGGATGGCTGGAAAG

AAATGGGGAAGTCGAGCTGCCTGAGAGAGCCAAGTTATTTCCCAAAAGATTCCTTAGGAGTCTTT
CTGTTCAAGACCTCCGTGTGTGTGTGTGTGTGTTTAGGGTTCCCCAGCAATGGCCCAGGCATGT
GAAGGAAACAAGCTTCTTCAGGGAATATTTGTTGAATGAGTTTTCCTGACTCCCAGGCTAGAACT
GTTTTTGCAATTTCCACCCTCTTTTCTTTCCCCCAGAGAACTCCTATTCGTCCTTCAAAACCCATCA
CGGAAACCCCTCTTGGAGAAAACCCTCCTTCCTTCCCCTCAGGACTTTCCCAGCCACCGTCTCTC
CTCCAGTCCAGCCTGATGCCATGGGACTGGGGGTTTCTCTGTCCAGCTCTGTTTCTCCCAGACT
GGGGTCTGAGGACTCTCAGGACCCCCAACTTTACCTAGCACAGGCTGGGCACAAGTGGGTGACA
GGGAGTCTACGCCTAGTGGAATTATGTATTGGGGCAGGGTCAGTGTGAGAATACACATCCGCAT
GCATGTCTGTCCATGTCTGTCCGTACCAACCTTCCCCTTCCACACGGACCTGGGCACATAGGAG
GTGTCTGAGCCTGACACATGGGACAGAGAGTGGACATGGCTGAGACACGGACAGAGAAAAGAC
AAGGAGTCCAGGGGGCTGAAAGCCTTTTGAAATCAGGAAGTTCCTGTATTGGCAGAACAAAGCC
CAGAGAGGAGCAGGGCTTTCCTCAACGCCACCCAGCAAGTGGACACAGAGCCCGGCCTTGGAT
GACACCTCCAGGGTTCTGAACCCTGGACCTCGCTTTATGCAAGGAGCTGGCCCCACATTTCCAT
GAATCGGGGAAACAGCACAAGAAGGTTGGCCTGTGGCAGGGCAAGGGTTAAAGGGGTGACATT
GAGGGATGCCTCAGAGTCAAAGTCCCCTGACCAAGAGGAATAGAGTAGAAAACACAGAGACAGA
GGGTGAGATCACGCCCCGATGAGGACGGAGAGAGACAGAGATGGAGAGAGACATAGAGGTGGA
AATATACAGAGAAAGATAAATGCAGAGACCAAGGCAGGGAGTGTCGGGGGAAGTAAAGAGGGTG
TCCTGAAGAAAGAAGGATCTGTTCACTCTTACCAGTCTGTCCTCGAATGATTTGCATAAAATGAGG
AGGTGCCTGTCCACACCCCCAATTCCTCTCTCAGGCCCCAGAGCCTGAGACCTCACCATGCCCC
CATCAGAGATGCAAAAAACTAAACACCCAACTAGAAATCCTTGGGACCTCTCTCGGCTGGGATCT
CAGAGCCTTTCTGTCCCCTACCCCTACCCCATGTGCTGTCGATTTTGCAGATGGGGACAACCTGG
GGCCTCCCGGAACTCTGCCACCCTGGGGAAGTTGGGGGAGGGCCTTAGTCCCGGATCACAACC
CCGTCTGCTCCCCAGAATCCTTTCCTAAGAATCGTTGAGGACCAAAGTTGTCTTTGCTGACACGT
GTTGCTTTTCTCTTTGCCTTTTATTGTTTCAGAGAAAAATCAAGTTGACTGTGTCAAGTAACACCCC
ACCCCTTACCCCCGTCCAGCCATAGTGGCTCTCTGGAGACACAGGTCACAGGCGGAGGGTCCC
CTGATCATCCCCAACCACACAGCCAGGGGGACTTGACCCCTGTCCACCCCTGTCTCGTGCTCCC
TCAGACCCCCACAAACCGGCCAAGCAGTCCGGGGAGGCTTCCCCTCCACACAACTCTTAGCATG
TGATTGCAGATGTGAAATCAAAACGTTGTTTGTTTTTTGTTTTGTTTTGATTCTACCCCGTCGGTCC
AGTGTCTGCACAGACGCCTTCATTTCTCTGTAAATATGTGACTTGGAACAAATGTTTAACACAAAC
GAGAAGTGGTCATGAATGCATGGTGTTGAGATGTTTTGCACTATTCTGACTTTTTGGTCTCTGTAA
AAATATTTTATTAACAGCAGACATTAAAAAAAGAAAAACCACACACAGCCTTGGACACGTGGTTGC
CTCCTCCTTGCATTCCTTTATCAGCAAAAAAACAAAAACAAAAACCTCACGTACGATTAGCACCTA
CTAGGTAGGCGCAGACTCAGTAGAACACACTGCTTGCCCATGAACGCGGCTCATCCGCAACTGG
AGTCATCCCCATTTTACAGAGAAGGAAACTGAAGTACAGAGAGACAAGATCTTGCTCAGATCACA
TAGCCAGGAAGAGATGGAGCTGGGACTTGAACTCAGAACATTTGCAACCATTGCTTTTTTTTTTTT
TTTTTGAGATGAAGTCTCTGTTGCCCAGGCTGGAATGCAGTGGTGCAATCTCAGCTCACTGCAAT

CTCCACCTCCCAGATTCAAGCGATTCTCCTGCCTTAGCCTCCTGAGTAGCTGGGATTACAGGCGC
CCGCCACCTTGCCTGGCTAATTTTTGTATTTTTAGTAGAGATAGGATTTCACCATGTTGGCCAGGC
TGGTCGCGAACCCCTGACCTCAGGTGATCCACTCCCTCGGCCTCCCAAAGTGCTGGGATTACAG
GCGTGAGCCACCGCACCCGGCCATCTGTTGCCCTTAAGGAAGTTAAGATACAAACACTAGGAAT
ACATGCCCTTAATTCAACCCACACCCCCATGCTTGTTTGGTTTTGTTGGGTTTTTTGGGATCTTCT
TGTTTGTTTGTTTTTGAGACAGGGTCTTGCTCTGTCACCCAGGATGGAGTTCAGTGTCACAATCTC
AACTCACTGCATCCTCAACCTCCCAGGCTCAGGTGATCCTCCCACCTCAGCCTCCTGAGTAGTGT
GCACCACCACACCTGGCTAATTTGTGTATTTTTTGTAGTGATAGGATGTCGCCATGTTGCCCAGA
CTGCTCTCGAACTCCTCACTTTGGGCAATCCTCTCTCCTCAGCCCTCCAAAGTGTTGGGATTACA
GGCGTGAGCCACTGTGCCTGGCCATGTCTGTTTTAAATGTAGCAGCTGGGGCCAGGCGCAGTG
GCTCACGCCTGTAATCCCAGCACTTTAGGAGGCCGAGGCGGGTGGATCACGAGGTCAGGAGAT
CGAGACCATCCTGGCTAACACGGTGAAACCCCGTCTCTACTAAAAGTACCAAAAATTAGCCGGGC
ACGGTGGCAGGCACCTGTAGTTCCAGCTACTCGGGAGGCTGAGGCAGGAGAATGGTGTGAACT
GGGGAGGCGGAGCTTGCAGTGAGCCAAGATCACGCCACTGCATTCCAGCCTGGGTGACGGAGC
GAGACTCCATCTCAAAAAAAAAAAAAGAAAAAAAAGTAGCAGCTGGGAATCTCATTTCATAAACTC
AGATGTGTGAGGAATGAAACTCCATTTTCCAACAGCTGAATTTAATTTCTGTTTTGAGTCTCCATC
CCACGAGGAAGCAGAAATGGAATCTCATTCAGCCCAGTTTCCTCGGTAAATTCCGAAATTCCCCT
CCTTATGTCTGGGGTTATTTCTACATTTGAGCGGACAGGACGGGAGCTGCGGGATCCACCACCA
GGAGTGGGTTCAGTGAGTGCTTTTGGTTGCAAGTAACAGACAGCAGGACTAAAAGTGGGGCCAG
AAAGTGGCTTACACCAGGAGTTATCCAGCACGCAGCAATCCCGCTCCTGGGGGACTTTTCTCCTT
TGAGAAACTTGCACGTGGGGGTGTGGTATCTTCTCAAAGAATAGCATATAGCTGGGAAAAGGGG
ACAAACCGCAGCTGTCTGCATGATGTCTGCAGAGGCAGCCTGCAGGTCCTTGAGTGCCCCTGCT
CATTAGCTGTTTCTGTACCCAAGTGCATAGGCTACGCACTGTGACTGATGTGGATCTATTTGCCC
CTCGCTACAAAAGGGTCTCAAGTCTTGTCCTTCAGTGTGTGGGACCCATCGTGTTACCAATGGGG
CTTGGGGACTGAGGCTCAAGACTGCTTGCTGGGAAATGTAACCCCTTTGTTCTGGACAGGTAGA
AGGAGAGGAGAATGGTCATCCAGGCCTAATGTAAAGTTTCTGCAACCC

(**SEQ ID NO: 5064** (Fuente de la secuencia de referencia del NCBI NG_052872.1)).

[00180] En diversas modalidades, una transcripción de UNC13A es una transcripción de UNC13A de pre-ARNm. En diversas modalidades, una transcripción de pre-ARNm de UNC13A comprende una secuencia proporcionada como SEQ ID NO: 5065. Secuencia de referencia NCBI NC_000019.10 El ensamblaje primario de referencia GRCh38.p13 es la SEQ ID NO: 5065.

Transcripción de UNC13A con un exón críptico

[00181] En algunas modalidades, un AON de UNC13A se dirige a una región de una transcripción de UNC13A que comprende una secuencia de exones críptica, donde la transcripción de ARNm de UNC13A comprende la secuencia proporcionada como SEQ ID NO: 5206.

TTCTGCCACCATGGGAGAGAAAGTGTCATGGAGAGTGCAAGGGGTCGCCG

GGGGTCAGAGGTCCCAGGGTCTGGGGCAGCTTACATCATCCATCTGCCTG
TTTATTCATTAATTCATTCATCTACTCTTTTATCCATCCACACACCCACC
CATCTAACTACCCCAAATTTCACCCATCCACTCTTCCAACCTTTCAGTAA
TTCAACCACACATCCATCCATCCATCCATTCATCCATCCCATACATTGAT
CCGCAACTTAATCCACCTACCCAATCATTCATTCTTTCATACAACCAACC
ATCCATCCACCCATCAATTTATCCAACCATCCATTTTTCGTCTGTCCACC
AGCCACTCACAACCATCCATCTAAATATTCAGAAATTATGAACCCAATTA
TCAATACTTGCAATAGTTCAACCACACATCCTTCCATTCATCCACCCACC
CATTCATCCATTTGTCCATCTGCCTATCATCCATCCATCCATCCATCCA
TCTACCTATCTACCCATCTGACTATCAACAAATTCACCTATCTACTCAAT
CTTCCTTCTAATAACTCAACCACACTTCCATCCATCCCATCCAATACAAC
TTAATCTGCTCATCCAACATTTCATCTATCCACCCAGTCAATCATCTATC
CAGCAATCTATCTATCCACTCATCAAGTTATCCATCCATCATTCATCTAT
ACTCATCCATCATCTAACAATTACCCCCAAATTCACCCATCCATACATCT
ATACTTTCAATAGTTCAATCATATATCCATCCATCTGTCCATCCATCCAT
CATCCATCTAGCCACGAATCTACCCACCAACTCATCCATCTATCCATCCA
TGTACTCACCCATCTCTCCATCCATCCTTTTATCTACTCATCACTCATTC
ATCTGTTCAATCATTCATTCATTCACCAGCATTTATTCAACAAACTAGTT
CCTGGGGATAAGAGTTCTTTCCAGGAAACCCAGGCAGCTGGAAGAGACAT
ACCCAGACACAAACGGCCCAATCCTGAGTGGTTAGGGCTGGAATAGAAGG
AAGAACCTGATGATGAGTAGTGAGAGTCAACCTGGAGGCCAAGGTGGGCT
TCCCAGAGGAGGTGACCCTGAATCTGGACTTTGATGGATAGGGAGGAGTT
TTCCAGGTAAAGGGAATGGCATGGCGGGCAGTCTCAGAGGGCCAGGAGAG
TGTGGATGGTGTGGCCAGAAAGAGGAAGAGCTGGGCAGGCAGGAATGGTG
AGTGGAAGTGGCATGGGAGGGGCCGAGCAATGACCCTCAC
(SEQ ID NO: 5206) donde está subrayado = sitio de unión a TDP-43.

[00182] En algunas modalidades, una secuencia de exones críptica dentro de la transcripción de ARNm de UNC13A se proporciona como SEQ ID NO: 5207.

CCATCTCTCCATCCATCCTTTTATCTACTCATCACTCATTCATCTGTTCA
ATCATTCATTCATTCACCAGCATTTATTCAACAAACTAGTTCCTGGGGAT
AAGAGTTCTTTCCAGGAAACCCAGGCAGCTGGAAGAGACATACCCAGACA
CAAACGGCCCAATCCTGAGTGGTTAGGG
(SEQ ID NO: 5207).

[00183] En algunas modalidades, una secuencia de exones críptica dentro de la transcripción de ARNm de UNC13A se proporciona como SEQ ID NO: 5208.

CCATCTCTCCATCCATCCTTTTATCTACTCATCACTCATTCATCTGTTCA

ATCATTCATTCATTCACCAGCATTTATTCAACAAACTAGTTCCTGGGGAT
AAGAGTTCTTTCCAGGAAACCCAGGCAG
(SEQ ID NO: 5208).

Oligonucleótidos de UNC13A que se dirigen a regiones de la transcripción de UNC13A

[00184] En varias modalidades, los AON de UNC13A descritos en la presente son complementarios a regiones específicas de transcripciones de UNC13A (por ejemplo, un pre-ARNm de UNC13A) que comprenden una secuencia que comparte al menos 90 % (*por ejemplo*, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 %) de identidad con cualquiera de las SEQ ID NO: 5057-5065 o las SEQ ID NO: 5206-5208. En algunas modalidades, un AON de UNC13A comprende una secuencia que es complementaria a una región específica de la transcripción de UNC13A que comprende una secuencia que comparte al menos 90 % (*por ejemplo*, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 %) de identidad con cualquiera de las SEQ ID NO: 5057-5065 o las SEQ ID NO: 5206-5208. En algunas modalidades, un AON de UNC13A comprende una secuencia que es al menos 85 % complementaria a una región específica de la transcripción de UNC13A. En algunas modalidades, un AON de UNC13A comprende una secuencia que es al menos 86 %, al menos 87 %, al menos 88 %, al menos 89 %, al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o al menos 100 % complementaria a una región específica de la transcripción de UNC13A. En algunas modalidades, un AON de UNC13A comprende una secuencia que es 90 a 99 % complementaria a una región específica de la transcripción de UNC13A. En algunas modalidades, un AON de UNC13A comprende una secuencia que es 90 a 95 % complementaria a una región específica de la transcripción de UNC13A. En algunas modalidades, un AON de UNC13A comprende una secuencia que es 95 a 99 % complementaria a una región específica de la transcripción de UNC13A.

[00185] En algunas modalidades, el AON de UNC13A (por ejemplo, AON de UNC13A) tiene un segmento que tiene, como máximo, 7 nucleósidos unidos. En algunas modalidades, el AON de UNC13A tiene un segmento que tiene, como máximo, 6, 5, 4, 3 o 2 nucleósidos unidos. Los segmentos del AON de UNC13A pueden separarse de otros segmentos del AON de UNC13A a través de un espaciador. El segmento del AON de UNC13A es complementario a una región específica de la transcripción de UNC13A (por ejemplo, una transcripción de UNC13A) que comprende una secuencia que comparte al menos 90 % (*por ejemplo*, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 %) de identidad con cualquiera de las SEQ ID NO: 5057-5063 o una transcripción de pre-ARNm de UNC13A transcrita de la SEQ ID NO: 5064 o 5065 o SEQ ID NO: 5206-5208.

Variantes de oligonucleótidos de UNC13A

[00186] En diversas modalidades, los AON de UNC13A incluyen diferentes variantes, en lo sucesivo

denominadas variantes de AON de UNC13A. Una variante de AON UNC13A puede ser una secuencia de oligonucleótido de 5 a 100 nucleobases de longitud, por ejemplo, 10 a 40 nucleobases de longitud, por ejemplo, 14 a 40 nucleobases de longitud, 10 a 30 nucleobases de longitud, por ejemplo, 14 a 30 nucleobases de longitud, por ejemplo, 16 a 28 nucleobases de longitud, por ejemplo, 19 a 23 nucleobases de longitud, por ejemplo, 21 a 23 nucleobases de longitud, por ejemplo, o 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 o 30 nucleobases de longitud. Una variante de AON de UNC13A puede ser una secuencia de oligonucleótidos complementaria a una parte de una secuencia de pre-ARNm de UNC13A o una secuencia génica de UNC13A.

[00187] En diversas modalidades, una variante de AON de UNC13A representa una versión modificada de un oligonucleótido original de UNC13A correspondiente que incluye una secuencia de nucleobases seleccionada de cualquiera de las SEQ ID NO: 1-1264. En algunas modalidades, una variante de AON de UNC13A incluye una secuencia de nucleobases que representa una versión acortada de una secuencia de nucleobases de un AON de UNC13A seleccionado de cualquiera de las SEQ ID NO: 1-1264. Como un ejemplo, si un oligonucleótido original de UNC13A incluye un 25mero (*por ejemplo*, 25 unidades de oligonucleótido de longitud) una variante (*por ejemplo*, una variante de UNC13A) puede incluir una versión más corta (*por ejemplo*, 15mero, 16mero, 17mero, 18mero, 19mero, 20mero, 21mero o 23mero) del oligonucleótido original de UNC13A de 25mero. En una modalidad, una secuencia de nucleobases de una variante de AON de UNC13A difiere de una secuencia de nucleobases correspondiente de un oligonucleótido original de UNC13A en que 1, 2, 3, 4, 5 o 6 unidades de oligonucleótidos se eliminan de uno o ambos de los extremos 3’ y 5’ de la secuencia de nucleobases del oligonucleótido original de UNC13A. En una modalidad, la variante de AON de UNC13A correspondiente puede incluir un 23mero donde se eliminaron dos unidades de oligonucleótido de uno del extremo 3’ o 5’ de un 25mero incluido en el oligonucleótido original de UNC13A. En una modalidad, la variante de AON de UNC13A correspondiente puede incluir un 23mero donde se elimina una base de nucleótido de cada uno de los extremos 3’ y 5’ del 25mero incluido en el oligonucleótido original de UNC13A. En una modalidad, la variante de AON de UNC13A correspondiente puede incluir un 21mero donde dos unidades de oligonucleótidos se eliminan de cada uno de los extremos 3’ y 5’ del 25mero incluido en el oligonucleótido original de UNC13A. En una modalidad, la variante de AON de UNC13A correspondiente puede incluir un 21mero donde se eliminan cuatro unidades de oligonucleótido del extremo 3’ o 5’ del 25mero incluido en el oligonucleótido original de UNC13A. En una modalidad, la variante de AON de UNC13A correspondiente puede incluir un 20mero donde se eliminan dos unidades de oligonucleótido del extremo 3’ del 25mero incluido en el oligonucleótido original de UNC13A y se eliminan tres unidades de oligonucleótido del extremo 5’ del 25mero incluido en el oligonucleótido original de UNC13A. En una modalidad, la variante de AON de UNC13A correspondiente puede incluir un 20mero donde se eliminan tres unidades de oligonucleótido del extremo 3’ del 25mero incluido en el oligonucleótido original de UNC13A y se eliminan dos unidades de oligonucleótido del extremo 5’ del

25mero incluido en el oligonucleótido original de UNC13A. En una modalidad, la variante de AON de UNC13A correspondiente puede incluir un 20mero donde se eliminan cinco unidades de oligonucleótido del extremo 3’ o 5’ del 25mero incluido en el oligonucleótido original de UNC13A. En una modalidad, la variante de AON de UNC13A correspondiente puede incluir un 19mero donde tres unidades de oligonucleótidos se eliminan de cada uno de los extremos 3’ y 5’ del 25mero incluido en el oligonucleótido original de UNC13A. En una modalidad, la variante de AON de UNC13A correspondiente puede incluir un 19mero donde se eliminan dos unidades de oligonucleótido del extremo 3’ del 25mero incluido en el oligonucleótido original de UNC13A y se eliminan cuatro unidades de oligonucleótido del extremo 5’ del 25mero incluido en el oligonucleótido original de UNC13A. En una modalidad, la variante de AON de UNC13A correspondiente puede incluir un 19mero donde se eliminan cuatro unidades de oligonucleótido del extremo 3’ del 25mero incluido en el oligonucleótido original de UNC13A y se eliminan dos unidades de oligonucleótido del extremo 5’ del 25mero incluido en el oligonucleótido original de UNC13A. En una modalidad, la variante de AON de UNC13A correspondiente puede incluir un 19mero donde se eliminan seis unidades de oligonucleótido del extremo 3’ o 5’ del 25mero incluido en el oligonucleótido original de UNC13A.

[00188] En una modalidad, la variante de AON de UNC13A correspondiente puede incluir un 18mero donde se eliminan dos unidades de oligonucleótido del extremo 3’ del 25mero incluido en el oligonucleótido original de UNC13A y se eliminan cinco unidades de oligonucleótido del extremo 5’ del 25mero incluido en el oligonucleótido original de UNC13A. En una modalidad, la variante de AON de UNC13A correspondiente puede incluir un 18mero donde se eliminan cinco unidades de oligonucleótido del extremo 3’ del 25mero incluido en el oligonucleótido original de UNC13A y se eliminan dos unidades de oligonucleótido del extremo 5’ del 25mero incluido en el oligonucleótido original de UNC13A. En una modalidad, la variante de AON de UNC13A correspondiente puede incluir un 18mero donde se elimina una unidad de oligonucleótido del extremo 3’ del 25mero incluido en el oligonucleótido original de UNC13A y se eliminan seis unidades de oligonucleótido del extremo 5’ del 25mero incluido en el oligonucleótido original de UNC13A. En una modalidad, la variante de AON de UNC13A correspondiente puede incluir un 18mero donde se eliminan seis unidades de oligonucleótido del extremo 3’ del 25mero incluido en el oligonucleótido original de UNC13A y se elimina una unidad de oligonucleótido del extremo 5’ del 25mero incluido en el oligonucleótido original de UNC13A. En una modalidad, la variante de AON de UNC13A correspondiente puede incluir un 18mero donde se eliminan siete unidades de oligonucleótido del extremo 3’ o 5’ del 25mero incluido en el oligonucleótido original de UNC13A.

[00189] En una modalidad, la variante de AON de UNC13A correspondiente puede incluir un 17mero donde se eliminan dos unidades de oligonucleótido del extremo 3’ del 25mero incluido en el oligonucleótido original de UNC13A y se eliminan seis unidades de oligonucleótido del extremo 5’ del 25mero incluido en el oligonucleótido original de UNC13A. En una modalidad, la variante de AON de

UNC13A correspondiente puede incluir un 17mero donde se eliminan seis unidades de oligonucleótido del extremo 3’ del 25mero incluido en el oligonucleótido original de UNC13A y se eliminan dos unidades de oligonucleótido del extremo 5’ del 25mero incluido en el oligonucleótido original de UNC13A. En una modalidad, la variante de AON de UNC13A correspondiente puede incluir un 17mero donde se eliminan ocho unidades de oligonucleótido del extremo 3’ o 5’ del 25mero incluido en el oligonucleótido original de UNC13A.

[00190] En una modalidad, la variante de AON de UNC13A correspondiente puede incluir un 16mero donde se eliminan dos unidades de oligonucleótido del extremo 3’ del 25mero incluido en el oligonucleótido original de UNC13A y se eliminan siete unidades de oligonucleótido del extremo 5’ del 25mero incluido en el oligonucleótido original de UNC13A. En una modalidad, la variante de AON de UNC13A correspondiente puede incluir un 16mero donde se eliminan siete unidades de oligonucleótido del extremo 3’ del 25mero incluido en el oligonucleótido original de UNC13A y se eliminan dos unidades de oligonucleótido del extremo 5’ del 25mero incluido en el oligonucleótido original de UNC13A. En una modalidad, la variante de AON de UNC13A correspondiente puede incluir un 16mero donde se eliminan nueve unidades de oligonucleótido del extremo 3’ o 5’ del 25mero incluido en el oligonucleótido original de UNC13A.

[00191] En una modalidad, la variante de AON de UNC13A correspondiente puede incluir un 15mero donde se eliminan dos unidades de oligonucleótido del extremo 3’ del 25mero incluido en el oligonucleótido original de UNC13A y se eliminan ocho unidades de oligonucleótido del extremo 5’ del 25mero incluido en el oligonucleótido original de UNC13A. En una modalidad, la variante de AON de UNC13A correspondiente puede incluir un 15mero donde se eliminan ocho unidades de oligonucleótido del extremo 3’ del 25mero incluido en el oligonucleótido original de UNC13A y se eliminan dos unidades de oligonucleótido del extremo 5’ del 25mero incluido en el oligonucleótido original de UNC13A. En una modalidad, la variante de AON de UNC13A correspondiente puede incluir un 15mero donde se eliminan diez unidades de oligonucleótido del extremo 3’ o 5’ del 25mero incluido en el oligonucleótido original de UNC13A. Las secuencias de ejemplo de variantes de AON de UNC13A se muestran a continuación en la Tabla 2A y la Tabla 2B.

Tabla 2A. Ejemplo de secuencias de variantes de oligonucleótidos de UNC13A

SEQ ID NO:	Secuencia de AON* (5’ → 3’)	SEQ ID NO:	Secuencia objetivo (5’ → 3’)
2529	GGAGGGGCCGAGCAATGACCCTC	3793	GAGGGTCATTGCTCGGCCCCTCC
2530	GGGAGGGGCCGAGCAATGACCCT	3794	AGGGTCATTGCTCGGCCCCTCCC
2531	TGGGAGGGGCCGAGCAATGACCC	3795	GGGTCATTGCTCGGCCCCTCCCA
2532	ATGGGAGGGGCCGAGCAATGACC	3796	GGTCATTGCTCGGCCCCTCCCAT
2533	CATGGGAGGGGCCGAGCAATGAC	3797	GTCATTGCTCGGCCCCTCCCATG

2534	GCATGGGAGGGGCCGAGCAATGA	3798	TCATTGCTCGGCCCCTCCCATGC
2535	GGCATGGGAGGGGCCGAGCAATG	3799	CATTGCTCGGCCCCTCCCATGCC
2536	TGGCATGGGAGGGGCCGAGCAAT	3800	ATTGCTCGGCCCCTCCCATGCCA
2537	GTGGCATGGGAGGGGCCGAGCAA	3801	TTGCTCGGCCCCTCCCATGCCAC
2538	AGTGGCATGGGAGGGGCCGAGCA	3802	TGCTCGGCCCCTCCCATGCCACT
2539	AAGTGGCATGGGAGGGGCCGAGC	3803	GCTCGGCCCCTCCCATGCCACTT
2540	GAAGTGGCATGGGAGGGGCCGAG	3804	CTCGGCCCCTCCCATGCCACTTC
2541	GGAAGTGGCATGGGAGGGGCCGA	3805	TCGGCCCCTCCCATGCCACTTCC
2542	TGGAAGTGGCATGGGAGGGGCCG	3806	CGGCCCCTCCCATGCCACTTCCA
2543	GTGGAAGTGGCATGGGAGGGGCC	3807	GGCCCCTCCCATGCCACTTCCAC
2544	AGTGGAAGTGGCATGGGAGGGGC	3808	GCCCCTCCCATGCCACTTCCACT
2545	GAGTGGAAGTGGCATGGGAGGGG	3809	CCCCTCCCATGCCACTTCCACTC
2546	TGAGTGGAAGTGGCATGGGAGGG	3810	CCCTCCCATGCCACTTCCACTCA
2547	GTGAGTGGAAGTGGCATGGGAGG	3811	CCTCCCATGCCACTTCCACTCAC
2548	GGTGAGTGGAAGTGGCATGGGAG	3812	CTCCCATGCCACTTCCACTCACC
2549	TGGTGAGTGGAAGTGGCATGGGA	3813	TCCCATGCCACTTCCACTCACCA
2550	ATGGTGAGTGGAAGTGGCATGGG	3814	CCCATGCCACTTCCACTCACCAT
2551	AATGGTGAGTGGAAGTGGCATGG	3815	CCATGCCACTTCCACTCACCATT
2552	GAATGGTGAGTGGAAGTGGCATG	3816	CATGCCACTTCCACTCACCATTC
2553	GGAATGGTGAGTGGAAGTGGCAT	3817	ATGCCACTTCCACTCACCATTCC
2554	AGGAATGGTGAGTGGAAGTGGCA	3818	TGCCACTTCCACTCACCATTCCT
2555	CAGGAATGGTGAGTGGAAGTGGC	3819	GCCACTTCCACTCACCATTCCTG
2556	GCAGGAATGGTGAGTGGAAGTGG	3820	CCACTTCCACTCACCATTCCTGC
2557	GGCAGGAATGGTGAGTGGAAGTG	3821	CACTTCCACTCACCATTCCTGCC
2558	AGGCAGGAATGGTGAGTGGAAGT	3822	ACTTCCACTCACCATTCCTGCCT
2559	CAGGCAGGAATGGTGAGTGGAAG	3823	CTTCCACTCACCATTCCTGCCTG
2560	GCAGGCAGGAATGGTGAGTGGAA	3824	TTCCACTCACCATTCCTGCCTGC
2561	GGCAGGCAGGAATGGTGAGTGGA	3825	TCCACTCACCATTCCTGCCTGCC
2562	GGGCAGGCAGGAATGGTGAGTGG	3826	CCACTCACCATTCCTGCCTGCCC
2563	TGGGCAGGCAGGAATGGTGAGTG	3827	CACTCACCATTCCTGCCTGCCCA
2564	CTGGGCAGGCAGGAATGGTGAGT	3828	ACTCACCATTCCTGCCTGCCCAG
2565	GCTGGGCAGGCAGGAATGGTGAG	3829	CTCACCATTCCTGCCTGCCCAGC
2566	AGCTGGGCAGGCAGGAATGGTGA	3830	TCACCATTCCTGCCTGCCCAGCT
2567	GAGCTGGGCAGGCAGGAATGGTG	3831	CACCATTCCTGCCTGCCCAGCTC
2568	AGAGCTGGGCAGGCAGGAATGGT	3832	ACCATTCCTGCCTGCCCAGCTCT
2569	AAGAGCTGGGCAGGCAGGAATGG	3833	CCATTCCTGCCTGCCCAGCTCTT
2570	GAAGAGCTGGGCAGGCAGGAATG	3834	CATTCCTGCCTGCCCAGCTCTTC
2571	GGAAGAGCTGGGCAGGCAGGAAT	3835	ATTCCTGCCTGCCCAGCTCTTCC

2572	AGGAAGAGCTGGGCAGGCAGGAA	3836	TTCCTGCCTGCCCAGCTCTTCCT
2573	GAGGAAGAGCTGGGCAGGCAGGA	3837	TCCTGCCTGCCCAGCTCTTCCTC
2574	AGAGGAAGAGCTGGGCAGGCAGG	3838	CCTGCCTGCCCAGCTCTTCCTCT
2575	AAGAGGAAGAGCTGGGCAGGCAG	3839	CTGCCTGCCCAGCTCTTCCTCTT
2576	AAAGAGGAAGAGCTGGGCAGGCA	3840	TGCCTGCCCAGCTCTTCCTCTTT
2577	GAAAGAGGAAGAGCTGGGCAGGC	3841	GCCTGCCCAGCTCTTCCTCTTTC
2578	AGAAAGAGGAAGAGCTGGGCAGG	3842	CCTGCCCAGCTCTTCCTCTTTCT
2579	CAGAAAGAGGAAGAGCTGGGCAG	3843	CTGCCCAGCTCTTCCTCTTTCTG
2580	CCAGAAAGAGGAAGAGCTGGGCA	3844	TGCCCAGCTCTTCCTCTTTCTGG
2581	GCCAGAAAGAGGAAGAGCTGGGC	3845	GCCCAGCTCTTCCTCTTTCTGGC
2582	GGCCAGAAAGAGGAAGAGCTGGG	3846	CCCAGCTCTTCCTCTTTCTGGCC
2583	TGGCCAGAAAGAGGAAGAGCTGG	3847	CCAGCTCTTCCTCTTTCTGGCCA
2584	GTGGCCAGAAAGAGGAAGAGCTG	3848	CAGCTCTTCCTCTTTCTGGCCAC
2585	TGTGGCCAGAAAGAGGAAGAGCT	3849	AGCTCTTCCTCTTTCTGGCCACA
2586	GTGTGGCCAGAAAGAGGAAGAGC	3850	GCTCTTCCTCTTTCTGGCCACAC
2587	GGTGTGGCCAGAAAGAGGAAGAG	3851	CTCTTCCTCTTTCTGGCCACACC
2588	TGGTGTGGCCAGAAAGAGGAAGA	3852	TCTTCCTCTTTCTGGCCACACCA
2589	ATGGTGTGGCCAGAAAGAGGAAG	3853	CTTCCTCTTTCTGGCCACACCAT
2590	GATGGTGTGGCCAGAAAGAGGAA	3854	TTCCTCTTTCTGGCCACACCATC
2591	GGATGGTGTGGCCAGAAAGAGGA	3855	TCCTCTTTCTGGCCACACCATCC
2592	TGGATGGTGTGGCCAGAAAGAGG	3856	CCTCTTTCTGGCCACACCATCCA
2593	GTGGATGGTGTGGCCAGAAAGAG	3857	CTCTTTCTGGCCACACCATCCAC
2594	TGTGGATGGTGTGGCCAGAAAGA	3858	TCTTTCTGGCCACACCATCCACA
2595	GTGTGGATGGTGTGGCCAGAAAG	3859	CTTTCTGGCCACACCATCCACAC
2596	AGTGTGGATGGTGTGGCCAGAAA	3860	TTTCTGGCCACACCATCCACACT
2597	GAGTGTGGATGGTGTGGCCAGAA	3861	TTCTGGCCACACCATCCACACTC
2598	AGAGTGTGGATGGTGTGGCCAGA	3862	TCTGGCCACACCATCCACACTCT
2599	GAGAGTGTGGATGGTGTGGCCAG	3863	CTGGCCACACCATCCACACTCTC
2600	GGAGAGTGTGGATGGTGTGGCCA	3864	TGGCCACACCATCCACACTCTCC
2601	AGGAGAGTGTGGATGGTGTGGCC	3865	GGCCACACCATCCACACTCTCCT
2602	CAGGAGAGTGTGGATGGTGTGGC	3866	GCCACACCATCCACACTCTCCTG
2603	CCAGGAGAGTGTGGATGGTGTGG	3867	CCACACCATCCACACTCTCCTGG
2604	GCCAGGAGAGTGTGGATGGTGTG	3868	CACACCATCCACACTCTCCTGGC
2605	GGCCAGGAGAGTGTGGATGGTGT	3869	ACACCATCCACACTCTCCTGGCC
2606	GGGCCAGGAGAGTGTGGATGGTG	3870	CACCATCCACACTCTCCTGGCCC
2607	AGGGCCAGGAGAGTGTGGATGGT	3871	ACCATCCACACTCTCCTGGCCCT
2608	GAGGGCCAGGAGAGTGTGGATGG	3872	CCATCCACACTCTCCTGGCCCTC
2609	AGAGGGCCAGGAGAGTGTGGATG	3873	CATCCACACTCTCCTGGCCCTCT

2610	CAGAGGGCCAGGAGAGTGTGGAT	3874	ATCCACACTCTCCTGGCCCTCTG
2611	TCAGAGGGCCAGGAGAGTGTGGA	3875	TCCACACTCTCCTGGCCCTCTGA
2612	CTCAGAGGGCCAGGAGAGTGTGG	3876	CCACACTCTCCTGGCCCTCTGAG
2613	TCTCAGAGGGCCAGGAGAGTGTG	3877	CACACTCTCCTGGCCCTCTGAGA
2614	GTCTCAGAGGGCCAGGAGAGTGT	3878	ACACTCTCCTGGCCCTCTGAGAC
2615	AGTCTCAGAGGGCCAGGAGAGTG	3879	CACTCTCCTGGCCCTCTGAGACT
2616	CAGTCTCAGAGGGCCAGGAGAGT	3880	ACTCTCCTGGCCCTCTGAGACTG
2617	GCAGTCTCAGAGGGCCAGGAGAG	3881	CTCTCCTGGCCCTCTGAGACTGC
2618	GGCAGTCTCAGAGGGCCAGGAGA	3882	TCTCCTGGCCCTCTGAGACTGCC
2619	GGGCAGTCTCAGAGGGCCAGGAG	3883	CTCCTGGCCCTCTGAGACTGCCC
2620	CGGGCAGTCTCAGAGGGCCAGGA	3884	TCCTGGCCCTCTGAGACTGCCCG
2621	GCGGGCAGTCTCAGAGGGCCAGG	3885	CCTGGCCCTCTGAGACTGCCCGC
2622	GGCGGGCAGTCTCAGAGGGCCAG	3886	CTGGCCCTCTGAGACTGCCCGCC
2623	TGGCGGGCAGTCTCAGAGGGCCA	3887	TGGCCCTCTGAGACTGCCCGCCA
2624	ATGGCGGGCAGTCTCAGAGGGCC	3888	GGCCCTCTGAGACTGCCCGCCAT
2625	CATGGCGGGCAGTCTCAGAGGGC	3889	GCCCTCTGAGACTGCCCGCCATG
2626	GCATGGCGGGCAGTCTCAGAGGG	3890	CCCTCTGAGACTGCCCGCCATGC
2627	GGCATGGCGGGCAGTCTCAGAGG	3891	CCTCTGAGACTGCCCGCCATGCC
2628	TGGCATGGCGGGCAGTCTCAGAG	3892	CTCTGAGACTGCCCGCCATGCCA
2629	ATGGCATGGCGGGCAGTCTCAGA	3893	TCTGAGACTGCCCGCCATGCCAT
2630	AATGGCATGGCGGGCAGTCTCAG	3894	CTGAGACTGCCCGCCATGCCATT
2631	GAATGGCATGGCGGGCAGTCTCA	3895	TGAGACTGCCCGCCATGCCATTC
2632	GGAATGGCATGGCGGGCAGTCTC	3896	GAGACTGCCCGCCATGCCATTCC
2633	GGGAATGGCATGGCGGGCAGTCT	3897	AGACTGCCCGCCATGCCATTCCC
2634	AGGGAATGGCATGGCGGGCAGTC	3898	GACTGCCCGCCATGCCATTCCCT
2635	AAGGGAATGGCATGGCGGGCAGT	3899	ACTGCCCGCCATGCCATTCCCTT
2636	AAAGGGAATGGCATGGCGGGCAG	3900	CTGCCCGCCATGCCATTCCCTTT
2637	TAAAGGGAATGGCATGGCGGGCA	3901	TGCCCGCCATGCCATTCCCTTTA
2638	GTAAAGGGAATGGCATGGCGGGC	3902	GCCCGCCATGCCATTCCCTTTAC
2639	GGTAAAGGGAATGGCATGGCGGG	3903	CCCGCCATGCCATTCCCTTTACC
2640	AGGTAAAGGGAATGGCATGGCGG	3904	CCGCCATGCCATTCCCTTTACCT
2641	CAGGTAAAGGGAATGGCATGGCG	3905	CGCCATGCCATTCCCTTTACCTG
2642	CCAGGTAAAGGGAATGGCATGGC	3906	GCCATGCCATTCCCTTTACCTGG
2643	TCCAGGTAAAGGGAATGGCATGG	3907	CCATGCCATTCCCTTTACCTGGA
2644	TTCCAGGTAAAGGGAATGGCATG	3908	CATGCCATTCCCTTTACCTGGAA
2645	TTTCCAGGTAAAGGGAATGGCAT	3909	ATGCCATTCCCTTTACCTGGAAA
2646	TTTTCCAGGTAAAGGGAATGGCA	3910	TGCCATTCCCTTTACCTGGAAAA
2647	GTTTTCCAGGTAAAGGGAATGGC	3911	GCCATTCCCTTTACCTGGAAAAC

2648	AGTTTTCCAGGTAAAGGGAATGG	3912	CCATTCCCTTTACCTGGAAAACT
2649	GAGTTTTCCAGGTAAAGGGAATG	3913	CATTCCCTTTACCTGGAAAACTC
2650	GGAGTTTTCCAGGTAAAGGGAAT	3914	ATTCCCTTTACCTGGAAAACTCC
2651	AGGAGTTTTCCAGGTAAAGGGAA	3915	TTCCCTTTACCTGGAAAACTCCT
2652	GAGGAGTTTTCCAGGTAAAGGGA	3916	TCCCTTTACCTGGAAAACTCCTC
2653	GGAGGAGTTTTCCAGGTAAAGGG	3917	CCCTTTACCTGGAAAACTCCTCC
2654	GGGAGGAGTTTTCCAGGTAAAGG	3918	CCTTTACCTGGAAAACTCCTCCC
2655	AGGGAGGAGTTTTCCAGGTAAAG	3919	CTTTACCTGGAAAACTCCTCCCT
2656	TAGGGAGGAGTTTTCCAGGTAAA	3920	TTTACCTGGAAAACTCCTCCCTA
2657	ATAGGGAGGAGTTTTCCAGGTAA	3921	TTACCTGGAAAACTCCTCCCTAT
2658	GATAGGGAGGAGTTTTCCAGGTA	3922	TACCTGGAAAACTCCTCCCTATC
2659	GGATAGGGAGGAGTTTTCCAGGT	3923	ACCTGGAAAACTCCTCCCTATCC
2660	TGGATAGGGAGGAGTTTTCCAGG	3924	CCTGGAAAACTCCTCCCTATCCA
2661	ATGGATAGGGAGGAGTTTTCCAG	3925	CTGGAAAACTCCTCCCTATCCAT
2662	GATGGATAGGGAGGAGTTTTCCA	3926	TGGAAAACTCCTCCCTATCCATC
2663	TGATGGATAGGGAGGAGTTTTCC	3927	GGAAAACTCCTCCCTATCCATCA
2664	TTGATGGATAGGGAGGAGTTTTC	3928	GAAAACTCCTCCCTATCCATCAA
2665	TTTGATGGATAGGGAGGAGTTTT	3929	AAAACTCCTCCCTATCCATCAAA
2666	CTTTGATGGATAGGGAGGAGTTT	3930	AAACTCCTCCCTATCCATCAAAG
2667	ACTTTGATGGATAGGGAGGAGTT	3931	AACTCCTCCCTATCCATCAAAGT
2668	GACTTTGATGGATAGGGAGGAGT	3932	ACTCCTCCCTATCCATCAAAGTC
2669	GGACTTTGATGGATAGGGAGGAG	3933	CTCCTCCCTATCCATCAAAGTCC
2670	TGGACTTTGATGGATAGGGAGGA	3934	TCCTCCCTATCCATCAAAGTCCA
2671	CTGGACTTTGATGGATAGGGAGG	3935	CCTCCCTATCCATCAAAGTCCAG
2672	TCTGGACTTTGATGGATAGGGAG	3936	CTCCCTATCCATCAAAGTCCAGA
2673	ATCTGGACTTTGATGGATAGGGA	3937	TCCCTATCCATCAAAGTCCAGAT
2674	AATCTGGACTTTGATGGATAGGG	3938	CCCTATCCATCAAAGTCCAGATT
2675	GAATCTGGACTTTGATGGATAGG	3939	CCTATCCATCAAAGTCCAGATTC
2676	TGAATCTGGACTTTGATGGATAG	3940	CTATCCATCAAAGTCCAGATTCA
2677	CTGAATCTGGACTTTGATGGATA	3941	TATCCATCAAAGTCCAGATTCAG
2678	CCTGAATCTGGACTTTGATGGAT	3942	ATCCATCAAAGTCCAGATTCAGG
2679	CCCTGAATCTGGACTTTGATGGA	3943	TCCATCAAAGTCCAGATTCAGGG
2680	ACCCTGAATCTGGACTTTGATGG	3944	CCATCAAAGTCCAGATTCAGGGT
2681	GACCCTGAATCTGGACTTTGATG	3945	CATCAAAGTCCAGATTCAGGGTC
2682	TGACCCTGAATCTGGACTTTGAT	3946	ATCAAAGTCCAGATTCAGGGTCA
2683	GTGACCCTGAATCTGGACTTTGA	3947	TCAAAGTCCAGATTCAGGGTCAC
2684	GGTGACCCTGAATCTGGACTTTG	3948	CAAAGTCCAGATTCAGGGTCACC
2685	AGGTGACCCTGAATCTGGACTTT	3949	AAAGTCCAGATTCAGGGTCACCT

2686	GAGGTGACCCTGAATCTGGACTT	3950	AAGTCCAGATTCAGGGTCACCTC
2687	GGAGGTGACCCTGAATCTGGACT	3951	AGTCCAGATTCAGGGTCACCTCC
2688	AGGAGGTGACCCTGAATCTGGAC	3952	GTCCAGATTCAGGGTCACCTCCT
2689	GAGGAGGTGACCCTGAATCTGGA	3953	TCCAGATTCAGGGTCACCTCCTC
2690	AGAGGAGGTGACCCTGAATCTGG	3954	CCAGATTCAGGGTCACCTCCTCT
2691	CAGAGGAGGTGACCCTGAATCTG	3955	CAGATTCAGGGTCACCTCCTCTG
2692	CCAGAGGAGGTGACCCTGAATCT	3956	AGATTCAGGGTCACCTCCTCTGG
2693	CCCAGAGGAGGTGACCCTGAATC	3957	GATTCAGGGTCACCTCCTCTGGG
2694	TCCCAGAGGAGGTGACCCTGAAT	3958	ATTCAGGGTCACCTCCTCTGGGA
2695	TTCCCAGAGGAGGTGACCCTGAA	3959	TTCAGGGTCACCTCCTCTGGGAA
2696	CTTCCCAGAGGAGGTGACCCTGA	3960	TCAGGGTCACCTCCTCTGGGAAG
2697	GCTTCCCAGAGGAGGTGACCCTG	3961	CAGGGTCACCTCCTCTGGGAAGC
2698	GGCTTCCCAGAGGAGGTGACCCT	3962	AGGGTCACCTCCTCTGGGAAGCC
2699	GGGCTTCCCAGAGGAGGTGACCC	3963	GGGTCACCTCCTCTGGGAAGCCC
2700	TGGGCTTCCCAGAGGAGGTGACC	3964	GGTCACCTCCTCTGGGAAGCCCA
2701	GTGGGCTTCCCAGAGGAGGTGAC	3965	GTCACCTCCTCTGGGAAGCCCAC
2702	GGTGGGCTTCCCAGAGGAGGTGA	3966	TCACCTCCTCTGGGAAGCCCACC
2703	AGGTGGGCTTCCCAGAGGAGGTG	3967	CACCTCCTCTGGGAAGCCCACCT
2704	AAGGTGGGCTTCCCAGAGGAGGT	3968	ACCTCCTCTGGGAAGCCCACCTT
2705	CAAGGTGGGCTTCCCAGAGGAGG	3969	CCTCCTCTGGGAAGCCCACCTTG
2706	CCAAGGTGGGCTTCCCAGAGGAG	3970	CTCCTCTGGGAAGCCCACCTTGG
2707	GCCAAGGTGGGCTTCCCAGAGGA	3971	TCCTCTGGGAAGCCCACCTTGGC
2708	GGCCAAGGTGGGCTTCCCAGAGG	3972	CCTCTGGGAAGCCCACCTTGGCC
2709	AGGCCAAGGTGGGCTTCCCAGAG	3973	CTCTGGGAAGCCCACCTTGGCCT
2710	GAGGCCAAGGTGGGCTTCCCAGA	3974	TCTGGGAAGCCCACCTTGGCCTC
2711	GGAGGCCAAGGTGGGCTTCCCAG	3975	CTGGGAAGCCCACCTTGGCCTCC
2712	TGGAGGCCAAGGTGGGCTTCCCA	3976	TGGGAAGCCCACCTTGGCCTCCA
2713	CTGGAGGCCAAGGTGGGCTTCCC	3977	GGGAAGCCCACCTTGGCCTCCAG
2714	CCTGGAGGCCAAGGTGGGCTTCC	3978	GGAAGCCCACCTTGGCCTCCAGG
2715	ACCTGGAGGCCAAGGTGGGCTTC	3979	GAAGCCCACCTTGGCCTCCAGGT
2716	AACCTGGAGGCCAAGGTGGGCTT	3980	AAGCCCACCTTGGCCTCCAGGTT
2717	CAACCTGGAGGCCAAGGTGGGCT	3981	AGCCCACCTTGGCCTCCAGGTTG
2718	TCAACCTGGAGGCCAAGGTGGGC	3982	GCCCACCTTGGCCTCCAGGTTGA
2719	GTCAACCTGGAGGCCAAGGTGGG	3983	CCCACCTTGGCCTCCAGGTTGAC
2720	AGTCAACCTGGAGGCCAAGGTGG	3984	CCACCTTGGCCTCCAGGTTGACT
2721	GAGTCAACCTGGAGGCCAAGGTG	3985	CACCTTGGCCTCCAGGTTGACTC
2722	AGAGTCAACCTGGAGGCCAAGGT	3986	ACCTTGGCCTCCAGGTTGACTCT
2723	GAGAGTCAACCTGGAGGCCAAGG	3987	CCTTGGCCTCCAGGTTGACTCTC

2724	TGAGAGTCAACCTGGAGGCCAAG	3988	CTTGGCCTCCAGGTTGACTCTCA
2725	GTGAGAGTCAACCTGGAGGCCAA	3989	TTGGCCTCCAGGTTGACTCTCAC
2726	AGTGAGAGTCAACCTGGAGGCCA	3990	TGGCCTCCAGGTTGACTCTCACT
2727	TAGTGAGAGTCAACCTGGAGGCC	3991	GGCCTCCAGGTTGACTCTCACTA
2728	GTAGTGAGAGTCAACCTGGAGGC	3992	GCCTCCAGGTTGACTCTCACTAC
2729	AGTAGTGAGAGTCAACCTGGAGG	3993	CCTCCAGGTTGACTCTCACTACT
2730	GAGTAGTGAGAGTCAACCTGGAG	3994	CTCCAGGTTGACTCTCACTACTC
2731	TGAGTAGTGAGAGTCAACCTGGA	3995	TCCAGGTTGACTCTCACTACTCA
2732	ATGAGTAGTGAGAGTCAACCTGG	3996	CCAGGTTGACTCTCACTACTCAT
2733	GATGAGTAGTGAGAGTCAACCTG	3997	CAGGTTGACTCTCACTACTCATC
2734	TGATGAGTAGTGAGAGTCAACCT	3998	AGGTTGACTCTCACTACTCATCA
2735	ATGATGAGTAGTGAGAGTCAACC	3999	GGTTGACTCTCACTACTCATCAT
2736	GATGATGAGTAGTGAGAGTCAAC	4000	GTTGACTCTCACTACTCATCATC
2737	TGATGATGAGTAGTGAGAGTCAA	4001	TTGACTCTCACTACTCATCATCA
2738	CTGATGATGAGTAGTGAGAGTCA	4002	TGACTCTCACTACTCATCATCAG
2739	CCTGATGATGAGTAGTGAGAGTC	4003	GACTCTCACTACTCATCATCAGG
2740	ACCTGATGATGAGTAGTGAGAGT	4004	ACTCTCACTACTCATCATCAGGT
2741	AACCTGATGATGAGTAGTGAGAG	4005	CTCTCACTACTCATCATCAGGTT
2742	GAACCTGATGATGAGTAGTGAGA	4006	TCTCACTACTCATCATCAGGTTC
2743	AGAACCTGATGATGAGTAGTGAG	4007	CTCACTACTCATCATCAGGTTCT
2744	AAGAACCTGATGATGAGTAGTGA	4008	TCACTACTCATCATCAGGTTCTT
2745	GAAGAACCTGATGATGAGTAGTG	4009	CACTACTCATCATCAGGTTCTTC
2746	GGAAGAACCTGATGATGAGTAGT	4010	ACTACTCATCATCAGGTTCTTCC
2747	AGGAAGAACCTGATGATGAGTAG	4011	CTACTCATCATCAGGTTCTTCCT
2748	AAGGAAGAACCTGATGATGAGTA	4012	TACTCATCATCAGGTTCTTCCTT
2749	GAAGGAAGAACCTGATGATGAGT	4013	ACTCATCATCAGGTTCTTCCTTC
2750	AGAAGGAAGAACCTGATGATGAG	4014	CTCATCATCAGGTTCTTCCTTCT
2751	TAGAAGGAAGAACCTGATGATGA	4015	TCATCATCAGGTTCTTCCTTCTA
2752	ATAGAAGGAAGAACCTGATGATG	4016	CATCATCAGGTTCTTCCTTCTAT
2753	AATAGAAGGAAGAACCTGATGAT	4017	ATCATCAGGTTCTTCCTTCTATT
2754	GAATAGAAGGAAGAACCTGATGA	4018	TCATCAGGTTCTTCCTTCTATTC
2755	GGAATAGAAGGAAGAACCTGATG	4019	CATCAGGTTCTTCCTTCTATTCC
2756	TGGAATAGAAGGAAGAACCTGAT	4020	ATCAGGTTCTTCCTTCTATTCCA
2757	CTGGAATAGAAGGAAGAACCTGA	4021	TCAGGTTCTTCCTTCTATTCCAG
2758	GCTGGAATAGAAGGAAGAACCTG	4022	CAGGTTCTTCCTTCTATTCCAGC
2759	GGCTGGAATAGAAGGAAGAACCT	4023	AGGTTCTTCCTTCTATTCCAGCC
2760	GGGCTGGAATAGAAGGAAGAACC	4024	GGTTCTTCCTTCTATTCCAGCCC
2761	AGGGCTGGAATAGAAGGAAGAAC	4025	GTTCTTCCTTCTATTCCAGCCCT

2762	TAGGGCTGGAATAGAAGGAAGAA	4026	TTCTTCCTTCTATTCCAGCCCTA
2763	TTAGGGCTGGAATAGAAGGAAGA	4027	TCTTCCTTCTATTCCAGCCCTAA
2764	GTTAGGGCTGGAATAGAAGGAAG	4028	CTTCCTTCTATTCCAGCCCTAAC
2765	GGTTAGGGCTGGAATAGAAGGAA	4029	TTCCTTCTATTCCAGCCCTAACC
2766	TGGTTAGGGCTGGAATAGAAGGA	4030	TCCTTCTATTCCAGCCCTAACCA
2767	GTGGTTAGGGCTGGAATAGAAGG	4031	CCTTCTATTCCAGCCCTAACCAC
2768	AGTGGTTAGGGCTGGAATAGAAG	4032	CTTCTATTCCAGCCCTAACCACT
2769	GAGTGGTTAGGGCTGGAATAGAA	4033	TTCTATTCCAGCCCTAACCACTC
2770	TGAGTGGTTAGGGCTGGAATAGA	4034	TCTATTCCAGCCCTAACCACTCA
2771	CTGAGTGGTTAGGGCTGGAATAG	4035	CTATTCCAGCCCTAACCACTCAG
2772	CCTGAGTGGTTAGGGCTGGAATA	4036	TATTCCAGCCCTAACCACTCAGG
2773	TCCTGAGTGGTTAGGGCTGGAAT	4037	ATTCCAGCCCTAACCACTCAGGA
2774	ATCCTGAGTGGTTAGGGCTGGAA	4038	TTCCAGCCCTAACCACTCAGGAT
2775	AATCCTGAGTGGTTAGGGCTGGA	4039	TCCAGCCCTAACCACTCAGGATT
2776	CAATCCTGAGTGGTTAGGGCTGG	4040	CCAGCCCTAACCACTCAGGATTG
2777	CCAATCCTGAGTGGTTAGGGCTG	4041	CAGCCCTAACCACTCAGGATTGG
2778	CCCAATCCTGAGTGGTTAGGGCT	4042	AGCCCTAACCACTCAGGATTGGG
2779	GCCCAATCCTGAGTGGTTAGGGC	4043	GCCCTAACCACTCAGGATTGGGC
2780	GGCCCAATCCTGAGTGGTTAGGG	4044	CCCTAACCACTCAGGATTGGGCC
2781	CGGCCCAATCCTGAGTGGTTAGG	4045	CCTAACCACTCAGGATTGGGCCG
2782	ACGGCCCAATCCTGAGTGGTTAG	4046	CTAACCACTCAGGATTGGGCCGT
2783	AACGGCCCAATCCTGAGTGGTTA	4047	TAACCACTCAGGATTGGGCCGTT
2784	AAACGGCCCAATCCTGAGTGGTT	4048	AACCACTCAGGATTGGGCCGTTT
2785	CAAACGGCCCAATCCTGAGTGGT	4049	ACCACTCAGGATTGGGCCGTTTG
2786	ACAAACGGCCCAATCCTGAGTGG	4050	CCACTCAGGATTGGGCCGTTTGT
2787	CACAAACGGCCCAATCCTGAGTG	4051	CACTCAGGATTGGGCCGTTTGTG
2788	ACACAAACGGCCCAATCCTGAGT	4052	ACTCAGGATTGGGCCGTTTGTGT
2789	GACACAAACGGCCCAATCCTGAG	4053	CTCAGGATTGGGCCGTTTGTGTC
2790	AGACACAAACGGCCCAATCCTGA	4054	TCAGGATTGGGCCGTTTGTGTCT
2791	CAGACACAAACGGCCCAATCCTG	4055	CAGGATTGGGCCGTTTGTGTCTG
2792	CCAGACACAAACGGCCCAATCCT	4056	AGGATTGGGCCGTTTGTGTCTGG
2793	CCCAGACACAAACGGCCCAATCC	4057	GGATTGGGCCGTTTGTGTCTGGG
2794	ACCCAGACACAAACGGCCCAATC	4058	GATTGGGCCGTTTGTGTCTGGGT
2795	TACCCAGACACAAACGGCCCAAT	4059	ATTGGGCCGTTTGTGTCTGGGTA
2796	ATACCCAGACACAAACGGCCCAA	4060	TTGGGCCGTTTGTGTCTGGGTAT
2797	CATACCCAGACACAAACGGCCCA	4061	TGGGCCGTTTGTGTCTGGGTATG
2798	ACATACCCAGACACAAACGGCCC	4062	GGGCCGTTTGTGTCTGGGTATGT
2799	GACATACCCAGACACAAACGGCC	4063	GGCCGTTTGTGTCTGGGTATGTC

2800	AGACATACCCAGACACAAACGGC	4064	GCCGTTTGTGTCTGGGTATGTCT
2801	GAGACATACCCAGACACAAACGG	4065	CCGTTTGTGTCTGGGTATGTCTC
2802	AGAGACATACCCAGACACAAACG	4066	CGTTTGTGTCTGGGTATGTCTCT
2803	AAGAGACATACCCAGACACAAAC	4067	GTTTGTGTCTGGGTATGTCTCTT
2804	GAAGAGACATACCCAGACACAAA	4068	TTTGTGTCTGGGTATGTCTCTTC
2805	GGAAGAGACATACCCAGACACAA	4069	TTGTGTCTGGGTATGTCTCTTCC
2806	TGGAAGAGACATACCCAGACACA	4070	TGTGTCTGGGTATGTCTCTTCCA
2807	CTGGAAGAGACATACCCAGACAC	4071	GTGTCTGGGTATGTCTCTTCCAG
2808	GCTGGAAGAGACATACCCAGACA	4072	TGTCTGGGTATGTCTCTTCCAGC
2809	AGCTGGAAGAGACATACCCAGAC	4073	GTCTGGGTATGTCTCTTCCAGCT
2810	CAGCTGGAAGAGACATACCCAGA	4074	TCTGGGTATGTCTCTTCCAGCTG
2811	GCAGCTGGAAGAGACATACCCAG	4075	CTGGGTATGTCTCTTCCAGCTGC
2812	GGCAGCTGGAAGAGACATACCCA	4076	TGGGTATGTCTCTTCCAGCTGCC
2813	AGGCAGCTGGAAGAGACATACCC	4077	GGGTATGTCTCTTCCAGCTGCCT
2814	CAGGCAGCTGGAAGAGACATACC	4078	GGTATGTCTCTTCCAGCTGCCTG
2815	CCAGGCAGCTGGAAGAGACATAC	4079	GTATGTCTCTTCCAGCTGCCTGG
2816	CCCAGGCAGCTGGAAGAGACATA	4080	TATGTCTCTTCCAGCTGCCTGGG
2817	ACCCAGGCAGCTGGAAGAGACAT	4081	ATGTCTCTTCCAGCTGCCTGGGT
2818	AACCCAGGCAGCTGGAAGAGACA	4082	TGTCTCTTCCAGCTGCCTGGGTT
2819	AAACCCAGGCAGCTGGAAGAGAC	4083	GTCTCTTCCAGCTGCCTGGGTTT
2820	GAAACCCAGGCAGCTGGAAGAGA	4084	TCTCTTCCAGCTGCCTGGGTTTC
2821	GGAAACCCAGGCAGCTGGAAGAG	4085	CTCTTCCAGCTGCCTGGGTTTCC
2822	AGGAAACCCAGGCAGCTGGAAGA	4086	TCTTCCAGCTGCCTGGGTTTCCT
2823	CAGGAAACCCAGGCAGCTGGAAG	4087	CTTCCAGCTGCCTGGGTTTCCTG
2824	CCAGGAAACCCAGGCAGCTGGAA	4088	TTCCAGCTGCCTGGGTTTCCTGG
2825	TCCAGGAAACCCAGGCAGCTGGA	4089	TCCAGCTGCCTGGGTTTCCTGGA
2826	TTCCAGGAAACCCAGGCAGCTGG	4090	CCAGCTGCCTGGGTTTCCTGGAA
2827	TTTCCAGGAAACCCAGGCAGCTG	4091	CAGCTGCCTGGGTTTCCTGGAAA
2828	CTTTCCAGGAAACCCAGGCAGCT	4092	AGCTGCCTGGGTTTCCTGGAAAG
2829	TCTTTCCAGGAAACCCAGGCAGC	4093	GCTGCCTGGGTTTCCTGGAAAGA
2830	TTCTTTCCAGGAAACCCAGGCAG	4094	CTGCCTGGGTTTCCTGGAAAGAA
2831	GTTCTTTCCAGGAAACCCAGGCA	4095	TGCCTGGGTTTCCTGGAAAGAAC
2832	AGTTCTTTCCAGGAAACCCAGGC	4096	GCCTGGGTTTCCTGGAAAGAACT
2833	GAGTTCTTTCCAGGAAACCCAGG	4097	CCTGGGTTTCCTGGAAAGAACTC
2834	AGAGTTCTTTCCAGGAAACCCAG	4098	CTGGGTTTCCTGGAAAGAACTCT
2835	AAGAGTTCTTTCCAGGAAACCCA	4099	TGGGTTTCCTGGAAAGAACTCTT
2836	TAAGAGTTCTTTCCAGGAAACCC	4100	GGGTTTCCTGGAAAGAACTCTTA
2837	ATAAGAGTTCTTTCCAGGAAACC	4101	GGTTTCCTGGAAAGAACTCTTAT

2838	GATAAGAGTTCTTTCCAGGAAAC	4102	GTTTCCTGGAAAGAACTCTTATC
2839	GGATAAGAGTTCTTTCCAGGAAA	4103	TTTCCTGGAAAGAACTCTTATCC
2840	GGGATAAGAGTTCTTTCCAGGAA	4104	TTCCTGGAAAGAACTCTTATCCC
2841	GGGGATAAGAGTTCTTTCCAGGA	4105	TCCTGGAAAGAACTCTTATCCCC
2842	TGGGGATAAGAGTTCTTTCCAGG	4106	CCTGGAAAGAACTCTTATCCCCA
2843	CTGGGGATAAGAGTTCTTTCCAG	4107	CTGGAAAGAACTCTTATCCCCAG
2844	CCTGGGGATAAGAGTTCTTTCCA	4108	TGGAAAGAACTCTTATCCCCAGG
2845	TCCTGGGGATAAGAGTTCTTTCC	4109	GGAAAGAACTCTTATCCCCAGGA
2846	TTCCTGGGGATAAGAGTTCTTTC	4110	GAAAGAACTCTTATCCCCAGGAA
2847	GTTCCTGGGGATAAGAGTTCTTT	4111	AAAGAACTCTTATCCCCAGGAAC
2848	AGTTCCTGGGGATAAGAGTTCTT	4112	AAGAACTCTTATCCCCAGGAACT
2849	TAGTTCCTGGGGATAAGAGTTCT	4113	AGAACTCTTATCCCCAGGAACTA
2850	CTAGTTCCTGGGGATAAGAGTTC	4114	GAACTCTTATCCCCAGGAACTAG
2851	ACTAGTTCCTGGGGATAAGAGTT	4115	AACTCTTATCCCCAGGAACTAGT
2852	AACTAGTTCCTGGGGATAAGAGT	4116	ACTCTTATCCCCAGGAACTAGTT
2853	AAACTAGTTCCTGGGGATAAGAG	4117	CTCTTATCCCCAGGAACTAGTTT
2854	CAAACTAGTTCCTGGGGATAAGA	4118	TCTTATCCCCAGGAACTAGTTTG
2855	ACAAACTAGTTCCTGGGGATAAG	4119	CTTATCCCCAGGAACTAGTTTGT
2856	AACAAACTAGTTCCTGGGGATAA	4120	TTATCCCCAGGAACTAGTTTGTT
2857	CAACAAACTAGTTCCTGGGGATA	4121	TATCCCCAGGAACTAGTTTGTTG
2858	TCAACAAACTAGTTCCTGGGGAT	4122	ATCCCCAGGAACTAGTTTGTTGA
2859	TTCAACAAACTAGTTCCTGGGGA	4123	TCCCCAGGAACTAGTTTGTTGAA
2860	ATTCAACAAACTAGTTCCTGGGG	4124	CCCCAGGAACTAGTTTGTTGAAT
2861	TATTCAACAAACTAGTTCCTGGG	4125	CCCAGGAACTAGTTTGTTGAATA
2862	TTATTCAACAAACTAGTTCCTGG	4126	CCAGGAACTAGTTTGTTGAATAA
2863	TTTATTCAACAAACTAGTTCCTG	4127	CAGGAACTAGTTTGTTGAATAAA
2864	ATTTATTCAACAAACTAGTTCCT	4128	AGGAACTAGTTTGTTGAATAAAT
2865	CATTTATTCAACAAACTAGTTCC	4129	GGAACTAGTTTGTTGAATAAATG
2866	GCATTTATTCAACAAACTAGTTC	4130	GAACTAGTTTGTTGAATAAATGC
2867	AGCATTTATTCAACAAACTAGTT	4131	AACTAGTTTGTTGAATAAATGCT
2868	CAGCATTTATTCAACAAACTAGT	4132	ACTAGTTTGTTGAATAAATGCTG
2869	CCAGCATTTATTCAACAAACTAG	4133	CTAGTTTGTTGAATAAATGCTGG
2870	ACCAGCATTTATTCAACAAACTA	4134	TAGTTTGTTGAATAAATGCTGGT
2871	CACCAGCATTTATTCAACAAACT	4135	AGTTTGTTGAATAAATGCTGGTG
2872	TCACCAGCATTTATTCAACAAAC	4136	GTTTGTTGAATAAATGCTGGTGA
2873	TTCACCAGCATTTATTCAACAAA	4137	TTTGTTGAATAAATGCTGGTGAA
2874	ATTCACCAGCATTTATTCAACAA	4138	TTGTTGAATAAATGCTGGTGAAT
2875	CATTCACCAGCATTTATTCAACA	4139	TGTTGAATAAATGCTGGTGAATG

2876	TCATTCACCAGCATTTATTCAAC	4140	GTTGAATAAATGCTGGTGAATGA
2877	TTCATTCACCAGCATTTATTCAA	4141	TTGAATAAATGCTGGTGAATGAA
2878	ATTCATTCACCAGCATTTATTCA	4142	TGAATAAATGCTGGTGAATGAAT
2879	CATTCATTCACCAGCATTTATTC	4143	GAATAAATGCTGGTGAATGAATG
2880	TCATTCATTCACCAGCATTTATT	4144	AATAAATGCTGGTGAATGAATGA
2881	TTCATTCATTCACCAGCATTTAT	4145	ATAAATGCTGGTGAATGAATGAA
2882	ATTCATTCATTCACCAGCATTTA	4146	TAAATGCTGGTGAATGAATGAAT
2883	CATTCATTCATTCACCAGCATTT	4147	AAATGCTGGTGAATGAATGAATG
2884	TCATTCATTCATTCACCAGCATT	4148	AATGCTGGTGAATGAATGAATGA
2885	ATCATTCATTCATTCACCAGCAT	4149	ATGCTGGTGAATGAATGAATGAT
2886	AATCATTCATTCATTCACCAGCA	4150	TGCTGGTGAATGAATGAATGATT
2887	CAATCATTCATTCATTCACCAGC	4151	GCTGGTGAATGAATGAATGATTG
2888	TCAATCATTCATTCATTCACCAG	4152	CTGGTGAATGAATGAATGATTGA
2889	TTCAATCATTCATTCATTCACCA	4153	TGGTGAATGAATGAATGATTGAA
2890	GTTCAATCATTCATTCATTCACC	4154	GGTGAATGAATGAATGATTGAAC
2891	TGTTCAATCATTCATTCATTCAC	4155	GTGAATGAATGAATGATTGAACA
2892	CTGTTCAATCATTCATTCATTCA	4156	TGAATGAATGAATGATTGAACAG
2893	TCTGTTCAATCATTCATTCATTC	4157	GAATGAATGAATGATTGAACAGA
2894	ATCTGTTCAATCATTCATTCATT	4158	AATGAATGAATGATTGAACAGAT
2895	CATCTGTTCAATCATTCATTCAT	4159	ATGAATGAATGATTGAACAGATG
2896	TCATCTGTTCAATCATTCATTCA	4160	TGAATGAATGATTGAACAGATGA
2897	TTCATCTGTTCAATCATTCATTC	4161	GAATGAATGATTGAACAGATGAA
2898	ATTCATCTGTTCAATCATTCATT	4162	AATGAATGATTGAACAGATGAAT
2899	CATTCATCTGTTCAATCATTCAT	4163	ATGAATGATTGAACAGATGAATG
2900	TCATTCATCTGTTCAATCATTCA	4164	TGAATGATTGAACAGATGAATGA
2901	CTCATTCATCTGTTCAATCATTC	4165	GAATGATTGAACAGATGAATGAG
2902	ACTCATTCATCTGTTCAATCATT	4166	AATGATTGAACAGATGAATGAGT
2903	CACTCATTCATCTGTTCAATCAT	4167	ATGATTGAACAGATGAATGAGTG
2904	TCACTCATTCATCTGTTCAATCA	4168	TGATTGAACAGATGAATGAGTGA
2905	ATCACTCATTCATCTGTTCAATC	4169	GATTGAACAGATGAATGAGTGAT
2906	CATCACTCATTCATCTGTTCAAT	4170	ATTGAACAGATGAATGAGTGATG
2907	TCATCACTCATTCATCTGTTCAA	4171	TTGAACAGATGAATGAGTGATGA
2908	CTCATCACTCATTCATCTGTTCA	4172	TGAACAGATGAATGAGTGATGAG
2909	ACTCATCACTCATTCATCTGTTC	4173	GAACAGATGAATGAGTGATGAGT
2910	TACTCATCACTCATTCATCTGTT	4174	AACAGATGAATGAGTGATGAGTA
2911	CTACTCATCACTCATTCATCTGT	4175	ACAGATGAATGAGTGATGAGTAG
2912	TCTACTCATCACTCATTCATCTG	4176	CAGATGAATGAGTGATGAGTAGA
2913	ATCTACTCATCACTCATTCATCT	4177	AGATGAATGAGTGATGAGTAGAT

2914	TATCTACTCATCACTCATTCATC	4178	GATGAATGAGTGATGAGTAGATA
2915	TTATCTACTCATCACTCATTCAT	4179	ATGAATGAGTGATGAGTAGATAA
2916	TTTATCTACTCATCACTCATTCA	4180	TGAATGAGTGATGAGTAGATAAA
2917	TTTTATCTACTCATCACTCATTC	4181	GAATGAGTGATGAGTAGATAAAA
2918	CTTTTATCTACTCATCACTCATT	4182	AATGAGTGATGAGTAGATAAAAG
2919	CCTTTTATCTACTCATCACTCAT	4183	ATGAGTGATGAGTAGATAAAAGG
2920	TCCTTTTATCTACTCATCACTCA	4184	TGAGTGATGAGTAGATAAAAGGA
2921	ATCCTTTTATCTACTCATCACTC	4185	GAGTGATGAGTAGATAAAAGGAT
2922	CATCCTTTTATCTACTCATCACT	4186	AGTGATGAGTAGATAAAAGGATG
2923	CCATCCTTTTATCTACTCATCAC	4187	GTGATGAGTAGATAAAAGGATGG
2924	TCCATCCTTTTATCTACTCATCA	4188	TGATGAGTAGATAAAAGGATGGA
2925	ATCCATCCTTTTATCTACTCATC	4189	GATGAGTAGATAAAAGGATGGAT
2926	CATCCATCCTTTTATCTACTCAT	4190	ATGAGTAGATAAAAGGATGGATG
2927	CCATCCATCCTTTTATCTACTCA	4191	TGAGTAGATAAAAGGATGGATGG
2928	TCCATCCATCCTTTTATCTACTC	4192	GAGTAGATAAAAGGATGGATGGA
2929	CTCCATCCATCCTTTTATCTACT	4193	AGTAGATAAAAGGATGGATGGAG
2930	TCTCCATCCATCCTTTTATCTAC	4194	GTAGATAAAAGGATGGATGGAGA
2931	CTCTCCATCCATCCTTTTATCTA	4195	TAGATAAAAGGATGGATGGAGAG
2932	TCTCTCCATCCATCCTTTTATCT	4196	AGATAAAAGGATGGATGGAGAGA
2933	ATCTCTCCATCCATCCTTTTATC	4197	GATAAAAGGATGGATGGAGAGAT
2934	CATCTCTCCATCCATCCTTTTAT	4198	ATAAAAGGATGGATGGAGAGATG
2935	CCATCTCTCCATCCATCCTTTTA	4199	TAAAAGGATGGATGGAGAGATGG
2936	CCCATCTCTCCATCCATCCTTTT	4200	AAAAGGATGGATGGAGAGATGGG
2937	ACCCATCTCTCCATCCATCCTTT	4201	AAAGGATGGATGGAGAGATGGGT
2938	CACCCATCTCTCCATCCATCCTT	4202	AAGGATGGATGGAGAGATGGGTG
2939	TCACCCATCTCTCCATCCATCCT	4203	AGGATGGATGGAGAGATGGGTGA
2940	CTCACCCATCTCTCCATCCATCC	4204	GGATGGATGGAGAGATGGGTGAG
2941	ACTCACCCATCTCTCCATCCATC	4205	GATGGATGGAGAGATGGGTGAGT
2942	TACTCACCCATCTCTCCATCCAT	4206	ATGGATGGAGAGATGGGTGAGTA
2943	GTACTCACCCATCTCTCCATCCA	4207	TGGATGGAGAGATGGGTGAGTAC
2944	TGTACTCACCCATCTCTCCATCC	4208	GGATGGAGAGATGGGTGAGTACA
2945	ATGTACTCACCCATCTCTCCATC	4209	GATGGAGAGATGGGTGAGTACAT
2946	CATGTACTCACCCATCTCTCCAT	4210	ATGGAGAGATGGGTGAGTACATG
2947	CCATGTACTCACCCATCTCTCCA	4211	TGGAGAGATGGGTGAGTACATGG
2948	TCCATGTACTCACCCATCTCTCC	4212	GGAGAGATGGGTGAGTACATGGA
2949	ATCCATGTACTCACCCATCTCTC	4213	GAGAGATGGGTGAGTACATGGAT
2950	CATCCATGTACTCACCCATCTCT	4214	AGAGATGGGTGAGTACATGGATG
2951	CCATCCATGTACTCACCCATCTC	4215	GAGATGGGTGAGTACATGGATGG

2952	TCCATCCATGTACTCACCCATCT	4216	AGATGGGTGAGTACATGGATGGA
2953	ATCCATCCATGTACTCACCCATC	4217	GATGGGTGAGTACATGGATGGAT
2954	TATCCATCCATGTACTCACCCAT	4218	ATGGGTGAGTACATGGATGGATA
2955	CTATCCATCCATGTACTCACCCA	4219	TGGGTGAGTACATGGATGGATAG
2956	TCTATCCATCCATGTACTCACCC	4220	GGGTGAGTACATGGATGGATAGA
2957	ATCTATCCATCCATGTACTCACC	4221	GGTGAGTACATGGATGGATAGAT
2958	CATCTATCCATCCATGTACTCAC	4222	GTGAGTACATGGATGGATAGATG
2959	CCATCTATCCATCCATGTACTCA	4223	TGAGTACATGGATGGATAGATGG
2960	TCCATCTATCCATCCATGTACTC	4224	GAGTACATGGATGGATAGATGGA
2961	ATCCATCTATCCATCCATGTACT	4225	AGTACATGGATGGATAGATGGAT
2962	CATCCATCTATCCATCCATGTAC	4226	GTACATGGATGGATAGATGGATG
2963	TCATCCATCTATCCATCCATGTA	4227	TACATGGATGGATAGATGGATGA
2964	CTCATCCATCTATCCATCCATGT	4228	ACATGGATGGATAGATGGATGAG
2965	ACTCATCCATCTATCCATCCATG	4229	CATGGATGGATAGATGGATGAGT
2966	AACTCATCCATCTATCCATCCAT	4230	ATGGATGGATAGATGGATGAGTT
2967	CAACTCATCCATCTATCCATCCA	4231	TGGATGGATAGATGGATGAGTTG
2968	CCAACTCATCCATCTATCCATCC	4232	GGATGGATAGATGGATGAGTTGG
2969	ACCAACTCATCCATCTATCCATC	4233	GATGGATAGATGGATGAGTTGGT
2970	CACCAACTCATCCATCTATCCAT	4234	ATGGATAGATGGATGAGTTGGTG
2971	CCACCAACTCATCCATCTATCCA	4235	TGGATAGATGGATGAGTTGGTGG
2972	CCCACCAACTCATCCATCTATCC	4236	GGATAGATGGATGAGTTGGTGGG
2973	ACCCACCAACTCATCCATCTATC	4237	GATAGATGGATGAGTTGGTGGGT
2974	TACCCACCAACTCATCCATCTAT	4238	ATAGATGGATGAGTTGGTGGGTA
2975	CTACCCACCAACTCATCCATCTA	4239	TAGATGGATGAGTTGGTGGGTAG
2976	TCTACCCACCAACTCATCCATCT	4240	AGATGGATGAGTTGGTGGGTAGA
2977	ATCTACCCACCAACTCATCCATC	4241	GATGGATGAGTTGGTGGGTAGAT
2978	AATCTACCCACCAACTCATCCAT	4242	ATGGATGAGTTGGTGGGTAGATT
2979	GAATCTACCCACCAACTCATCCA	4243	TGGATGAGTTGGTGGGTAGATTC
2980	CGAATCTACCCACCAACTCATCC	4244	GGATGAGTTGGTGGGTAGATTCG
2981	ACGAATCTACCCACCAACTCATC	4245	GATGAGTTGGTGGGTAGATTCGT
2982	CACGAATCTACCCACCAACTCAT	4246	ATGAGTTGGTGGGTAGATTCGTG
2983	CCACGAATCTACCCACCAACTCA	4247	TGAGTTGGTGGGTAGATTCGTGG
2984	GCCACGAATCTACCCACCAACTC	4248	GAGTTGGTGGGTAGATTCGTGGC
2985	AGCCACGAATCTACCCACCAACT	4249	AGTTGGTGGGTAGATTCGTGGCT
2986	TAGCCACGAATCTACCCACCAAC	4250	GTTGGTGGGTAGATTCGTGGCTA
2987	CTAGCCACGAATCTACCCACCAA	4251	TTGGTGGGTAGATTCGTGGCTAG
2988	TCTAGCCACGAATCTACCCACCA	4252	TGGTGGGTAGATTCGTGGCTAGA
2989	ATCTAGCCACGAATCTACCCACC	4253	GGTGGGTAGATTCGTGGCTAGAT

2990	CATCTAGCCACGAATCTACCCAC	4254	GTGGGTAGATTCGTGGCTAGATG
2991	CCATCTAGCCACGAATCTACCCA	4255	TGGGTAGATTCGTGGCTAGATGG
2992	TCCATCTAGCCACGAATCTACCC	4256	GGGTAGATTCGTGGCTAGATGGA
2993	ATCCATCTAGCCACGAATCTACC	4257	GGTAGATTCGTGGCTAGATGGAT
2994	CATCCATCTAGCCACGAATCTAC	4258	GTAGATTCGTGGCTAGATGGATG
2995	TCATCCATCTAGCCACGAATCTA	4259	TAGATTCGTGGCTAGATGGATGA
2996	ATCATCCATCTAGCCACGAATCT	4260	AGATTCGTGGCTAGATGGATGAT
2997	CATCATCCATCTAGCCACGAATC	4261	GATTCGTGGCTAGATGGATGATG
2998	CCATCATCCATCTAGCCACGAAT	4262	ATTCGTGGCTAGATGGATGATGG
2999	TCCATCATCCATCTAGCCACGAA	4263	TTCGTGGCTAGATGGATGATGGA
3000	ATCCATCATCCATCTAGCCACGA	4264	TCGTGGCTAGATGGATGATGGAT
3001	CATCCATCATCCATCTAGCCACG	4265	CGTGGCTAGATGGATGATGGATG
3002	CCATCCATCATCCATCTAGCCAC	4266	GTGGCTAGATGGATGATGGATGG
3003	TCCATCCATCATCCATCTAGCCA	4267	TGGCTAGATGGATGATGGATGGA
3004	ATCCATCCATCATCCATCTAGCC	4268	GGCTAGATGGATGATGGATGGAT
3005	CATCCATCCATCATCCATCTAGC	4269	GCTAGATGGATGATGGATGGATG
3006	CCATCCATCCATCATCCATCTAG	4270	CTAGATGGATGATGGATGGATGG
3007	TCCATCCATCCATCATCCATCTA	4271	TAGATGGATGATGGATGGATGGA
3008	GTCCATCCATCCATCATCCATCT	4272	AGATGGATGATGGATGGATGGAC
3009	TGTCCATCCATCCATCATCCATC	4273	GATGGATGATGGATGGATGGACA
3010	CTGTCCATCCATCCATCATCCAT	4274	ATGGATGATGGATGGATGGACAG
3011	TCTGTCCATCCATCCATCATCCA	4275	TGGATGATGGATGGATGGACAGA
3012	ATCTGTCCATCCATCCATCATCC	4276	GGATGATGGATGGATGGACAGAT
3013	CATCTGTCCATCCATCCATCATC	4277	GATGATGGATGGATGGACAGATG
3014	CCATCTGTCCATCCATCCATCAT	4278	ATGATGGATGGATGGACAGATGG
3015	TCCATCTGTCCATCCATCCATCA	4279	TGATGGATGGATGGACAGATGGA
3016	ATCCATCTGTCCATCCATCCATC	4280	GATGGATGGATGGACAGATGGAT
3017	CATCCATCTGTCCATCCATCCAT	4281	ATGGATGGATGGACAGATGGATG
3018	CCATCCATCTGTCCATCCATCCA	4282	TGGATGGATGGACAGATGGATGG
3019	TCCATCCATCTGTCCATCCATCC	4283	GGATGGATGGACAGATGGATGGA
3020	ATCCATCCATCTGTCCATCCATC	4284	GATGGATGGACAGATGGATGGAT
3021	TATCCATCCATCTGTCCATCCAT	4285	ATGGATGGACAGATGGATGGATA
3022	ATATCCATCCATCTGTCCATCCA	4286	TGGATGGACAGATGGATGGATAT
3023	TATATCCATCCATCTGTCCATCC	4287	GGATGGACAGATGGATGGATATA
3024	ATATATCCATCCATCTGTCCATC	4288	GATGGACAGATGGATGGATATAT
3025	CATATATCCATCCATCTGTCCAT	4289	ATGGACAGATGGATGGATATATG
3026	TCATATATCCATCCATCTGTCCA	4290	TGGACAGATGGATGGATATATGA
3027	ATCATATATCCATCCATCTGTCC	4291	GGACAGATGGATGGATATATGAT

3028	AATCATATATCCATCCATCTGTC	4292	GACAGATGGATGGATATATGATT
3029	CAATCATATATCCATCCATCTGT	4293	ACAGATGGATGGATATATGATTG
3030	TCAATCATATATCCATCCATCTG	4294	CAGATGGATGGATATATGATTGA
3031	TTCAATCATATATCCATCCATCT	4295	AGATGGATGGATATATGATTGAA
3032	GTTCAATCATATATCCATCCATC	4296	GATGGATGGATATATGATTGAAC
3033	AGTTCAATCATATATCCATCCAT	4297	ATGGATGGATATATGATTGAACT
3034	TAGTTCAATCATATATCCATCCA	4298	TGGATGGATATATGATTGAACTA
3035	ATAGTTCAATCATATATCCATCC	4299	GGATGGATATATGATTGAACTAT
3036	AATAGTTCAATCATATATCCATC	4300	GATGGATATATGATTGAACTATT
3037	CAATAGTTCAATCATATATCCAT	4301	ATGGATATATGATTGAACTATTG
3038	TCAATAGTTCAATCATATATCCA	4302	TGGATATATGATTGAACTATTGA
3039	TTCAATAGTTCAATCATATATCC	4303	GGATATATGATTGAACTATTGAA
3040	TTTCAATAGTTCAATCATATATC	4304	GATATATGATTGAACTATTGAAA
3041	CTTTCAATAGTTCAATCATATAT	4305	ATATATGATTGAACTATTGAAAG
3042	ACTTTCAATAGTTCAATCATATA	4306	TATATGATTGAACTATTGAAAGT
3043	TACTTTCAATAGTTCAATCATAT	4307	ATATGATTGAACTATTGAAAGTA
3044	ATACTTTCAATAGTTCAATCATA	4308	TATGATTGAACTATTGAAAGTAT
3045	TATACTTTCAATAGTTCAATCAT	4309	ATGATTGAACTATTGAAAGTATA
3046	CTATACTTTCAATAGTTCAATCA	4310	TGATTGAACTATTGAAAGTATAG
3047	TCTATACTTTCAATAGTTCAATC	4311	GATTGAACTATTGAAAGTATAGA
3048	ATCTATACTTTCAATAGTTCAAT	4312	ATTGAACTATTGAAAGTATAGAT
3049	CATCTATACTTTCAATAGTTCAA	4313	TTGAACTATTGAAAGTATAGATG
3050	ACATCTATACTTTCAATAGTTCA	4314	TGAACTATTGAAAGTATAGATGT
3051	TACATCTATACTTTCAATAGTTC	4315	GAACTATTGAAAGTATAGATGTA
3052	ATACATCTATACTTTCAATAGTT	4316	AACTATTGAAAGTATAGATGTAT
3053	CATACATCTATACTTTCAATAGT	4317	ACTATTGAAAGTATAGATGTATG
3054	CCATACATCTATACTTTCAATAG	4318	CTATTGAAAGTATAGATGTATGG
3055	TCCATACATCTATACTTTCAATA	4319	TATTGAAAGTATAGATGTATGGA
3056	ATCCATACATCTATACTTTCAAT	4320	ATTGAAAGTATAGATGTATGGAT
3057	CATCCATACATCTATACTTTCAA	4321	TTGAAAGTATAGATGTATGGATG
3058	CCATCCATACATCTATACTTTCA	4322	TGAAAGTATAGATGTATGGATGG
3059	CCCATCCATACATCTATACTTTC	4323	GAAAGTATAGATGTATGGATGGG
3060	ACCCATCCATACATCTATACTTT	4324	AAAGTATAGATGTATGGATGGGT
3061	CACCCATCCATACATCTATACTT	4325	AAGTATAGATGTATGGATGGGTG
3062	TCACCCATCCATACATCTATACT	4326	AGTATAGATGTATGGATGGGTGA
3063	TTCACCCATCCATACATCTATAC	4327	GTATAGATGTATGGATGGGTGAA
3064	ATTCACCCATCCATACATCTATA	4328	TATAGATGTATGGATGGGTGAAT
3065	AATTCACCCATCCATACATCTAT	4329	ATAGATGTATGGATGGGTGAATT

3066	AAATTCACCCATCCATACATCTA	4330	TAGATGTATGGATGGGTGAATTT
3067	CAAATTCACCCATCCATACATCT	4331	AGATGTATGGATGGGTGAATTTG
3068	CCAAATTCACCCATCCATACATC	4332	GATGTATGGATGGGTGAATTTGG
3069	CCCAAATTCACCCATCCATACAT	4333	ATGTATGGATGGGTGAATTTGGG
3070	CCCCAAATTCACCCATCCATACA	4334	TGTATGGATGGGTGAATTTGGGG
3071	CCCCCAAATTCACCCATCCATAC	4335	GTATGGATGGGTGAATTTGGGGG
3072	ACCCCCAAATTCACCCATCCATA	4336	TATGGATGGGTGAATTTGGGGGT
3073	TACCCCCAAATTCACCCATCCAT	4337	ATGGATGGGTGAATTTGGGGGTA
3074	TTACCCCCAAATTCACCCATCCA	4338	TGGATGGGTGAATTTGGGGGTAA
3075	ATTACCCCCAAATTCACCCATCC	4339	GGATGGGTGAATTTGGGGGTAAT
3076	AATTACCCCCAAATTCACCCATC	4340	GATGGGTGAATTTGGGGGTAATT
3077	CAATTACCCCCAAATTCACCCAT	4341	ATGGGTGAATTTGGGGGTAATTG
3078	ACAATTACCCCCAAATTCACCCA	4342	TGGGTGAATTTGGGGGTAATTGT
3079	AACAATTACCCCCAAATTCACCC	4343	GGGTGAATTTGGGGGTAATTGTT
3080	TAACAATTACCCCCAAATTCACC	4344	GGTGAATTTGGGGGTAATTGTTA
3081	CTAACAATTACCCCCAAATTCAC	4345	GTGAATTTGGGGGTAATTGTTAG
3082	TCTAACAATTACCCCCAAATTCA	4346	TGAATTTGGGGGTAATTGTTAGA
3083	ATCTAACAATTACCCCCAAATTC	4347	GAATTTGGGGGTAATTGTTAGAT
3084	CATCTAACAATTACCCCCAAATT	4348	AATTTGGGGGTAATTGTTAGATG
3085	TCATCTAACAATTACCCCCAAAT	4349	ATTTGGGGGTAATTGTTAGATGA
3086	ATCATCTAACAATTACCCCCAAA	4350	TTTGGGGGTAATTGTTAGATGAT
3087	CATCATCTAACAATTACCCCCAA	4351	TTGGGGGTAATTGTTAGATGATG
3088	CCATCATCTAACAATTACCCCCA	4352	TGGGGGTAATTGTTAGATGATGG
3089	TCCATCATCTAACAATTACCCCC	4353	GGGGGTAATTGTTAGATGATGGA
3090	ATCCATCATCTAACAATTACCCC	4354	GGGGTAATTGTTAGATGATGGAT
3091	CATCCATCATCTAACAATTACCC	4355	GGGTAATTGTTAGATGATGGATG
3092	TCATCCATCATCTAACAATTACC	4356	GGTAATTGTTAGATGATGGATGA
3093	CTCATCCATCATCTAACAATTAC	4357	GTAATTGTTAGATGATGGATGAG
3094	ACTCATCCATCATCTAACAATTA	4358	TAATTGTTAGATGATGGATGAGT
3095	TACTCATCCATCATCTAACAATT	4359	AATTGTTAGATGATGGATGAGTA
3096	ATACTCATCCATCATCTAACAAT	4360	ATTGTTAGATGATGGATGAGTAT
3097	TATACTCATCCATCATCTAACAA	4361	TTGTTAGATGATGGATGAGTATA
3098	CTATACTCATCCATCATCTAACA	4362	TGTTAGATGATGGATGAGTATAG
3099	TCTATACTCATCCATCATCTAAC	4363	GTTAGATGATGGATGAGTATAGA
3100	ATCTATACTCATCCATCATCTAA	4364	TTAGATGATGGATGAGTATAGAT
3101	CATCTATACTCATCCATCATCTA	4365	TAGATGATGGATGAGTATAGATG
3102	TCATCTATACTCATCCATCATCT	4366	AGATGATGGATGAGTATAGATGA
3103	TTCATCTATACTCATCCATCATC	4367	GATGATGGATGAGTATAGATGAA

3104	ATTCATCTATACTCATCCATCAT	4368	ATGATGGATGAGTATAGATGAAT
3105	CATTCATCTATACTCATCCATCA	4369	TGATGGATGAGTATAGATGAATG
3106	TCATTCATCTATACTCATCCATC	4370	GATGGATGAGTATAGATGAATGA
3107	ATCATTCATCTATACTCATCCAT	4371	ATGGATGAGTATAGATGAATGAT
3108	CATCATTCATCTATACTCATCCA	4372	TGGATGAGTATAGATGAATGATG
3109	CCATCATTCATCTATACTCATCC	4373	GGATGAGTATAGATGAATGATGG
3110	TCCATCATTCATCTATACTCATC	4374	GATGAGTATAGATGAATGATGGA
3111	ATCCATCATTCATCTATACTCAT	4375	ATGAGTATAGATGAATGATGGAT
3112	CATCCATCATTCATCTATACTCA	4376	TGAGTATAGATGAATGATGGATG
3113	CCATCCATCATTCATCTATACTC	4377	GAGTATAGATGAATGATGGATGG
3114	TCCATCCATCATTCATCTATACT	4378	AGTATAGATGAATGATGGATGGA
3115	ATCCATCCATCATTCATCTATAC	4379	GTATAGATGAATGATGGATGGAT
3116	TATCCATCCATCATTCATCTATA	4380	TATAGATGAATGATGGATGGATA
3117	TTATCCATCCATCATTCATCTAT	4381	ATAGATGAATGATGGATGGATAA
3118	GTTATCCATCCATCATTCATCTA	4382	TAGATGAATGATGGATGGATAAC
3119	AGTTATCCATCCATCATTCATCT	4383	AGATGAATGATGGATGGATAACT
3120	AAGTTATCCATCCATCATTCATC	4384	GATGAATGATGGATGGATAACTT
3121	CAAGTTATCCATCCATCATTCAT	4385	ATGAATGATGGATGGATAACTTG
3122	TCAAGTTATCCATCCATCATTCA	4386	TGAATGATGGATGGATAACTTGA
3123	ATCAAGTTATCCATCCATCATTC	4387	GAATGATGGATGGATAACTTGAT
3124	CATCAAGTTATCCATCCATCATT	4388	AATGATGGATGGATAACTTGATG
3125	TCATCAAGTTATCCATCCATCAT	4389	ATGATGGATGGATAACTTGATGA
3126	CTCATCAAGTTATCCATCCATCA	4390	TGATGGATGGATAACTTGATGAG
3127	ACTCATCAAGTTATCCATCCATC	4391	GATGGATGGATAACTTGATGAGT
3128	CACTCATCAAGTTATCCATCCAT	4392	ATGGATGGATAACTTGATGAGTG
3129	CCACTCATCAAGTTATCCATCCA	4393	TGGATGGATAACTTGATGAGTGG
3130	TCCACTCATCAAGTTATCCATCC	4394	GGATGGATAACTTGATGAGTGGA
3131	ATCCACTCATCAAGTTATCCATC	4395	GATGGATAACTTGATGAGTGGAT
3132	TATCCACTCATCAAGTTATCCAT	4396	ATGGATAACTTGATGAGTGGATA
3133	CTATCCACTCATCAAGTTATCCA	4397	TGGATAACTTGATGAGTGGATAG
3134	TCTATCCACTCATCAAGTTATCC	4398	GGATAACTTGATGAGTGGATAGA
3135	ATCTATCCACTCATCAAGTTATC	4399	GATAACTTGATGAGTGGATAGAT
3136	TATCTATCCACTCATCAAGTTAT	4400	ATAACTTGATGAGTGGATAGATA
3137	CTATCTATCCACTCATCAAGTTA	4401	TAACTTGATGAGTGGATAGATAG
3138	TCTATCTATCCACTCATCAAGTT	4402	AACTTGATGAGTGGATAGATAGA
3139	ATCTATCTATCCACTCATCAAGT	4403	ACTTGATGAGTGGATAGATAGAT
3140	AATCTATCTATCCACTCATCAAG	4404	CTTGATGAGTGGATAGATAGATT
3141	CAATCTATCTATCCACTCATCAA	4405	TTGATGAGTGGATAGATAGATTG

3142	GCAATCTATCTATCCACTCATCA	4406	TGATGAGTGGATAGATAGATTGC
3143	AGCAATCTATCTATCCACTCATC	4407	GATGAGTGGATAGATAGATTGCT
3144	CAGCAATCTATCTATCCACTCAT	4408	ATGAGTGGATAGATAGATTGCTG
3145	CCAGCAATCTATCTATCCACTCA	4409	TGAGTGGATAGATAGATTGCTGG
3146	TCCAGCAATCTATCTATCCACTC	4410	GAGTGGATAGATAGATTGCTGGA
3147	ATCCAGCAATCTATCTATCCACT	4411	AGTGGATAGATAGATTGCTGGAT
3148	TATCCAGCAATCTATCTATCCAC	4412	GTGGATAGATAGATTGCTGGATA
3149	CTATCCAGCAATCTATCTATCCA	4413	TGGATAGATAGATTGCTGGATAG
3150	TCTATCCAGCAATCTATCTATCC	4414	GGATAGATAGATTGCTGGATAGA
3151	ATCTATCCAGCAATCTATCTATC	4415	GATAGATAGATTGCTGGATAGAT
3152	CATCTATCCAGCAATCTATCTAT	4416	ATAGATAGATTGCTGGATAGATG
3153	TCATCTATCCAGCAATCTATCTA	4417	TAGATAGATTGCTGGATAGATGA
3154	ATCATCTATCCAGCAATCTATCT	4418	AGATAGATTGCTGGATAGATGAT
3155	AATCATCTATCCAGCAATCTATC	4419	GATAGATTGCTGGATAGATGATT
3156	CAATCATCTATCCAGCAATCTAT	4420	ATAGATTGCTGGATAGATGATTG
3157	TCAATCATCTATCCAGCAATCTA	4421	TAGATTGCTGGATAGATGATTGA
3158	GTCAATCATCTATCCAGCAATCT	4422	AGATTGCTGGATAGATGATTGAC
3159	AGTCAATCATCTATCCAGCAATC	4423	GATTGCTGGATAGATGATTGACT
3160	CAGTCAATCATCTATCCAGCAAT	4424	ATTGCTGGATAGATGATTGACTG
3161	CCAGTCAATCATCTATCCAGCAA	4425	TTGCTGGATAGATGATTGACTGG
3162	CCCAGTCAATCATCTATCCAGCA	4426	TGCTGGATAGATGATTGACTGGG
3163	ACCCAGTCAATCATCTATCCAGC	4427	GCTGGATAGATGATTGACTGGGT
3164	CACCCAGTCAATCATCTATCCAG	4428	CTGGATAGATGATTGACTGGGTG
3165	CCACCCAGTCAATCATCTATCCA	4429	TGGATAGATGATTGACTGGGTGG
3166	TCCACCCAGTCAATCATCTATCC	4430	GGATAGATGATTGACTGGGTGGA
3167	ATCCACCCAGTCAATCATCTATC	4431	GATAGATGATTGACTGGGTGGAT
3168	TATCCACCCAGTCAATCATCTAT	4432	ATAGATGATTGACTGGGTGGATA
3169	CTATCCACCCAGTCAATCATCTA	4433	TAGATGATTGACTGGGTGGATAG
3170	TCTATCCACCCAGTCAATCATCT	4434	AGATGATTGACTGGGTGGATAGA
3171	ATCTATCCACCCAGTCAATCATC	4435	GATGATTGACTGGGTGGATAGAT
3172	CATCTATCCACCCAGTCAATCAT	4436	ATGATTGACTGGGTGGATAGATG
3173	TCATCTATCCACCCAGTCAATCA	4437	TGATTGACTGGGTGGATAGATGA
3174	TTCATCTATCCACCCAGTCAATC	4438	GATTGACTGGGTGGATAGATGAA
3175	TTTCATCTATCCACCCAGTCAAT	4439	ATTGACTGGGTGGATAGATGAAA
3176	ATTTCATCTATCCACCCAGTCAA	4440	TTGACTGGGTGGATAGATGAAAT
3177	CATTTCATCTATCCACCCAGTCA	4441	TGACTGGGTGGATAGATGAAATG
3178	ACATTTCATCTATCCACCCAGTC	4442	GACTGGGTGGATAGATGAAATGT
3179	AACATTTCATCTATCCACCCAGT	4443	ACTGGGTGGATAGATGAAATGTT

3180	CAACATTTCATCTATCCACCCAG	4444	CTGGGTGGATAGATGAAATGTTG
3181	CCAACATTTCATCTATCCACCCA	4445	TGGGTGGATAGATGAAATGTTGG
3182	TCCAACATTTCATCTATCCACCC	4446	GGGTGGATAGATGAAATGTTGGA
3183	ATCCAACATTTCATCTATCCACC	4447	GGTGGATAGATGAAATGTTGGAT
3184	CATCCAACATTTCATCTATCCAC	4448	GTGGATAGATGAAATGTTGGATG
3185	TCATCCAACATTTCATCTATCCA	4449	TGGATAGATGAAATGTTGGATGA
3186	CTCATCCAACATTTCATCTATCC	4450	GGATAGATGAAATGTTGGATGAG
3187	GCTCATCCAACATTTCATCTATC	4451	GATAGATGAAATGTTGGATGAGC
3188	TGCTCATCCAACATTTCATCTAT	4452	ATAGATGAAATGTTGGATGAGCA
3189	CTGCTCATCCAACATTTCATCTA	4453	TAGATGAAATGTTGGATGAGCAG
3190	TCTGCTCATCCAACATTTCATCT	4454	AGATGAAATGTTGGATGAGCAGA
3191	ATCTGCTCATCCAACATTTCATC	4455	GATGAAATGTTGGATGAGCAGAT
3192	AATCTGCTCATCCAACATTTCAT	4456	ATGAAATGTTGGATGAGCAGATT
3193	TAATCTGCTCATCCAACATTTCA	4457	TGAAATGTTGGATGAGCAGATTA
3194	TTAATCTGCTCATCCAACATTTC	4458	GAAATGTTGGATGAGCAGATTAA
3195	CTTAATCTGCTCATCCAACATTT	4459	AAATGTTGGATGAGCAGATTAAG
3196	ACTTAATCTGCTCATCCAACATT	4460	AATGTTGGATGAGCAGATTAAGT
3197	AACTTAATCTGCTCATCCAACAT	4461	ATGTTGGATGAGCAGATTAAGTT
3198	CAACTTAATCTGCTCATCCAACA	4462	TGTTGGATGAGCAGATTAAGTTG
3199	ACAACTTAATCTGCTCATCCAAC	4463	GTTGGATGAGCAGATTAAGTTGT
3200	TACAACTTAATCTGCTCATCCAA	4464	TTGGATGAGCAGATTAAGTTGTA
3201	ATACAACTTAATCTGCTCATCCA	4465	TGGATGAGCAGATTAAGTTGTAT
3202	AATACAACTTAATCTGCTCATCC	4466	GGATGAGCAGATTAAGTTGTATT
3203	CAATACAACTTAATCTGCTCATC	4467	GATGAGCAGATTAAGTTGTATTG
3204	CCAATACAACTTAATCTGCTCAT	4468	ATGAGCAGATTAAGTTGTATTGG
3205	TCCAATACAACTTAATCTGCTCA	4469	TGAGCAGATTAAGTTGTATTGGA
3206	ATCCAATACAACTTAATCTGCTC	4470	GAGCAGATTAAGTTGTATTGGAT
3207	CATCCAATACAACTTAATCTGCT	4471	AGCAGATTAAGTTGTATTGGATG
3208	CCATCCAATACAACTTAATCTGC	4472	GCAGATTAAGTTGTATTGGATGG
3209	CCCATCCAATACAACTTAATCTG	4473	CAGATTAAGTTGTATTGGATGGG
3210	TCCCATCCAATACAACTTAATCT	4474	AGATTAAGTTGTATTGGATGGGA
3211	ATCCCATCCAATACAACTTAATC	4475	GATTAAGTTGTATTGGATGGGAT
3212	CATCCCATCCAATACAACTTAAT	4476	ATTAAGTTGTATTGGATGGGATG
3213	CCATCCCATCCAATACAACTTAA	4477	TTAAGTTGTATTGGATGGGATGG
3214	TCCATCCCATCCAATACAACTTA	4478	TAAGTTGTATTGGATGGGATGGA
3215	ATCCATCCCATCCAATACAACTT	4479	AAGTTGTATTGGATGGGATGGAT
3216	CATCCATCCCATCCAATACAACT	4480	AGTTGTATTGGATGGGATGGATG
3217	CCATCCATCCCATCCAATACAAC	4481	GTTGTATTGGATGGGATGGATGG

3218	TCCATCCATCCCATCCAATACAA	4482	TTGTATTGGATGGGATGGATGGA
3219	TTCCATCCATCCCATCCAATACA	4483	TGTATTGGATGGGATGGATGGAA
3220	CTTCCATCCATCCCATCCAATAC	4484	GTATTGGATGGGATGGATGGAAG
3221	ACTTCCATCCATCCCATCCAATA	4485	TATTGGATGGGATGGATGGAAGT
3222	CACTTCCATCCATCCCATCCAAT	4486	ATTGGATGGGATGGATGGAAGTG
3223	ACACTTCCATCCATCCCATCCAA	4487	TTGGATGGGATGGATGGAAGTGT
3224	CACACTTCCATCCATCCCATCCA	4488	TGGATGGGATGGATGGAAGTGTG
3225	CCACACTTCCATCCATCCCATCC	4489	GGATGGGATGGATGGAAGTGTGG
3226	ACCACACTTCCATCCATCCCATC	4490	GATGGGATGGATGGAAGTGTGGT
3227	AACCACACTTCCATCCATCCCAT	4491	ATGGGATGGATGGAAGTGTGGTT
3228	CAACCACACTTCCATCCATCCCA	4492	TGGGATGGATGGAAGTGTGGTTG
3229	TCAACCACACTTCCATCCATCCC	4493	GGGATGGATGGAAGTGTGGTTGA
3230	CTCAACCACACTTCCATCCATCC	4494	GGATGGATGGAAGTGTGGTTGAG
3231	ACTCAACCACACTTCCATCCATC	4495	GATGGATGGAAGTGTGGTTGAGT
3232	AACTCAACCACACTTCCATCCAT	4496	ATGGATGGAAGTGTGGTTGAGTT
3233	TAACTCAACCACACTTCCATCCA	4497	TGGATGGAAGTGTGGTTGAGTTA
3234	ATAACTCAACCACACTTCCATCC	4498	GGATGGAAGTGTGGTTGAGTTAT
3235	AATAACTCAACCACACTTCCATC	4499	GATGGAAGTGTGGTTGAGTTATT
3236	TAATAACTCAACCACACTTCCAT	4500	ATGGAAGTGTGGTTGAGTTATTA
3237	CTAATAACTCAACCACACTTCCA	4501	TGGAAGTGTGGTTGAGTTATTAG
3238	TCTAATAACTCAACCACACTTCC	4502	GGAAGTGTGGTTGAGTTATTAGA
3239	TTCTAATAACTCAACCACACTTC	4503	GAAGTGTGGTTGAGTTATTAGAA
3240	CTTCTAATAACTCAACCACACTT	4504	AAGTGTGGTTGAGTTATTAGAAG
3241	CCTTCTAATAACTCAACCACACT	4505	AGTGTGGTTGAGTTATTAGAAGG
3242	TCCTTCTAATAACTCAACCACAC	4506	GTGTGGTTGAGTTATTAGAAGGA
3243	TTCCTTCTAATAACTCAACCACA	4507	TGTGGTTGAGTTATTAGAAGGAA
3244	CTTCCTTCTAATAACTCAACCAC	4508	GTGGTTGAGTTATTAGAAGGAAG
3245	TCTTCCTTCTAATAACTCAACCA	4509	TGGTTGAGTTATTAGAAGGAAGA
3246	ATCTTCCTTCTAATAACTCAACC	4510	GGTTGAGTTATTAGAAGGAAGAT
3247	AATCTTCCTTCTAATAACTCAAC	4511	GTTGAGTTATTAGAAGGAAGATT
3248	CAATCTTCCTTCTAATAACTCAA	4512	TTGAGTTATTAGAAGGAAGATTG
3249	TCAATCTTCCTTCTAATAACTCA	4513	TGAGTTATTAGAAGGAAGATTGA
3250	CTCAATCTTCCTTCTAATAACTC	4514	GAGTTATTAGAAGGAAGATTGAG
3251	ACTCAATCTTCCTTCTAATAACT	4515	AGTTATTAGAAGGAAGATTGAGT
3252	TACTCAATCTTCCTTCTAATAAC	4516	GTTATTAGAAGGAAGATTGAGTA
3253	CTACTCAATCTTCCTTCTAATAA	4517	TTATTAGAAGGAAGATTGAGTAG
3254	TCTACTCAATCTTCCTTCTAATA	4518	TATTAGAAGGAAGATTGAGTAGA
3255	ATCTACTCAATCTTCCTTCTAAT	4519	ATTAGAAGGAAGATTGAGTAGAT

3256	TATCTACTCAATCTTCCTTCTAA	4520	TTAGAAGGAAGATTGAGTAGATA
3257	CTATCTACTCAATCTTCCTTCTA	4521	TAGAAGGAAGATTGAGTAGATAG
3258	CCTATCTACTCAATCTTCCTTCT	4522	AGAAGGAAGATTGAGTAGATAGG
3259	ACCTATCTACTCAATCTTCCTTC	4523	GAAGGAAGATTGAGTAGATAGGT
3260	CACCTATCTACTCAATCTTCCTT	4524	AAGGAAGATTGAGTAGATAGGTG
3261	TCACCTATCTACTCAATCTTCCT	4525	AGGAAGATTGAGTAGATAGGTGA
3262	TTCACCTATCTACTCAATCTTCC	4526	GGAAGATTGAGTAGATAGGTGAA
3263	ATTCACCTATCTACTCAATCTTC	4527	GAAGATTGAGTAGATAGGTGAAT
3264	AATTCACCTATCTACTCAATCTT	4528	AAGATTGAGTAGATAGGTGAATT
3265	AAATTCACCTATCTACTCAATCT	4529	AGATTGAGTAGATAGGTGAATTT
3266	CAAATTCACCTATCTACTCAATC	4530	GATTGAGTAGATAGGTGAATTTG
3267	ACAAATTCACCTATCTACTCAAT	4531	ATTGAGTAGATAGGTGAATTTGT
3268	AACAAATTCACCTATCTACTCAA	4532	TTGAGTAGATAGGTGAATTTGTT
3269	CAACAAATTCACCTATCTACTCA	4533	TGAGTAGATAGGTGAATTTGTTG
3270	TCAACAAATTCACCTATCTACTC	4534	GAGTAGATAGGTGAATTTGTTGA
3271	ATCAACAAATTCACCTATCTACT	4535	AGTAGATAGGTGAATTTGTTGAT
3272	TATCAACAAATTCACCTATCTAC	4536	GTAGATAGGTGAATTTGTTGATA
3273	CTATCAACAAATTCACCTATCTA	4537	TAGATAGGTGAATTTGTTGATAG
3274	ACTATCAACAAATTCACCTATCT	4538	AGATAGGTGAATTTGTTGATAGT
3275	GACTATCAACAAATTCACCTATC	4539	GATAGGTGAATTTGTTGATAGTC
3276	TGACTATCAACAAATTCACCTAT	4540	ATAGGTGAATTTGTTGATAGTCA
3277	CTGACTATCAACAAATTCACCTA	4541	TAGGTGAATTTGTTGATAGTCAG
3278	TCTGACTATCAACAAATTCACCT	4542	AGGTGAATTTGTTGATAGTCAGA
3279	ATCTGACTATCAACAAATTCACC	4543	GGTGAATTTGTTGATAGTCAGAT
3280	CATCTGACTATCAACAAATTCAC	4544	GTGAATTTGTTGATAGTCAGATG
3281	CCATCTGACTATCAACAAATTCA	4545	TGAATTTGTTGATAGTCAGATGG
3282	CCCATCTGACTATCAACAAATTC	4546	GAATTTGTTGATAGTCAGATGGG
3283	ACCCATCTGACTATCAACAAATT	4547	AATTTGTTGATAGTCAGATGGGT
3284	TACCCATCTGACTATCAACAAAT	4548	ATTTGTTGATAGTCAGATGGGTA
3285	CTACCCATCTGACTATCAACAAA	4549	TTTGTTGATAGTCAGATGGGTAG
3286	TCTACCCATCTGACTATCAACAA	4550	TTGTTGATAGTCAGATGGGTAGA
3287	ATCTACCCATCTGACTATCAACA	4551	TGTTGATAGTCAGATGGGTAGAT
3288	TATCTACCCATCTGACTATCAAC	4552	GTTGATAGTCAGATGGGTAGATA
3289	CTATCTACCCATCTGACTATCAA	4553	TTGATAGTCAGATGGGTAGATAG
3290	CCTATCTACCCATCTGACTATCA	4554	TGATAGTCAGATGGGTAGATAGG
3291	ACCTATCTACCCATCTGACTATC	4555	GATAGTCAGATGGGTAGATAGGT
3292	TACCTATCTACCCATCTGACTAT	4556	ATAGTCAGATGGGTAGATAGGTA
3293	CTACCTATCTACCCATCTGACTA	4557	TAGTCAGATGGGTAGATAGGTAG

3294	TCTACCTATCTACCCATCTGACT	4558	AGTCAGATGGGTAGATAGGTAGA
3295	ATCTACCTATCTACCCATCTGAC	4559	GTCAGATGGGTAGATAGGTAGAT
3296	CATCTACCTATCTACCCATCTGA	4560	TCAGATGGGTAGATAGGTAGATG
3297	CCATCTACCTATCTACCCATCTG	4561	CAGATGGGTAGATAGGTAGATGG
3298	TCCATCTACCTATCTACCCATCT	4562	AGATGGGTAGATAGGTAGATGGA
3299	ATCCATCTACCTATCTACCCATC	4563	GATGGGTAGATAGGTAGATGGAT
3300	CATCCATCTACCTATCTACCCAT	4564	ATGGGTAGATAGGTAGATGGATG
3301	CCATCCATCTACCTATCTACCCA	4565	TGGGTAGATAGGTAGATGGATGG
3302	TCCATCCATCTACCTATCTACCC	4566	GGGTAGATAGGTAGATGGATGGA
3303	ATCCATCCATCTACCTATCTACC	4567	GGTAGATAGGTAGATGGATGGAT
3304	CATCCATCCATCTACCTATCTAC	4568	GTAGATAGGTAGATGGATGGATG
3305	CCATCCATCCATCTACCTATCTA	4569	TAGATAGGTAGATGGATGGATGG
3306	TCCATCCATCCATCTACCTATCT	4570	AGATAGGTAGATGGATGGATGGA
3307	ATCCATCCATCCATCTACCTATC	4571	GATAGGTAGATGGATGGATGGAT
3308	CATCCATCCATCCATCTACCTAT	4572	ATAGGTAGATGGATGGATGGATG
3309	CCATCCATCCATCCATCTACCTA	4573	TAGGTAGATGGATGGATGGATGG
3310	TCCATCCATCCATCCATCTACCT	4574	AGGTAGATGGATGGATGGATGGA
3311	ATCCATCCATCCATCCATCTACC	4575	GGTAGATGGATGGATGGATGGAT
3312	CATCCATCCATCCATCCATCTAC	4576	GTAGATGGATGGATGGATGGATG
3313	CCATCCATCCATCCATCCATCTA	4577	TAGATGGATGGATGGATGGATGG
3314	TCCATCCATCCATCCATCCATCT	4578	AGATGGATGGATGGATGGATGGA
3315	ATCCATCCATCCATCCATCCATC	4579	GATGGATGGATGGATGGATGGAT
3316	CATCCATCCATCCATCCATCCAT	4580	ATGGATGGATGGATGGATGGATG
3317	ACATCCATCCATCCATCCATCCA	4581	TGGATGGATGGATGGATGGATGT
3318	TACATCCATCCATCCATCCATCC	4582	GGATGGATGGATGGATGGATGTA
3319	ATACATCCATCCATCCATCCATC	4583	GATGGATGGATGGATGGATGTAT
3320	TATACATCCATCCATCCATCCAT	4584	ATGGATGGATGGATGGATGTATA
3321	CTATACATCCATCCATCCATCCA	4585	TGGATGGATGGATGGATGTATAG
3322	CCTATACATCCATCCATCCATCC	4586	GGATGGATGGATGGATGTATAGG
3323	GCCTATACATCCATCCATCCATC	4587	GATGGATGGATGGATGTATAGGC
3324	TGCCTATACATCCATCCATCCAT	4588	ATGGATGGATGGATGTATAGGCA
3325	CTGCCTATACATCCATCCATCCA	4589	TGGATGGATGGATGTATAGGCAG
3326	TCTGCCTATACATCCATCCATCC	4590	GGATGGATGGATGTATAGGCAGA
3327	ATCTGCCTATACATCCATCCATC	4591	GATGGATGGATGTATAGGCAGAT
3328	CATCTGCCTATACATCCATCCAT	4592	ATGGATGGATGTATAGGCAGATG
3329	CCATCTGCCTATACATCCATCCA	4593	TGGATGGATGTATAGGCAGATGG
3330	TCCATCTGCCTATACATCCATCC	4594	GGATGGATGTATAGGCAGATGGA
3331	GTCCATCTGCCTATACATCCATC	4595	GATGGATGTATAGGCAGATGGAC

3332	TGTCCATCTGCCTATACATCCAT	4596	ATGGATGTATAGGCAGATGGACA
3333	TTGTCCATCTGCCTATACATCCA	4597	TGGATGTATAGGCAGATGGACAA
3334	TTTGTCCATCTGCCTATACATCC	4598	GGATGTATAGGCAGATGGACAAA
3335	ATTTGTCCATCTGCCTATACATC	4599	GATGTATAGGCAGATGGACAAAT
3336	CATTTGTCCATCTGCCTATACAT	4600	ATGTATAGGCAGATGGACAAATG
3337	CCATTTGTCCATCTGCCTATACA	4601	TGTATAGGCAGATGGACAAATGG
3338	TCCATTTGTCCATCTGCCTATAC	4602	GTATAGGCAGATGGACAAATGGA
3339	ATCCATTTGTCCATCTGCCTATA	4603	TATAGGCAGATGGACAAATGGAT
3340	CATCCATTTGTCCATCTGCCTAT	4604	ATAGGCAGATGGACAAATGGATG
3341	TCATCCATTTGTCCATCTGCCTA	4605	TAGGCAGATGGACAAATGGATGA
3342	TTCATCCATTTGTCCATCTGCCT	4606	AGGCAGATGGACAAATGGATGAA
3343	ATTCATCCATTTGTCCATCTGCC	4607	GGCAGATGGACAAATGGATGAAT
3344	CATTCATCCATTTGTCCATCTGC	4608	GCAGATGGACAAATGGATGAATG
3345	CCATTCATCCATTTGTCCATCTG	4609	CAGATGGACAAATGGATGAATGG
3346	CCCATTCATCCATTTGTCCATCT	4610	AGATGGACAAATGGATGAATGGG
3347	ACCCATTCATCCATTTGTCCATC	4611	GATGGACAAATGGATGAATGGGT
3348	CACCCATTCATCCATTTGTCCAT	4612	ATGGACAAATGGATGAATGGGTG
3349	CCACCCATTCATCCATTTGTCCA	4613	TGGACAAATGGATGAATGGGTGG
3350	CCCACCCATTCATCCATTTGTCC	4614	GGACAAATGGATGAATGGGTGGG
3351	ACCCACCCATTCATCCATTTGTC	4615	GACAAATGGATGAATGGGTGGGT
3352	CACCCACCCATTCATCCATTTGT	4616	ACAAATGGATGAATGGGTGGGTG
3353	CCACCCACCCATTCATCCATTTG	4617	CAAATGGATGAATGGGTGGGTGG
3354	TCCACCCACCCATTCATCCATTT	4618	AAATGGATGAATGGGTGGGTGGA
3355	ATCCACCCACCCATTCATCCATT	4619	AATGGATGAATGGGTGGGTGGAT
3356	CATCCACCCACCCATTCATCCAT	4620	ATGGATGAATGGGTGGGTGGATG
3357	TCATCCACCCACCCATTCATCCA	4621	TGGATGAATGGGTGGGTGGATGA
3358	TTCATCCACCCACCCATTCATCC	4622	GGATGAATGGGTGGGTGGATGAA
3359	ATTCATCCACCCACCCATTCATC	4623	GATGAATGGGTGGGTGGATGAAT
3360	CATTCATCCACCCACCCATTCAT	4624	ATGAATGGGTGGGTGGATGAATG
3361	CCATTCATCCACCCACCCATTCA	4625	TGAATGGGTGGGTGGATGAATGG
3362	TCCATTCATCCACCCACCCATTC	4626	GAATGGGTGGGTGGATGAATGGA
3363	TTCCATTCATCCACCCACCCATT	4627	AATGGGTGGGTGGATGAATGGAA
3364	CTTCCATTCATCCACCCACCCAT	4628	ATGGGTGGGTGGATGAATGGAAG
3365	CCTTCCATTCATCCACCCACCCA	4629	TGGGTGGGTGGATGAATGGAAGG
3366	TCCTTCCATTCATCCACCCACCC	4630	GGGTGGGTGGATGAATGGAAGGA
3367	ATCCTTCCATTCATCCACCCACC	4631	GGTGGGTGGATGAATGGAAGGAT
3368	CATCCTTCCATTCATCCACCCAC	4632	GTGGGTGGATGAATGGAAGGATG
3369	ACATCCTTCCATTCATCCACCCA	4633	TGGGTGGATGAATGGAAGGATGT

3370	CACATCCTTCCATTCATCCACCC	4634	GGGTGGATGAATGGAAGGATGTG
3371	ACACATCCTTCCATTCATCCACC	4635	GGTGGATGAATGGAAGGATGTGT
3372	CACACATCCTTCCATTCATCCAC	4636	GTGGATGAATGGAAGGATGTGTG
3373	CCACACATCCTTCCATTCATCCA	4637	TGGATGAATGGAAGGATGTGTGG
3374	ACCACACATCCTTCCATTCATCC	4638	GGATGAATGGAAGGATGTGTGGT
3375	AACCACACATCCTTCCATTCATC	4639	GATGAATGGAAGGATGTGTGGTT
3376	CAACCACACATCCTTCCATTCAT	4640	ATGAATGGAAGGATGTGTGGTTG
3377	TCAACCACACATCCTTCCATTCA	4641	TGAATGGAAGGATGTGTGGTTGA
3378	TTCAACCACACATCCTTCCATTC	4642	GAATGGAAGGATGTGTGGTTGAA
3379	GTTCAACCACACATCCTTCCATT	4643	AATGGAAGGATGTGTGGTTGAAC
3380	AGTTCAACCACACATCCTTCCAT	4644	ATGGAAGGATGTGTGGTTGAACT
3381	TAGTTCAACCACACATCCTTCCA	4645	TGGAAGGATGTGTGGTTGAACTA
3382	ATAGTTCAACCACACATCCTTCC	4646	GGAAGGATGTGTGGTTGAACTAT
3383	AATAGTTCAACCACACATCCTTC	4647	GAAGGATGTGTGGTTGAACTATT
3384	CAATAGTTCAACCACACATCCTT	4648	AAGGATGTGTGGTTGAACTATTG
3385	GCAATAGTTCAACCACACATCCT	4649	AGGATGTGTGGTTGAACTATTGC
3386	TGCAATAGTTCAACCACACATCC	4650	GGATGTGTGGTTGAACTATTGCA
3387	TTGCAATAGTTCAACCACACATC	4651	GATGTGTGGTTGAACTATTGCAA
3388	CTTGCAATAGTTCAACCACACAT	4652	ATGTGTGGTTGAACTATTGCAAG
3389	ACTTGCAATAGTTCAACCACACA	4653	TGTGTGGTTGAACTATTGCAAGT
3390	TACTTGCAATAGTTCAACCACAC	4654	GTGTGGTTGAACTATTGCAAGTA
3391	ATACTTGCAATAGTTCAACCACA	4655	TGTGGTTGAACTATTGCAAGTAT
3392	AATACTTGCAATAGTTCAACCAC	4656	GTGGTTGAACTATTGCAAGTATT
3393	CAATACTTGCAATAGTTCAACCA	4657	TGGTTGAACTATTGCAAGTATTG
3394	TCAATACTTGCAATAGTTCAACC	4658	GGTTGAACTATTGCAAGTATTGA
3395	ATCAATACTTGCAATAGTTCAAC	4659	GTTGAACTATTGCAAGTATTGAT
3396	TATCAATACTTGCAATAGTTCAA	4660	TTGAACTATTGCAAGTATTGATA
3397	TTATCAATACTTGCAATAGTTCA	4661	TGAACTATTGCAAGTATTGATAA
3398	ATTATCAATACTTGCAATAGTTC	4662	GAACTATTGCAAGTATTGATAAT
3399	AATTATCAATACTTGCAATAGTT	4663	AACTATTGCAAGTATTGATAATT
3400	CAATTATCAATACTTGCAATAGT	4664	ACTATTGCAAGTATTGATAATTG
3401	CCAATTATCAATACTTGCAATAG	4665	CTATTGCAAGTATTGATAATTGG
3402	CCCAATTATCAATACTTGCAATA	4666	TATTGCAAGTATTGATAATTGGG
3403	ACCCAATTATCAATACTTGCAAT	4667	ATTGCAAGTATTGATAATTGGGT
3404	AACCCAATTATCAATACTTGCAA	4668	TTGCAAGTATTGATAATTGGGTT
3405	GAACCCAATTATCAATACTTGCA	4669	TGCAAGTATTGATAATTGGGTTC
3406	TGAACCCAATTATCAATACTTGC	4670	GCAAGTATTGATAATTGGGTTCA
3407	ATGAACCCAATTATCAATACTTG	4671	CAAGTATTGATAATTGGGTTCAT

3408	TATGAACCCAATTATCAATACTT	4672	AAGTATTGATAATTGGGTTCATA
3409	TTATGAACCCAATTATCAATACT	4673	AGTATTGATAATTGGGTTCATAA
3410	ATTATGAACCCAATTATCAATAC	4674	GTATTGATAATTGGGTTCATAAT
3411	AATTATGAACCCAATTATCAATA	4675	TATTGATAATTGGGTTCATAATT
3412	AAATTATGAACCCAATTATCAAT	4676	ATTGATAATTGGGTTCATAATTT
3413	GAAATTATGAACCCAATTATCAA	4677	TTGATAATTGGGTTCATAATTTC
3414	AGAAATTATGAACCCAATTATCA	4678	TGATAATTGGGTTCATAATTTCT
3415	CAGAAATTATGAACCCAATTATC	4679	GATAATTGGGTTCATAATTTCTG
3416	TCAGAAATTATGAACCCAATTAT	4680	ATAATTGGGTTCATAATTTCTGA
3417	TTCAGAAATTATGAACCCAATTA	4681	TAATTGGGTTCATAATTTCTGAA
3418	ATTCAGAAATTATGAACCCAATT	4682	AATTGGGTTCATAATTTCTGAAT
3419	TATTCAGAAATTATGAACCCAAT	4683	ATTGGGTTCATAATTTCTGAATA
3420	ATATTCAGAAATTATGAACCCAA	4684	TTGGGTTCATAATTTCTGAATAT
3421	AATATTCAGAAATTATGAACCCA	4685	TGGGTTCATAATTTCTGAATATT
3422	AAATATTCAGAAATTATGAACCC	4686	GGGTTCATAATTTCTGAATATTT
3423	TAAATATTCAGAAATTATGAACC	4687	GGTTCATAATTTCTGAATATTTA
3424	CTAAATATTCAGAAATTATGAAC	4688	GTTCATAATTTCTGAATATTTAG
3425	TCTAAATATTCAGAAATTATGAA	4689	TTCATAATTTCTGAATATTTAGA
3426	ATCTAAATATTCAGAAATTATGA	4690	TCATAATTTCTGAATATTTAGAT
3427	CATCTAAATATTCAGAAATTATG	4691	CATAATTTCTGAATATTTAGATG
3428	CCATCTAAATATTCAGAAATTAT	4692	ATAATTTCTGAATATTTAGATGG
3429	TCCATCTAAATATTCAGAAATTA	4693	TAATTTCTGAATATTTAGATGGA
3430	ATCCATCTAAATATTCAGAAATT	4694	AATTTCTGAATATTTAGATGGAT
3431	CATCCATCTAAATATTCAGAAAT	4695	ATTTCTGAATATTTAGATGGATG
3432	CCATCCATCTAAATATTCAGAAA	4696	TTTCTGAATATTTAGATGGATGG
3433	ACCATCCATCTAAATATTCAGAA	4697	TTCTGAATATTTAGATGGATGGT
3434	AACCATCCATCTAAATATTCAGA	4698	TCTGAATATTTAGATGGATGGTT
3435	CAACCATCCATCTAAATATTCAG	4699	CTGAATATTTAGATGGATGGTTG
3436	ACAACCATCCATCTAAATATTCA	4700	TGAATATTTAGATGGATGGTTGT
3437	CACAACCATCCATCTAAATATTC	4701	GAATATTTAGATGGATGGTTGTG
3438	TCACAACCATCCATCTAAATATT	4702	AATATTTAGATGGATGGTTGTGA
3439	CTCACAACCATCCATCTAAATAT	4703	ATATTTAGATGGATGGTTGTGAG
3440	ACTCACAACCATCCATCTAAATA	4704	TATTTAGATGGATGGTTGTGAGT
3441	CACTCACAACCATCCATCTAAAT	4705	ATTTAGATGGATGGTTGTGAGTG
3442	CCACTCACAACCATCCATCTAAA	4706	TTTAGATGGATGGTTGTGAGTGG
3443	GCCACTCACAACCATCCATCTAA	4707	TTAGATGGATGGTTGTGAGTGGC
3444	AGCCACTCACAACCATCCATCTA	4708	TAGATGGATGGTTGTGAGTGGCT
3445	CAGCCACTCACAACCATCCATCT	4709	AGATGGATGGTTGTGAGTGGCTG

3446	CCAGCCACTCACAACCATCCATC	4710	GATGGATGGTTGTGAGTGGCTGG
3447	ACCAGCCACTCACAACCATCCAT	4711	ATGGATGGTTGTGAGTGGCTGGT
3448	CACCAGCCACTCACAACCATCCA	4712	TGGATGGTTGTGAGTGGCTGGTG
3449	CCACCAGCCACTCACAACCATCC	4713	GGATGGTTGTGAGTGGCTGGTGG
3450	TCCACCAGCCACTCACAACCATC	4714	GATGGTTGTGAGTGGCTGGTGGA
3451	GTCCACCAGCCACTCACAACCAT	4715	ATGGTTGTGAGTGGCTGGTGGAC
3452	TGTCCACCAGCCACTCACAACCA	4716	TGGTTGTGAGTGGCTGGTGGACA
3453	CTGTCCACCAGCCACTCACAACC	4717	GGTTGTGAGTGGCTGGTGGACAG
3454	TCTGTCCACCAGCCACTCACAAC	4718	GTTGTGAGTGGCTGGTGGACAGA
3455	GTCTGTCCACCAGCCACTCACAA	4719	TTGTGAGTGGCTGGTGGACAGAC
3456	CGTCTGTCCACCAGCCACTCACA	4720	TGTGAGTGGCTGGTGGACAGACG
3457	TCGTCTGTCCACCAGCCACTCAC	4721	GTGAGTGGCTGGTGGACAGACGA
3458	TTCGTCTGTCCACCAGCCACTCA	4722	TGAGTGGCTGGTGGACAGACGAA
3459	TTTCGTCTGTCCACCAGCCACTC	4723	GAGTGGCTGGTGGACAGACGAAA
3460	TTTTCGTCTGTCCACCAGCCACT	4724	AGTGGCTGGTGGACAGACGAAAA
3461	TTTTTCGTCTGTCCACCAGCCAC	4725	GTGGCTGGTGGACAGACGAAAAA
3462	ATTTTTCGTCTGTCCACCAGCCA	4726	TGGCTGGTGGACAGACGAAAAAT
3463	CATTTTTCGTCTGTCCACCAGCC	4727	GGCTGGTGGACAGACGAAAAATG
3464	CCATTTTTCGTCTGTCCACCAGC	4728	GCTGGTGGACAGACGAAAAATGG
3465	TCCATTTTTCGTCTGTCCACCAG	4729	CTGGTGGACAGACGAAAAATGGA
3466	ATCCATTTTTCGTCTGTCCACCA	4730	TGGTGGACAGACGAAAAATGGAT
3467	CATCCATTTTTCGTCTGTCCACC	4731	GGTGGACAGACGAAAAATGGATG
3468	CCATCCATTTTTCGTCTGTCCAC	4732	GTGGACAGACGAAAAATGGATGG
3469	ACCATCCATTTTTCGTCTGTCCA	4733	TGGACAGACGAAAAATGGATGGT
3470	AACCATCCATTTTTCGTCTGTCC	4734	GGACAGACGAAAAATGGATGGTT
3471	CAACCATCCATTTTTCGTCTGTC	4735	GACAGACGAAAAATGGATGGTTG
3472	CCAACCATCCATTTTTCGTCTGT	4736	ACAGACGAAAAATGGATGGTTGG
3473	TCCAACCATCCATTTTTCGTCTG	4737	CAGACGAAAAATGGATGGTTGGA
3474	ATCCAACCATCCATTTTTCGTCT	4738	AGACGAAAAATGGATGGTTGGAT
3475	TATCCAACCATCCATTTTTCGTC	4739	GACGAAAAATGGATGGTTGGATA
3476	TTATCCAACCATCCATTTTTCGT	4740	ACGAAAAATGGATGGTTGGATAA
3477	TTTATCCAACCATCCATTTTTCG	4741	CGAAAAATGGATGGTTGGATAAA
3478	ATTTATCCAACCATCCATTTTTC	4742	GAAAAATGGATGGTTGGATAAAT
3479	AATTTATCCAACCATCCATTTTT	4743	AAAAATGGATGGTTGGATAAATT
3480	CAATTTATCCAACCATCCATTTT	4744	AAAATGGATGGTTGGATAAATTG
3481	TCAATTTATCCAACCATCCATTT	4745	AAATGGATGGTTGGATAAATTGA
3482	ATCAATTTATCCAACCATCCATT	4746	AATGGATGGTTGGATAAATTGAT
3483	CATCAATTTATCCAACCATCCAT	4747	ATGGATGGTTGGATAAATTGATG

3484	CCATCAATTTATCCAACCATCCA	4748	TGGATGGTTGGATAAATTGATGG
3485	CCCATCAATTTATCCAACCATCC	4749	GGATGGTTGGATAAATTGATGGG
3486	ACCCATCAATTTATCCAACCATC	4750	GATGGTTGGATAAATTGATGGGT
3487	CACCCATCAATTTATCCAACCAT	4751	ATGGTTGGATAAATTGATGGGTG
3488	CCACCCATCAATTTATCCAACCA	4752	TGGTTGGATAAATTGATGGGTGG
3489	TCCACCCATCAATTTATCCAACC	4753	GGTTGGATAAATTGATGGGTGGA
3490	ATCCACCCATCAATTTATCCAAC	4754	GTTGGATAAATTGATGGGTGGAT
3491	CATCCACCCATCAATTTATCCAA	4755	TTGGATAAATTGATGGGTGGATG
3492	CCATCCACCCATCAATTTATCCA	4756	TGGATAAATTGATGGGTGGATGG
3493	TCCATCCACCCATCAATTTATCC	4757	GGATAAATTGATGGGTGGATGGA
3494	ATCCATCCACCCATCAATTTATC	4758	GATAAATTGATGGGTGGATGGAT
3495	CATCCATCCACCCATCAATTTAT	4759	ATAAATTGATGGGTGGATGGATG
3496	CCATCCATCCACCCATCAATTTA	4760	TAAATTGATGGGTGGATGGATGG
3497	ACCATCCATCCACCCATCAATTT	4761	AAATTGATGGGTGGATGGATGGT
3498	AACCATCCATCCACCCATCAATT	4762	AATTGATGGGTGGATGGATGGTT
3499	CAACCATCCATCCACCCATCAAT	4763	ATTGATGGGTGGATGGATGGTTG
3500	CCAACCATCCATCCACCCATCAA	4764	TTGATGGGTGGATGGATGGTTGG
3501	ACCAACCATCCATCCACCCATCA	4765	TGATGGGTGGATGGATGGTTGGT
3502	AACCAACCATCCATCCACCCATC	4766	GATGGGTGGATGGATGGTTGGTT
3503	CAACCAACCATCCATCCACCCAT	4767	ATGGGTGGATGGATGGTTGGTTG
3504	ACAACCAACCATCCATCCACCCA	4768	TGGGTGGATGGATGGTTGGTTGT
3505	TACAACCAACCATCCATCCACCC	4769	GGGTGGATGGATGGTTGGTTGTA
3506	ATACAACCAACCATCCATCCACC	4770	GGTGGATGGATGGTTGGTTGTAT
3507	CATACAACCAACCATCCATCCAC	4771	GTGGATGGATGGTTGGTTGTATG
3508	TCATACAACCAACCATCCATCCA	4772	TGGATGGATGGTTGGTTGTATGA
3509	TTCATACAACCAACCATCCATCC	4773	GGATGGATGGTTGGTTGTATGAA
3510	TTTCATACAACCAACCATCCATC	4774	GATGGATGGTTGGTTGTATGAAA
3511	CTTTCATACAACCAACCATCCAT	4775	ATGGATGGTTGGTTGTATGAAAG
3512	TCTTTCATACAACCAACCATCCA	4776	TGGATGGTTGGTTGTATGAAAGA
3513	TTCTTTCATACAACCAACCATCC	4777	GGATGGTTGGTTGTATGAAAGAA
3514	ATTCTTTCATACAACCAACCATC	4778	GATGGTTGGTTGTATGAAAGAAT
3515	CATTCTTTCATACAACCAACCAT	4779	ATGGTTGGTTGTATGAAAGAATG
3516	TCATTCTTTCATACAACCAACCA	4780	TGGTTGGTTGTATGAAAGAATGA
3517	TTCATTCTTTCATACAACCAACC	4781	GGTTGGTTGTATGAAAGAATGAA
3518	ATTCATTCTTTCATACAACCAAC	4782	GTTGGTTGTATGAAAGAATGAAT
3519	CATTCATTCTTTCATACAACCAA	4783	TTGGTTGTATGAAAGAATGAATG
3520	TCATTCATTCTTTCATACAACCA	4784	TGGTTGTATGAAAGAATGAATGA
3521	ATCATTCATTCTTTCATACAACC	4785	GGTTGTATGAAAGAATGAATGAT

3522	AATCATTCATTCTTTCATACAAC	4786	GTTGTATGAAAGAATGAATGATT
3523	CAATCATTCATTCTTTCATACAA	4787	TTGTATGAAAGAATGAATGATTG
3524	CCAATCATTCATTCTTTCATACA	4788	TGTATGAAAGAATGAATGATTGG
3525	CCCAATCATTCATTCTTTCATAC	4789	GTATGAAAGAATGAATGATTGGG
3526	ACCCAATCATTCATTCTTTCATA	4790	TATGAAAGAATGAATGATTGGGT
3527	TACCCAATCATTCATTCTTTCAT	4791	ATGAAAGAATGAATGATTGGGTA
3528	CTACCCAATCATTCATTCTTTCA	4792	TGAAAGAATGAATGATTGGGTAG
3529	CCTACCCAATCATTCATTCTTTC	4793	GAAAGAATGAATGATTGGGTAGG
3530	ACCTACCCAATCATTCATTCTTT	4794	AAAGAATGAATGATTGGGTAGGT
3531	CACCTACCCAATCATTCATTCTT	4795	AAGAATGAATGATTGGGTAGGTG
3532	CCACCTACCCAATCATTCATTCT	4796	AGAATGAATGATTGGGTAGGTGG
3533	TCCACCTACCCAATCATTCATTC	4797	GAATGAATGATTGGGTAGGTGGA
3534	ATCCACCTACCCAATCATTCATT	4798	AATGAATGATTGGGTAGGTGGAT
3535	AATCCACCTACCCAATCATTCAT	4799	ATGAATGATTGGGTAGGTGGATT
3536	TAATCCACCTACCCAATCATTCA	4800	TGAATGATTGGGTAGGTGGATTA
3537	TTAATCCACCTACCCAATCATTC	4801	GAATGATTGGGTAGGTGGATTAA
3538	CTTAATCCACCTACCCAATCATT	4802	AATGATTGGGTAGGTGGATTAAG
3539	ACTTAATCCACCTACCCAATCAT	4803	ATGATTGGGTAGGTGGATTAAGT
3540	AACTTAATCCACCTACCCAATCA	4804	TGATTGGGTAGGTGGATTAAGTT
3541	CAACTTAATCCACCTACCCAATC	4805	GATTGGGTAGGTGGATTAAGTTG
3542	GCAACTTAATCCACCTACCCAAT	4806	ATTGGGTAGGTGGATTAAGTTGC
3543	CGCAACTTAATCCACCTACCCAA	4807	TTGGGTAGGTGGATTAAGTTGCG
3544	CCGCAACTTAATCCACCTACCCA	4808	TGGGTAGGTGGATTAAGTTGCGG
3545	TCCGCAACTTAATCCACCTACCC	4809	GGGTAGGTGGATTAAGTTGCGGA
3546	ATCCGCAACTTAATCCACCTACC	4810	GGTAGGTGGATTAAGTTGCGGAT
3547	GATCCGCAACTTAATCCACCTAC	4811	GTAGGTGGATTAAGTTGCGGATC
3548	TGATCCGCAACTTAATCCACCTA	4812	TAGGTGGATTAAGTTGCGGATCA
3549	TTGATCCGCAACTTAATCCACCT	4813	AGGTGGATTAAGTTGCGGATCAA
3550	ATTGATCCGCAACTTAATCCACC	4814	GGTGGATTAAGTTGCGGATCAAT
3551	CATTGATCCGCAACTTAATCCAC	4815	GTGGATTAAGTTGCGGATCAATG
3552	ACATTGATCCGCAACTTAATCCA	4816	TGGATTAAGTTGCGGATCAATGT
3553	TACATTGATCCGCAACTTAATCC	4817	GGATTAAGTTGCGGATCAATGTA
3554	ATACATTGATCCGCAACTTAATC	4818	GATTAAGTTGCGGATCAATGTAT
3555	CATACATTGATCCGCAACTTAAT	4819	ATTAAGTTGCGGATCAATGTATG
3556	CCATACATTGATCCGCAACTTAA	4820	TTAAGTTGCGGATCAATGTATGG
3557	CCCATACATTGATCCGCAACTTA	4821	TAAGTTGCGGATCAATGTATGGG
3558	TCCCATACATTGATCCGCAACTT	4822	AAGTTGCGGATCAATGTATGGGA
3559	ATCCCATACATTGATCCGCAACT	4823	AGTTGCGGATCAATGTATGGGAT

3560	CATCCCATACATTGATCCGCAAC	4824	GTTGCGGATCAATGTATGGGATG
3561	CCATCCCATACATTGATCCGCAA	4825	TTGCGGATCAATGTATGGGATGG
3562	TCCATCCCATACATTGATCCGCA	4826	TGCGGATCAATGTATGGGATGGA
3563	ATCCATCCCATACATTGATCCGC	4827	GCGGATCAATGTATGGGATGGAT
3564	CATCCATCCCATACATTGATCCG	4828	CGGATCAATGTATGGGATGGATG
3565	TCATCCATCCCATACATTGATCC	4829	GGATCAATGTATGGGATGGATGA
3566	TTCATCCATCCCATACATTGATC	4830	GATCAATGTATGGGATGGATGAA
3567	ATTCATCCATCCCATACATTGAT	4831	ATCAATGTATGGGATGGATGAAT
3568	CATTCATCCATCCCATACATTGA	4832	TCAATGTATGGGATGGATGAATG
3569	CCATTCATCCATCCCATACATTG	4833	CAATGTATGGGATGGATGAATGG
3570	TCCATTCATCCATCCCATACATT	4834	AATGTATGGGATGGATGAATGGA
3571	ATCCATTCATCCATCCCATACAT	4835	ATGTATGGGATGGATGAATGGAT
3572	CATCCATTCATCCATCCCATACA	4836	TGTATGGGATGGATGAATGGATG
3573	CCATCCATTCATCCATCCCATAC	4837	GTATGGGATGGATGAATGGATGG
3574	TCCATCCATTCATCCATCCCATA	4838	TATGGGATGGATGAATGGATGGA
3575	ATCCATCCATTCATCCATCCCAT	4839	ATGGGATGGATGAATGGATGGAT
3576	CATCCATCCATTCATCCATCCCA	4840	TGGGATGGATGAATGGATGGATG
3577	CCATCCATCCATTCATCCATCCC	4841	GGGATGGATGAATGGATGGATGG
3578	TCCATCCATCCATTCATCCATCC	4842	GGATGGATGAATGGATGGATGGA
3579	ATCCATCCATCCATTCATCCATC	4843	GATGGATGAATGGATGGATGGAT
3580	CATCCATCCATCCATTCATCCAT	4844	ATGGATGAATGGATGGATGGATG
3581	CCATCCATCCATCCATTCATCCA	4845	TGGATGAATGGATGGATGGATGG
3582	TCCATCCATCCATCCATTCATCC	4846	GGATGAATGGATGGATGGATGGA
3583	ATCCATCCATCCATCCATTCATC	4847	GATGAATGGATGGATGGATGGAT
3584	CATCCATCCATCCATCCATTCAT	4848	ATGAATGGATGGATGGATGGATG
3585	ACATCCATCCATCCATCCATTCA	4849	TGAATGGATGGATGGATGGATGT
3586	CACATCCATCCATCCATCCATTC	4850	GAATGGATGGATGGATGGATGTG
3587	ACACATCCATCCATCCATCCATT	4851	AATGGATGGATGGATGGATGTGT
3588	CACACATCCATCCATCCATCCAT	4852	ATGGATGGATGGATGGATGTGTG
3589	CCACACATCCATCCATCCATCCA	4853	TGGATGGATGGATGGATGTGTGG
3590	ACCACACATCCATCCATCCATCC	4854	GGATGGATGGATGGATGTGTGGT
3591	AACCACACATCCATCCATCCATC	4855	GATGGATGGATGGATGTGTGGTT
3592	CAACCACACATCCATCCATCCAT	4856	ATGGATGGATGGATGTGTGGTTG
3593	TCAACCACACATCCATCCATCCA	4857	TGGATGGATGGATGTGTGGTTGA
3594	TTCAACCACACATCCATCCATCC	4858	GGATGGATGGATGTGTGGTTGAA
3595	ATTCAACCACACATCCATCCATC	4859	GATGGATGGATGTGTGGTTGAAT
3596	AATTCAACCACACATCCATCCAT	4860	ATGGATGGATGTGTGGTTGAATT
3597	TAATTCAACCACACATCCATCCA	4861	TGGATGGATGTGTGGTTGAATTA

3598	GTAATTCAACCACACATCCATCC	4862	GGATGGATGTGTGGTTGAATTAC
3599	AGTAATTCAACCACACATCCATC	4863	GATGGATGTGTGGTTGAATTACT
3600	CAGTAATTCAACCACACATCCAT	4864	ATGGATGTGTGGTTGAATTACTG
3601	TCAGTAATTCAACCACACATCCA	4865	TGGATGTGTGGTTGAATTACTGA
3602	TTCAGTAATTCAACCACACATCC	4866	GGATGTGTGGTTGAATTACTGAA
3603	TTTCAGTAATTCAACCACACATC	4867	GATGTGTGGTTGAATTACTGAAA
3604	CTTTCAGTAATTCAACCACACAT	4868	ATGTGTGGTTGAATTACTGAAAG
3605	CCTTTCAGTAATTCAACCACACA	4869	TGTGTGGTTGAATTACTGAAAGG
3606	ACCTTTCAGTAATTCAACCACAC	4870	GTGTGGTTGAATTACTGAAAGGT
3607	AACCTTTCAGTAATTCAACCACA	4871	TGTGGTTGAATTACTGAAAGGTT
3608	CAACCTTTCAGTAATTCAACCAC	4872	GTGGTTGAATTACTGAAAGGTTG
3609	CCAACCTTTCAGTAATTCAACCA	4873	TGGTTGAATTACTGAAAGGTTGG
3610	TCCAACCTTTCAGTAATTCAACC	4874	GGTTGAATTACTGAAAGGTTGGA
3611	TTCCAACCTTTCAGTAATTCAAC	4875	GTTGAATTACTGAAAGGTTGGAA
3612	CTTCCAACCTTTCAGTAATTCAA	4876	TTGAATTACTGAAAGGTTGGAAG
3613	TCTTCCAACCTTTCAGTAATTCA	4877	TGAATTACTGAAAGGTTGGAAGA
3614	CTCTTCCAACCTTTCAGTAATTC	4878	GAATTACTGAAAGGTTGGAAGAG
3615	ACTCTTCCAACCTTTCAGTAATT	4879	AATTACTGAAAGGTTGGAAGAGT
3616	CACTCTTCCAACCTTTCAGTAAT	4880	ATTACTGAAAGGTTGGAAGAGTG
3617	CCACTCTTCCAACCTTTCAGTAA	4881	TTACTGAAAGGTTGGAAGAGTGG
3618	TCCACTCTTCCAACCTTTCAGTA	4882	TACTGAAAGGTTGGAAGAGTGGA
3619	ATCCACTCTTCCAACCTTTCAGT	4883	ACTGAAAGGTTGGAAGAGTGGAT
3620	CATCCACTCTTCCAACCTTTCAG	4884	CTGAAAGGTTGGAAGAGTGGATG
3621	CCATCCACTCTTCCAACCTTTCA	4885	TGAAAGGTTGGAAGAGTGGATGG
3622	CCCATCCACTCTTCCAACCTTTC	4886	GAAAGGTTGGAAGAGTGGATGGG
3623	ACCCATCCACTCTTCCAACCTTT	4887	AAAGGTTGGAAGAGTGGATGGGT
3624	CACCCATCCACTCTTCCAACCTT	4888	AAGGTTGGAAGAGTGGATGGGTG
3625	TCACCCATCCACTCTTCCAACCT	4889	AGGTTGGAAGAGTGGATGGGTGA
3626	TTCACCCATCCACTCTTCCAACC	4890	GGTTGGAAGAGTGGATGGGTGAA
3627	TTTCACCCATCCACTCTTCCAAC	4891	GTTGGAAGAGTGGATGGGTGAAA
3628	ATTTCACCCATCCACTCTTCCAA	4892	TTGGAAGAGTGGATGGGTGAAAT
3629	AATTTCACCCATCCACTCTTCCA	4893	TGGAAGAGTGGATGGGTGAAATT
3630	AAATTTCACCCATCCACTCTTCC	4894	GGAAGAGTGGATGGGTGAAATTT
3631	CAAATTTCACCCATCCACTCTTC	4895	GAAGAGTGGATGGGTGAAATTTG
3632	CCAAATTTCACCCATCCACTCTT	4896	AAGAGTGGATGGGTGAAATTTGG
3633	CCCAAATTTCACCCATCCACTCT	4897	AGAGTGGATGGGTGAAATTTGGG
3634	CCCCAAATTTCACCCATCCACTC	4898	GAGTGGATGGGTGAAATTTGGGG
3635	ACCCCAAATTTCACCCATCCACT	4899	AGTGGATGGGTGAAATTTGGGGT

3636	TACCCCAAATTTCACCCATCCAC	4900	GTGGATGGGTGAAATTTGGGGTA
3637	CTACCCCAAATTTCACCCATCCA	4901	TGGATGGGTGAAATTTGGGGTAG
3638	ACTACCCCAAATTTCACCCATCC	4902	GGATGGGTGAAATTTGGGGTAGT
3639	AACTACCCCAAATTTCACCCATC	4903	GATGGGTGAAATTTGGGGTAGTT
3640	TAACTACCCCAAATTTCACCCAT	4904	ATGGGTGAAATTTGGGGTAGTTA
3641	CTAACTACCCCAAATTTCACCCA	4905	TGGGTGAAATTTGGGGTAGTTAG
3642	TCTAACTACCCCAAATTTCACCC	4906	GGGTGAAATTTGGGGTAGTTAGA
3643	ATCTAACTACCCCAAATTTCACC	4907	GGTGAAATTTGGGGTAGTTAGAT
3644	CATCTAACTACCCCAAATTTCAC	4908	GTGAAATTTGGGGTAGTTAGATG
3645	CCATCTAACTACCCCAAATTTCA	4909	TGAAATTTGGGGTAGTTAGATGG
3646	CCCATCTAACTACCCCAAATTTC	4910	GAAATTTGGGGTAGTTAGATGGG
3647	ACCCATCTAACTACCCCAAATTT	4911	AAATTTGGGGTAGTTAGATGGGT
3648	CACCCATCTAACTACCCCAAATT	4912	AATTTGGGGTAGTTAGATGGGTG
3649	CCACCCATCTAACTACCCCAAAT	4913	ATTTGGGGTAGTTAGATGGGTGG
3650	CCCACCCATCTAACTACCCCAAA	4914	TTTGGGGTAGTTAGATGGGTGGG
3651	ACCCACCCATCTAACTACCCCAA	4915	TTGGGGTAGTTAGATGGGTGGGT
3652	CACCCACCCATCTAACTACCCCA	4916	TGGGGTAGTTAGATGGGTGGGTG
3653	ACACCCACCCATCTAACTACCCC	4917	GGGGTAGTTAGATGGGTGGGTGT
3654	CACACCCACCCATCTAACTACCC	4918	GGGTAGTTAGATGGGTGGGTGTG
3655	ACACACCCACCCATCTAACTACC	4919	GGTAGTTAGATGGGTGGGTGTGT
3656	CACACACCCACCCATCTAACTAC	4920	GTAGTTAGATGGGTGGGTGTGTG
3657	CCACACACCCACCCATCTAACTA	4921	TAGTTAGATGGGTGGGTGTGTGG
3658	TCCACACACCCACCCATCTAACT	4922	AGTTAGATGGGTGGGTGTGTGGA
3659	ATCCACACACCCACCCATCTAAC	4923	GTTAGATGGGTGGGTGTGTGGAT
3660	CATCCACACACCCACCCATCTAA	4924	TTAGATGGGTGGGTGTGTGGATG
3661	CCATCCACACACCCACCCATCTA	4925	TAGATGGGTGGGTGTGTGGATGG
3662	TCCATCCACACACCCACCCATCT	4926	AGATGGGTGGGTGTGTGGATGGA
3663	ATCCATCCACACACCCACCCATC	4927	GATGGGTGGGTGTGTGGATGGAT
3664	TATCCATCCACACACCCACCCAT	4928	ATGGGTGGGTGTGTGGATGGATA
3665	TTATCCATCCACACACCCACCCA	4929	TGGGTGGGTGTGTGGATGGATAA
3666	TTTATCCATCCACACACCCACCC	4930	GGGTGGGTGTGTGGATGGATAAA
3667	TTTTATCCATCCACACACCCACC	4931	GGTGGGTGTGTGGATGGATAAAA
3668	CTTTTATCCATCCACACACCCAC	4932	GTGGGTGTGTGGATGGATAAAAG
3669	TCTTTTATCCATCCACACACCCA	4933	TGGGTGTGTGGATGGATAAAAGA
3670	CTCTTTTATCCATCCACACACCC	4934	GGGTGTGTGGATGGATAAAAGAG
3671	ACTCTTTTATCCATCCACACACC	4935	GGTGTGTGGATGGATAAAAGAGT
3672	TACTCTTTTATCCATCCACACAC	4936	GTGTGTGGATGGATAAAAGAGTA
3673	CTACTCTTTTATCCATCCACACA	4937	TGTGTGGATGGATAAAAGAGTAG

3674	TCTACTCTTTTATCCATCCACAC	4938	GTGTGGATGGATAAAAGAGTAGA
3675	ATCTACTCTTTTATCCATCCACA	4939	TGTGGATGGATAAAAGAGTAGAT
3676	CATCTACTCTTTTATCCATCCAC	4940	GTGGATGGATAAAAGAGTAGATG
3677	TCATCTACTCTTTTATCCATCCA	4941	TGGATGGATAAAAGAGTAGATGA
3678	TTCATCTACTCTTTTATCCATCC	4942	GGATGGATAAAAGAGTAGATGAA
3679	ATTCATCTACTCTTTTATCCATC	4943	GATGGATAAAAGAGTAGATGAAT
3680	CATTCATCTACTCTTTTATCCAT	4944	ATGGATAAAAGAGTAGATGAATG
3681	TCATTCATCTACTCTTTTATCCA	4945	TGGATAAAAGAGTAGATGAATGA
3682	TTCATTCATCTACTCTTTTATCC	4946	GGATAAAAGAGTAGATGAATGAA
3683	ATTCATTCATCTACTCTTTTATC	4947	GATAAAAGAGTAGATGAATGAAT
3684	AATTCATTCATCTACTCTTTTAT	4948	ATAAAAGAGTAGATGAATGAATT
3685	TAATTCATTCATCTACTCTTTTA	4949	TAAAAGAGTAGATGAATGAATTA
3686	TTAATTCATTCATCTACTCTTTT	4950	AAAAGAGTAGATGAATGAATTAA
3687	ATTAATTCATTCATCTACTCTTT	4951	AAAGAGTAGATGAATGAATTAAT
3688	CATTAATTCATTCATCTACTCTT	4952	AAGAGTAGATGAATGAATTAATG
3689	TCATTAATTCATTCATCTACTCT	4953	AGAGTAGATGAATGAATTAATGA
3690	TTCATTAATTCATTCATCTACTC	4954	GAGTAGATGAATGAATTAATGAA
3691	ATTCATTAATTCATTCATCTACT	4955	AGTAGATGAATGAATTAATGAAT
3692	TATTCATTAATTCATTCATCTAC	4956	GTAGATGAATGAATTAATGAATA
3693	TTATTCATTAATTCATTCATCTA	4957	TAGATGAATGAATTAATGAATAA
3694	TTTATTCATTAATTCATTCATCT	4958	AGATGAATGAATTAATGAATAAA
3695	GTTTATTCATTAATTCATTCATC	4959	GATGAATGAATTAATGAATAAAC
3696	TGTTTATTCATTAATTCATTCAT	4960	ATGAATGAATTAATGAATAAACA
3697	CTGTTTATTCATTAATTCATTCA	4961	TGAATGAATTAATGAATAAACAG
3698	CCTGTTTATTCATTAATTCATTC	4962	GAATGAATTAATGAATAAACAGG
3699	GCCTGTTTATTCATTAATTCATT	4963	AATGAATTAATGAATAAACAGGC
3700	TGCCTGTTTATTCATTAATTCAT	4964	ATGAATTAATGAATAAACAGGCA
3701	CTGCCTGTTTATTCATTAATTCA	4965	TGAATTAATGAATAAACAGGCAG
3702	TCTGCCTGTTTATTCATTAATTC	4966	GAATTAATGAATAAACAGGCAGA
3703	ATCTGCCTGTTTATTCATTAATT	4967	AATTAATGAATAAACAGGCAGAT
3704	CATCTGCCTGTTTATTCATTAAT	4968	ATTAATGAATAAACAGGCAGATG
3705	CCATCTGCCTGTTTATTCATTAA	4969	TTAATGAATAAACAGGCAGATGG
3706	TCCATCTGCCTGTTTATTCATTA	4970	TAATGAATAAACAGGCAGATGGA
3707	ATCCATCTGCCTGTTTATTCATT	4971	AATGAATAAACAGGCAGATGGAT
3708	CATCCATCTGCCTGTTTATTCAT	4972	ATGAATAAACAGGCAGATGGATG
3709	TCATCCATCTGCCTGTTTATTCA	4973	TGAATAAACAGGCAGATGGATGA
3710	ATCATCCATCTGCCTGTTTATTC	4974	GAATAAACAGGCAGATGGATGAT
3711	CATCATCCATCTGCCTGTTTATT	4975	AATAAACAGGCAGATGGATGATG

3712	ACATCATCCATCTGCCTGTTTAT	4976	ATAAACAGGCAGATGGATGATGT
3713	TACATCATCCATCTGCCTGTTTA	4977	TAAACAGGCAGATGGATGATGTA
3714	TTACATCATCCATCTGCCTGTTT	4978	AAACAGGCAGATGGATGATGTAA
3715	CTTACATCATCCATCTGCCTGTT	4979	AACAGGCAGATGGATGATGTAAG
3716	GCTTACATCATCCATCTGCCTGT	4980	ACAGGCAGATGGATGATGTAAGC
3717	AGCTTACATCATCCATCTGCCTG	4981	CAGGCAGATGGATGATGTAAGCT
3718	CAGCTTACATCATCCATCTGCCT	4982	AGGCAGATGGATGATGTAAGCTG
3719	GCAGCTTACATCATCCATCTGCC	4983	GGCAGATGGATGATGTAAGCTGC
3720	GGCAGCTTACATCATCCATCTGC	4984	GCAGATGGATGATGTAAGCTGCC
3721	GGGCAGCTTACATCATCCATCTG	4985	CAGATGGATGATGTAAGCTGCCC
3722	GGGGCAGCTTACATCATCCATCT	4986	AGATGGATGATGTAAGCTGCCCC
3723	TGGGGCAGCTTACATCATCCATC	4987	GATGGATGATGTAAGCTGCCCCA
3724	CTGGGGCAGCTTACATCATCCAT	4988	ATGGATGATGTAAGCTGCCCCAG
3725	TCTGGGGCAGCTTACATCATCCA	4989	TGGATGATGTAAGCTGCCCCAGA
3726	GTCTGGGGCAGCTTACATCATCC	4990	GGATGATGTAAGCTGCCCCAGAC
3727	GGTCTGGGGCAGCTTACATCATC	4991	GATGATGTAAGCTGCCCCAGACC
3728	GGGTCTGGGGCAGCTTACATCAT	4992	ATGATGTAAGCTGCCCCAGACCC
3729	AGGGTCTGGGGCAGCTTACATCA	4993	TGATGTAAGCTGCCCCAGACCCT
3730	CAGGGTCTGGGGCAGCTTACATC	4994	GATGTAAGCTGCCCCAGACCCTG
3731	CCAGGGTCTGGGGCAGCTTACAT	4995	ATGTAAGCTGCCCCAGACCCTGG
3732	CCCAGGGTCTGGGGCAGCTTACA	4996	TGTAAGCTGCCCCAGACCCTGGG
3733	TCCCAGGGTCTGGGGCAGCTTAC	4997	GTAAGCTGCCCCAGACCCTGGGA
3734	GTCCCAGGGTCTGGGGCAGCTTA	4998	TAAGCTGCCCCAGACCCTGGGAC
3735	GGTCCCAGGGTCTGGGGCAGCTT	4999	AAGCTGCCCCAGACCCTGGGACC
3736	AGGTCCCAGGGTCTGGGGCAGCT	5000	AGCTGCCCCAGACCCTGGGACCT
3737	GAGGTCCCAGGGTCTGGGGCAGC	5001	GCTGCCCCAGACCCTGGGACCTC
3738	AGAGGTCCCAGGGTCTGGGGCAG	5002	CTGCCCCAGACCCTGGGACCTCT
3739	CAGAGGTCCCAGGGTCTGGGGCA	5003	TGCCCCAGACCCTGGGACCTCTG
3740	TCAGAGGTCCCAGGGTCTGGGGC	5004	GCCCCAGACCCTGGGACCTCTGA
3741	GTCAGAGGTCCCAGGGTCTGGGG	5005	CCCCAGACCCTGGGACCTCTGAC
3742	GGTCAGAGGTCCCAGGGTCTGGG	5006	CCCAGACCCTGGGACCTCTGACC
3743	GGGTCAGAGGTCCCAGGGTCTGG	5007	CCAGACCCTGGGACCTCTGACCC
3744	GGGGTCAGAGGTCCCAGGGTCTG	5008	CAGACCCTGGGACCTCTGACCCC
3745	GGGGGTCAGAGGTCCCAGGGTCT	5009	AGACCCTGGGACCTCTGACCCCC
3746	CGGGGGTCAGAGGTCCCAGGGTC	5010	GACCCTGGGACCTCTGACCCCCG
3747	CCGGGGGTCAGAGGTCCCAGGGT	5011	ACCCTGGGACCTCTGACCCCCGG
3748	GCCGGGGGTCAGAGGTCCCAGGG	5012	CCCTGGGACCTCTGACCCCCGGC
3749	CGCCGGGGGTCAGAGGTCCCAGG	5013	CCTGGGACCTCTGACCCCCGGCG

3750	TCGCCGGGGGTCAGAGGTCCCAG	5014	CTGGGACCTCTGACCCCCGGCGA
3751	GTCGCCGGGGGTCAGAGGTCCCA	5015	TGGGACCTCTGACCCCCGGCGAC
3752	GGTCGCCGGGGGTCAGAGGTCCC	5016	GGGACCTCTGACCCCCGGCGACC
3753	GGGTCGCCGGGGGTCAGAGGTCC	5017	GGACCTCTGACCCCCGGCGACCC
3754	GGGGTCGCCGGGGGTCAGAGGTC	5018	GACCTCTGACCCCCGGCGACCCC
3755	AGGGGTCGCCGGGGGTCAGAGGT	5019	ACCTCTGACCCCCGGCGACCCCT
3756	AAGGGGTCGCCGGGGGTCAGAGG	5020	CCTCTGACCCCCGGCGACCCCTT
3757	CAAGGGGTCGCCGGGGGTCAGAG	5021	CTCTGACCCCCGGCGACCCCTTG
3758	GCAAGGGGTCGCCGGGGGTCAGA	5022	TCTGACCCCCGGCGACCCCTTGC
3759	TGCAAGGGGTCGCCGGGGGTCAG	5023	CTGACCCCCGGCGACCCCTTGCA
3760	GTGCAAGGGGTCGCCGGGGGTCA	5024	TGACCCCCGGCGACCCCTTGCAC
3761	AGTGCAAGGGGTCGCCGGGGGTC	5025	GACCCCCGGCGACCCCTTGCACT
3762	GAGTGCAAGGGGTCGCCGGGGGT	5026	ACCCCCGGCGACCCCTTGCACTC
3763	AGAGTGCAAGGGGTCGCCGGGGG	5027	CCCCCGGCGACCCCTTGCACTCT
3764	GAGAGTGCAAGGGGTCGCCGGGG	5028	CCCCGGCGACCCCTTGCACTCTC
3765	GGAGAGTGCAAGGGGTCGCCGGG	5029	CCCGGCGACCCCTTGCACTCTCC
3766	TGGAGAGTGCAAGGGGTCGCCGG	5030	CCGGCGACCCCTTGCACTCTCCA
3767	ATGGAGAGTGCAAGGGGTCGCCG	5031	CGGCGACCCCTTGCACTCTCCAT
3768	CATGGAGAGTGCAAGGGGTCGCC	5032	GGCGACCCCTTGCACTCTCCATG
3769	TCATGGAGAGTGCAAGGGGTCGC	5033	GCGACCCCTTGCACTCTCCATGA
3770	GTCATGGAGAGTGCAAGGGGTCG	5034	CGACCCCTTGCACTCTCCATGAC
3771	TGTCATGGAGAGTGCAAGGGGTC	5035	GACCCCTTGCACTCTCCATGACA
3772	GTGTCATGGAGAGTGCAAGGGGT	5036	ACCCCTTGCACTCTCCATGACAC
3773	AGTGTCATGGAGAGTGCAAGGGG	5037	CCCCTTGCACTCTCCATGACACT
3774	AAGTGTCATGGAGAGTGCAAGGG	5038	CCCTTGCACTCTCCATGACACTT
3775	AAAGTGTCATGGAGAGTGCAAGG	5039	CCTTGCACTCTCCATGACACTTT
3776	GAAAGTGTCATGGAGAGTGCAAG	5040	CTTGCACTCTCCATGACACTTTC
3777	AGAAAGTGTCATGGAGAGTGCAA	5041	TTGCACTCTCCATGACACTTTCT
3778	GAGAAAGTGTCATGGAGAGTGCA	5042	TGCACTCTCCATGACACTTTCTC
3779	AGAGAAAGTGTCATGGAGAGTGC	5043	GCACTCTCCATGACACTTTCTCT
3780	GAGAGAAAGTGTCATGGAGAGTG	5044	CACTCTCCATGACACTTTCTCTC
3781	GGAGAGAAAGTGTCATGGAGAGT	5045	ACTCTCCATGACACTTTCTCTCC
3782	GGGAGAGAAAGTGTCATGGAGAG	5046	CTCTCCATGACACTTTCTCTCCC
3783	TGGGAGAGAAAGTGTCATGGAGA	5047	TCTCCATGACACTTTCTCTCCCA
3784	ATGGGAGAGAAAGTGTCATGGAG	5048	CTCCATGACACTTTCTCTCCCAT
3785	CATGGGAGAGAAAGTGTCATGGA	5049	TCCATGACACTTTCTCTCCCATG
3786	CCATGGGAGAGAAAGTGTCATGG	5050	CCATGACACTTTCTCTCCCATGG
3787	ACCATGGGAGAGAAAGTGTCATG	5051	CATGACACTTTCTCTCCCATGGT

3788	CACCATGGGAGAGAAAGTGTCAT	5052	ATGACACTTTCTCTCCCATGGTG
3789	CCACCATGGGAGAGAAAGTGTCA	5053	TGACACTTTCTCTCCCATGGTGG
3790	GCCACCATGGGAGAGAAAGTGTC	5054	GACACTTTCTCTCCCATGGTGGC
3791	TGCCACCATGGGAGAGAAAGTGT	5055	ACACTTTCTCTCCCATGGTGGCA
3792	CTGCCACCATGGGAGAGAAAGTG	5056	CACTTTCTCTCCCATGGTGGCAG

* Al menos un enlace de nucleósido de la secuencia de nucleobases se selecciona de un enlace de fosforotioato, un enlace de fosfato de alquilo, un enlace de fosforoditioato, un enlace de fosfotriéster, un enlace de alquilfosfonato, un enlace de 3-metoxipropilfosfonato, un enlace de metilfosfonato, un enlace de aminoalquilfosfotriéster, un enlace de alquilenfosfonato, un enlace de fosfinato, un enlace de fosforamidato, un enlace de fosforamidotioato, un enlace de tiofosforodiamidato, un fosforodiamidato (*por ejemplo*, que comprende un enlace de fosforodiamidato morfolino (PMO), 3’ amino ribosa o 5’ amino ribosa), un enlace de aminoalquilfosforamidato, un enlace de tiofosforamidato, un enlace de tionoalquilfosfonato, un enlace de tionoalquilfosfotriéster, un enlace de tiofosfato, un enlace de selenofosfato y un enlace de boranofosfato.

Tabla 2B. Ejemplo de secuencias de variantes de oligonucleótidos de UNC13A

SEQ ID NO:	Secuencia de AON* (5’ → 3’)	SEQ ID NO:	Secuencia objetivo (5’ → 3’)
5209	TCTTTCCAGGAAACCCAGGCA	5222	TGCCTGGGTTTCCTGGAAAGA
5210	CTTTCCAGGAAACCCAGGCA	5223	TGCCTGGGTTTCCTGGAAAG
5211	TCTTTCCAGGAAACCCAGGC	5224	GCCTGGGTTTCCTGGAAAGA
5212	TTTCCAGGAAACCCAGGCA	5225	TGCCTGGGTTTCCTGGAAA
5213	TCTTTCCAGGAAACCCAGG	5226	CCTGGGTTTCCTGGAAAGA
5214	TTCCAGGAAACCCAGGCA	5227	TGCCTGGGTTTCCTGGAA
5215	TCTTTCCAGGAAACCCAG	5228	CTGGGTTTCCTGGAAAGA
5216	TCCAGGAAACCCAGGCA	5229	TGCCTGGGTTTCCTGGA
5217	TCTTTCCAGGAAACCCA	5230	TGGGTTTCCTGGAAAGA
5218	CCAGGAAACCCAGGCA	5231	TGCCTGGGTTTCCTGG
5219	TCTTTCCAGGAAACCC	5232	GGGTTTCCTGGAAAGA
5220	CAGGAAACCCAGGCA	5233	TGCCTGGGTTTCCTG
5221	TCTTTCCAGGAAACC	5234	GGTTTCCTGGAAAGA

* Al menos un enlace de nucleósido de la secuencia de nucleobases se selecciona de un enlace de fosforotioato, un enlace de fosfato de alquilo, un enlace de fosforoditioato, un enlace de fosfotriéster, un enlace de alquilfosfonato, un enlace de 3-metoxipropilfosfonato, un enlace de metilfosfonato, un enlace de aminoalquilfosfotriéster, un enlace de alquilenfosfonato, un enlace de fosfinato, un enlace de

fosforamidato, un enlace de fosforamidotioato, un enlace de tiofosforodiamidato, un fosforodiamidato (*por ejemplo*, que comprende un enlace de fosforodiamidato morfolino (PMO), 3’ amino ribosa o 5’ amino ribosa), un enlace de aminoalquilfosforamidato, un enlace de tiofosforamidato, un enlace de tionoalquilfosfonato, un enlace de tionoalquilfosfotriéster, un enlace de tiofosfato, un enlace de selenofosfato y un enlace de boranofosfato.

[00192] En diversas modalidades, cada uno de los nucleósidos de oligonucleótidos antisentido mostrados en la Tabla 2B son nucleósidos modificados con restos de azúcar 2’-O-(2-metoxietil) (2’Moe), y cada "C" se reemplaza con una 5-metilcitosina (5-MeC). Además, cada uno de los enlaces internucleosídicos entre los nucleósidos son enlaces internucleosídicos de fosforotioato.

Oligonucleótidos antisentido con uno o más ácidos nucleicos bloqueados (LNA)

[00193] En diversas modalidades, los oligonucleótidos antisentido descritos en la presente (por ejemplo, oligonucleótidos originales de UNC13A y/o variantes de oligonucleótidos de UNC13A) comprenden uno o más ácidos nucleicos bloqueados (LNA). En modalidades particulares, un oligonucleótido antisentido incluye un LNA. En modalidades particulares, un oligonucleótido antisentido incluye dos LNA. En modalidades particulares, un oligonucleótido antisentido incluye tres LNA. En general, un LNA se refiere a monómeros de ácido nucleico que tienen un puente (*por ejemplo*, puente de metileno, etileno, aminooxi u oxiimino) que conecta dos átomos de carbono entre la posición 4’ y 2’ de la unidad de azúcar de nucleósido, formando así un azúcar bicíclico.

[00194] En algunas modalidades, un oligonucleótido antisentido descrito en la presente incluye, si se cuenta de 5’ a 3’, un LNA en una 4° posición del oligonucleótido antisentido. En algunas modalidades, un oligonucleótido antisentido descrito en la presente incluye, si se cuenta de 5’ a 3’, un LNA en una 7° posición del oligonucleótido antisentido. En algunas modalidades, un oligonucleótido antisentido descrito en la presente incluye, si se cuenta de 5’ a 3’, un LNA en una 9° posición del oligonucleótido antisentido. En algunas modalidades, un oligonucleótido antisentido descrito en la presente incluye, si se cuenta de 5’ a 3’, un LNA en una 12° posición del oligonucleótido antisentido. En algunas modalidades, un oligonucleótido antisentido descrito en la presente incluye, si se cuenta de 5’ a 3’, un LNA en una 15° posición del oligonucleótido antisentido. En algunas modalidades, un oligonucleótido antisentido descrito en la presente incluye, si se cuenta de 5’ a 3’, un LNA en una 17° posición del oligonucleótido antisentido. En algunas modalidades, un oligonucleótido antisentido descrito en la presente incluye, si se cuenta de 5’ a 3’, un LNA en una 20° posición del oligonucleótido antisentido.

[00195] En diversas modalidades, los oligonucleótidos antisentido descritos en la presente (por ejemplo, oligonucleótidos originales de UNC13A y/o variantes de oligonucleótidos de UNC13A) comprenden dos LNA ubicados en dos posiciones diferentes del oligonucleótido antisentido. En algunas modalidades, un oligonucleótido antisentido descrito en la presente incluye, si se cuenta de 5’ a 3’, un primer LNA en una 4° posición del oligonucleótido antisentido y un segundo LNA en una 20°

posición del oligonucleótido antisentido. En algunas modalidades, un oligonucleótido antisentido descrito en la presente incluye, si se cuenta de 5' a 3', un primer LNA en una 7° posición del oligonucleótido antisentido y un segundo LNA en una 15° posición del oligonucleótido antisentido. En algunas modalidades, un oligonucleótido antisentido descrito en la presente incluye, si se cuenta de 5' a 3', un primer LNA en una 7° posición del oligonucleótido antisentido y un segundo LNA en una 17° posición del oligonucleótido antisentido. En algunas modalidades, un oligonucleótido antisentido descrito en la presente incluye, si se cuenta de 5' a 3', un primer LNA en una 9° posición del oligonucleótido antisentido y un segundo LNA en una 17° posición del oligonucleótido antisentido.

[00196] En diversas modalidades, los oligonucleótidos antisentido descritos en la presente (por ejemplo, oligonucleótidos originales de UNC13A y/o variantes de oligonucleótidos de UNC13A) comprenden tres LNA ubicados en tres posiciones diferentes del oligonucleótido antisentido. En algunas modalidades, un oligonucleótido antisentido descrito en la presente incluye, si se cuenta de 5' a 3', un primer LNA en una 4° posición del oligonucleótido antisentido, un segundo LNA en una 12° posición del oligonucleótido antisentido y un tercer LNA en una 20° posición del oligonucleótido antisentido.

Oligonucleótidos antisentido con uno o más espaciadores

[00197] En diversas modalidades, los oligonucleótidos antisentido comprenden uno o más espaciadores. En modalidades particulares, un oligonucleótido antisentido incluye un espaciador. En modalidades particulares, un oligonucleótido antisentido incluye dos espaciadores. En modalidades particulares, un oligonucleótido antisentido incluye tres espaciadores. En general, un espaciador se refiere a un grupo de reemplazo de nucleósido que carece de una base de nucleótido y en donde el resto de azúcar de nucleósido se reemplaza por un grupo de reemplazo sin azúcar. El grupo sustituto sin azúcar no es capaz de unirse a una nucleobase, pero es capaz de unirse con las posiciones 3' y 5' de los nucleósidos adyacentes al espaciador a través de un grupo de enlace internucleósido.

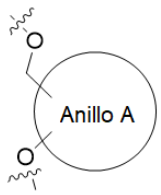
[00198] En determinadas modalidades, un oligonucleótido con uno o más espaciadores, tal como se describe en la presente, puede ser un oligonucleótido con 5 a 100 unidades de oligonucleótido de longitud, por ejemplo, 10 a 60 unidades de oligonucleótido de longitud, por ejemplo, 12 a 50 unidades de oligonucleótido de longitud, 14 a 40 unidades de oligonucleótido de longitud, 10 a 30 unidades de oligonucleótido de longitud, por ejemplo, 14 a 30 unidades de oligonucleótido de longitud, por ejemplo, 14 a 25 o 15 a 22 unidades de oligonucleótido de longitud, o 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 o 25 unidades de oligonucleótido de longitud. Tal como se usa en la presente, una "unidad de oligonucleótido" se refiere a un nucleósido (por ejemplo, un nucleósido que incluye un azúcar y/o una nucleobase) o un grupo de reemplazo de nucleósido (por ejemplo, un espaciador) del oligonucleótido.

[00199] En modalidades particulares, los oligonucleótidos con uno o más espaciadores tienen 25 unidades de oligonucleótido de longitud. En modalidades particulares, los oligonucleótidos con uno o

más espaciadores tienen 23 unidades de oligonucleótido de longitud. En modalidades particulares, los oligonucleótidos con uno o más espaciadores tienen 21 unidades de oligonucleótido de longitud. En modalidades particulares, los oligonucleótidos con uno o más espaciadores tienen 19 unidades de oligonucleótido de longitud. En diversas modalidades, los oligonucleótidos con uno o más espaciadores tienen al menos 18, al menos 19, al menos 20, al menos 21, al menos 22, al menos 23, al menos 24 o al menos 25 unidades de oligonucleótido de longitud. En diversas modalidades, los oligonucleótidos con uno o más espaciadores tienen al menos 18 unidades de oligonucleótido de longitud. En diversas modalidades, los oligonucleótidos con uno o más espaciadores tienen al menos 19 unidades de oligonucleótido de longitud. En diversas modalidades, los oligonucleótidos con uno o más espaciadores tienen al menos 20 unidades de oligonucleótido de longitud. En diversas modalidades, los oligonucleótidos con uno o más espaciadores tienen al menos 21 unidades de oligonucleótido de longitud. En diversas modalidades, los oligonucleótidos con uno o más espaciadores tienen al menos 22 unidades de oligonucleótido de longitud. En diversas modalidades, los oligonucleótidos con uno o más espaciadores tienen al menos 23 unidades de oligonucleótido de longitud. En diversas modalidades, los oligonucleótidos con uno o más espaciadores tienen al menos 24 unidades de oligonucleótido de longitud. En diversas modalidades, los oligonucleótidos con uno o más espaciadores tienen al menos 25 unidades de oligonucleótido de longitud.

[00200] En diversas modalidades, un AON de UNC13A comprende una secuencia que comparte al menos 80 % de identidad con una porción de igual longitud de cualquiera de las SEQ ID NO: 5133-5166, las SEQ ID NO: 5168-5202, las SEQ ID NO: 5209-5221 o las SEQ ID NO: 5235-5573 o cualquiera de las secuencias en las Tablas 3A, 3B, 4 y 5. En diversas modalidades, un AON de UNC13A comprende una secuencia que comparte al menos 85 % de identidad con una porción de igual longitud de cualquiera de las SEQ ID NO: 5133-5166, las SEQ ID NO: 5168-5202, las SEQ ID NO: 5209-5221 o las SEQ ID NO: 5235-5573 o cualquiera de las secuencias en las Tablas 3A, 3B, 4 y 5. En diversas modalidades, un AON de UNC13A comprende una secuencia que comparte al menos 90 % de identidad con una porción de igual longitud de cualquiera de las SEQ ID NO: 5133-5166, las SEQ ID NO: 5168-5202, las SEQ ID NO: 5209-5221 o las SEQ ID NO: 5235-5573 o cualquiera de las secuencias en las Tablas 3A, 3B, 4 y 5. En diversas modalidades, un AON de UNC13A comprende una secuencia que comparte al menos 95 % de identidad con una porción de igual longitud de cualquiera de las SEQ ID NO: 5133-5166, las SEQ ID NO: 5168-5202, las SEQ ID NO: 5209-5221 o las SEQ ID NO: 5235-5573 o cualquiera de las secuencias en las Tablas 3A, 3B, 4 y 5. En diversas modalidades, un AON de UNC13A comprende una secuencia que comparte 100 % de identidad con una porción de igual longitud de cualquiera de las SEQ ID NO: 5133-5166, las SEQ ID NO: 5168-5202, las SEQ ID NO: 5209-5221 o las SEQ ID NO: 5235-5573 o cualquiera de las secuencias en las Tablas 3A, 3B, 4 y 5.

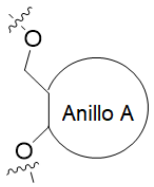
[00201] En algunas modalidades, el espaciador es de Fórmula (X):



Fórmula (X)

en donde el anillo A es como se define en la presente memoria.

[00202] En algunas modalidades, el espaciador es de Fórmula (Xa):



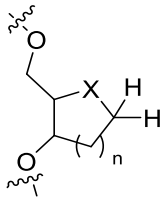
Fórmula (Xa)

en donde el anillo A es como se define en la presente memoria y el grupo -CH_2-O- está en un átomo del anillo A adyacente al grupo -O-.

[00203] Tal como se define en general en la presente, el anillo A de las fórmulas (X) y (Xa) es un grupo cicloalquilo monocíclico de 4-8 miembros opcionalmente sustituido (por ejemplo, el anillo A es ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo) o un grupo heterociclilo monocíclico de 4-8 miembros, en donde el grupo heterociclilo contiene 1 o 2 heteroátomos que se seleccionan de O, S y N (por ejemplo, el anillo A es oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, 1,4-dioxanilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, azepanilo). En algunas modalidades, el anillo A es tetrahidrofuranilo. En algunas modalidades, el anillo A es tetrahidropiranilo. En algunas modalidades, el anillo A es pirrolidinilo. En algunas modalidades, el anillo A es ciclopentilo. En algunas modalidades, el cicloalquilo monocíclico o heterociclilo monocíclico no está sustituido adicionalmente. En algunas modalidades, el cicloalquilo o heterociclilo se sustituye adicionalmente con 0, 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de halo (*por ejemplo*, -F, -Cl), -OMe, -OEt -O(CH_2)OMe, -O(CH_2)$_2$OMe y CN.

[00204] En algunas modalidades, el tetrahidrofuranilo se sustituye con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de halo (*por ejemplo*, -F, -Cl), -OMe, -OEt -O(CH_2)OMe, -O(CH_2)$_2$OMe y CN. En algunas modalidades, el tetrahidrofuranilo está sustituido con 2 sustituyentes seleccionados de halo (*por ejemplo*, -F, -Cl), -OMe, -OEt -O(CH_2)OMe, -O(CH_2)$_2$OMe y CN. En algunas modalidades, el tetrahidrofuranilo se sustituye con 1 sustituyente seleccionado de halo (*por ejemplo*, -F, -Cl), -OMe, -OEt -O(CH_2)OMe, -O(CH_2)$_2$OMe y CN. En algunas modalidades, el tetrahidrofuranilo se sustituye con -O(CH_2)$_2$OMe.

[00205] En algunas modalidades, el espaciador se representa por la Fórmula (I), en donde:

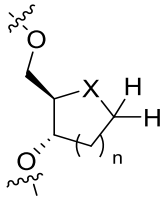


Fórmula (I)

X se selecciona de -CH_2- y -O-; y

n es 0, 1, 2 o 3.

[00206] En algunas modalidades, el espaciador se representa por la Fórmula (I'), en donde:

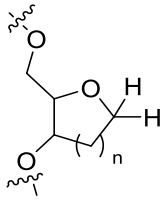


Fórmula (I')

X se selecciona de -CH_2- y -O-; y

n es 0, 1, 2 o 3.

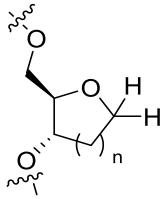
[00207] En algunas modalidades, el espaciador se representa por la Fórmula (Ia), en donde:



Fórmula (Ia)

y n es 0, 1, 2 o 3.

[00208] En algunas modalidades, el espaciador se representa por la Fórmula (Ia'), en donde:



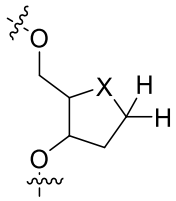
Fórmula (Ia')

y n es 0, 1, 2 o 3.

[00209] Como se define generalmente en la presente, X se selecciona de -CH_2- y -O-. En algunas modalidades, X es -CH_2-. En otras modalidades, X es -O-.

[00210] Tal como se define en general en la presente, n es 0, 1, 2 o 3. En algunas modalidades, n es 0. En algunas modalidades, n es 1 o 2. En algunas modalidades, n es 1. En otras modalidades, n es 2. En determinadas modalidades, n es 3.

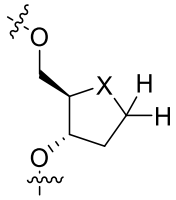
[00211] En algunas modalidades, el espaciador se representa por la Fórmula (II), en donde:



Fórmula (II)

X se selecciona de -CH_2- y -O-.

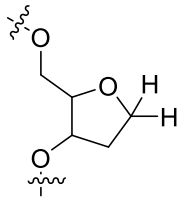
[00212] En algunas modalidades, el espaciador se representa por la Fórmula (II'), en donde:



Fórmula (II')

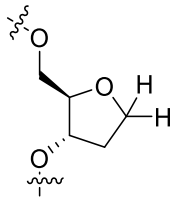
X se selecciona de -CH_2- y -O.

[00213] En algunas modalidades, el espaciador se representa por la Fórmula (IIa), en donde:



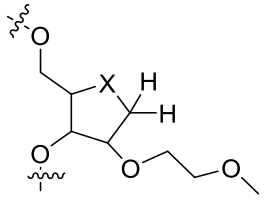
Fórmula (IIa).

[00214] En algunas modalidades, el espaciador se representa por la Fórmula (IIa'), en donde:



Fórmula (IIa').

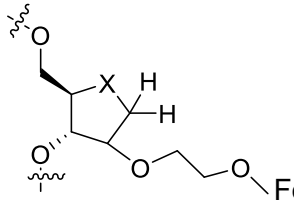
[00215] En algunas modalidades, el espaciador se representa por la Fórmula (IIi), en donde:



Fórmula (IIi)

X se selecciona de -CH_2- y -O-.

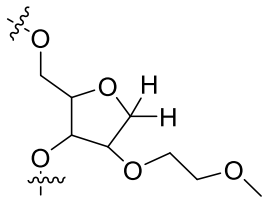
[00216] En algunas modalidades, el espaciador se representa por la Fórmula (IIi'), en donde:



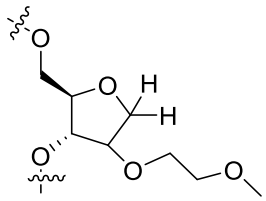
Fórmula (IIi')

X se selecciona de -CH_2- y -O.

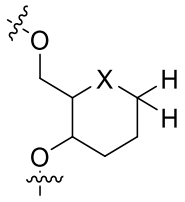
[00217] En algunas modalidades, el espaciador se representa por la Fórmula (IIib), en donde:


Fórmula (IIib).

[00218] En algunas modalidades, el espaciador se representa por la Fórmula (IIib'), en donde:

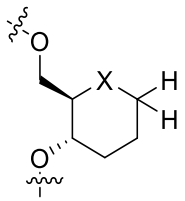

Fórmula (IIib').

[00219] En algunas modalidades, el espaciador se representa por la Fórmula (III), en donde:


Fórmula (III)

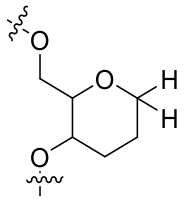
X se selecciona de $-CH_2-$ y -O-.

[00220] En algunas modalidades, el espaciador se representa por la Fórmula (III'), en donde:

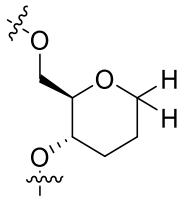

Fórmula (III')

X se selecciona de $-CH_2-$ y -O.

[00221] En algunas modalidades, el espaciador se representa por la Fórmula (IIIa), en donde:


Fórmula (IIIa).

[00222] En algunas modalidades, el espaciador se representa por la Fórmula (IIIa'), en donde:


Fórmula (IIIa').

[00223] En algunas modalidades, las posiciones abiertas de las Fórmulas (I), (I'), (Ia), (Ia'), (II), (II'),

(IIa), (IIa'), (III), (III'), (IIIa) y (IIIa') (*es decir*, las posiciones no representadas específicamente como portadoras exclusivamente de átomos de hidrógeno, incluido el grupo -CH_2- de X) se sustituyen adicionalmente con 0-3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo (*por ejemplo*, -F, -Cl), -OMe, -OEt -O(CH_2)OMe, -O(CH_2)$_2$OMe y CN. En algunas modalidades, las Fórmulas (I), (I'), (Ia), (Ia'), (II), (II'), (IIa), (IIa'), (III), (III'), (IIIa) y (IIIa') no se sustituyen adicionalmente.

[00224] Como se describe adicionalmente a continuación, un oligonucleótido de UNC13A con uno o más espaciadores se describe en referencia a un oligonucleótido original de UNC13A correspondiente o un oligonucleótido variante de UNC13A correspondiente. En diversas modalidades, un oligonucleótido de UNC13A con un espaciador difiere de un oligonucleótido original de UNC13A o un oligonucleótido variante de UNC13A en que el espaciador reemplaza un nucleósido en el oligonucleótido original de UNC13A o un oligonucleótido variante de UNC13A. Como se usa en lo sucesivo, la "posición" del oligonucleótido de UNC13A se refiere a una ubicación particular como se cuenta desde el extremo 5' del oligonucleótido de UNC13A. En diversas modalidades, el espaciador reemplaza un nucleósido en cualquiera de las posiciones 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 o 25 del oligonucleótido original de UNC13A o un oligonucleótido variante de UNC13A. En modalidades particulares, un espaciador reemplaza un nucleósido en una de las posiciones 7, 8, 11, 14, 16, 19 o 22 del oligonucleótido original de UNC13A o un oligonucleótido variante de UNC13A.

[00225] En diversas modalidades, un oligonucleótido de UNC13A incluye un espaciador que reemplaza un nucleósido en el oligonucleótido de UNC13A (por ejemplo, un espaciador reemplaza un nucleósido del oligonucleótido de UNC13A). En modalidades particulares, el espaciador reemplaza un nucleósido entre las posiciones 9 y 15 del oligonucleótido de UNC13A. En modalidades particulares, el espaciador reemplaza un nucleósido entre las posiciones 9 y 12 del oligonucleótido de UNC13A. En modalidades particulares, el espaciador reemplaza un nucleósido en la posición 10 del oligonucleótido de UNC13A. En modalidades particulares, el espaciador reemplaza un nucleósido en la posición 11 del oligonucleótido de UNC13A. En modalidades particulares, el espaciador reemplaza un nucleósido en la posición 12 del oligonucleótido de UNC13A. En modalidades particulares, el espaciador reemplaza un nucleósido entre las posiciones 12 y 16 del oligonucleótido de UNC13A. En modalidades particulares, el espaciador reemplaza un nucleósido en la posición 15 del oligonucleótido de UNC13A.

[00226] En diversas modalidades, un oligonucleótido de UNC13A que incluye un espaciador tiene 2 segmentos, donde al menos uno de los 2 segmentos tiene como máximo 11 nucleósidos unidos. Por ejemplo, el oligonucleótido de UNC13A puede tener 23 unidades de oligonucleótido de longitud, y el espaciador puede ubicarse en la posición 12. Por lo tanto, el oligonucleótido de UNC13A tiene 2 segmentos divididos por el espaciador, donde ambos de los 2 segmentos tienen 11 nucleobases de longitud. En diversas modalidades, un oligonucleótido de UNC13A que incluye un espaciador tiene 2 segmentos, donde al menos uno de los 2 segmentos tiene como máximo 10 nucleósidos unidos. Por

ejemplo, el oligonucleótido de UNC13A puede tener 21 unidades de oligonucleótido de longitud, y el espaciador puede ubicarse en la posición 11. Por lo tanto, el oligonucleótido de UNC13A tiene 2 segmentos divididos por el espaciador, donde ambos de los 2 segmentos tienen 10 nucleobases de longitud. Como otro ejemplo, el oligonucleótido de UNC13A puede tener 25 unidades de oligonucleótido de longitud, y el espaciador puede ubicarse en la posición 15. Por lo tanto, el oligonucleótido de UNC13A tiene 2 segmentos divididos por el espaciador, donde uno de los 2 segmentos tiene 14 nucleobases de longitud y el segundo de los 2 segmentos tiene 10 nucleobases de longitud.

[00227] En diversas modalidades, un oligonucleótido de UNC13A incluye dos espaciadores que reemplazan cada uno un nucleósido en el oligonucleótido de UNC13A (por ejemplo, dos espaciadores reemplazan dos nucleósidos separados del oligonucleótido de UNC13A). En diversas modalidades, un primer espaciador y un segundo espaciador están separados por al menos 5 nucleobases, al menos 6 nucleobases, al menos 7 nucleobases, al menos 8 nucleobases, al menos 9 nucleobases o al menos 10 nucleobases en el oligonucleótido. En modalidades particulares, un primer espaciador y un segundo espaciador están separados por al menos 5 nucleobases, al menos 6 nucleobases o al menos 7 nucleobases. En modalidades particulares, el primer espaciador y el segundo espaciador no son adyacentes entre sí en el oligonucleótido.

[00228] En modalidades particulares, el primer espaciador reemplaza un nucleósido entre las posiciones 7 y 11 del oligonucleótido de UNC13A. En diversas modalidades, el primer espaciador reemplaza un nucleósido entre las posiciones 8 y 11, las posiciones 9 y 11, las posiciones 10 y 11, las posiciones 7 y 10, las posiciones 7 y 9, las posiciones 7 y 8, las posiciones 8 y 10, las posiciones 8 y 9, o las posiciones 9 y 10 del oligonucleótido de UNC13A. En modalidades particulares, el segundo espaciador reemplaza un nucleósido entre las posiciones 14 y 22 del oligonucleótido de UNC13A. En diversas modalidades, el segundo espaciador reemplaza un nucleósido entre las posiciones 15 y 22, las posiciones 16 y 22, las posiciones 17 y 22, las posiciones 18 y 22, las posiciones 19 y 22, las posiciones 20 y 22, las posiciones 21 y 22, las posiciones 15 y 21, las posiciones 16 y 21, las posiciones 17 y 21, las posiciones 18 y 21, las posiciones 19 y 21, las posiciones 20 y 21, las posiciones 15 y 20, las posiciones 16 y 20, las posiciones 17 y 20, las posiciones 18 y 20, las posiciones 19 y 20, las posiciones 15 y 19, las posiciones 16 y 19, las posiciones 17 y 19, las posiciones 18 y 19, las posiciones 15 y 18, las posiciones 16 y 18, las posiciones 17 y 18, las posiciones 15 y 17, las posiciones 16 y 17, o las posiciones 15 y 16 del oligonucleótido de UNC13A.

[00229] En modalidades preferidas, el primer espaciador reemplaza un nucleósido en la posición 7 del oligonucleótido de UNC13A y el segundo espaciador reemplaza un nucleósido en la posición 14 del oligonucleótido de UNC13A. En modalidades preferidas, el primer espaciador reemplaza un nucleósido en la posición 7 del oligonucleótido de UNC13A y el segundo espaciador reemplaza un nucleósido en la posición 19 del oligonucleótido de UNC13A. En modalidades preferidas, el primer espaciador reemplaza un nucleósido en la posición 8 del oligonucleótido original de UNC13A y el segundo

espaciador reemplaza un nucleósido en la posición 16 del oligonucleótido original de UNC13A. En modalidades preferidas, el primer espaciador reemplaza un nucleósido en la posición 8 del oligonucleótido de UNC13A y el segundo espaciador reemplaza un nucleósido en la posición 15 del oligonucleótido de UNC13A. En modalidades preferidas, el primer espaciador reemplaza un nucleósido en la posición 11 del oligonucleótido de UNC13A y el segundo espaciador reemplaza un nucleósido en la posición 22 del oligonucleótido de UNC13A. En modalidades preferidas, el primer espaciador reemplaza un nucleósido en la posición 9 del oligonucleótido de UNC13A y el segundo espaciador reemplaza un nucleósido en la posición 19 del oligonucleótido de UNC13A.

[00230] En diversas modalidades, un oligonucleótido de UNC13A incluye tres espaciadores que reemplazan cada uno un nucleósido en el oligonucleótido de UNC13A (por ejemplo, tres espaciadores reemplazan tres nucleósidos separados del oligonucleótido de UNC13A). En modalidades particulares, el primer espaciador reemplaza un nucleósido entre las posiciones 7 y 11 del oligonucleótido de UNC13A. En modalidades particulares, el segundo espaciador reemplaza un nucleósido entre las posiciones 14 y 22 del oligonucleótido de UNC13A. En modalidades particulares, el tercer espaciador reemplaza un nucleósido entre las posiciones 21 y 24 del oligonucleótido de UNC13A. En algunas modalidades, el primer espaciador reemplaza un nucleósido entre las posiciones 2 y 5 del oligonucleótido de UNC13A. En modalidades particulares, el segundo espaciador reemplaza un nucleósido entre las posiciones 8 y 12 del oligonucleótido de UNC13A. En modalidades particulares, el tercer espaciador reemplaza un nucleósido entre las posiciones 18 y 22 del oligonucleótido de UNC13A.

[00231] En diversas modalidades, los tres espaciadores en un oligonucleótido de UNC13A se posicionan de modo que cada uno de los cuatro segmentos del oligonucleótido de UNC13A tenga como máximo 7 nucleósidos unidos de longitud. Por ejemplo, un oligonucleótido de UNC13A puede tener un primer segmento con 7 nucleósidos unidos conectados a un primer espaciador, luego un segundo segmento con 7 nucleósidos unidos conectados en un extremo al primer espaciador y conectados en otro extremo a un segundo espaciador, luego un tercer segmento con 6 nucleósidos unidos conectados en un extremo al segundo espaciador y conectados en otro extremo a un tercer espaciador, luego un cuarto segmento con 6 nucleósidos unidos conectados al tercer espaciador.

[00232] En diversas modalidades, el uno o más espaciadores se colocan en el oligonucleótido para reemplazar uno o más nucleósidos de adenosina o timina (a diferencia de los nucleósidos de guanina o citosina). Por ejemplo, el uno o más espaciadores pueden reemplazar uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho o nueve nucleósidos de adenosina o timina en el oligonucleótido. En diversas modalidades, el uno o más espaciadores se posicionan en el oligonucleótido para reemplazar uno o más nucleósidos de guanina o citosina (a diferencia de los nucleósidos de adenosina o timina). Por ejemplo, el uno o más espaciadores pueden reemplazar uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho o nueve nucleósidos de guanina o citosina en el oligonucleótido. En diversas modalidades, los espaciadores se colocan en el oligonucleótido para reemplazar una cantidad igual de nucleósidos de

adenosina/timina y nucleósidos de guanina/citosina. Por ejemplo, un primer espaciador en el oligonucleótido puede reemplazar un nucleósido de adenosina/timina y un segundo espaciador en el oligonucleótido puede reemplazar un nucleósido de guanina/citosina.

[00233] En diversas modalidades, el uno o más espaciadores se colocan en el oligonucleótido para controlar el contenido de secuencia en el oligonucleótido. Por ejemplo, el uno o más espaciadores se colocan de modo que al menos uno de los espaciadores se ubique adyacente a un grupo guanina. En diversas modalidades, un oligonucleótido con espaciadores puede incluir un espaciador adyacente a un grupo guanina, dos espaciadores adyacentes a grupos guanina, tres espaciadores adyacentes a grupos guanina, cuatro espaciadores adyacentes a grupos guanina o cinco espaciadores adyacentes a grupos guanina. En una modalidad, si se cuenta desde el extremo 5' del oligonucleótido, un espaciador precede inmediatamente a un grupo guanina en la secuencia. Por lo tanto, en diversas modalidades, un oligonucleótido con espaciadores puede incluir un espaciador que precede inmediatamente a un grupo guanina, dos espaciadores que preceden inmediatamente a un grupo guanina, tres espaciadores que preceden inmediatamente a un grupo guanina, cuatro espaciadores que preceden inmediatamente a un grupo guanina o cinco espaciadores que preceden inmediatamente a un grupo guanina. En una modalidad, si se cuenta desde el extremo 5' del oligonucleótido, un grupo guanina es sucedido inmediatamente por un espaciador. Por lo tanto, en diversas modalidades, un oligonucleótido con espaciadores puede incluir un espaciador que sucede inmediatamente a un grupo guanina, dos espaciadores que suceden inmediatamente a un grupo guanina, tres espaciadores que suceden inmediatamente a un grupo guanina, cuatro espaciadores que suceden inmediatamente a un grupo guanina o cinco espaciadores que suceden inmediatamente a un grupo guanina. En diversas modalidades, los espaciadores en el oligonucleótido se pueden colocar para maximizar la cantidad de espaciadores adyacentes a los grupos guanina.

[00234] En diversas modalidades, el uno o más espaciadores se colocan en el oligonucleótido para reemplazar uno o más nucleósidos de adenosina o timina de modo que el uno o más espaciadores se ubiquen adyacentes a los grupos guanina. Por ejemplo, dos espaciadores pueden reemplazar los nucleósidos de adenosina o timina en el oligonucleótido, cada uno de los dos espaciadores se ubica adyacente a un grupo guanina.

[00235] En diversas modalidades, el oligonucleótido de UNC13A con uno o más espaciadores tiene un contenido de GC particular. Tal como se usa en la presente, el contenido de GC (o contenido de guanina-citosina) es el porcentaje de bases nitrogenadas en el oligonucleótido que son guanina (G) o citosina (C). En diversas modalidades, el oligonucleótido de UNC13A con uno o más espaciadores tiene al menos 10 % de contenido de GC, al menos 20 % de contenido de GC, al menos 25 % de contenido de GC, al menos 30 % de contenido de GC, al menos 35 % de contenido de GC, al menos 40 % de contenido de GC, al menos 45 % de contenido de GC, al menos 50 % de contenido de GC, al menos 55 % de contenido de GC, al menos 60 % de contenido de GC, al menos 65 % de contenido de

GC, al menos 75 % de contenido de GC, al menos 80 % de contenido de GC, al menos 85 % de contenido de GC, al menos 90 % de contenido de GC o al menos 95 % de contenido de GC. En modalidades particulares, el oligonucleótido de UNC13A con uno o más espaciadores tiene al menos 30 % de contenido de GC. En modalidades particulares, el oligonucleótido de UNC13A con uno o más espaciadores tiene al menos 40 % de contenido de GC. En diversas modalidades, el uno o más espaciadores se colocan en el oligonucleótido de UNC13A para maximizar el contenido de GC. Por ejemplo, en lugar de seleccionar una guanina o citosina para el reemplazo por un espaciador en el oligonucleótido UNC13A, se puede seleccionar una timina o adenina para el reemplazo por un espaciador.

[00236] En diversas modalidades, un oligonucleótido de UNC13A con espaciadores se diseña de modo que 1) cada segmento del oligonucleótido de UNC13A tenga como máximo 7 nucleósidos unidos y 2) al menos dos, tres o cuatro espaciadores se posicionen adyacentes a un grupo guanina. En algunas modalidades, un oligonucleótido de UNC13A con espaciadores se diseña de modo que 1) cada segmento del oligonucleótido de UNC13A tenga como máximo 7 nucleósidos unidos y 2) cada uno de los dos espaciadores preceda a un grupo guanina.

[00237] En diversas modalidades, la inclusión de uno o más espaciadores en el oligonucleótido UNC13A no disminuye la eficacia del oligonucleótido UNC13A con los espaciadores en la restauración de la proteína UNC13A de longitud completa o el ARNm de UNC13A de longitud completa en comparación con el efecto de un oligonucleótido original UNC13A correspondiente. En diversas modalidades, la inclusión de uno o más espaciadores en el oligonucleótido UNC13A aumenta la eficacia del oligonucleótido UNC13A con los espaciadores en la restauración de la proteína UNC13A de longitud completa o ARNm de UNC13A de longitud completa en comparación con el efecto de un oligonucleótido original UNC13A correspondiente. En diversas modalidades, la inclusión de uno o más espaciadores en el oligonucleótido de UNC13A no disminuye la eficacia del oligonucleótido de UNC13A con los espaciadores en la reducción de la cantidad de transcripciones de UNC13A en comparación con el efecto de un oligonucleótido original de UNC13A correspondiente. En diversas modalidades, la inclusión de uno o más espaciadores en el oligonucleótido de UNC13A aumenta la eficacia del oligonucleótido de UNC13A con los espaciadores en la reducción de la cantidad de transcripciones de UNC13A en comparación con el efecto de un oligonucleótido original de UNC13A correspondiente.

[00238] Las Tablas 3A, 3B, 4 y 5 documentan ejemplos de oligonucleótidos UNC13A con uno o más espaciadores y su relación con los oligonucleótidos parentales UNC13A correspondientes. A cada oligonucleótido de UNC13A se le asigna un nombre de secuencia. Como se usa en lo sucesivo, la nomenclatura del nombre de secuencia se expresa como "X_spA" (para un AON de UNC13A con un espaciador), "X_spA_spB" (para un AON de UNC13A con dos espaciadores) o "X_spA_spB_spC" (para un AON de UNC13A con tres espaciadores). Aquí, "X" se refiere a la longitud del AON de UNC13A, "A" se refiere a la posición en el AON de UNC13A donde se ubica el primer espaciador, "B" se refiere a la

posición en el AON de UNC13A donde se ubica el segundo espaciador y, si está presente, "C" se refiere a la posición en el AON de UNC13A donde se ubica el tercer espaciador.

[00239] En diversas modalidades, los oligonucleótidos de UNC13A incluyen un espaciador. En diversas modalidades, los oligonucleótidos de UNC13A son variantes de oligonucleótidos, tales como cualquiera de un 23mero, 21mero o 19mero. En diversas modalidades, la inclusión de un espaciador divide el oligonucleótido de UNC13A en dos segmentos separados, donde al menos uno de los segmentos tiene como máximo 11 nucleósidos unidos de longitud. En diversas modalidades, la inclusión de un espaciador divide el oligonucleótido de UNC13A en dos segmentos separados, donde al menos uno de los segmentos tiene como máximo 10 nucleósidos unidos de longitud.

[00240] En diversas modalidades, el espaciador se ubica entre las posiciones 10 y 15 del oligonucleótido. En diversas modalidades, el espaciador se ubica entre las posiciones 10 y 12 del oligonucleótido. En modalidades particulares, el espaciador se ubica en la posición 10 del oligonucleótido. En modalidades particulares, el espaciador se ubica en la posición 11 del oligonucleótido. En modalidades particulares, el espaciador se ubica en la posición 12 del oligonucleótido. En modalidades particulares, el espaciador se ubica en la posición 15 del oligonucleótido. Los AON de ejemplo de UNC13A con un espaciador se documentan a continuación en la Tabla 3A.

Tabla 3A: Identificación de los AON de UNC13A con un espaciador. Aquí, cada AON de UNC13A tiene 2 segmentos, donde al menos uno de los segmentos tiene como máximo 11 nucleósidos unidos.

Nombre de secuencia	**Relación con la variante de oligonucleótido UNC13A**	**Secuencia* (donde X indica un nucleósido del oligonucleótido original UNC13A e S_y indica la presencia de un espaciador donde *y* indica la posición)** (5'→3')
Oligonucleótido original de UNC13A	N/A	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX (25mero)
Oligonucleótido de UNC13A (25mero) con espaciador en la posición 15 (UNC13A AON 25_sp15)	El nucleósido en la posición 15 de 25mero se sustituye con un espaciador	XXXXXXXXXXXXXX$\mathbf{S_{15}}$XXXXXXXXXX
Variante de oligonucleótido de UNC13A (23mero)	N/A	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX (23mero)

Oligonucleótido de UNC13A (23mero) con espaciador en la posición 12 (UNC13A AON 23_sp12)	El nucleósido en la posición 12 de 23mero se sustituye con un espaciador	XXXXXXXXXXX$\mathbf{S_{12}}$XXXXXXXXXXX
Variante de oligonucleótido de UNC13A (21mero)	N/A	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX (21mero)
Oligonucleótido de UNC13A (21mero) con espaciador en la posición 11 (UNC13A AON 21_sp11)	El nucleósido en la posición 11 de 21mero se sustituye con un espaciador	XXXXXXXXXX$\mathbf{S_{11}}$XXXXXXXXXX
Variante de oligonucleótido de UNC13A (19mero)	N/A	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX (19mero)
Oligonucleótido de UNC13A (19mero) con espaciador en la posición 10 (UNC13A AON 19_sp10)	El nucleósido en la posición 10 de 19mero se sustituye con un espaciador	XXXXXXXXX$\mathbf{S_{10}}$XXXXXXXXX

* Al menos un enlace de nucleósido de la secuencia de nucleobases se selecciona de un enlace de fosforotioato, un enlace de fosfato de alquilo, un enlace de fosforoditioato, un enlace de fosfotriéster, un enlace de alquilfosfonato, un enlace de 3-metoxipropilfosfonato, un enlace de metilfosfonato, un enlace de aminoalquilfosfotriéster, un enlace de alquilenfosfonato, un enlace de fosfinato, un enlace de fosforamidato, un enlace de fosforamidotioato, un fosforodiamidato (*por ejemplo*, que comprende un enlace de fosforodiamidato morfolino (PMO), 3’ amino ribosa o 5’ amino ribosa), un enlace de aminoalquilfosforamidato, un enlace de tiofosforamidato, un enlace de tionoalquilfosfonato, un enlace de tionoalquilfosfotriéster, un enlace de tiofosfato, un enlace de selenofosfato y un enlace de boranofosfato.

[00241] En diversas modalidades, los oligonucleótidos de UNC13A incluyen dos espaciadores. En diversas modalidades, la inclusión de un espaciador divide el oligonucleótido de UNC13A en tres segmentos separados, donde al menos uno de los segmentos tiene como máximo 7 nucleósidos unidos de longitud. Los AON de ejemplo de UNC13A con dos espaciadores se documentan a continuación en la Tabla 3B.

Tabla 3B: Identificación de los AON de UNC13A con dos espaciadores. Aquí, cada AON de UNC13A tiene 3 segmentos, donde al menos uno de los segmentos tiene como máximo 7 nucleósidos unidos.

Nombre de secuencia	**Relación con el oligonucleótido original de UNC13A**		**Secuencia* (donde X indica un nucleósido del oligonucleótido original UNC13A e S_y indica la presencia de un espaciador donde *y* indica la posición)** (5'→3')
Oligonucleótido original de UNC13A	N/A		XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
UNC13A Oligonucleótido con espaciadores en las posiciones 11 y 22 (UNC13A AON 25_sp11sp22)	Cada nucleósido en las posiciones 11 y 22 se sustituye con un espaciador		XXXXXXXXXX$\mathbf{S_{11}}$XXXXXXXXXX$\mathbf{S_{22}}$XXX
UNC13A Oligonucleótido con espaciadores en las posiciones 7 y 14 (AON de UNC13A 25_sp7sp14)	Cada nucleósido en las posiciones 7 y 14 se sustituye con un espaciador		XXXXXX$\mathbf{S_7}$XXXXXX$\mathbf{S_{14}}$XXXXXXXXXX
UNC13A Oligonucleótido con espaciadores en las posiciones 8 y 19 (AON de UNC13A 25_sp8sp19)	Los nucleósidos en las posiciones 8 y 19 se sustituyen con espaciadores		XXXXXXX$\mathbf{S_8}$XXXXXXXXXX$\mathbf{S_{19}}$XXXXXX
UNC13A Oligonucleótido con espaciadores en	Los nucleósidos en las posiciones 8 y		XXXXXXX$\mathbf{S_8}$XXXXX$\mathbf{S_{14}}$XXXXXXXXXX

las posiciones 8 y 14 (AON de UNC13A 25_sp8sp14)	14 se sustituyen con espaciadores		
UNC13A Oligonucleótido con espaciadores en las posiciones 9 y 14 (AON de UNC13A 25_sp9sp14)	Los nucleósidos en las posiciones 9 y 14 se sustituyen con espaciadores		XXXXXXXX$\mathbf{S_9}$XXXX$\mathbf{S_{14}}$XXXXXXXXXXX
UNC13A Oligonucleótido con espaciadores en las posiciones 10 y 14 (AON de UNC13A 25_sp10sp14)	Los nucleósidos en las posiciones 10 y 14 se sustituyen con espaciadores		XXXXXXXXX$\mathbf{S_{10}}$XXX$\mathbf{S_{14}}$XXXXXXXXXXX
UNC13A Oligonucleótido con espaciadores en las posiciones 11 y 14 (AON de UNC13A 25_sp11sp14)	Los nucleósidos en las posiciones 11 y 14 se sustituyen con espaciadores		XXXXXXXXXX$\mathbf{S_{11}}$XX$\mathbf{S_{14}}$XXXXXXXXXXX
UNC13A Oligonucleótido con espaciadores en las posiciones 8 y 15 (AON de UNC13A 25_sp8sp15)	Los nucleósidos en las posiciones 8 y 15 se sustituyen con espaciadores		XXXXXXX$\mathbf{S_8}$XXXXXX$\mathbf{S_{15}}$XXXXXXXXXX
UNC13A Oligonucleótido con espaciadores en	Los nucleósidos en las posiciones 9 y		XXXXXXXX$\mathbf{S_9}$XXXXX$\mathbf{S_{15}}$XXXXXXXXXX

las posiciones 9 y 15 (AON de UNC13A 25_sp9sp15)	15 se sustituyen con espaciadores		
UNC13A Oligonucleótido con espaciadores en las posiciones 10 y 15 (AON de UNC13A 25_sp10sp15)	Los nucleósidos en las posiciones 10 y 15 se sustituyen con espaciadores		XXXXXXXXX$\mathbf{S_{10}}$XXXX$\mathbf{S_{15}}$XXXXXXXXX
UNC13A Oligonucleótido con espaciadores en las posiciones 11 y 15 (AON de UNC13A 25_sp11sp15)	Los nucleósidos en las posiciones 11 y 15 se sustituyen con espaciadores		XXXXXXXXXX$\mathbf{S_{11}}$XXX$\mathbf{S_{15}}$XXXXXXXXX
UNC13A Oligonucleótido con espaciadores en las posiciones 8 y 16 (AON de UNC13A 25_sp8sp16)	Los nucleósidos en las posiciones 8 y 16 se sustituyen con espaciadores		XXXXXXX$\mathbf{S_{8}}$XXXXXXX$\mathbf{S_{16}}$XXXXXXXXX
UNC13A Oligonucleótido con espaciadores en las posiciones 9 y 16 (AON de UNC13A 25_sp9sp16)	Los nucleósidos en las posiciones 9 y 16 se sustituyen con espaciadores		XXXXXXXX$\mathbf{S_{9}}$XXXXXX$\mathbf{S_{16}}$XXXXXXXXX
UNC13A Oligonucleótido con espaciadores en	Los nucleósidos en las posiciones 10 y		XXXXXXXXX$\mathbf{S_{10}}$XXXXX$\mathbf{S_{16}}$XXXXXXXXX

las posiciones 10 y 16 (AON de UNC13A 25_sp10sp16)	16 se sustituyen con espaciadores		
UNC13A Oligonucleótido con espaciadores en las posiciones 11 y 16 (AON de UNC13A 25_sp11sp16)	Los nucleósidos en las posiciones 11 y 16 se sustituyen con espaciadores		XXXXXXXXXX$\mathbf{S_{11}}$XXXX$\mathbf{S_{16}}$XXXXXXXXX
UNC13A Oligonucleótido con espaciadores en las posiciones 8 y 17 (AON de UNC13A 25_sp8sp17)	Los nucleósidos en las posiciones 8 y 17 se sustituyen con espaciadores		XXXXXXX$\mathbf{S_{8}}$XXXXXXXX$\mathbf{S_{17}}$XXXXXXXX
UNC13A Oligonucleótido con espaciadores en las posiciones 9 y 17 (AON de UNC13A 25_sp9sp17)	Los nucleósidos en las posiciones 9 y 17 se sustituyen con espaciadores		XXXXXXXX$\mathbf{S_{9}}$XXXXXXX$\mathbf{S_{17}}$XXXXXXXX
UNC13A Oligonucleótido con espaciadores en las posiciones 10 y 17 (AON de UNC13A 25_sp10sp17)	Los nucleósidos en las posiciones 10 y 17 se sustituyen con espaciadores		XXXXXXXXX$\mathbf{S_{10}}$XXXXXX$\mathbf{S_{17}}$XXXXXXXX
UNC13A Oligonucleótido con espaciadores en	Los nucleósidos en las posiciones 11 y		XXXXXXXXXX$\mathbf{S_{11}}$XXXXX$\mathbf{S_{17}}$XXXXXXXX

las posiciones 11 y 17 (AON de UNC13A 25_sp11sp17)	17 se sustituyen con espaciadores		
UNC13A Oligonucleótido con espaciadores en las posiciones 8 y 18 (ATON de UNC13A 25_sp8sp18)	Los nucleósidos en las posiciones 8 y 18 se sustituyen con espaciadores		XXXXXXX$\mathbf{S_8}$XXXXXXXXX$\mathbf{S_{18}}$XXXXXXX
UNC13A Oligonucleótido con espaciadores en las posiciones 9 y 18 (AON de UNC13A 25_sp9sp18)	Los nucleósidos en las posiciones 9 y 18 se sustituyen con espaciadores		XXXXXXXX$\mathbf{S_9}$XXXXXXXX$\mathbf{S_{18}}$XXXXXXX
UNC13A Oligonucleótido con espaciadores en las posiciones 10 y 18 (AON de UNC13A 25_sp10sp18)	Los nucleósidos en las posiciones 10 y 18 se sustituyen con espaciadores		XXXXXXXXX$\mathbf{S_{10}}$XXXXXXX$\mathbf{S_{18}}$XXXXXXX
UNC13A Oligonucleótido con espaciadores en las posiciones 11 y 18 (AON de UNC13A 25_sp11sp18)	Los nucleósidos en las posiciones 11 y 18 se sustituyen con espaciadores		XXXXXXXXXX$\mathbf{S_{11}}$XXXXXX$\mathbf{S_{18}}$XXXXXXX
UNC13A Oligonucleótido con espaciadores en	Los nucleósidos en las posiciones 9 y		XXXXXXXX$\mathbf{S_9}$XXXXXXXXX$\mathbf{S_{19}}$XXXXXX

las posiciones 9 y 19 (AON de UNC13A 25_sp9sp19)	19 se sustituyen con espaciadores		
UNC13A Oligonucleótido con espaciadores en las posiciones 10 y 19 (AON de UNC13A 25_sp10sp19)	Los nucleósidos en las posiciones 10 y 19 se sustituyen con espaciadores		XXXXXXXXX$\mathbf{S_{10}}$XXXXXXXX$\mathbf{S_{19}}$XXXXXX
UNC13A Oligonucleótido con espaciadores en las posiciones 11 y 19 (AON de UNC13A 25_sp11sp19)	Los nucleósidos en las posiciones 11 y 19 se sustituyen con espaciadores		XXXXXXXXXX$\mathbf{S_{11}}$XXXXXXX$\mathbf{S_{19}}$XXXXXX
UNC13A Oligonucleótido con espaciadores en las posiciones 9 y 20 (AON de UNC13A 25_sp9sp20)	Los nucleósidos en las posiciones 9 y 20 se sustituyen con espaciadores		XXXXXXXX$\mathbf{S_{9}}$XXXXXXXXXX$\mathbf{S_{20}}$XXXXX
UNC13A Oligonucleótido con espaciadores en las posiciones 10 y 20 (AON de UNC13A 25_sp10sp20)	Los nucleósidos en las posiciones 10 y 20 se sustituyen con espaciadores		XXXXXXXXX$\mathbf{S_{10}}$XXXXXXXXX$\mathbf{S_{20}}$XXXXX
UNC13A Oligonucleótido con espaciadores en	Los nucleósidos en las posiciones 11 y		XXXXXXXXXX$\mathbf{S_{11}}$XXXXXXXX$\mathbf{S}_{20}$XXXXX

las posiciones 11 y 20 (AON de UNC13A 25_sp11sp20)	20 se sustituyen con espaciadores		
UNC13A Oligonucleótido con espaciadores en las posiciones 10 y 21 (AON de UNC13A 25_sp10sp21)	Los nucleósidos en las posiciones 10 y 21 se sustituyen con espaciadores		XXXXXXXXX$\mathbf{S_{10}}$XXXXXXXXXX$\mathbf{S_{21}}$XXXX
UNC13A Oligonucleótido con espaciadores en las posiciones 11 y 21 (AON de UNC13A 25_sp11sp21)	Los nucleósidos en las posiciones 11 y 21 se sustituyen con espaciadores		XXXXXXXXXX$\mathbf{S_{11}}$XXXXXXXXX$\mathbf{S_{21}}$XXXX
UNC13A Oligonucleótido con espaciadores en las posiciones 4 y 15 (AON de UNC13A 25_sp4sp15)	Los nucleósidos en las posiciones 4 y 15 se sustituyen con espaciadores		XXXS_4XXXXXXXXXXS_{15}XXXXXXXXXX
UNC13A Oligonucleótido con espaciadores en las posiciones 7 y 19 (AON de UNC13A 25_sp7sp19)	Los nucleósidos en las posiciones 7 y 19 se sustituyen con espaciadores		XXXXXX$\mathbf{S_7}$XXXXXXXXXXX$\mathbf{S_{19}}$XXXXXX
UNC13A Oligonucleótido con espaciadores en	Los nucleósidos en las posiciones 7 y		XXXXXX$\mathbf{S_7}$XXXXXXXXXX$\mathbf{S_{18}}$XXXXXXX

las posiciones 7 y 18 (AON de UNC13A 25_sp7sp18)	18 se sustituyen con espaciadores		
UNC13A Oligonucleótido con espaciadores en las posiciones 9 y 21 (AON de UNC13A 25_sp9sp21)	Los nucleósidos en las posiciones 9 y 21 se sustituyen con espaciadores		XXXXXXXX$\boldsymbol{S_9}$XXXXXXXXXXX$\boldsymbol{S_{21}}$XXXX

* Al menos un enlace de nucleósido de la secuencia de nucleobases se selecciona de un enlace de fosforotioato, un enlace de fosfato de alquilo, un enlace de fosforoditioato, un enlace de fosfotriéster, un enlace de alquilfosfonato, un enlace de 3-metoxipropilfosfonato, un enlace de metilfosfonato, un enlace de aminoalquilfosfotriéster, un enlace de alquilenfosfonato, un enlace de fosfinato, un enlace de fosforamidato, un enlace de fosforamidotioato, un fosforodiamidato (*por ejemplo*, que comprende un enlace de fosforodiamidato morfolino (PMO), 3’ amino ribosa o 5’ amino ribosa), un enlace de aminoalquilfosforamidato, un enlace de tiofosforamidato, un enlace de tionoalquilfosfonato, un enlace de tionoalquilfosfotriéster, un enlace de tiofosfato, un enlace de selenofosfato y un enlace de boranofosfato.

[00242] En diversas modalidades, los oligonucleótidos de UNC13A incluyen tres espaciadores. La inclusión de tres espaciadores divide el oligonucleótido de UNC13A en cuatro segmentos separados. En diversas modalidades, los tres espaciadores se ubican en diferentes posiciones del oligonucleótido de UNC13A de modo que cada uno de los segmentos del oligonucleótido de UNC13A tenga como máximo 7 nucleósidos unidos de longitud. Los AON de ejemplo de UNC13A con tres espaciadores se documentan a continuación en la Tabla 4.

Tabla 4: Identificación de los AON de UNC13A o variantes de AON con tres espaciadores. Aquí, cada AON de UNC13A tiene 4 segmentos, donde cada segmento tiene como máximo 7 nucleósidos unidos.

Nombre de secuencia	**Relación con el oligonucleótido original de UNC13A**		**Secuencia* (donde X indica un nucleósido del oligonucleótido original UNC13A e S_y indica la presencia de un espaciador donde *y* indica la posición)** (5’→3’)
UNC13A Oligonucleótido con espaciadores	Los nucleósidos en las posiciones 8 y		XXXXXXX$\boldsymbol{S_8}$XXXXXXX$\boldsymbol{S_{16}}$XXXXXXX$\boldsymbol{S_{24}}$X

en las posiciones 8 y 16 y 24 (AON de UNC13A 25_sp8sp16sp24)	16 y 24 se sustituyen con espaciadores		
UNC13A Oligonucleótido con espaciadores en las posiciones 8 y 16 y 23 (AON de UNC13A 25_sp8sp16sp23)	Los nucleósidos en las posiciones 8 y 16 y 23 se sustituyen con espaciadores		XXXXXXX$\mathbf{S_8}$XXXXXXX$\mathbf{S_{16}}$XXXXXX$\mathbf{S_{23}}$XX
UNC13A Oligonucleótido con espaciadores en las posiciones 2 y 10 y 18 (AON de UNC13A 25_sp8sp16sp23)	Los nucleósidos en las posiciones 2 y 10 y 18 se sustituyen con espaciadores		X$\mathbf{S_2}$XXXXXXX$\mathbf{S_{10}}$XXXXXXX$\mathbf{S_{18}}$XXXXXXX
UNC13A Oligonucleótido con espaciadores en las posiciones 3 y 10 y 18 (AON de UNC13A 25_sp8sp16sp23)	Los nucleósidos en las posiciones 3 y 10 y 18 se sustituyen con espaciadores		XX$\mathbf{S_3}$XXXXXX$\mathbf{S_{10}}$XXXXXXX$\mathbf{S_{18}}$XXXXXXX
UNC13A Oligonucleótido con espaciadores en las posiciones 4 y 12 y 19 (AON de UNC13A 25_sp4sp12sp19)	Los nucleósidos en las posiciones 4 y 12 y 19 se sustituyen con espaciadores		XXX$\mathbf{S_4}$XXXXXXX$\mathbf{S_{12}}$XXXXXX$\mathbf{S_{19}}$XXXXXX
UNC13A Oligonucleótido con espaciadores en las posiciones 8 y 13 y 18 (AON de UNC13A 25_sp8sp13sp18)	Los nucleósidos en las posiciones 8 y 13 y 18 se sustituyen con espaciadores		XXXXXXX$\mathbf{S_8}$XXXX$\mathbf{S_{13}}$XXXX$\mathbf{S_{18}}$XXXXXXX

UNC13A Oligonucleótido con espaciadores en las posiciones 5 y 13 y 21 (AON de UNC13A 25_sp5sp13sp21)	Los nucleósidos en las posiciones 5 y 13 y 21 se sustituyen con espaciadores		XXXX$\mathbf{S_5}$XXXXXXX$\mathbf{S_{13}}$XXXXXXX$\mathbf{S_{21}}$XXXX
UNC13A Oligonucleótido con espaciadores en las posiciones 7 y 13 y 19 (AON de UNC13A 25_sp7sp13sp19)	Los nucleósidos en las posiciones 7 y 13 y 19 se sustituyen con espaciadores		XXXXXX$\mathbf{S_7}$XXXXX$\mathbf{S_{13}}$XXXXX$\mathbf{S_{19}}$XXXXXX
UNC13A Oligonucleótido con espaciadores en las posiciones 6 y 13 y 20 (AON de UNC13A 25_sp6sp13sp20)	Los nucleósidos en las posiciones 6 y 13 y 20 se sustituyen con espaciadores		XXXXX$\mathbf{S_6}$XXXXXX$\mathbf{S_{13}}$XXXXXX$\mathbf{S_{20}}$XXXXX
UNC13A Oligonucleótido con espaciadores en las posiciones 8 y 11 y 19 (AON de UNC13A 25_sp8sp11sp19)	Los nucleósidos en las posiciones 8 y 11 y 19 se sustituyen con espaciadores		XXXXXXX$\mathbf{S_8}$XX$\mathbf{S_{11}}$XXXXXXX$\mathbf{S_{19}}$XXXXXX
UNC13A Oligonucleótido con espaciadores en las posiciones 8 y 11 y 16 (AON de UNC13A 23_sp8sp11sp16)	Los nucleósidos en las posiciones 8 y 11 y 16 se sustituyen con espaciadores		XXXXXXX$\mathbf{S_8}$XX$\mathbf{S_{11}}$XXXX$\mathbf{S_{16}}$XXXXXXX
UNC13A Oligonucleótido con espaciadores en las posiciones	Los nucleósidos en las posiciones 7 y 14 y 22 se		XXXXXX$\mathbf{S_7}$XXXXXX$\mathbf{S_{14}}$XXXXXXX$\mathbf{S_{22}}$XXX

7 y 14 y 22 (AON de UNC13A 23_sp7sp14sp22)	sustituyen con espaciadores		

* Al menos un enlace de nucleósido de la secuencia de nucleobases se selecciona de un enlace de fosforotioato, un enlace de fosfato de alquilo, un enlace de fosforoditioato, un enlace de fosfotriéster, un enlace de alquilfosfonato, un enlace de 3-metoxipropilfosfonato, un enlace de metilfosfonato, un enlace de aminoalquilfosfotriéster, un enlace de alquilenfosfonato, un enlace de fosfinato, un enlace de fosforamidato, un enlace de fosforamidotioato, un fosforodiamidato (*por ejemplo*, que comprende un enlace de fosforodiamidato morfolino (PMO), 3' amino ribosa o 5' amino ribosa), un enlace de aminoalquilfosforamidato, un enlace de tiofosforamidato, un enlace de tionoalquilfosfonato, un enlace de tionoalquilfosfotriéster, un enlace de tiofosfato, un enlace de selenofosfato y un enlace de boranofosfato.

[00243] En diversas modalidades, los AON de UNC13A con uno o más espaciadores se reducen en longitud en comparación con los AON de UNC13A descritos anteriormente en las Tablas 3B y 4. Por ejemplo, dichos AON de UNC13A pueden ser variantes de oligonucleótido de UNC13A con uno o más espaciadores. En diversas modalidades, las variantes de oligonucleótido de UNC13A con uno o más espaciadores son 23meros, 21meros o 19meros. En diversas modalidades, las variantes de oligonucleótidos de UNC13A incluyen dos espaciadores de modo que la variante de oligonucleótidos de UNC13A incluye tres segmentos que se dividen por los dos espaciadores. En diversas modalidades, al menos uno de los tres segmentos tiene como máximo 7 nucleósidos unidos. En diversas modalidades, cada uno de los tres segmentos tiene como máximo 7 nucleósidos unidos. Las variantes de oligonucleótido de ejemplo de UNC13A con uno o más espaciadores se muestran a continuación en la Tabla 5.

Tabla 5: Ejemplo de variantes de AON de UNC13A con dos espaciadores. Aquí, cada variante de AON de UNC13A tiene 3 segmentos, donde al menos un segmento tiene como máximo 7 nucleósidos unidos.

Nombre de secuencia	**Relación con la variante de oligonucleótido UNC13A**		**Secuencia* (donde X indica un nucleósido de la variante de oligonucleótido UNC13A e S_y indica la presencia de un espaciador donde *y* indica la posición)** (5' → 3')
Variante de oligonucleótido de UNC13A	N/A		XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX (23mero)

(23mero)			
UNC13A Variante de oligonucleótido (23mero) con espaciadores en las posiciones 8 y 16 (variante de AON de UNC13A 23_sp8sp16)	Los nucleósidos en las posiciones 8 y 16 se sustituyen con espaciadores		XXXXXXX$\mathbf{S_8}$XXXXXXX$\mathbf{S_{16}}$XXXXXXX
Variante de oligonucleótido de UNC13A (21mero)	N/A		XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX (21mero)
UNC13A Variante de oligonucleótido (21mero) con espaciadores en las posiciones 5 y 12 (variante de AON de UNC13A 21_sp5sp12)	Los nucleósidos en las posiciones 5 y 12 se sustituyen con espaciadores		XXXX$\mathbf{S_5}$XXXXXX$\mathbf{S_{12}}$XXXXXXXXX
UNC13A Variante de oligonucleótido (21mero) con espaciadores en las posiciones 8 y 16 (variante de AON de UNC13A 21_sp8sp16)	Los nucleósidos en las posiciones 8 y 16 se sustituyen con espaciadores		XXXXXXX$\mathbf{S_8}$XXXXXXX$\mathbf{S_{16}}$XXXXX

UNC13A Variante de oligonucleótido (21mero) con espaciadores en las posiciones 6 y 14 (variante de AON de UNC13A 21_sp6sp14)	Los nucleósidos en las posiciones 6 y 14 se sustituyen con espaciadores		XXXXX$\mathbf{S_6}$XXXXXXX$\mathbf{S_{14}}$XXXXXXX
UNC13A Variante de oligonucleótido (21mero) con espaciadores en las posiciones 8 y 14 (variante de AON de UNC13A 21_sp8sp14)	Los nucleósidos en las posiciones 8 y 14 se sustituyen con espaciadores		XXXXXXX$\mathbf{S_8}$XXXXX$\mathbf{S_{14}}$XXXXXXX
UNC13A Variante de oligonucleótido (21mero) con espaciadores en las posiciones 8 y 14 (variante de AON de UNC13A 21_sp8sp14)	Los nucleósidos en las posiciones 6 y 20 se sustituyen con espaciadores		XXXXX$\mathbf{S_6}$XXXXXXXXXXXXX$\mathbf{S_{20}}$X
Variante de oligonucleótido de UNC13A (19mero)	N/A		XXXXXXXXXXXXXXXXXXX (19mero)
UNC13A	Los nucleósidos		XXXX$\mathbf{S_5}$XXXXXX$\mathbf{S_{12}}$XXXXXXX

Variante de oligonucleótido (19mero) con espaciadores en las posiciones 5 y 12 (variante de AON de UNC13A 19_sp5sp12)	en las posiciones 5 y 12 se sustituyen con espaciadores		
UNC13A Variante de oligonucleótido (19mero) con espaciadores en las posiciones 8 y 15 (variante de AON de UNC13A 19_sp8sp15)	Los nucleósidos en las posiciones 8 y 15 se sustituyen con espaciadores		XXXXXXX$\mathbf{S_8}$XXXXXX$\mathbf{S_{15}}$XXXX

* Al menos un enlace de nucleósido de la secuencia de nucleobases se selecciona de un enlace de fosforotioato, un enlace de fosfato de alquilo, un enlace de fosforoditioato, un enlace de fosfotriéster, un enlace de alquilfosfonato, un enlace de 3-metoxipropilfosfonato, un enlace de metilfosfonato, un enlace de aminoalquilfosfotriéster, un enlace de alquilenfosfonato, un enlace de fosfinato, un enlace de fosforamidato, un enlace de fosforamidotioato, un fosforodiamidato (*por ejemplo*, que comprende un enlace de fosforodiamidato morfolino (PMO), 3’ amino ribosa o 5’ amino ribosa), un enlace de aminoalquilfosforamidato, un enlace de tiofosforamidato, un enlace de tionoalquilfosfonato, un enlace de tionoalquilfosfotriéster, un enlace de tiofosfato, un enlace de selenofosfato y un enlace de boranofosfato.

[00244] En algunas modalidades, un oligonucleótido antisentido descrito en la presente (por ejemplo, oligonucleótidos originales de UNC13A y/o variantes de oligonucleótidos de UNC13A) comprende uno o más espaciadores, así como uno o más ácidos nucleicos bloqueados (LNA). En algunas modalidades, un oligonucleótido antisentido descrito en la presente (por ejemplo, oligonucleótidos originales de UNC13A y/o variantes de oligonucleótidos de UNC13A) comprende dos espaciadores y dos LNA. En algunas modalidades, un oligonucleótido antisentido descrito en la presente (por ejemplo, oligonucleótidos originales de UNC13A y/o variantes de oligonucleótidos de UNC13A) comprende dos

espaciadores y tres LNA.

[00245] En diversas modalidades, un espaciador y un LNA se ubican adyacentes entre sí en un oligonucleótido antisentido. Por ejemplo, si se cuenta de 5’ a 3’, un LNA puede ubicarse en una 7° posición del oligonucleótido antisentido y un espaciador puede ubicarse en una 8° posición del oligonucleótido antisentido. Como otro ejemplo, si se cuenta de 5’ a 3’, un LNA puede ubicarse en una 9° posición del oligonucleótido antisentido y un espaciador puede ubicarse en una 8° posición del oligonucleótido antisentido. Como otro ejemplo, si se cuenta de 5’ a 3’, un LNA puede ubicarse en una 15° posición del oligonucleótido antisentido y un espaciador puede ubicarse en una 16° posición del oligonucleótido antisentido. Como otro ejemplo, si se cuenta de 5’ a 3’, un LNA puede ubicarse en una 17° posición del oligonucleótido antisentido y un espaciador puede ubicarse en una 16° posición del oligonucleótido antisentido.

[00246] En modalidades particulares, un primer espaciador se ubica adyacente a un primer LNA y un segundo espaciador se ubica adyacente a un segundo LNA en un oligonucleótido antisentido. Por ejemplo, si se cuenta de 5’ a 3’, un primer LNA puede ubicarse en una 7° posición del oligonucleótido antisentido, un primer espaciador puede ubicarse en una 8° posición del oligonucleótido antisentido, un segundo LNA puede ubicarse en una 15° posición del oligonucleótido antisentido, y un segundo espaciador puede ubicarse en una 16° posición del oligonucleótido antisentido. Como otro ejemplo, si se cuenta de 5’ a 3’, un primer LNA puede ubicarse en una 7° posición del oligonucleótido antisentido, un primer espaciador puede ubicarse en una 8° posición del oligonucleótido antisentido, un segundo LNA puede ubicarse en una 17° posición del oligonucleótido antisentido, y un segundo espaciador puede ubicarse en una 16° posición del oligonucleótido antisentido. Como otro ejemplo, si se cuenta de 5’ a 3’, un primer LNA puede ubicarse en una 9° posición del oligonucleótido antisentido, un primer espaciador puede ubicarse en una 8° posición del oligonucleótido antisentido, un segundo LNA puede ubicarse en una 17° posición del oligonucleótido antisentido, y un segundo espaciador puede ubicarse en una 16° posición del oligonucleótido antisentido.

[00247] En diversas modalidades, uno o más espaciadores y uno o más LNA no se ubican adyacentes entre sí en un oligonucleótido antisentido. Por ejemplo, si se cuenta de 5’ a 3’, un LNA puede ubicarse en una 4° posición del oligonucleótido antisentido y un espaciador puede ubicarse en una 8° posición del oligonucleótido antisentido. Como ejemplo, si se cuenta de 5’ a 3’, un LNA puede ubicarse en una 20° posición del oligonucleótido antisentido y un espaciador puede ubicarse en una 16° posición del oligonucleótido antisentido. En modalidades particulares, si se cuenta de 5’ a 3’, un primer LNA puede ubicarse en una 4° posición del oligonucleótido antisentido, un primer espaciador puede ubicarse en una 8° posición del oligonucleótido antisentido, un segundo LNA puede ubicarse en una 20° posición del oligonucleótido antisentido, y un segundo espaciador puede ubicarse en una 16° posición del oligonucleótido antisentido. En modalidades particulares, si se cuenta de 5’ a 3’, un primer LNA puede ubicarse en una 4° posición del oligonucleótido antisentido, un primer espaciador puede ubicarse en

una 8° posición del oligonucleótido antisentido, un segundo LNA puede ubicarse en una 12° posición del oligonucleótido antisentido, un segundo espaciador puede ubicarse en una 16° posición del oligonucleótido antisentido, y un tercer LNA puede ubicarse en una 20° posición del oligonucleótido antisentido.

Rendimiento de los oligonucleótidos de UNC13A

[00248] En general, los oligonucleótidos de UNC13A y/u oligonucleótidos originales de UNC13A (*por ejemplo*, oligonucleótidos de UNC13A con secuencias de cualquiera de las SEQ ID NO: 1-1264, las SEQ ID NO: 2529-3792, las SEQ ID NO: 5133-5166, las SEQ ID NO: 5168-5202, las SEQ ID NO: 5209-5221 o las SEQ ID NO: 5235-5573 o cualquiera de las secuencias en las Tablas 3A, 3B, 4 y 5) transcripciones de UNC13A objetivo (por ejemplo, un pre-ARNm de UNC13A) que comprende una secuencia que comparte al menos 90 % (*por ejemplo*, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 %) de identidad con la SEQ ID NO: 5057-5065 o las SEQ ID NO: 5206-5208 para aumentar, restaurar, rescatar o estabilizar los niveles de expresión del ARNm de UNC13A que es capaz de traducirse para producir una proteína UNC13A funcional (*por ejemplo*, UNC13A de longitud completa). En diversas modalidades, los AON de UNC13A pueden exhibir al menos un aumento de 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 % o 90 % de ARNm de UNC13A de longitud completa. En diversas modalidades, los AON de UNC13A pueden exhibir al menos un aumento del 100 %, 200 %, 300 % o 400 % de ARNm de UNC13A de longitud completa. En diversas modalidades, los AON de UNC13A pueden exhibir al menos una reducción de 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 % o 90 % de ARNm de UNC13A mal empalmado. En diversas modalidades, los AON de UNC13A pueden exhibir al menos un aumento de 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 % o 90 % de proteína UNC13A de longitud completa. En diversas modalidades, los AON de UNC13A pueden exhibir al menos un aumento del 100 %, 200 %, 300 % o 400 % de la proteína UNC13A de longitud completa. En algunas modalidades, el aumento porcentual de la proteína UNC13A de longitud completa es un aumento en comparación con un nivel reducido de proteína UNC13A de longitud completa logrado usando un oligonucleótido antisentido TDP43. Por ejemplo, un oligonucleótido antisentido TDP43 puede usarse para agotar la proteína UNC13A de longitud completa seguido de un aumento de la proteína UNC13A de longitud completa usando un AON de UNC13A.

[00249] En algunas modalidades, los AON de UNC13A pueden exhibir al menos un rescate de 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % o 100 % de la proteína UNC13A de longitud completa. En algunas modalidades, el porcentaje de rescate de UNC13A de longitud completa se refiere al % de UNC13A de longitud completa después del agotamiento usando un oligonucleótido antisentido TDP43 y un tratamiento usando AON de UNC13A en comparación con un control negativo (*por ejemplo*, células que no se sometieron a agotamiento o tratamiento o células que se trataron con una solución de vehículo).

[00250] En diversas modalidades, los AON de UNC13A pueden exhibir al menos una reducción de 30

%, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 % o 90 % de una transcripción de UNC13A con un exón críptico. En diversas modalidades, los AON de UNC13A pueden exhibir al menos una reducción del 100 % de una transcripción de UNC13A con un exón críptico. En diversas modalidades, la reducción de una transcripción UNC13A con un exón críptico se mide en comparación con un nivel de transcripción UNC13A con un exón críptico detectado usando un oligonucleótido antisentido TDP43. En diversas modalidades, los AON de UNC13A pueden exhibir al menos una reducción de 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % o 100 % de una transcripción de UNC13A con un exón críptico.

Modificaciones

[00251] Un nucleósido es una combinación de base y azúcar. La porción de nucleobase (también conocida como base) del nucleósido es normalmente un resto de base heterocíclico. Los nucleótidos son nucleósidos que incluyen además un grupo fosfato unido covalentemente a la porción de azúcar del nucleósido. Para aquellos nucleósidos que incluyen un azúcar pentofuranosilo, el grupo fosfato puede estar unido al resto hidroxilo 2', 3' o 5' del azúcar. Los oligonucleótidos se forman a través del enlace covalente de nucleósidos adyacentes entre sí, para formar un oligonucleótido polimérico lineal. Dentro de la estructura del oligonucleótido, los grupos fosfato se denominan comúnmente como que forman los enlaces internucleósidos del oligonucleótido.

[00252] Las modificaciones a los compuestos antisentido abarcan sustituciones o cambios en los enlaces internucleósidos, restos de azúcar o nucleobases. Los compuestos antisentido modificados a menudo se prefieren sobre las formas naturales debido a propiedades deseables tales como, por ejemplo, captación celular mejorada, afinidad mejorada por la diana de ácido nucleico, estabilidad aumentada en presencia de nucleasas o actividad aumentada.

[00253] Los nucleósidos modificados químicamente también se pueden emplear para aumentar la afinidad de unión de un oligonucleótido antisentido acortado o truncado por su ácido nucleico objetivo. En consecuencia, a menudo se pueden obtener resultados comparables con compuestos antisentido más cortos que tienen dichos nucleósidos modificados químicamente.

Enlaces internucleósidos modificados

[00254] El enlace internucleósido de origen natural de ARN y ADN es un enlace fosfodiéster de 3' a 5'. Los compuestos antisentido que tienen uno o más enlaces internucleósidos modificados, es decir, de origen no natural, a menudo se seleccionan sobre los compuestos antisentido que tienen enlaces internucleósidos de origen natural debido a propiedades deseables tales como, por ejemplo, captación celular mejorada, afinidad mejorada por ácidos nucleicos objetivo y estabilidad aumentada en presencia de nucleasas.

[00255] Los oligonucleótidos que tienen enlaces internucleosídicos modificados incluyen enlaces internucleosídicos que retienen un átomo de fósforo, así como enlaces internucleosídicos que no tienen un átomo de fósforo. Los enlaces internucleósidos que contienen fósforo representativos incluyen, de

modo no taxativo, fosfodiésteres, fosfotriésteres, metilfosfonatos, fosforamidato y fosforotioatos. Los métodos de preparación de enlaces que contienen fósforo y que no contienen fósforo son bien conocidos.

[00256] En determinadas modalidades, los compuestos antisentido dirigidos a un ácido nucleico de UNC13A comprenden uno o más enlaces internucleosídicos modificados. En determinadas modalidades, los enlaces internucleósidos modificados se intercalan en todo el compuesto antisentido. En determinadas modalidades, los enlaces internucleósidos modificados son enlaces fosforotioato. En determinadas modalidades, cada enlace internucleósido de un compuesto antisentido es un enlace internucleósido de fosforotioato. En determinadas modalidades, los compuestos antisentido dirigidos a un ácido nucleico de UNC13A comprenden al menos un enlace fosfodiéster y al menos un enlace fosforotioato.

Restos con azúcar modificado

[00257] Los compuestos antisentido pueden contener opcionalmente uno o más nucleósidos en donde el grupo azúcar se ha modificado. Dichos nucleósidos modificados con azúcar pueden impartir estabilidad de nucleasa mejorada, afinidad de unión aumentada o alguna otra propiedad biológica beneficiosa a los compuestos antisentido. En determinadas modalidades, los nucleósidos comprenden restos de anillo de ribofuranosa modificados químicamente. Los ejemplos de anillos de ribofuranosa modificados químicamente incluyen, de modo no taxativo, la adición de grupos sustituyentes (que incluyen grupos sustituyentes 5' y 2', el puenteo de átomos del anillo no geminales para formar ácidos nucleicos bicíclicos (BNA), el reemplazo del átomo de oxígeno del anillo de ribosilo con S, N(R) o C (R_1)(R_2) (cada uno de R, R_1 y R_2 es independientemente H, alquilo C_1-C_{12} o un grupo protector) y combinaciones de estos. Los ejemplos de azúcares modificados químicamente incluyen nucleósido sustituido con 2'-F-5'-metilo (*véase* la solicitud internacional PCT WO 2008/101157 publicada el 21 de agosto de 2008 para otros nucleósidos 5',2'-bis sustituidos descritos) o reemplazo del átomo de oxígeno del anillo de ribosilo con S con sustitución adicional en la posición 2' (*véase* la solicitud de patente estadounidense publicada US2005-0130923, publicada el 16 de junio de 2005) o, alternativamente, sustitución 5' de un BNA (*véase* la solicitud internacional PCT WO 2007/134181 publicada el 22 de noviembre de 2007, en donde el LNA está sustituido con, por ejemplo, un grupo 5'-metilo o 5'-vinilo).

[00258] Los ejemplos de nucleósidos que tienen restos de azúcar modificados incluyen, de modo no taxativo, nucleósidos que comprenden grupos sustituyentes 5'-vinilo, 5'-metilo (R o 5), 4'-S, 2'-F, 2'-OCH_3, 2'-OCH_2CH_3, 2'-O CH_2 CH_2F y 2'-$O(CH_2)_2OCH_3$ El sustituyente en la posición 2'también se puede seleccionar de alilo, amino, azido, tío, O-alilo, alquilo O—C_1-C_{10}, OCF_3, OCH_2F, $O(CH_2)_2S$ CH_3, $O(CH_2)_2$—O—$N(R_m)(R_n)$, O—CH_2—C(=O)—$N(R_m)(R_n)$, y O—CH_2—C(=O)—$N(R_1)$—($CH_2)_2$—$N(R_m)(R_n)$- , donde cada R_l, R_m y R_n es, independientemente, H o alquilo C_1-C_{10} sustituido o no sustituido.

[00259] Los ejemplos adicionales de restos de azúcar modificados incluyen un resto de azúcar

modificado con 2'-OMe, resto de azúcar bicíclico, 2'-*O*-(2-metoxietil) (2'-MOE), nucleósido 2'-desoxi-2'-fluoro, 2'-fluoro-β-D-arabinonucleósido, ácido nucleico bloqueado (LNA), ácido nucleico con puente de etilo restringido 2'-4' (cEt), *S*-cEt, ADNtc, ácidos nucleicos de hexitol (HNA) y análogo tricíclico (*por ejemplo*, ADNtc).

[00260] Tal como se usa en la presente, "nucleósidos bicíclicos" se refiere a nucleósidos modificados que comprenden un resto de azúcar bicíclico. Los ejemplos de nucleósidos bicíclicos incluyen, de modo no taxativo, nucleósidos que comprenden un puente entre los átomos del anillo de ribosilo 4' y 2'. En determinadas modalidades, los compuestos antisentido proporcionados en la presente incluyen uno o más nucleósidos bicíclicos que comprenden un puente 4' a 2'. Los ejemplos de dichos nucleósidos bicíclicos con puentes 4' a 2' incluyen, de modo no taxativo, una de las fórmulas: 4'-(CH_2)—O-2' (LNA); 4'-(CH_2)—S-2'; 4'-$(CH_2)_2$—O-2' (ENA); 4'-$CH(CH_3)$—O-2' y 4'-$CH(CH_2\ OCH_3)$—O-2' (y análogos de estos ver la patente estadounidense núm. 7,399,845, emitida el 15 de julio de 2008); 4'-$C(CH_3)(CH_3)$—O-2' (y análogos de este ver la solicitud internacional publicada WO/2009/006478, publicada el 8 de enero de 2009); 4'-CH_2—$N(OCH_3)$-2' (y análogos de este ver la solicitud internacional publicada WO/2008/150729, publicada el 11 de diciembre de 2008); 4'-CH_2—O—$N(CH_3)$-2' (ver la solicitud de patente estadounidense publicada US2004-0171570, publicada el 2 de septiembre de 2004); 4'- CH_2—N(R)—O-2', en donde R es H, alquilo C_1-C_{12}, o un grupo protector (ver la patente estadounidense núm. 7,427,672, emitida el 23 de septiembre de 2008); 4'-CH_2—$C(H)(CH_3)$-2' (véase Chattopadhyaya et ál., J. Org. Chem., 2009, 74, 118-134); y 4'-CH_2—C—$(=CH_2)$-2' (y análogos de este véase la solicitud internacional publicada WO 2008/154401, publicada el 8 de diciembre de 2008).

[00261] Otros informes relacionados con los nucleósidos bicíclicos también se pueden encontrar en la literatura publicada (*véase*, por ejemplo: Singh et al., Chem. Commun., 1998, 4, 455-456; Koshkin et al., Tetrahedron, 1998, 54, 3607-3630; Wahlestedt et al., Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU., 2000, 97, 5633-5638; Kumar et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 1998, 8, 2219-2222; Singh et al., J. Org. Chem., 1998, 63, 10035-10039; Srivastava et al., J. Am. Chem. Soc., 2007, 129(26) 8362-8379; Elayadi et al., Curr. Opinion Invest. Drugs, 2001, 2, 558-561; Braasch et al., Chem. Biol., 2001, 8, 1-7; y Orum et al., Curr. Opinion Mol. Ther., 2001, 3, 239-243; U.S. Pat. núm. 6.268.490; 6.525.191; 6.670.461; 6.770.748; 6.794.499; 7.034.133; 7.053.207; 7.399.845; 7.547.684; and 7.696.345; U.S. Patent Publication No. US2008-0039618; US2009-0012281; patente de los Estados Unidos Ser. Núm. 60/989,574; 61/026,995; 61/026,998; 61/056,564; 61/086,231; 61/097,787; y 61/099,844; solicitudes internacionales PCT publicadas WO 1994/014226; WO 2004/106356; WO 2005/021570; WO 2007/134181; WO 2008/150729; WO 2008/154401; y WO 2009/006478. Cada uno de los nucleósidos bicíclicos anteriores se puede preparar con una o más configuraciones de azúcar estereoquímicas que incluyen, por ejemplo, α-L-ribofuranosa y β-D-ribofuranosa (véase la solicitud internacional PCT PCT/DK98/00393, publicada el 25 de marzo de 1999 como WO 99/14226).

[00262] Tal como se usa en la presente, los compuestos de LNA incluyen, de modo no taxativo,

compuestos que tienen al menos un puente entre la posición 4’ y 2’ del azúcar, en donde cada uno de los puentes comprende independientemente 1 o de 2 a 4 grupos unidos seleccionados independientemente de — $[C(R_a)(R_b)]_n$ —, —$C(R_a)=C(R_b)$—, —$C(R_a)=N$—, —$C(=NR_a)$—, —C(=O)—, —C(=S)—, —O—, —$Si(R_a)_2$—, —$S(=O)_x$— y —$N(R_a)$ —;

en donde:

x es 0, 1 o 2;

n es 1, 2, 3 o 4;

cada R_a y R_b es, independientemente, H, un grupo protector, hidroxilo, alquilo C_1-C_{12}, alquilo C_1-C_{12} sustituido, alquenilo C_2-C_{12}, alquenilo C_2-C_{12} sustituido, alquinilo C_2-C_{12}, alquinilo C_2-C_{12} sustituido, arilo C_5-C_{20}, arilo C_5-C_{20} sustituido, un radical heterociclo, un radical heterociclo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, radical alicíclico C_5-C_7 , radical alicíclico C_5-C_7 sustituido, halógeno, OJ_1, NJ_1J_2, SJ_1, N_3, $COOJ_1$, acilo (C(=O) —H), acilo sustituido, CN, sulfonilo ($S(=O)_2$-J_1) o sulfoxilo (S(=O)-J_1); y

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

[00263] En determinadas modalidades, el puente de un resto de azúcar bicíclico es —$[C(R_a)(R_b)]_n$—, —[—$[C(R_a)(R_b)]_n$—O—, —$C(R_aR_b)$—N(R)—O— o —$C(R_aR_b)$—O—N(R)—. En determinadas modalidades, el puente es 4’-CH_2-2’, 4’-$(CH_2)_2$-2’, 4’-$(CH_2)_3$-2’, 4’-CH_2—O-2’, 4’-$(CH_2)_2$—O-2’, 4’-CH_2—O—N(R)-2’ y 4’-CH_2—N(R)—O-2’- en donde cada R es, independientemente, H, un grupo protector o alquilo C_1-C_{12}, cada R_a y R_b es, independientemente, H, un grupo protector, hidroxilo, alquilo C_1-C_{12}, alquilo C_1-C_{12} sustituido, alquenilo C_2-C_{12}, alquenilo C_2-C_{12} sustituido, alquinilo C_2-C_{12}, alquinilo C_2-C_{12} sustituido, arilo C_5-C_{20}, arilo C_5-C_{20} sustituido, radical heterociclo, radical heterociclo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, radical alicíclico C_5-C_7, radical alicíclico C_5-C_7 sustituido, halógeno, OJ_1, NJ_1J_2, SJ_1, N_3, $COOJ_1$, acilo (C(=O)—H), acilo sustituido, CN, sulfonilo ($S(=O)_2$-J_1) o sulfoxilo (S(=O)-J_1); cada uno J_1 y J_2 es, independientemente, H, alquilo C_1-C_{12}, alquilo C_1-C_{12} sustituido, alquenilo C_2-C_{12}, alquenilo C_2-C_{12} sustituido, alquinilo C_2-C_{12}, alquinilo C_2-C_{12} sustituido, arilo C_5-C_{20}, arilo C_5-C_{20} sustituido, acilo (C(=O)—H), acilo sustituido, un radical heterociclo, un radical heterociclo sustituido, aminoalquilo C_1-C_{12}, aminoalquilo C_1-C_{12} sustituido o un grupo protector; y R es H, alquilo C_1-C_{12} o un grupo protector (véase la patente estadounidense Núm. 7.427.672, emitida el 23 de septiembre de 2008).

[00264] En determinadas modalidades, los nucleósidos bicíclicos se definen adicionalmente por configuración isomérica. Por ejemplo, un nucleósido que comprende un puente 4’-2' metileno-oxi, puede estar en la configuración α-L o en la configuración β-D. Anteriormente, los BNA α-L-metilenoxi (4’-CH_2—O-2’) se han incorporado en oligonucleótidos antisentido que mostraron actividad antisentido (Frieden et al., Nucleic Acids Research, 2003, 21, 6365-6372).

[00265] En determinadas modalidades, los nucleósidos bicíclicos incluyen, de modo no taxativo, α-L-metilenoxi (4'-CH_2—O-2') BNA, β-D-metilenoxi (4'-CH_2—O-2') BNA, etilenoxi (4'-$(CH_2)_2$—O-2) BNA, aminooxi (4'-CH_2—O—N(R)-2') BNA, oxiamino (4'-CH_2—N(R)—O-2') BNA, metil(metilenoxi) (4'-$CH(CH_3)$—O-2') BNA, metilen-tio (4'-CH_2—S-2') BNA, metilen-amino (4'-CH_2—N(R)-2') BNA, metil carbocíclico (4'-CH_2—$CH(CH_3)$-2') BNA y propilen carbocíclico (4'-$(CH_2)_3$-2') BNA; en donde R es H, alquilo C_1-C_{12} o un grupo protector (ver la patente estadounidense núm. 7,427,672, emitida el 23 de septiembre de 2008).

[00266] La presente descripción proporciona, en algunas modalidades, métodos para tratar, mejorar o prevenir una enfermedad neurológica y/o una neuropatía que incluyen además métodos para administrarle a un paciente una composición farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, una formulación farmacéuticamente aceptable que incluye uno o más oligonucleótidos UNC13A. Los oligonucleótidos de UNC13A pueden aumentar, restaurar o estabilizar la actividad de UNC13A, por ejemplo, actividad de UNC13A y/o niveles de expresión de UNC13A, por ejemplo, expresión de ARNm y/o proteína de UNC13A.

[00267] La presente descripción también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un oligonucleótido de UNC13A formulado junto con uno o más excipientes farmacéutica o cosméticamente aceptables. Estas formulaciones incluyen aquellas adecuadas para administración oral, sublingual, intratraqueal, intranasal, transdérmica, pulmonar, intratecal, intratalámica, intracisternal, intracerebroventricular, parenteral (*por ejemplo*, subcutánea, intramuscular, intradérmica, intraduodenal o intravenosa), transmucosa (*por ejemplo*, bucal, vaginal y rectal) o para uso tópico, *por ejemplo*, como parte de una composición adecuada para aplicar tópicamente a la piel y/o membrana mucosa, por ejemplo, una composición en forma de un gel, una pasta, una cera, una crema, un aerosol, un líquido, una espuma, una loción, una pomada, una solución tópica, un parche transdérmico, un polvo, un vapor o una tintura. Aunque la forma más adecuada de administración en cualquier caso dado dependerá del grado y la gravedad de la afección que se esté tratando y de la naturaleza del oligonucleótido UNC13A particular que se esté utilizando.

[00268] La presente descripción también proporciona una composición farmacéutica que comprende un oligonucleótido de UNC13A o una sal farmacéuticamente aceptable de este (por ejemplo, un AON de UNC13A que incluye una secuencia de cualquiera de las SEQ ID NO: 1-1264, las SEQ ID NO: 2529-3792, las SEQ ID NO: 5133-5166, las SEQ ID NO: 5168-5202, las SEQ ID NO: 5209-5221 o las SEQ ID NO: 5235-5573 o cualquiera de las secuencias en las Tablas 3A, 3B, 4 y 5).

[00269] La presente descripción también proporciona métodos que incluyen el uso de composiciones farmacéuticas que comprenden un AON de UNC13A que se formula junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Las composiciones de ejemplo proporcionadas en la presente incluyen composiciones que comprenden un AON de UNC13A y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Las formulaciones incluyen aquellas adecuadas para administración oral, sublingual,

intratraqueal, intranasal, transdérmica, pulmonar, intratecal, intratalámica, intracisternal, intracerebroventricular, parenteral (*por ejemplo*, subcutánea, intramuscular, intradérmica, intraduodenal o intravenosa), transmucosa (*por ejemplo*, bucal, vaginal y rectal) o para uso tópico. La forma más adecuada de administración en cualquier caso dado dependerá de los síntomas clínicos, complicaciones o indicios bioquímicos del estado, trastorno, enfermedad o afección que se está tratando de prevenir en un sujeto; el estado, trastorno, enfermedad o afección que se está tratando de prevenir en un sujeto; y/o en la naturaleza del compuesto particular y/o la composición que se está utilizando.

Oligonucleótidos de UNC13A modificados químicamente adicionales

[00270] Los AON de UNC13A descritos en la presente pueden incluir nucleósidos modificados químicamente, que incluyen ribonucleósidos modificados y desoxirribonucleósidos modificados. Los nucleósidos modificados químicamente incluyen, de modo no taxativo, uracina, uridina, modificaciones 2'-O-(2-metoxietil), por ejemplo, 2'-O-(2-metoxietil)guanosina, 2'-O-(2-metoxietil)adenosina, 2'-O-(2-metoxietil)citosina y 2'-O-(2-metoxietil)timidina. En determinadas modalidades, modalidades mixtas, *por ejemplo*, una combinación de un ácido nucleico peptídico (APN) de UNC13A y un ácido nucleico bloqueado (LNA) de UNC13A. Los nucleósidos modificados químicamente también incluyen, de modo no taxativo, ácidos nucleicos bloqueados (LNA), modificaciones de ácido nucleico de 2'-O-metilo, 2'-fluoro y 2'-fluoro-β-D-arabinonucleótido (FANA) y Fluoro Ciclohexenilo (F-CeNA). Los nucleósidos modificados químicamente que se pueden incluir en los AON de UNC13A descritos en la presente se describen en Johannes y Lucchino, (2018) "Current Challenges in Delivery and Cytosolic Translocation of Therapeutic RNAs" *Nucleic Acid Ther.* 28(3): 178–93; Rettig y Behlke, (2012) "Progress towards in vivo use of siRNAs-II" *Mol Ther* 20: 483-512; y Khvorova y Watts, (2017) "The chemical evolution of oligonucleotide therapies of clinical utility" *Nat Biotechnol.*, 35(3): 238-48, cuyo contenido se incorpora a la presente mediante referencia.

[00271] Los AON de UNC13A descritos en la presente pueden incluir modificaciones químicas que promueven la estabilización de extremo 5'-fosfato de un oligonucleótido y análogos resistentes a fosfatasa de 5'-fosfato. Las modificaciones químicas que promueven la estabilización de extremo 5'-fosfato de oligonucleótido o que son análogos resistentes a fosfatasa de 5'-fosfato incluyen, de modo no taxativo, 5'-metil fosfonato, 5'-metilenfosfonato, análogos de 5'-metilenfosfonato, 5'-*E*-vinil fosfonato (5'-*E*-VP), 5'-fosforotioato y análogos de 5'-*C*-metilo. Las modificaciones químicas que promueven la estabilización de extremo 5'-fosfato de AON y los análogos resistentes a fosfatasa de 5'-fosfato se describen en Khvorova y Watts, (2017) "The chemical evolution of oligonucleotide therapies of clinical utility" *Nat Biotechnol.*, 35(3): 238-48, cuyo contenido se incorpora a la presente mediante referencia.

[00272] En algunas modalidades descritas en la presente, los AON de UNC13A descritos en la presente pueden incluir nucleósidos modificados químicamente, por ejemplo, 2'O-metil

ribonucleósidos, por ejemplo, 2'O-metil citidina, 2'O-metil guanosina, 2'O-metil uridina y/o 2'O-metil adenosina. Los AON de UNC13A descritos en la presente pueden incluir una o más bases modificadas químicamente, que incluyen una 5-metilpirimidina, por ejemplo, 5-metilcitosina y/o una 5-metilpurina, por ejemplo, 5-metilguanina. Los nucleósidos modificados químicamente pueden incluir además pseudo-uridina o 5'metoxiuridina. Los AON de UNC13A descritos en la presente pueden incluir cualquiera de los siguientes nucleósidos modificados químicamente: 5-metil-2'-O-metilcitidina, 5-metil-2'-O-metiltimidina, 5-metilcitidina, 5-metiluridina y/o 5-metil 2'-desoxicitidina.

[00273] Los AON de UNC13A descritos en la presente pueden incluir una estructura principal de fosfato donde uno o más de los enlaces de oligonucleósido es un enlace de fosfato. Los AON de UNC13A descritos en la presente pueden incluir una estructura principal de oligonucleótido modificada, donde uno o más de los enlaces de nucleósido de la secuencia se selecciona del grupo que consiste en un enlace de fosforotioato, un enlace de fosforoditioato, un enlace de fosfotriéster, un enlace de alquilfosfonato, un enlace de 3-metoxipropilfosfonato, un enlace de aminoalquilfosfotriéster, un enlace de alquilenfosfonato, un enlace de fosfinato, un enlace de fosforamidato, un enlace de fosforamidotioato, un enlace de tiofosforodiamidato, un fosforodiamidato (*por ejemplo*, que comprende un enlace de fosforodiamidato morfolino (PMO), 3' amino ribosa o 5' amino ribosa), un enlace de aminoalquilfosforamidato, un enlace de tiofosforamidato, un enlace de tionoalquilfosfonato, un enlace de tionoalquilfosfotriéster, un enlace de tiofosfato, un enlace de selenofosfato y un enlace de boranofosfato. En algunas modalidades de los AON de UNC13A descritos en la presente, al menos un (*es decir*, uno o más) enlace internucleósido del oligonucleótido es un enlace fosforotioato. Por ejemplo, en algunas modalidades de los AON de UNC13A descritos en la presente, uno, dos, tres o más enlaces internucleósidos del oligonucleótido es un enlace fosforotioato. En modalidades preferidas de los AON de UNC13A descritos en la presente, todos los enlaces internucleósidos del oligonucleótido son enlaces fosforotioato. Por lo tanto, en algunas modalidades, todos los enlaces de nucleótidos de un AON de UNC13A de cualquiera de las SEQ ID NO: 1-1264, las SEQ ID NO: 2529-3792, las SEQ ID NO: 5133-5166, las SEQ ID NO: 5168-5202, las SEQ ID NO: 5209-5221 o las SEQ ID NO: 5235-5573 o cualquiera de las secuencias en las Tablas 3A, 3B, 4 y 5 son enlaces fosforotioato. En algunas modalidades, uno o más de los enlaces de nucleótidos de un AON de UNC13A de cualquiera de las SEQ ID NO: 1-1264, las SEQ ID NO: 2529-3792, las SEQ ID NO: 5133-5166, las SEQ ID NO: 5168-5202, las SEQ ID NO: 5209-5221 o las SEQ ID NO: 5235-5573 o cualquiera de las secuencias en las Tablas 3A, 3B, 4 y 5 son enlaces fosforotioato.

[00274] En diversas modalidades, los enlaces de nucleótidos del AON de UNC13A descrito en la presente tal como cualquiera de las SEQ ID NO: 1-1264, las SEQ ID NO: 2529-3792, las SEQ ID NO: 5133-5166, las SEQ ID NO: 5168-5202, las SEQ ID NO: 5209-5221 o las SEQ ID NO: 5235-5573 o cualquiera de las secuencias en las Tablas 3A, 3B, 4 y 5 incluyen una mezcla de enlaces fosfodiéster y fosforotioato.

[00275] En algunas modalidades, los enlaces de nucleósido que unen una base en la posición 3 de un AON de UNC13A descrito en la presente son enlaces fosfodiéster. Por ejemplo, la base en la posición 3 puede unirse a cada base adyacente (por ejemplo, base anterior y base posterior) a través de un enlace fosfodiéster. Un ejemplo de AON de UNC13A de 25mero con enlaces fosfodiéster que unen la base en la posición 3 puede indicarse como:

XXoDoXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX

donde "o" representa un enlace fosfodiéster y "D" representa la base en la posición 3. Cualquier nucleobase en el AON puede ser un análogo de nucleobase.

[00276] En algunas modalidades, uno de los enlaces de nucleósido que une una base en la posición 3 de un AON de UNC13A descrito en la presente es un enlace fosfodiéster. Por ejemplo, la base en la posición 3 puede unirse a la base anterior o a la base posterior a través de un enlace fosfodiéster. Un ejemplo de AON de UNC13A de 25mero con un enlace fosfodiéster que une la base en la posición 3 a una base anterior puede indicarse como:

XXoDXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX

donde "o" representa un enlace fosfodiéster y "D" representa la base en la posición 3. Cualquier nucleobase en el AON puede ser un análogo de nucleobase.

[00277] Un ejemplo de AON de UNC13A de 25mero con un enlace fosfodiéster que une la base en la posición 3 a una base posterior puede indicarse como:

XXDoXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX

donde "o" representa un enlace fosfodiéster y "D" representa la base en la posición 3. Cualquier nucleobase en el AON puede ser un análogo de nucleobase.

[00278] En varias modalidades, además de que uno de los enlaces de nucleósido que une una base en la posición 3 de un AON de UNC13A descrito en la presente es un enlace fosfodiéster, el AON de UNC13A incluye además dos espaciadores. Los dos espaciadores se pueden colocar en el AON de UNC13A de modo que el AON de UNC13A incluya un segmento con como máximo 7 nucleósidos unidos. Un ejemplo de AON de UNC13A de 25mero con dos espaciadores y con un enlace fosfodiéster que une la base en la posición 3 a una base precedente se puede indicar como:

XxoD$\mathbf{S_1}$XXXXXXXXX$\mathbf{S_2}$XXXXXXXXXXX

donde "S_1" representa un primer espaciador, "S_2" representa un segundo espaciador, "o" representa un enlace fosfodiéster y "D" representa la base en la posición 3. Cualquier nucleobase en el AON puede ser un análogo de nucleobase.

[00279] Un ejemplo de AON de UNC13A de 25mero con dos espaciadores y con un enlace fosfodiéster que une la base en la posición 3 a una base posterior se puede indicar como:

XXDoXXXXXXX$\mathbf{S_1}$XXXXXXXXX$\mathbf{S_2}$XXXX

donde "S_1" representa un primer espaciador, "S_2" representa un segundo espaciador, "o" representa

un enlace fosfodiéster y "D" representa la base en la posición 3. Cualquier nucleobase en el AON puede ser un análogo de nucleobase.

[00280] En algunas modalidades, los enlaces de nucleósido que unen una base en la posición 4 de un AON de UNC13A descrito en la presente son enlaces fosfodiéster. Por ejemplo, la base en la posición 4 puede unirse a cada base adyacente (por ejemplo, base anterior y base posterior) a través de un enlace fosfodiéster. Un ejemplo de AON de UNC13A de 25mero con enlaces fosfodiéster que unen la base en la posición 4 puede indicarse como:

XXXoDoXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX

donde "o" representa un enlace fosfodiéster y "D" representa la base en la posición 4. Cualquier nucleobase en el AON puede ser un análogo de nucleobase.

[00281] En algunas modalidades, uno de los enlaces de nucleósido que une una base en la posición 4 de un AON de UNC13A descrito en la presente es un enlace fosfodiéster. Por ejemplo, la base en la posición 4 puede unirse a la base anterior o a la base posterior a través de un enlace fosfodiéster. Un ejemplo de AON de UNC13A de 25mero con un enlace fosfodiéster que une la base en la posición 4 a una base anterior puede indicarse como:

XXXoDXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX

donde "o" representa un enlace fosfodiéster y "D" representa la base en la posición 4. Cualquier nucleobase en el AON puede ser un análogo de nucleobase.

[00282] Un ejemplo de AON de UNC13A de 25mero con un enlace fosfodiéster que une la base en la posición 4 a una base posterior puede indicarse como:

XXXDoXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX

donde "o" representa un enlace fosfodiéster y "D" representa la base en la posición 4. Cualquier nucleobase en el AON puede ser un análogo de nucleobase.

[00283] En algunas modalidades, los enlaces de nucleósido que unen ambas bases en la posición 3 y la posición 4 de un AON de UNC13A descrito en la presente son enlaces fosfodiéster. Por ejemplo, la base en la posición 3 puede unirse a cada base adyacente (por ejemplo, base anterior y base posterior) a través de un enlace fosfodiéster, y la base en la posición 4 puede unirse a cada base adyacente (por ejemplo, base anterior y base posterior) a través de un enlace fosfodiéster. Un ejemplo de AON de UNC13A de 25mero con enlaces fosfodiéster que unen las bases en las posiciones 3 y 4 puede indicarse como:

XXoDoEoXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX

donde "o" representa un enlace fosfodiéster, "D" representa la base en la posición 3 y "E" representa la base en la posición 4. En diversas modalidades, todas las demás bases del AON de UNC13A se unen a través de enlaces fosforotioato. Cualquier nucleobase en el AON puede ser un análogo de nucleobase.

[00284] En diversas modalidades, el AON de UNC13A descrito en la presente incluye uno o más

espaciadores y los enlaces fosfodiéster se ubican con respecto al uno o más espaciadores. En algunas modalidades, el número Y de bases inmediatamente anteriores a un espaciador se unen a través de enlaces fosfodiéster. En diversas modalidades, Y es una, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez, once o doce bases. En modalidades particulares, Y es dos bases. Por ejemplo, si el espaciador se ubica en la posición 15, las bases en las posiciones 13 y 14 del AON de UNC13A se unen cada una a sus respectivas bases adyacentes a través de enlaces fosfodiéster. Como se describe en la presente, el espaciador puede ubicarse en varias posiciones en el AON de UNC13A y, por lo tanto, las 2 bases inmediatamente anteriores al espaciador pueden variar dentro del AON de UNC13A dependiendo de dónde se encuentre el espaciador.

[00285] En diversas modalidades, el AON de UNC13A puede incluir más de un espaciador. En algunas modalidades, solo uno de los espaciadores tiene un número Y de bases inmediatamente anteriores al espaciador que se unen a través de enlaces fosfodiéster. En dichas modalidades, los otros espaciadores se unen a las respectivas bases anteriores a través de enlaces fosforotioato. En diversas modalidades, dos de los espaciadores tienen un número Y de bases inmediatamente anteriores a los espaciadores que se unen a través de enlaces fosfodiéster. En diversas modalidades, cada uno de los espaciadores en el AON de UNC13A tiene un número Y de bases inmediatamente anteriores a los espaciadores que se unen a través de enlaces fosfodiéster. En diversas modalidades, todas las demás bases del AON de UNC13A se unen a través de enlaces fosforotioato.

[00286] En algunas modalidades, el número Y de bases inmediatamente anteriores a un espaciador y el número Z de bases inmediatamente posteriores a un espaciador se unen a través de enlaces fosfodiéster. En diversas modalidades, Y es una, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez, once o doce bases. En diversas modalidades, Z es una, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez, once o doce bases. Y y Z pueden ser independientes entre sí. En modalidades particulares, Y es una base y Z es una base. Por ejemplo, si el espaciador se ubica en la posición 15, las bases en las posiciones 14 y 16 del AON de UNC13A se unen cada una a sus respectivas bases adyacentes a través de enlaces fosfodiéster. Para proporcionar un ejemplo, dicho AON de UNC13A (por ejemplo, 25mero) puede indicarse como:

XXXXXXXXXXXXXoDo**S**oEoXXXXXXXXX

donde "S" representa un espaciador, "o" representa un enlace fosfodiéster, "D" representa una base inmediatamente anterior al espaciador y "E" representa la base inmediatamente posterior al espaciador. Cualquier nucleobase en el AON puede ser un análogo de nucleobase.

[00287] Como se describe en la presente, el espaciador puede ubicarse en varias posiciones en el AON de UNC13A y, por lo tanto, las bases inmediatamente anteriores o inmediatamente posteriores al espaciador pueden variar dentro del AON de UNC13A dependiendo de dónde se encuentre el espaciador.

[00288] En diversas modalidades, el AON de UNC13A puede incluir más de un espaciador. En algunas

modalidades, solo uno de los espaciadores tiene un número Y de bases inmediatamente anteriores al espaciador y un número Z de bases inmediatamente posteriores al espaciador que se unen a través de enlaces fosfodiéster. En dichas modalidades, los otros espaciadores del AON de UNC13A se unen a las respectivas bases anteriores y posteriores a través de enlaces fosforotioato. Para proporcionar un ejemplo, dicho AON de UNC13A (por ejemplo, 25mero) puede indicarse como:

$$\mathrm{XXXXoDo}\mathbf{S_1}\mathrm{oEoXXXXXXXXXXXX}\mathbf{S}_2\mathrm{XXXXXX}$$

donde "S_1" representa un primer espaciador, "S_2" representa un segundo espaciador, "o" representa un enlace fosfodiéster, "D" representa una base inmediatamente anterior al espaciador y "E" representa la base inmediatamente posterior al espaciador. Cualquier nucleobase en el AON puede ser un análogo de nucleobase.

[00289] Como otro ejemplo, dicho AON de UNC13A (por ejemplo, 25mero) puede indicarse como:

$$\mathrm{XXXXX}\mathbf{S_1}\mathrm{XXXXXXXXXXXoDo}\mathbf{S}_2\mathrm{oDoXXXXX}$$

donde "S_1" representa un primer espaciador, "S_2" representa un segundo espaciador, "o" representa un enlace fosfodiéster, "D" representa una base inmediatamente anterior al espaciador y "E" representa la base inmediatamente posterior al espaciador. Cualquier nucleobase en el AON puede ser un análogo de nucleobase.

[00290] En algunas modalidades, uno de los espaciadores se une a la base inmediatamente anterior a través de un enlace fosfodiéster. Por ejemplo, un AON de UNC13A incluye un primer espaciador que está unido a la base inmediatamente anterior a través de un enlace fosfodiéster, que puede indicarse como:

$$\mathrm{XXXXXXo}\mathbf{S}_1\mathrm{XXXXXXXXXXX}\mathbf{S}_2\mathrm{XXXXXX}$$

donde "S_1" representa un primer espaciador, "S_2" representa un segundo espaciador, "o" representa un enlace fosfodiéster. Cualquier nucleobase en el AON puede ser un análogo de nucleobase.

[00291] Como otro ejemplo, un AON de UNC13A incluye un segundo espaciador que se une a la base inmediatamente anterior a través de un enlace fosfodiéster, que puede indicarse como:

$$\mathrm{XXXXXX}\mathbf{S}_1\mathrm{XXXXXXXXXXXo}\mathbf{S}_2\mathrm{XXXXXX}$$

donde "S_1" representa un primer espaciador, "S_2" representa un segundo espaciador, "o" representa un enlace fosfodiéster. Cualquier nucleobase en el AON puede ser un análogo de nucleobase.

[00292] En diversas modalidades, el AON de UNC13A puede ser una variante de AON (por ejemplo, un 23mero, un 21mero o un 19mero) donde uno de los espaciadores se une a la base inmediatamente anterior a través de un enlace fosfodiéster. Por ejemplo, el AON de UNC13A puede ser un 21mero con un primer espaciador que está unido a la base inmediatamente anterior a través de un enlace fosfodiéster, que puede indicarse como:

$$\mathrm{XXXXXXXo}\mathbf{S}_1\mathrm{XXXXX}\mathbf{S}_2\mathrm{XXXXXXX}$$

donde "S_1" representa un primer espaciador, "S_2" representa un segundo espaciador, "o" representa

un enlace fosfodiéster. Cualquier nucleobase en el AON puede ser un análogo de nucleobase.

[00293] Como otro ejemplo, el AON de UNC13A puede ser un 21mero con un segundo espaciador que se une a la base inmediatamente anterior a través de un enlace fosfodiéster, que puede indicarse como:

$$\mathrm{XXXXXXX}\mathbf{S}_1\mathrm{XXXXXo}\mathbf{S}_2\mathrm{XXXXXXX}$$

donde "S_1" representa un primer espaciador, "S_2" representa un segundo espaciador, "o" representa un enlace fosfodiéster. Cualquier nucleobase en el AON puede ser un análogo de nucleobase.

[00294] En algunas modalidades, el AON de UNC13A puede ser una variante de AON (por ejemplo, un 23mero, un 21mero o un 19mero) donde uno de los espaciadores se une a la base inmediatamente anterior a través de un enlace fosfodiéster y la base inmediatamente anterior se une adicionalmente a la base anterior a través de un enlace fosfodiéster. Un ejemplo de AON de UNC13A de 21mero puede indicarse como:

$$\mathrm{XXXEoDo}\mathbf{S}_1\mathrm{XXXXXX}\mathbf{S}_2\mathrm{XXXXXXX}$$

donde "S_1" representa un primer espaciador, "S_2" representa un segundo espaciador, "o" representa un enlace fosfodiéster, "D" representa la base inmediatamente anterior a S_1 y "E" representa la base inmediatamente anterior a "D". Cualquier nucleobase en el AON puede ser un análogo de nucleobase.

[00295] Como otro ejemplo, un AON de UNC13A de 21mero puede indicarse como:

$$\mathrm{XXXXX}\mathbf{S}_1\mathrm{XXXXEoDo}\mathbf{S}_2\mathrm{XXXXXXX}$$

donde "S_1" representa un primer espaciador, "S_2" representa un segundo espaciador, "o" representa un enlace fosfodiéster, "D" representa la base inmediatamente anterior a S_2 y "E" representa la base inmediatamente anterior a "D". Cualquier nucleobase en el AON puede ser un análogo de nucleobase.

[00296] En algunas modalidades, el AON de UNC13A puede ser una variante de AON (por ejemplo, un 23mero, un 21mero o un 19mero) donde una base que precede inmediatamente a un primer espaciador se une a otra base a través de un enlace fosfodiéster. La base que precede inmediatamente al primer espaciador puede unirse al primer espaciador a través de un enlace no fosfodiéster, tal como un enlace fosforotioato. Además, un segundo espaciador se une a una base inmediatamente anterior a través de un enlace fosfodiéster. Un ejemplo de un AON de UNC13A de 21mero puede indicarse como:

$$\mathrm{XXXEoD}\mathbf{S}_1\mathrm{XXXXXXo}\mathbf{S}_2\mathrm{XXXXXXX}$$

donde "S_1" representa un primer espaciador, "S_2" representa un segundo espaciador, "o" representa un enlace fosfodiéster, "D" representa la base inmediatamente anterior a S_1 y "E" representa la base inmediatamente anterior a "D". Aquí, la base "D" se une al primer espaciador S_1 a través de un enlace no fosfodiéster (por ejemplo, enlace fosforotioato). Además, la base "D" se une a la base "E" a través de un enlace fosfodiéster. El segundo espaciador S_2 se une a una base inmediatamente anterior a través de un enlace fosfodiéster. Cualquier nucleobase en el AON puede ser un análogo de nucleobase.

[00297] Otro ejemplo de dicho AON de UNC13A de 21mero puede indicarse como:

$$\mathrm{XXXXXo}\mathbf{S}_1\mathrm{XXXXEoD}\mathbf{S}_2\mathrm{XXXXXXX}$$

donde "S_1" representa un primer espaciador, "S_2" representa un segundo espaciador, "o" representa un enlace fosfodiéster, "D" representa la base inmediatamente anterior a S_2 y "E" representa la base inmediatamente anterior a "D". Aquí, la base "D" se une al segundo espaciador S_2 a través de un enlace no fosfodiéster (por ejemplo, enlace fosforotioato). Además, la base "D" se une a la base "E" a través de un enlace fosfodiéster. El primer espaciador S_1 se une a una base inmediatamente anterior a través de un enlace fosfodiéster. Cualquier nucleobase en el AON puede ser un análogo de nucleobase.

[00298] En algunas modalidades, uno de los espaciadores se une a la base inmediatamente posterior a través de un enlace fosfodiéster. Por ejemplo, un AON de UNC13A incluye un primer espaciador que está unido a la base inmediatamente posterior a través de un enlace fosfodiéster, que puede indicarse como:

$$\mathrm{XXXXXX}\mathbf{S}_1\mathrm{oXXXXXXXXXXX}\mathbf{S}_2\mathrm{XXXXXX}$$

donde "S_1" representa un primer espaciador, "S_2" representa un segundo espaciador, "o" representa un enlace fosfodiéster. Cualquier nucleobase en el AON puede ser un análogo de nucleobase.

[00299] Como otro ejemplo, un AON de UNC13A incluye un segundo espaciador que se une a la base inmediatamente posterior a través de un enlace fosfodiéster, que puede indicarse como:

$$\mathrm{XXXXXX}\mathbf{S}_1\mathrm{XXXXXXXXXXX}\mathbf{S}_2\mathrm{oXXXXXX}$$

donde "S_1" representa un primer espaciador, "S_2" representa un segundo espaciador, "o" representa un enlace fosfodiéster. Cualquier nucleobase en el AON puede ser un análogo de nucleobase.

[00300] En diversas modalidades, el AON de UNC13A puede ser una variante de AON (por ejemplo, un 23mero, un 21mero o un 19mero) donde uno de los espaciadores se une a la base inmediatamente posterior a través de un enlace fosfodiéster. Por ejemplo, el AON de UNC13A puede ser un 21mero con un primer espaciador que está unido a la base inmediatamente posterior a través de un enlace fosfodiéster, que puede indicarse como:

$$\mathrm{XXXXXXX}\mathbf{S}_1\mathrm{oXXXXX}\mathbf{S}_2\mathrm{XXXXXXX}$$

donde "S_1" representa un primer espaciador, "S_2" representa un segundo espaciador, "o" representa un enlace fosfodiéster. Cualquier nucleobase en el AON puede ser un análogo de nucleobase.

[00301] Como otro ejemplo, el AON de UNC13A puede ser un 21mero con un segundo espaciador que se une a la base inmediatamente posterior a través de un enlace fosfodiéster, que puede indicarse como:

$$\mathrm{XXXXXXX}\mathbf{S}_1\mathrm{XXXXX}\mathbf{S}_2\mathrm{oXXXXXXX}$$

donde "S_1" representa un primer espaciador, "S_2" representa un segundo espaciador, "o" representa un enlace fosfodiéster. Cualquier nucleobase en el AON puede ser un análogo de nucleobase.

[00302] En diversas modalidades, dos de los espaciadores tienen un número Y de bases inmediatamente anteriores a los espaciadores y un número Z de bases inmediatamente posteriores a

los espaciadores que se unen a través de enlaces fosfodiéster. En diversas modalidades, cada uno de los espaciadores en el AON de UNC13A tiene un número Y de bases inmediatamente anteriores a los espaciadores y un número Z de bases inmediatamente posteriores a los espaciadores que se unen a través de enlaces fosfodiéster. Un ejemplo de dicho AON de UNC13A (por ejemplo, 25mero) puede indicarse como:

$$\mathrm{XXXXoDo}\mathbf{S_1}\mathrm{oEoXXXXXXXXXXoFo}\mathbf{S_2}\mathrm{oHoXXXXX}$$

donde "S_1" representa un primer espaciador, "S_2" representa un segundo espaciador, "o" representa un enlace fosfodiéster, "D" representa una base inmediatamente anterior al primer espaciador, "E" representa la base inmediatamente posterior al primer espaciador, "F" representa una base inmediatamente anterior al segundo espaciador y "H" representa la base inmediatamente posterior al segundo espaciador. En diversas modalidades, todas las demás bases del AON de UNC13A se unen a través de enlaces fosforotioato. Cualquier nucleobase en el AON puede ser un análogo de nucleobase.

[00303] En varios AON de UNC13A incluye dos o más espaciadores y un rango de bases ubicadas entre los dos espaciadores se unen a través de enlaces fosfodiéster. En diversas modalidades, el rango de bases incluye dos, tres, cuatro, cinco, seis o siete bases unidas a través de enlaces fosfodiéster. En modalidades particulares, el rango de bases incluye dos bases unidas a través de enlaces fosfodiéster. En modalidades particulares, el rango de bases incluye cuatro bases unidas a través de enlaces fosfodiéster. En diversas modalidades, todas las demás bases del AON de UNC13A se unen a través de enlaces fosforotioato. Cualquier nucleobase en el AON puede ser un análogo de nucleobase.

[00304] En diversas modalidades, el rango de bases unidas a través de enlaces fosfodiéster se coloca en el número Y de bases que suceden al primer espaciador y el número Z precede al segundo espaciador. En diversas modalidades, Y es una, dos, tres, cuatro, cinco, seis o siete bases. En diversas modalidades, Z es una, dos, tres, cuatro, cinco, seis o siete bases. Y y Z pueden ser independientes entre sí. Cualquier nucleobase en el AON puede ser un análogo de nucleobase.

[00305] En modalidades particulares, Y es cinco bases y Z es cuatro bases. Para proporcionar un ejemplo, dicho AON de UNC13A (por ejemplo, 25mero) puede indicarse como:

$$\mathrm{XXXXXXXX}\mathbf{S_1}\mathrm{XXXXoDoEoFoHoXXX}\mathbf{S_2}\mathrm{XXXX}$$

donde "S_1" representa un primer espaciador, "S_2" representa un segundo espaciador y "o" representa un enlace fosfodiéster. Las bases "D", "E", "F" y "H" representan el rango de bases que se unen a través de enlaces fosfodiéster. En este ejemplo, el rango de bases se ubica cinco bases después del primer espaciador (por ejemplo, D se coloca cinco bases después del primer espaciador) y el rango de bases se ubica cuatro bases antes del segundo espaciador (por ejemplo, H se coloca cuatro bases antes del segundo espaciador). Cualquier nucleobase en el AON puede ser un análogo de nucleobase.

[00306] En modalidades particulares, Y es cuatro bases y Z es tres bases. Para proporcionar un ejemplo, dicho AON de UNC13A (por ejemplo, 23mero) puede indicarse como:

$$XXXXXXX\mathbf{S}_1XXXoDoEoXX\mathbf{S}_2XXXXXXX$$

donde "S_1" representa un primer espaciador, "S_2" representa un segundo espaciador y "o" representa un enlace fosfodiéster. Las bases "D" y "E" representan el rango de bases que se unen a través de enlaces fosfodiéster. En este ejemplo, el rango de bases se ubica cuatro bases después del primer espaciador (por ejemplo, D se coloca cuatro bases después del primer espaciador) y el rango de bases se ubica tres bases antes del segundo espaciador (por ejemplo, E se coloca tres bases antes del segundo espaciador). En diversas modalidades, las posiciones de los dos espaciadores difieren de las mostradas anteriormente y, por lo tanto, el rango de bases unidas a través de enlaces fosfodiéster se coloca de manera diferente. En diversas modalidades, todas las demás bases del AON de UNC13A se unen a través de enlaces fosforotioato. Cualquier nucleobase en el AON puede ser un análogo de nucleobase.

[00307] En algunas modalidades, un AON de UNC13A descrito puede tener al menos una nucleobase modificada, *por ejemplo*, 5-metilcitosina, y/o al menos un nucleótido de metilfosfonato, que se coloca, por ejemplo, en solo uno de los extremos 5’ o 3' o en ambos extremos 5’ y 3' o a lo largo de la secuencia de oligonucleótidos.

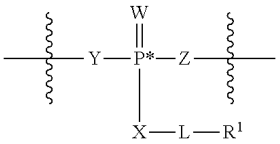
[00308] Los AON de UNC13A pueden incluir al menos un azúcar modificado. Por ejemplo, el resto de azúcar de al menos un nucleótido que constituye el oligonucleótido es una ribosa en la que el grupo 2'-OH puede reemplazarse por cualquiera seleccionado del grupo que consiste en OR, R, R'OR, SH, SR, NH_2, NR_2, N_3, CN, F, Cl, Br e I (en donde R es un alquilo o arilo y R’ es un alquileno). Los ejemplos de un resto de azúcar modificado incluyen un resto de azúcar modificado con 2’-Ome, resto de azúcar bicíclico, 2’-*O*-(2-metoxietil) (2’MOE o MOE), 2’-O-(N-metilacetamida), nucleósido 2’-desoxi-2'-fluoro, 2’-fluoro-β-D-arabinonucleósido, ácido nucleico bloqueado (LNA), ácido nucleico con puente de etilo restringido 2’-4’(cEt), *S*-cEt, ADNtc, ácidos nucleicos de hexitol (HNA) y análogo tricíclico (*por ejemplo*, ADNtc).

[00309] En algunas modalidades, los AON de UNC13A comprenden 2’OMe (*por ejemplo*, un AON de UNC13A que comprende uno o más azúcares modificados con 2’OMe), 2’MOE o MOE (*por ejemplo*, un AON de UNC13A que comprende uno o más azúcares modificados con 2’MOE), APN (*por ejemplo*, un AON de UNC13A que comprende una o más unidades de *N*-(2-aminoetil)-glicina unidas por enlaces amida o enlace carbonilmetileno como unidades de repetición en lugar de una estructura principal de azúcar-fosfato), LNA (*por ejemplo*, un AON de UNC13A que comprende una o más ribosas bloqueadas, y puede ser una mezcla de 2’-desoxinucleótidos o nucleótidos 2’OMe), c-ET (*por ejemplo*, un AON de UNC13A que comprende uno o más azúcares cET), cMOE (*por ejemplo*, un AON de UNC13A que comprende uno o más azúcares cMOE), oligómero de morfolino (*por ejemplo*, un AON de UNC13A que comprende una estructura principal que comprende uno o más PMO), nucleósido desoxi-2'-fluoro (*por ejemplo*, un AON de UNC13A que comprende uno o más 2’ -fluoro-β-D-arabinonucleósido), ADNtc (*por ejemplo*, un AON de UNC13A que comprende uno o más azúcares modificados de ADNtc), ENA (*por*

ejemplo, un AON de UNC13A que comprende uno o más azúcares modificados de ENA) o HNA (*por ejemplo*, un AON de UNC13A que comprende uno o más azúcar modificado con HNA). En algunas modalidades, un AON de UNC13A comprende uno o más enlaces de fosforotioato, enlaces de fosfodiéster, enlaces de fosfotriéster, enlaces de metilfosfonato, enlaces de fosforamidato, enlaces de fosforamidotioato, enlaces de tiofosforodiamidato, enlaces de morfolino, enlaces de APN o cualquier combinación de enlaces de fosforotioato, enlaces de fosfodiéster, enlaces de fosfotriéster, enlaces de metilfosfonato, enlaces de fosforamidato, enlaces de morfolino y enlaces de APN. En algunas modalidades, un AON de UNC13A comprende uno o más enlaces fosforotioato, enlaces fosfodiéster o una combinación de enlaces fosforotioato y fosfodiéster.

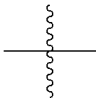
[00310] En algunas modalidades, los AON de UNC13A con una secuencia de cualquiera de las SEQ ID NO: 1-1264, las SEQ ID NO: 2529-3792, las SEQ ID NO: 5133-5166, las SEQ ID NO: 5168-5202, las SEQ ID NO: 5209-5221 o las SEQ ID NO: 5235-5573 o cualquiera de las secuencias en las Tablas 3A, 3B, 4 y 5 es un oligonucleótido controlado quiralmente, tal como un oligonucleótido controlado quiralmente descrito en cualquiera de la Patente de los Estados Unidos núm. 9,982,257, la Patente de los Estados Unidos núm. 10,590,413, los Estados Unidos 10,724,035, los Estados Unidos 10,450,568 y la Publicación PCT núm. WO2019200185, cada una de las cuales se incorpora a la presente mediante esta referencia en su totalidad.

[00311] Por ejemplo, un AON de UNC13A con una secuencia de cualquiera de las SEQ ID NO: 1-1264, las SEQ ID NO: 2529-3792, las SEQ ID NO: 5133-5166, las SEQ ID NO: 5168-5202, las SEQ ID NO: 5209-5221 o las SEQ ID NO: 5235-5573 o cualquiera de las secuencias en las Tablas 3A, 3B, 4 y 5 es un oligonucleótido controlado quiralmente que comprende una pluralidad de oligonucleótidos de al menos un tipo, en donde cada tipo se define por: 1) secuencia de bases; 2) patrón de enlaces de estructura principal; 3) patrón de centros quirales de estructura principal; y 4) patrón de restos X de estructura principal (-X-L-R^1); en donde: los oligonucleótidos del al menos un tipo comprenden uno o más enlaces internucleotídicos de triéster de fosforotioato y uno o más enlaces diéster de fosfato; los oligonucleótidos del al menos un tipo comprenden al menos dos enlaces internucleotídicos modificados consecutivos; y los oligonucleótidos del al menos un tipo de oligonucleótido comprenden uno o más enlaces internucleotídicos modificados que tienen independientemente la estructura de:



en donde: P* es un átomo de fósforo asimétrico y es Rp o Sp;

W es O, S o Se; cada uno de X, Y y Z es independientemente —O—, —S—, —N(-L-R^1)— o L; L es un enlace covalente o un alquileno C_1-C_{50} lineal o ramificado opcionalmente sustituido, en donde una o más unidades de metileno de L se reemplazan opcional e independientemente por un alquileno C_1-

C_6 opcionalmente sustituido, alquenileno C_1-C_6, —C≡C—, —C(R′)$_2$—, -Cy-, —O—, —S—, —S—S—, —N(R′)—, —C(O)—, —C(S)—, —C(NR′)—, —C(O)N(R′)—, —N(R′)C(O)N(R′)—, —N(R′)C(O)—, —N(R′)C(O)O—, —OC(O)N(R′)—, —S(O)—, —S(O)$_2$—, —S(O)$_2$N(R′)—, —N(R′)S(O)$_2$—, —SC(O)—, —C(O)S—, —OC(O)— o —C(O)O—; R^1 es halógeno, R o un alifático C_1-C_{10} opcionalmente sustituido en donde una o más unidades de metileno se reemplazan opcional e independientemente por un alquileno C_1-C_6 opcionalmente sustituido, alquenileno C_1-C_6, —C≡C—, —C(R′)$_2$—, -Cy-, —O—, —S—, —S—S—, —N(R′)—, —C(O)—, —C(S)—, —C(NR′)—, —C(O)N(R′)—, —N(R′)C(O)N(R′)—, —N(R′)C(O)—, —N(R′)C(O)O—, —OC(O)N(R′)—, —S(O)—, —S(O)$_2$—, —S(O)$_2$N(R′)—, —N(R′)S(O)$_2$—, —SC(O)—, —C(O)S—, —OC(O)— o —C(O)O—; cada R' es independientemente —R, —C(O)R, —CO_2R o —SO_2R, o: dos R' en el mismo nitrógeno se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo heterocíclico o heteroarilo opcionalmente sustituido, o dos R'en el mismo carbono se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo arilo, carbocíclico, heterocíclico o heteroarilo opcionalmente sustituido; -Cy- es un anillo bivalente opcionalmente sustituido seleccionado de fenileno, carbociclileno, arileno, heteroarileno o heterociclileno; cada R es independientemente hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de C_1-C_6 alifático, fenilo, carbociclilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo; y cada  independientemente representa una conexión a un nucleósido. En algunas modalidades, un AON de UNC13A con una secuencia de cualquiera de las SEQ ID NO: 1-1264, las SEQ ID NO: 2529-3792, las SEQ ID NO: 5133-5166, las SEQ ID NO: 5168-5202, las SEQ ID NO: 5209-5221 o las SEQ ID NO: 5235-5573 o cualquiera de las secuencias en las Tablas 3A, 3B, 4 y 5 es un oligonucleótido controlado quiralmente que comprende ciertas modificaciones químicas (por ejemplo, 2'F (2' Fluoro, que contiene una molécula de flúor en la posición 2' ribosa (en lugar del grupo 2'-hidroxilo en un monómero de ARN)), 2'-OMe, enlaces fosforotioato, conjugación de lípidos, etc.), como se describe en la Patente de los Estados Unidos núm. 10,450,568.

Enfermedades de la neurona motora

[00312] Las enfermedades de las neuronas motoras son un grupo de enfermedades caracterizadas por la pérdida de función de las neuronas motoras que coordinan el movimiento voluntario de los músculos por parte del cerebro. Las enfermedades de las neuronas motoras pueden afectar a las neuronas motoras superiores y/o inferiores, y pueden tener orígenes esporádicos o familiares. Las enfermedades de las neuronas motoras incluyen esclerosis lateral amiotrófica (ELA o enfermedad de Lou Gehrig), parálisis bulbar progresiva, parálisis pseudobulbar, atrofia muscular progresiva, esclerosis lateral primaria, atrofia muscular espinal, síndrome post-polio y ELA con demencia frontotemporal.

[00313] Los síntomas de las enfermedades de las neuronas motoras incluyen deterioro o debilitamiento muscular, dolor muscular, espasmos, dificultad para hablar, dificultad para tragar, pérdida de control

muscular, dolor en las articulaciones, extremidades rígidas, dificultad para respirar, babeo y pérdida completa del control muscular, incluso sobre funciones básicas como respirar, tragar, comer, hablar y mover las extremidades. Estos síntomas también a veces se acompañan de depresión, pérdida de memoria, dificultad para planificar, déficits de lenguaje, comportamiento alterado y dificultad para evaluar las relaciones espaciales y/o los cambios en la personalidad.

[00314] Las enfermedades de las neuronas motoras pueden ser evaluadas y diagnosticadas por un médico experto, por ejemplo, un neurólogo, utilizando diversas herramientas y pruebas. Por ejemplo, la presencia o el riesgo de desarrollar una enfermedad de las neuronas motoras se puede evaluar o diagnosticar mediante análisis de sangre y orina (por ejemplo, pruebas que analizan la presencia de creatinina quinasa), imágenes de resonancia magnética (MRI), electromiografía (EMG), estudio de conducción nerviosa (NCS), punción lumbar y/o biopsia muscular. Las enfermedades de las neuronas motoras se pueden diagnosticar con la ayuda de un examen físico y/o un examen neurológico para evaluar las habilidades motoras y sensoriales, la función nerviosa, la audición y el habla, la visión, la coordinación y el equilibrio, el estado mental y los cambios en el estado de ánimo o el comportamiento.

Esclerosis lateral amiotrófica

[00315] La ELA es una enfermedad progresiva de las neuronas motoras que interrumpe las señales a todos los músculos voluntarios. La ELA resulta en la atrofia de las neuronas motoras superiores e inferiores. Los síntomas de la ELA incluyen debilitamiento y desgaste de los músculos bulbares, pérdida general y bilateral de fuerza, espasticidad, espasmos musculares, calambres musculares, fasciculaciones, dificultad para hablar y dificultad para respirar o pérdida de la capacidad para respirar. Algunas personas con ELA también sufren de deterioro cognitivo. A nivel molecular, la ELA se caracteriza por agregados de proteínas y ARN en el citoplasma de neuronas motoras, incluidos los agregados de la proteína de unión a ARN TDP43.

[00316] La ELA es más común en hombres mayores de 40 años, aunque también puede ocurrir en mujeres y niños. El riesgo de ELA también aumenta en las personas que fuman, están expuestas a productos químicos como el plomo o que han servido en el ejército. La mayoría de los casos de ELA son esporádicos, mientras que solo alrededor del 10 % de los casos son familiares. Las causas de la ELA incluyen mutaciones genéticas esporádicas o hereditarias, altos niveles de glutamato y mal manejo de proteínas. Las mutaciones genéticas asociadas con la ELA incluyen mutaciones en los genes SOD1, C9orf72, TARDBP, FUS, ANG, ATXN2, CHCHD10, CHMP2B, DCTN1, ErbB4, FIG4, HNRPA1, MATR3, NEFH, OPTN, PFN1, PRPH, SETX, SIGMAR1, SMN1, SPG11, SQSTM1, TBK1, TRPM7, TUBA4A, UBQLN2, VAPB y VCP.

Demencia frontotemporal

[00317] La demencia frontotemporal (DFT) es una forma de demencia que afecta los lóbulos frontales y temporales del cerebro. DFT incluye degeneración lobular frontotemporal (FTLD). Tiene una edad promedio de inicio más temprana que la enfermedad de Alzheimer: 40 años. Los síntomas de la DFT

incluyen cambios extremos en el comportamiento y la personalidad, problemas del habla y el lenguaje, y síntomas relacionados con el movimiento, como temblor, rigidez, espasmos musculares, debilidad y dificultad para tragar. Los subtipos de DFT incluyen demencia frontotemporal variante del comportamiento (bvFTD), caracterizada por cambios en la personalidad y el comportamiento, y afasia progresiva primaria (PPA), que afecta las habilidades del lenguaje, el habla, la escritura y la comprensión. La DFT se asocia con la acumulación de proteína tau (cuerpos de Pick) y la función alterada de TDP43. Alrededor del 30 % de los casos de DFT son familiares y no se conocen otros factores de riesgo aparte de los antecedentes familiares de la enfermedad. Las mutaciones genéticas asociadas con la DFT incluyen mutaciones en los genes C9orf72, Progranulina (GRN), proteína tau asociada a microtúbulos (MAPT), UBQLN2, VPC, CHMP2B, TARDBP, FUS, ITM2B, CHCHD10, SQSTM1, PSEN1, PSEN2, CTSF, CYP27A1, TBK1 y TBP.

Esclerosis lateral amiotrófica con demencia frontotemporal

[00318] La esclerosis lateral amiotrófica con demencia frontotemporal (ELA con DFT) es un síndrome clínico en el que la DFT y la ELA ocurren en el mismo individuo. Curiosamente, las mutaciones en C9orf72 son la causa más común de formas familiares de ELA y DFT. Además, las mutaciones en TBK1, VCP, SQSTM1, UBQLN2 y CHMP2B también se asocian con ELA con DFT. Los síntomas de la ELA con DFT incluyen cambios dramáticos en la personalidad, así como debilidad muscular, atrofia muscular, fasciculaciones, espasticidad, disartria, disfagia y degeneración de la médula espinal, las neuronas motoras y los lóbulos frontales y temporales del cerebro. A nivel molecular, la ELA con DFT se caracteriza por la acumulación de proteínas TDP-43 y/o FUS. Las mutaciones de TBK1 se asocian con ELA, DFT y ELA con DFT.

Encefalopatía TDP-43 relacionada con la edad con predominancia límbica (LATE)

[00319] La encefalopatía TDP-43 relacionada con la edad con predominio límbico (LATE) se caracteriza por la acumulación de proteína TDP-43 mal plegada en el cerebro, específicamente en el sistema límbico. LATE es un trastorno neurológico que generalmente se manifiesta en pacientes mayores (por ejemplo, mayores de 80 años). LATE puede ser un diagnóstico de demencia y LATE a menudo imita los síntomas de la enfermedad de Alzheimer, incluida la pérdida de memoria, la confusión y los cambios de humor.

Métodos de tratamiento

[00320] La descripción contempla, en parte, el tratamiento de enfermedades neurológicas que incluyen cualquiera de esclerosis lateral amiotrófica (ELA), demencia frontotemporal (DFT), enfermedad de Alzheimer (EA), enfermedad de Parkinson (EP), enfermedad de Huntington, parálisis supranuclear progresiva (PSP), traumatismo cerebral, lesión de la médula espinal, degeneración corticobasal (CBD), encefalopatía TDP-43 relacionada con la edad con predominio límbico (LATE), epilepsia, TDP-43 relacionado con la edad cerebral con esclerosis (CARTS), inicio facial sensorial y neuronopatía motora, complejo de demencia de Guam Parkinson, proteinopatía multisistémica, CTE y enfermedades

sinápticas como el autismo) en un paciente que lo necesite, que comprende la administración de un AON de UNC13A. En algunas modalidades, en la presente se proporcionan métodos para el tratamiento de una enfermedad neurológica en un paciente que lo necesite, que comprenden administrar un AON de UNC13A descrito. En algunas modalidades de la descripción, se puede administrar una cantidad eficaz de un oligonucleótido de UNC13A descrito a un paciente que lo necesite para tratar una enfermedad neurológica y/o para aumentar, restaurar o estabilizar la expresión del ARNm de UNC13A que es capaz de traducirse para producir una proteína de UNC13A funcional, aumentando, restaurando o estabilizando así la actividad y/o función de UNC13A.

[00321] En algunas modalidades, el tratamiento de una enfermedad neurológica comprende al menos mejorar o reducir un síntoma asociado con la enfermedad neurológica (por ejemplo, reducir la debilidad muscular en un paciente con ELA). Se proporcionan métodos para tratar una enfermedad neurológica (por ejemplo, ELA, DFT o ELA con DFT) en un paciente que la padece, que incluyen administrar un AON de UNC13A descrito. En algunas modalidades, se proporcionan métodos para ralentizar la progresión de una enfermedad neurológica, por ejemplo, una enfermedad de la neurona motora.

[00322] En la presente se proporcionan métodos para tratar, reducir el riesgo de desarrollar o retrasar el inicio de una enfermedad neurológica en un sujeto que lo necesite, que comprenden administrar un AON de UNC13A descrito. Los métodos incluyen, por ejemplo, tratar a un sujeto en riesgo de desarrollar una enfermedad neurológica; *por ejemplo*, administrarle al sujeto una cantidad eficaz de un AON de UNC13A descrito. Las enfermedades neurológicas que se pueden tratar de esta manera incluyen enfermedades de las neuronas motoras, ELA, DFT, ELA con DFT, parálisis bulbar progresiva, parálisis pseudobulbar, atrofia muscular progresiva, esclerosis lateral primaria, atrofia muscular espinal y síndrome post-polio.

[00323] Los métodos para prevenir o tratar enfermedades neurológicas (por ejemplo, EP, ELA, DFT y ELA con DFT) forman parte de esta descripción. Dichos métodos pueden comprender administrarle a un paciente que lo necesite o a un paciente en riesgo, una preparación farmacéutica que comprende un AON de UNC13A descrito en la presente. Por ejemplo, se proporciona un método para prevenir o tratar una enfermedad neurológica que comprende administrarle a un paciente que lo necesite un AON de UNC13A descrito en la presente.

[00324] Los pacientes tratados con el uso de un método anterior pueden experimentar un aumento, restauración o estabilización de la expresión de ARNm de UNC13A, que es capaz de traducirse para producir una proteína UNC13A funcional, de al menos aproximadamente 5 %, 10 %, 20 %, 30 %, 40 % o incluso 50 %, aumentando, restaurando o estabilizando así la actividad y/o función de UNC13A en una célula objetivo (por ejemplo, una neurona motora) después de administrar un oligonucleótido de UNC13A, *por ejemplo*, después de 1 día, 2 días, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 7 semanas, 8 semanas, 1 mes, 2 meses, 3, meses, 4 meses, 5, meses o 6 meses o más. En algunas modalidades, la administración de dicho oligonucleótido de UNC13A puede

ser, *por ejemplo*, al menos diariamente. El oligonucleótido de UNC13A se puede administrar por vía oral. En algunas modalidades, el oligonucleótido de UNC13A se administra por vía intratecal, intratalámica o intracisternal. Por ejemplo, en una modalidad descrita en la presente, un oligonucleótido de UNC13A se administra por vía intratecal, intratalámica o intracisternal aproximadamente cada 3 meses. El retraso o la mejora de la manifestación clínica de una enfermedad neurológica en un paciente como consecuencia de la administración de un oligonucleótido de UNC13A descrito en la presente puede ser de al menos, *por ejemplo*, 6 meses, 1 año, 18 meses o incluso 2 años o más en comparación con un paciente al que no se le administra un oligonucleótido de UNC13A, tal como uno descrito en la presente.

[00325] Los oligonucleótidos UNC13A se pueden usar solos o combinados entre sí, por lo que al menos dos oligonucleótidos UNC13A se usan juntos en una sola composición o como parte de un régimen de tratamiento. Los oligonucleótidos de UNC13A también se pueden usar en combinación con otros fármacos o AON para tratar enfermedades o afecciones neurológicas.

[00326] En diversas modalidades, en la presente se describe un método para tratar la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) en un sujeto que lo necesite, el método comprende administrarle al sujeto un oligonucleótido que comprende un segmento con como máximo 7 nucleósidos unidos, y en donde el oligonucleótido comparte al menos 85 % de identidad con cualquiera de las SEQ ID NO: 1-1264, las SEQ ID NO: 2529-3792, las SEQ ID NO: 5133-5166, las SEQ ID NO: 5168-5202, las SEQ ID NO: 5209-5221 o las SEQ ID NO: 5235-5573 o cualquiera de las secuencias en las Tablas 3A, 3B, 4 y 5, o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas; en donde al menos un (*es decir*, uno o más) enlace nucleósido del oligonucleótido se selecciona independientemente del grupo que consiste en: un enlace fosfodiéster, un enlace fosforotioato, un enlace alquil fosfato, un enlace fosforoditioato, un enlace fosfotriéster, un enlace alquilfosfonato, un enlace 3-metoxipropil fosfonato, un enlace metilfosfonato, un enlace aminoalquilfosfotriéster, un enlace alquilenfosfonato, un enlace fosfinato, un enlace fosforamidato, un enlace fosforamidotioato, un enlace tiofosforodiamidato, un enlace fosforodiamidato, un enlace aminoalquilfosforamidato, un enlace aminoalquilfosforamidato, un enlace tiofosforamidato, un enlace tionoalquilfosfonato, un enlace tionoalquilfosfotriéster, un enlace tiofosfato, un enlace selenofosfato y un enlace boranofosfato, y/o en donde al menos un (*es decir*, uno o más) nucleósido está sustituido con un componente seleccionado del grupo que consiste en un nucleósido 2'-O-(2-metoxietil), un nucleósido 2'-O-metil, un nucleósido 2'-O-(N-metilacetamida), un nucleósido 2'-desoxi-2'-fluoro, un 2' -fluoro-β-D-arabinonucleósido, un ácido nucleico bloqueado (LNA), un ácido nucleico tricíclico, metoxietilo restringido (cMOE), etilo restringido (cET) y un ácido nucleico peptídico (APN), opcionalmente en donde el oligonucleótido comprende además un espaciador.

[00327] En diversas modalidades, en la presente se describe un método para tratar la demencia frontotemporal (DFT) en un sujeto que lo necesite, el método comprende administrarle al sujeto un oligonucleótido que comprende un segmento con como máximo 7 nucleósidos unidos, y en donde el

oligonucleótido comparte al menos 85 % de identidad con cualquiera de las SEQ ID NO: 1-1264, las SEQ ID NO: 2529-3792, las SEQ ID NO: 5133-5166, las SEQ ID NO: 5168-5202, las SEQ ID NO: 5209-5221 o las SEQ ID NO: 5235-5573 o cualquiera de las secuencias en las Tablas 3A, 3B, 4 y 5, o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas; en donde al menos un (*es decir*, uno o más) enlace nucleósido del oligonucleótido se selecciona independientemente del grupo que consiste en: un enlace fosfodiéster, un enlace fosforotioato, un enlace alquil fosfato, un enlace fosforoditioato, un enlace fosfotriéster, un enlace alquilfosfonato, un enlace 3-metoxipropil fosfonato, un enlace metilfosfonato, un enlace aminoalquilfosfotriéster, un enlace alquilenfosfonato, un enlace fosfinato, un enlace fosforamidato, un enlace fosforamidotioato, un enlace tiofosforodiamidato, un enlace fosforodiamidato, un enlace aminoalquilfosforamidato, un enlace aminoalquilfosforamidato, un enlace tiofosforamidato, un enlace tionoalquilfosfonato, un enlace tionoalquilfosfotriéster, un enlace tiofosfato, un enlace selenofosfato y un enlace boranofosfato, y/o en donde al menos un (*es decir*, uno o más) nucleósido está sustituido con un componente seleccionado del grupo que consiste en un nucleósido 2'-O-(2-metoxietil), un nucleósido 2'-O-metil, un nucleósido 2'-O-(N-metilacetamida), un nucleósido 2'-desoxi-2'-fluoro, un 2' -fluoro-β-D-arabinonucleósido, un ácido nucleico bloqueado (LNA), un ácido nucleico tricíclico, metoxietilo restringido (cMOE), etilo restringido (cET) y un ácido nucleico peptídico (APN), opcionalmente en donde el oligonucleótido comprende además un espaciador.

[00328] En diversas modalidades, en la presente se describe un método para tratar la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) con demencia frontotemporal (DFT) en un sujeto que lo necesite, el método comprende administrarle al sujeto un oligonucleótido que comprende un segmento con como máximo 7 nucleósidos unidos, y en donde el oligonucleótido comparte al menos 85 % de identidad con cualquiera de las SEQ ID NO: 1-1264, las SEQ ID NO: 2529-3792, las SEQ ID NO: 5133-5166, las SEQ ID NO: 5168-5202, las SEQ ID NO: 5209-5221 o las SEQ ID NO: 5235-5573 o cualquiera de las secuencias en las Tablas 3A, 3B, 4 y 5, o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas; en donde al menos un (*es decir*, uno o más) enlace nucleósido del oligonucleótido se selecciona independientemente del grupo que consiste en: un enlace fosfodiéster, un enlace fosforotioato, un enlace alquil fosfato, un enlace fosforoditioato, un enlace fosfotriéster, un enlace alquilfosfonato, un enlace 3-metoxipropil fosfonato, un enlace metilfosfonato, un enlace aminoalquilfosfotriéster, un enlace alquilenfosfonato, un enlace fosfinato, un enlace fosforamidato, un enlace fosforamidotioato, un enlace tiofosforodiamidato, un enlace fosforodiamidato, un enlace aminoalquilfosforamidato, un enlace aminoalquilfosforamidato, un enlace tiofosforamidato, un enlace tionoalquilfosfonato, un enlace tionoalquilfosfotriéster, un enlace tiofosfato, un enlace selenofosfato y un enlace boranofosfato, y/o en donde al menos un (*es decir*, uno o más) nucleósido está sustituido con un componente seleccionado del grupo que consiste en un nucleósido 2'-O-(2-metoxietil), un nucleósido 2'-O-metil, un nucleósido 2'-O-(N-metilacetamida), un nucleósido 2'-desoxi-2'-fluoro, un 2' -fluoro-β-D-arabinonucleósido, un ácido nucleico bloqueado (LNA), un ácido nucleico tricíclico, metoxietilo restringido (cMOE), etilo restringido

(cET) y un ácido nucleico peptídico (APN), opcionalmente en donde el oligonucleótido comprende además un espaciador.

Tratamiento y evaluación

[00329] Un paciente, como se describe en la presente, se refiere a cualquier animal en riesgo, que padece o está diagnosticado con una enfermedad neurológica, incluidos, entre otros, mamíferos, primates y humanos. En determinadas modalidades, el paciente puede ser un mamífero no humano tal como, por ejemplo, un gato, un perro o un caballo. Un paciente puede ser un individuo diagnosticado con un alto riesgo de desarrollar una enfermedad neurológica, alguien a quien se le ha diagnosticado una enfermedad neurológica, alguien que previamente sufrió una enfermedad neurológica o un individuo evaluado por síntomas o indicaciones de una enfermedad neurológica, por ejemplo, cualquiera de los signos o síntomas asociados con enfermedades neurológicas tales como: esclerosis lateral amiotrófica (ELA), demencia frontotemporal (DFT), ELA con DFT, enfermedad de Alzheimer (EA), enfermedad de Parkinson (EP), enfermedad de Huntington, parálisis supranuclear progresiva (PSP), traumatismo cerebral, lesión de la médula espinal, degeneración corticobasal (CBD), lesiones nerviosas (por ejemplo, lesiones del plexo braquial), neuropatías (por ejemplo, neuropatía inducida por quimioterapia), proteinopatías TDP43 (por ejemplo, encefalopatía traumática crónica, síndrome de Perry, demencia con cuerpo de Lewy en asociación con la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson con o sin demencia, y encefalopatía TDP-43 relacionada con la edad con predominancia límbica (LATE)), epilepsia, TDP-43 relacionado con la edad cerebral con esclerosis (CARTS), inicio facial y neuronopatía motora, complejo Guam Parkinson-demencia, proteína multisistémica, CTE y enfermedades sinápticas.

[00330] "Un paciente que lo necesite", como se usa en la presente, se refiere a un paciente que padece cualquiera de los síntomas o manifestaciones de una enfermedad neurológica, un paciente que puede padecer cualquiera de los síntomas o manifestaciones de una enfermedad neurológica, o cualquier paciente que pueda beneficiarse de un método de la descripción para tratar una enfermedad neurológica. Un paciente que lo necesite puede incluir un paciente diagnosticado con riesgo de desarrollar una enfermedad neurológica, un paciente que haya sufrido una enfermedad neurológica en el pasado o un paciente que haya sido tratado previamente por una enfermedad neurológica.

[00331] “Cantidad eficaz”, tal como se usa en la presente, se refiere a la cantidad de un agente que es suficiente para tratar al menos parcialmente una afección cuando se administra a un paciente. La cantidad terapéuticamente eficaz variará dependiendo de la gravedad de la afección, la vía de administración del componente y la edad, el peso, etc. del paciente que se está tratando. Por consiguiente, una cantidad eficaz de un oligonucleótido de UNC13A descrito es la cantidad del oligonucleótido de UNC13A necesaria para tratar una enfermedad neurológica en un paciente, de modo que la administración del agente evite que se produzca una enfermedad neurológica en un sujeto, evite la progresión de la enfermedad neurológica (*por ejemplo*, evita el inicio o el aumento de la gravedad de

los síntomas neurológicos, como el debilitamiento muscular, los espasmos o la fasciculación), o alivie o mejore por completo todos los síntomas asociados de una enfermedad neurológica, *es decir*, cause la regresión de la enfermedad.

[00332] La eficacia del tratamiento puede evaluarse mediante la evaluación de síntomas macroscópicos asociados con una enfermedad neurológica, análisis de histología tisular, ensayo bioquímico, métodos de obtención de imágenes tales como, por ejemplo, obtención de imágenes por resonancia magnética u otros métodos conocidos. Por ejemplo, la eficacia del tratamiento puede evaluarse analizando los síntomas macroscópicos de la enfermedad, como los cambios en la fuerza y el control muscular u otros aspectos de la patología macroscópica asociados con una enfermedad neurológica después de la administración, a un paciente que padece una enfermedad neurológica, un oligonucleótido de UNC13A descrito.

[00333] La eficacia del tratamiento también se puede evaluar a nivel tisular o celular, por ejemplo, mediante la obtención de una biopsia de tejido (por *ejemplo*, una biopsia de tejido cerebral, espinal, muscular, de neuronas motoras o biopsia de células de neuroesferas olfativas) y evaluando la morfología o propiedades de tinción celular o de tejido grueso. Los ensayos bioquímicos que examinan la expresión de proteínas o ARN también se pueden usar para evaluar la eficacia del tratamiento. Por ejemplo, se pueden evaluar los niveles de una proteína o producto génico indicativo de una enfermedad neurológica, en células disociadas o tejido no disociado mediante métodos inmunocitoquímicos, inmunohistoquímicos, de transferencia Western o de transferencia Northern, o métodos útiles para evaluar los niveles de ARN, como la reacción de la cadena de polimerasa cuantitativa o semicuantitativa (*por ejemplo*, PCR digital (DigitalPCR, dPCR o dePCR), qPCR, etc.). También se puede evaluar la presencia o el nivel de expresión de biomarcadores útiles (*por ejemplo*, luz de neurofilamentos (NEFL), dominio extracelular de neurofilamentos pesados (NEFH), TDP-43 o p75 ($p75^{ECD}$)) que se encuentran en el líquido cefalorraquídeo, líquido cefalorraquídeo, vesículas extracelulares (por ejemplo, vesículas extracelulares de líquido cefalorraquídeo similares a exosomas (“exosomas de LCR”), tales como las descritas en Welton *et al.*, (2017) “Cerebrospinal fluid extracellular vesicle enrichment for protein biomarker discovery in neurological disease; multiple sclerosis” *J Extracell Vesicles*., 6(1):1-10; y Street *et al.*, (2012) “Identification and proteomic profiling of exosomes in human cerebrospinal fluid” *J Transl. Med.*, 10:5), orina, materia fecal, líquido linfático, sangre, plasma o suero para evaluar el estado de la enfermedad y la eficacia del tratamiento. También se puede evaluar la presencia o el nivel de expresión de biomarcadores útiles que se encuentran en el plasma, vesículas/exosomas extracelulares neuronales. Las mediciones adicionales de eficacia pueden incluir la constante de tiempo de duración de la fuerza (SDTC), la inhibición cortical de intervalo corto (SICI), la dinamometría, la prueba precisa de la fuerza isométrica de las extremidades (ATLIS), el potencial de acción muscular compuesto (CMAP) y ALSFRS-R. En determinadas modalidades, el dominio extracelular del receptor de neurotrofinas urinario p75 (^{ECD} de p75) es un biomarcador de progresión de la enfermedad y pronóstico

en la esclerosis lateral amiotrófica (ELA). La cadena pesada de neurofilamentos fosforilados (pNFH) en el líquido cefalorraquídeo (LCR) predice el estado de la enfermedad y la supervivencia en pacientes con esclerosis lateral amiotrófica asociada a *C9ORF72* (c9ALS). LCR pNFH como biomarcador de pronóstico para ensayos clínicos, lo que aumentará la probabilidad de desarrollar con éxito un tratamiento para c9ALS.

[00334] Al evaluar la eficacia del tratamiento, se pueden elegir controles adecuados para garantizar una evaluación válida. Por ejemplo, se pueden comparar los síntomas evaluados en un paciente con una enfermedad neurológica después de la administración de un oligonucleótido de UNC13A descrito con aquellos síntomas en el mismo paciente antes del tratamiento o en un momento anterior en el curso del tratamiento o en otro paciente no diagnosticado con la enfermedad neurológica. De manera alternativa, se pueden comparar los resultados del análisis bioquímico o histológico del tejido después de la administración de un oligonucleótido de UNC13A descrito con los del tejido del mismo paciente o de un individuo no diagnosticado con la enfermedad neurológica o del mismo paciente antes de la administración del oligonucleótido de UNC13A. Además, se pueden comparar muestras de sangre, plasma, suero, células, orina, líquido linfático, líquido de la médula espinal, líquido cefalorraquídeo o muestras fecales después de la administración del oligonucleótido de UNC13A con muestras comparables de un individuo no diagnosticado con la enfermedad neurológica o del mismo paciente antes de la administración del oligonucleótido de UNC13A. En algunas modalidades, se pueden comparar vesículas extracelulares (por ejemplo, exosomas de LCR), después de la administración del oligonucleótido UNC13A con vesículas extracelulares de un individuo no diagnosticado con la enfermedad neurológica o del mismo paciente antes de la administración del oligonucleótido UNC13A.

[00335] La validación de los oligonucleótidos de UNC13A se puede determinar mediante evaluación directa o indirecta de los niveles o actividad de expresión de UNC13A. Por ejemplo, los ensayos bioquímicos que miden la expresión de la proteína o ARN de UNC13A pueden usarse para evaluar el efecto general sobre las transcripciones de UNC13A (por ejemplo, un pre-ARNm de UNC13A) que comprenden una secuencia que comparte al menos 90 % (*por ejemplo*, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 %) de identidad con cualquiera de las SEQ ID NO: 5057-5065 o las SEQ ID NO: 5206-5208. Por ejemplo, se pueden medir los niveles de proteína UNC13A en células o tejidos mediante transferencia Western para evaluar los niveles generales de UNC13A. También se pueden medir los niveles de ARNm de UNC13A por medio de transferencia Northern o reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa para determinar el efecto general sobre las transcripciones de UNC13A (por ejemplo, un pre-ARNm de UNC13A) que comprenden una secuencia que comparte al menos 90 % (*por ejemplo*, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 %) de identidad con cualquiera de las SEQ ID NO: 5057-5065 o las SEQ ID NO: 5206-5208. También se pueden evaluar los niveles de proteína UNC13A o los niveles de otra proteína indicativa de la actividad de señalización de UNC13A en células disociadas, tejido no disociado, vesículas extracelulares (por

ejemplo, exosomas de LCR), sangre, suero o materia fecal mediante métodos inmunocitoquímicos o inmunohistoquímicos.

[00336] La modulación de los niveles de expresión de las transcripciones de UNC13A (por ejemplo, un pre-ARNm de UNC13A) que comprenden una secuencia que comparte al menos 90 % (*por ejemplo*, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 %) de identidad con cualquiera de las SEQ ID NO: 5057-5065 o las SEQ ID NO: 5206-5208 también se puede evaluar indirectamente midiendo parámetros tales como autofagia, endocitosis, agregación de proteínas y la presencia o nivel de expresión de biomarcadores útiles (*por ejemplo*, luz de neurofilamentos (NEFL), neurofilamentos pesados (NEFH), TDP-43 o $p75^{ECD}$ que se encuentran en plasma, líquido cefalorraquídeo, líquido cefalorraquídeo, vesículas extracelulares (por ejemplo, exosomas de LCR), sangre, orina, líquido linfático, materia fecal o tejido para evaluar la modulación de la expresión de las transcripciones de UNC13A (por ejemplo, un pre-ARNm de UNC13A) que comprende una secuencia que comparte al menos 90 % (*por ejemplo*, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 %) de identidad con cualquiera de las SEQ ID NO: 5057-5065 o las SEQ ID NO: 5206-5208. La modulación de los niveles de expresión de las transcripciones de UNC13A (por ejemplo, un pre-ARNm de UNC13A) que comprenden una secuencia que comparte al menos 90 % (*por ejemplo*, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 %) de identidad con cualquiera de las SEQ ID NO: 5057-5065 o las SEQ ID NO: 5206-5208 también se puede evaluar indirectamente midiendo parámetros tales como autofagia, endocitosis, agregación de proteínas y la presencia o nivel de expresión de biomarcadores fisiológicos tales como el potencial de acción muscular compuesto (CMAP). Las mediciones adicionales pueden incluir la constante de tiempo de duración de la fuerza (SDTC), la inhibición cortical de intervalo corto (SICI), la dinamometría, la prueba precisa de la fuerza isométrica de las extremidades (ATLIS), el potencial de acción muscular compuesto y ALSFRS-R. En determinadas modalidades, el dominio extracelular del receptor de neurotrofinas urinario p75 (^{ECD} de p75) es un biomarcador de progresión de la enfermedad y pronóstico en la esclerosis lateral amiotrófica (ELA). La cadena pesada de neurofilamentos fosforilados (pNFH) en el líquido cefalorraquídeo (LCR) predice el estado de la enfermedad y la supervivencia en pacientes con c9ALS. LCR pNFH como biomarcador de pronóstico para ensayos clínicos, lo que aumentará la probabilidad de desarrollar con éxito un tratamiento para c9ALS.

[00337] La descripción también proporciona métodos para restaurar la expresión de transcripciones de UNC13A de longitud completa en células de un paciente que padece una enfermedad neurológica. Las transcripciones de UNC13A de longitud completa pueden restaurarse en cualquier célula en la que se produzca la expresión o actividad de UNC13A, incluidas las células del sistema nervioso (incluido el sistema nervioso central (por ejemplo, médula espinal o cerebro), el sistema nervioso periférico, neuronas motoras, células gliales, astrocitos, oligodendrocitos, microglia, el cerebro, el tronco encefálico, los lóbulos frontales, los lóbulos temporales, la médula espinal), el sistema

musculoesquelético, el líquido cefalorraquídeo y el líquido cefalorraquídeo. Las células del sistema musculoesquelético incluyen células de músculo esquelético (*por ejemplo*, miocitos). Las neuronas motoras incluyen las neuronas motoras superiores y las neuronas motoras inferiores.

Composiciones farmacéuticas y vías de administración

[00338] La presente descripción también proporciona métodos para tratar una enfermedad neurológica mediante la administración de una composición farmacéutica que comprende un oligonucleótido de UNC13A descrito. En otro aspecto, la descripción proporciona una composición farmacéutica para uso en el tratamiento de una enfermedad neurológica. La composición farmacéutica puede comprender un oligonucleótido de UNC13A descrito y un portador farmacéuticamente aceptable. Tal como se usa en la presente, el término "composición farmacéutica" significa, por ejemplo, una mezcla que contiene una cantidad específica de un compuesto terapéutico, *por ejemplo*, una cantidad terapéuticamente eficaz, de un compuesto terapéutico en un portador farmacéuticamente aceptable que se administrará a un mamífero, *por ejemplo*, un ser humano, para tratar una enfermedad neurológica. En algunas modalidades, en la presente se describen composiciones farmacéuticas que comprenden un oligonucleótido de UNC13A descrito y un portador farmacéuticamente aceptable. En otro aspecto, la descripción proporciona el uso de un oligonucleótido de UNC13A descrito en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad neurológica. “Medicamento”, tal como se usa en la presente, tiene esencialmente el mismo significado que el término “composición farmacéutica”.

[00339] Tal como se usa en la presente, “portador farmacéuticamente aceptable” significa amortiguadores, portadores y excipientes adecuados para usar en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación excesivos, proporcionales con una relación beneficio/riesgo razonable. El o los portadores deben ser "aceptables" en el sentido de ser compatibles con los otros ingredientes de las formulaciones y no ser perjudiciales para el receptor. Los portadores farmacéuticamente aceptables incluyen amortiguadores, disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes isotónicos y que retrasan la absorción y similares, que son compatibles con la administración farmacéutica. Es conocido en la técnica el uso de esos medios y agentes para sustancias con actividad farmacéutica. En una modalidad, la composición farmacéutica se administra por vía oral e incluye un recubrimiento entérico adecuado para regular el sitio de absorción de las sustancias encapsuladas dentro del sistema digestivo o el intestino. Por ejemplo, un recubrimiento entérico puede incluir un copolímero de etilacrilato-ácido metacrílico.

[00340] En una modalidad, un oligonucleótido de UNC13A descrito y cualquier composición farmacéutica de este se puede administrar por una o varias vías, que incluyen por vía tópica, intratecal, intratalámica, intracisternal, intracerebroventricular, parenteral, oral, rectal, bucal, sublingual, vaginal, pulmonar, intratraqueal, intranasal, transdérmica o intraduodenal. El término parenteral, tal como se usa en la presente, incluye inyecciones subcutáneas, administración intrapancreática, inyección intravenosa, intracisternal, intracerebroventricular, intratecal, intratalámica, intramuscular,

intraperitoneal, intraesternal o técnicas de infusión. Por ejemplo, un oligonucleótido de UNC13A descrito puede administrarse por vía subcutánea a un sujeto. En otro ejemplo, un oligonucleótido de UNC13A descrito puede administrarse por vía oral a un sujeto. En otro ejemplo, un oligonucleótido de UNC13A descrito puede administrarse directamente al sistema nervioso, o regiones o células específicas del sistema nervioso (*por ejemplo*, el cerebro, el tronco encefálico, las neuronas motoras inferiores, la médula espinal, las neuronas motoras superiores) mediante administración parenteral, por ejemplo, un oligonucleótido de UNC13A descrito puede administrarse por vía intratecal, intratalámica, intracisternal o intracerebroventricular.

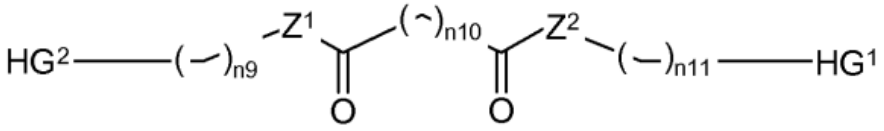
[00341] En diversas modalidades, un oligonucleótido de UNC13A, por ejemplo, un AON de UNC13A, puede exponerse a amortiguadores que contienen calcio antes de la administración. Dichos amortiguadores que contienen calcio pueden mitigar los efectos adversos de toxicidad del oligonucleótido de UNC13A. Se describen detalles adicionales de la exposición de un oligonucleótido antisentido de ejemplo a amortiguadores que contienen calcio en Moazami, et ál., Quantifying and Mitigating Motor Phenotypes Induced by Antisense Oligonucleotides in the Central Nervous System, bioRxiv 2021.02.14.431096, que se incorpora a la presente mediante esta referencia en su totalidad.

[00342] En algunas modalidades, un oligonucleótido de UNC13A, por ejemplo, un AON de UNC13A, puede encapsularse en un recubrimiento de nanopartículas. Se cree que la encapsulación de nanopartículas previene la degradación de AON y mejora la absorción celular. Por ejemplo, en algunas modalidades, un oligonucleótido UNC13A se encapsula en un recubrimiento de un polímero catiónico, por ejemplo, un polímero sintético (*por ejemplo*, poli-L-lisina, poliamidoamina, un poli(β-amino éster) y polietilenimina) o un polímero de origen natural (*por ejemplo*, quitosano y una protamina). En algunas modalidades, un oligonucleótido de UNC13A se encapsula en un lípido o material similar a lípido, por ejemplo, un lípido catiónico, un material similar a lípido catiónico o un lípido ionizable que está cargado positivamente solo a un pH ácido. Un ejemplo de una terapia de nucleótidos con nanopartículas lipídicas incluye XCUR-FXN de Exicure, un candidato terapéutico basado en ácido nucleico esférico (SNA) de nanopartículas lipídicas. Por ejemplo, en algunas modalidades, un oligonucleótido UNC13A se encapsula en una nanopartícula lipídica que incluye restos hidrófobos, *por ejemplo*, colesterol y/o un lípido de polietilenglicol (PEG).

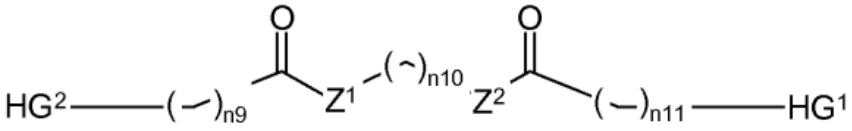
[00343] En diversas modalidades, una composición farmacéutica que comprende un oligonucleótido de UNC13A descrito puede comprender además un compuesto bolaanfifílico. Los compuestos bolaanfifílicos de ejemplo se describen en los documentos WO2014039493A1, WO2014039500A1, WO2014039502A1, WO2014039503A1 y WO2014039504A1, cada uno de los cuales se incorpora a la presente mediante esta referencia en su totalidad. En modalidades particulares, un compuesto bolaanfifílico es un compuesto de acuerdo con la fórmula I: HG^2 L^1 HG^1, o una sal, solvato, hidrato, profármaco, estereoisómero, tautómero, variante isotópica o N-óxido farmacéuticamente aceptable de este, o una combinación de estos; en donde: cada HG^1 y HG^2 es independientemente un grupo principal

hidrófilo; y L^1 es un enlazador de alquileno, alquenilo, heteroalquileno o heteroalquenilo; no sustituido o sustituido con alquilo, hidroxilo u oxo C1-C20.

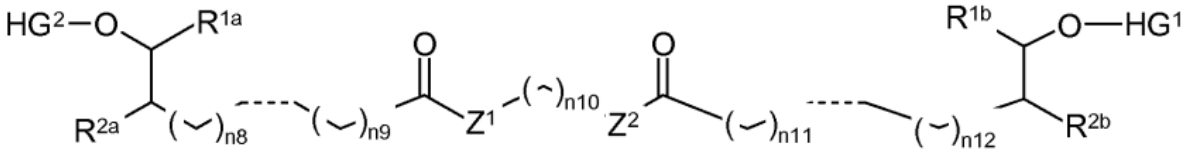
[00344] En una modalidad, con respecto al compuesto bolaanfifílico de fórmula I, el compuesto bolaanfifílico es un compuesto de acuerdo con la fórmula II, III, IV, V o VI:



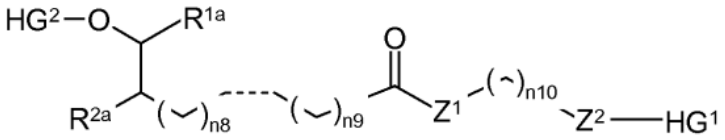
II



III

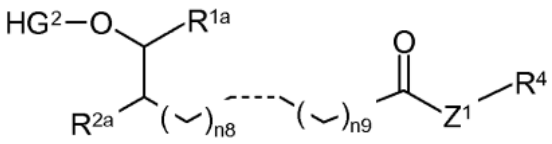


IV



V

; o



VI

[00345] o una sal, solvato, hidrato, profármaco, estereoisómero, tautómero, variante isotópica o N-óxido farmacéuticamente aceptable de este, o una combinación de estos;

en donde:

cada HG^1 y HG^2 es independientemente un grupo principal hidrófilo;

cada Z^1 y Z^2 es independientemente $-C(R^3)_2-$, $-N(R^3)-$ o -0-;

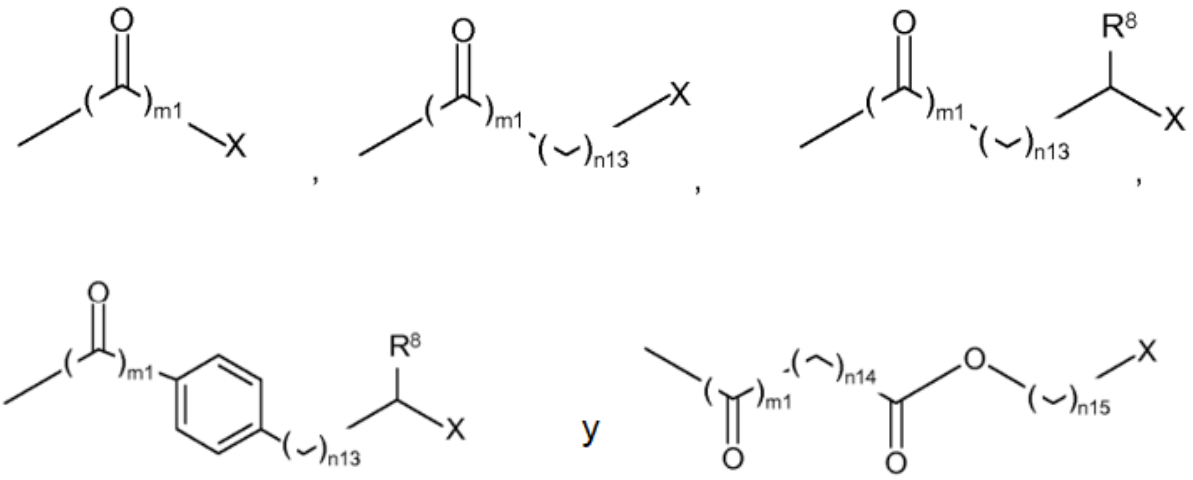
cada R^{la}, R^{lb}, R^3 y R^4 es independientemente H o alquilo Ci-C_8;

cada R^{2a} y R^{2b} es independientemente H, alquilo Ci-C_8, OH, alcoxi u O-HG^{1} u O-HG^{2}; cada n8, n9, n11 y n12 es independientemente un número entero de 1 a 20;

n10 es un número entero de 2-20; y

cada enlace punteado es independientemente un enlace simple o doble.

[00346] En una modalidad, con respecto al compuesto bolaanfifílico de fórmula I, II, III, IV, V o VI, cada HG^1 y HG^2 se selecciona independientemente de:



[00347] en donde: X es $-NR^{5a}R^{5b}$, o $-N^+R^{5a}R^{5b}R^{5c}$; cada R^{5a} y R^{5b} es independientemente H o alquilo C_1-C_{20} sustituido o no sustituido o R^{5a} y R^{5b} pueden unirse para formar un heteroarilo sustituido o no sustituido que contiene N, o heterociclilo sustituido o no sustituido; cada R^{5c} es alquilo C_1-C_{20} independientemente sustituido o no sustituido; cada R^8 es independientemente H, alquilo, alcoxi o carboxi C_1-C_{20} sustituido o no sustituido; ml es 0 o 1; y cada n13, n14 y n15 es independientemente un número entero de 1 a 20.

[00348] En diversas modalidades, las composiciones farmacéuticas descritas en la presente comprenden complejos entre bolaanfifilos y compuestos farmacológica o biológicamente activos (por ejemplo, un oligonucleótido de UNC13A descrito en la presente). En diversas modalidades, las composiciones farmacéuticas descritas en la presente comprenden complejos de vesículas bolaanfifílicas que comprenden uno o más compuestos bolaanfifílicos y el compuesto biológicamente activo es un oligonucleótido (por ejemplo, un oligonucleótido de UNC13A descrito en la presente).

[00349] Las composiciones farmacéuticas que contienen un oligonucleótido de UNC13A descrito, tales como las descritas en la presente, pueden presentarse en una forma de dosificación unitaria y pueden prepararse mediante cualquier método adecuado. Una composición farmacéutica debe formularse para ser compatible con su vía de administración prevista. Las formulaciones útiles pueden prepararse

mediante métodos bien conocidos en la técnica farmacéutica. Por ejemplo, véase *Remington 's Pharmaceutical Sciences*, 18ª ed. (Mack Publishing Company, 1990).

[00350] Las formulaciones farmacéuticas, en algunas modalidades, son estériles. La esterilización se puede lograr, por ejemplo, mediante filtración a través de membranas de filtración estériles. Cuando la composición se liofiliza, la esterilización por filtración se puede llevar a cabo antes o después de la liofilización y reconstitución.

Administración parenteral

[00351] Las composiciones farmacéuticas de la descripción pueden formularse para administración parenteral, *por ejemplo*, formularse para inyección a través de las vías intravenosa, intracisternal, intracerebroventricular, intramuscular, subcutánea, intratecal, intratalámica, intralesional o intraperitoneal. La preparación de una composición acuosa, tal como una composición farmacéutica acuosa que contiene un oligonucleótido de UNC13A descrito, será conocida por los expertos en la técnica a la luz de la presente descripción. Típicamente, dichas composiciones se pueden preparar como inyectables, ya sea como soluciones o suspensiones líquidas; también se pueden preparar formas sólidas adecuadas para usar para preparar soluciones o suspensiones tras la adición de un líquido antes de la inyección; y las preparaciones también se pueden emulsionar.

[00352] Las formas farmacéuticas adecuadas para uso inyectable incluyen soluciones o dispersiones acuosas estériles; formulaciones que incluyen solución salina normal, líquido cefalorraquídeo artificial, aceite de sésamo, aceite de cacahuete o propilenglicol acuoso; y polvos estériles para la preparación extemporánea de soluciones o dispersiones inyectables estériles. En todos los casos, la forma debe ser estéril y debe ser fluida en la medida en que exista una fácil inyectabilidad. Debe ser estable en las condiciones de fabricación y almacenamiento y debe conservarse contra la acción contaminante de microorganismos, como bacterias y hongos.

[00353] Las soluciones de compuestos activos como base libre o sales farmacológicamente aceptables se pueden preparar en agua mezclada adecuadamente con un tensioactivo, tal como hidroxipropilcelulosa. Las dispersiones también se pueden preparar en glicerol, polietilenglicoles líquidos y mezclas de estos y en aceites. Además, los aceites fijos estériles se pueden emplear como un solvente o medio de suspensión. Para este propósito, se puede emplear cualquier aceite fijo blando que incluya monoglicéridos o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos, tales como ácido oleico, se pueden utilizar en la preparación de inyectables. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución, suspensión o emulsión inyectable estéril en un diluyente o solvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear se encuentran agua, solución de Ringer, USP y solución isotónica de cloruro de sodio. En una modalidad, un oligonucleótido antisentido de UNC13A descrito puede suspenderse en un fluido portador que comprende 1 % (p/v) de carboximetilcelulosa de sodio y 0,1 % (v/v) de TWEEN™ 80. En condiciones normales de

almacenamiento y uso, estas preparaciones contienen un conservante para prevenir el crecimiento de microorganismos.

[00354] Las preparaciones inyectables, por ejemplo, suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles se pueden formular de acuerdo con la técnica conocida usando agentes dispersantes o humectantes adecuados y agentes de suspensión. Generalmente, las dispersiones se preparan mediante la incorporación de los diversos ingredientes activos esterilizados en un vehículo estéril que contiene el medio de dispersión básico y los otros ingredientes requeridos de los enumerados anteriormente. Las soluciones inyectables estériles de la descripción se pueden preparar mediante la incorporación de un oligonucleótido antisentido de UNC13A descrito en la cantidad requerida del solvente adecuado con varios de los otros ingredientes enumerados anteriormente, según sea necesario, seguido de esterilización por filtración. En el caso de polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, los métodos preferidos de preparación son técnicas de secado al vacío y liofilización que producen un polvo del ingrediente activo más cualquier ingrediente adicional deseado a partir de una solución filtrada previamente estéril de este. Las formulaciones inyectables se pueden esterilizar, por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro de retención de bacterias.

[00355] También se contempla la preparación de soluciones más o altamente concentradas para inyección intramuscular. En este sentido, se prefiere el uso de DMSO como disolvente, ya que esto dará como resultado una penetración extremadamente rápida, administrando altas concentraciones del oligonucleótido descrito a un área pequeña.

[00356] Los conservantes adecuados para su uso en dicha solución incluyen cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, clorobutanol, timerosal y similares. Los amortiguadores adecuados incluyen ácido bórico, bicarbonato de sodio y potasio, boratos de sodio y potasio, carbonato de sodio y potasio, acetato de sodio, bifosfato de sodio y similares, en cantidades suficientes para mantener el pH entre aproximadamente pH 6 y pH 8, y por ejemplo, entre aproximadamente pH 7 y pH 7,5. Los agentes de tonicidad adecuados son dextrano 40, dextrano 70, dextrosa, glicerina, cloruro de potasio, propilenglicol, cloruro de sodio y similares, de modo que el equivalente de cloruro de sodio de la solución esté en el intervalo de 0,9 más o menos 0,2 %. Los antioxidantes y estabilizantes adecuados incluyen bisulfito de sodio, metabisulfito de sodio, tiosulfito de sodio, tiourea y similares. Los agentes humectantes y clarificantes adecuados incluyen polisorbato 80, polisorbato 20, poloxámero 282 y tiloxapol. Los agentes que aumentan la viscosidad adecuados incluyen dextrano 40, dextrano 70, gelatina, glicerina, hidroxietilcelulosa, hidroximetilpropilcelulosa, lanolina, metilcelulosa, vaselina, polietilenglicol, alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, carboximetilcelulosa y similares.

<u>Administración oral</u>

[00357] En algunas modalidades, en la presente se contemplan composiciones adecuadas para la administración oral de un oligonucleótido de UNC13A descrito, *por ejemplo*, comprimidos que incluyen un recubrimiento entérico, *por ejemplo*, un recubrimiento gastrorresistente, de modo que las

composiciones puedan administrar un oligonucleótido de UNC13A a, *por ejemplo*, el tracto gastrointestinal de un paciente.

[00358] Por ejemplo, se proporciona un comprimido para administración oral que comprende gránulos (*por ejemplo*, está formado al menos parcialmente a partir de gránulos) que incluyen un oligonucleótido de UNC13A descrito, *por ejemplo*, un oligonucleótido de UNC13A representado por cualquiera de las SEQ ID NO: 1-1264, las SEQ ID NO: 2529-3792, las SEQ ID NO: 5133-5166, las SEQ ID NO: 5168-5202, las SEQ ID NO: 5209-5221 o las SEQ ID NO: 5235-5573 o cualquiera de las secuencias en las Tablas 3A, 3B, 4 y 5 que se dirige a una transcripción de UNC13A que comprende una secuencia que comparte al menos 90 % (*por ejemplo*, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 %) de identidad con cualquiera de las SEQ ID NO: 5057-5065 o las SEQ ID NO: 5206-5208, y excipientes farmacéuticamente aceptables. Dicho comprimido puede recubrirse con un recubrimiento entérico. Los comprimidos contemplados pueden incluir excipientes farmacéuticamente aceptables tales como rellenos, aglutinantes, desintegrantes y/o lubricantes, así como agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de recubrimiento, edulcorantes, saborizantes tales como gaulteria, naranja, xilitol, sorbitol, fructosa y maltodextrina, y agentes perfumantes, conservantes y/o antioxidantes.

[00359] En algunas modalidades, las formulaciones farmacéuticas contempladas incluyen una fase intragranular que incluye un oligonucleótido de UNC13A descrito, *por ejemplo*, un oligonucleótido de UNC13A representado por cualquiera de las SEQ ID NO: 1-1264, las SEQ ID NO: 2529-3792, las SEQ ID NO: 5133-5166, las SEQ ID NO: 5168-5202, las SEQ ID NO: 5209-5221 o las SEQ ID NO: 5235-5573 o cualquiera de las secuencias en las Tablas 3A, 3B, 4 y 5 que se dirige a una transcripción de UNC13A que comprende una secuencia que comparte al menos 90 % (*por ejemplo*, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 %) de identidad con cualquiera de las SEQ ID NO: 5057-5065 o las SEQ ID NO: 5206-5208, y una sal farmacéuticamente aceptable. En algunas modalidades, las formulaciones farmacéuticas contempladas incluyen una fase intragranular que incluye un oligonucleótido de UNC13A descrito, *por ejemplo*, un oligonucleótido de UNC13A representado por cualquiera de las SEQ ID NO: 1-1264, las SEQ ID NO: 2529-3792, las SEQ ID NO: 5133-5166, las SEQ ID NO: 5168-5202, las SEQ ID NO: 5209-5221 o las SEQ ID NO: 5235-5573 o cualquiera de las secuencias en las Tablas 3A, 3B, 4 y 5 que se dirige a una transcripción de UNC13A que comprende una secuencia que comparte al menos 90 % (*por ejemplo*, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 %) de identidad con cualquiera de las SEQ ID NO: 5057-5065 o las SEQ ID NO: 5206-5208, y un relleno farmacéuticamente aceptable. Por ejemplo, un oligonucleótido de UNC13A descrito y un relleno pueden mezclarse juntos, opcionalmente, con otros excipientes, y formarse en gránulos. En algunas modalidades, la fase intragranular puede formarse usando granulación húmeda, *por ejemplo*, se agrega un líquido (*por ejemplo*, agua) al oligonucleótido UNC13A mezclado y el relleno, y luego la combinación se seca, se muele y/o se tamiza para producir gránulos. Un experto en la técnica entendería que se pueden usar otros procesos para lograr una fase

intragranular.

[00360] En algunas modalidades, las formulaciones contempladas incluyen una fase extragranular, que puede incluir uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, y que pueden mezclarse con la fase intragranular para formar una formulación descrita.

[00361] Una formulación descrita puede incluir una fase intragranular que incluye un relleno. Los ejemplos de rellenos incluyen, de modo no taxativo, celulosa, gelatina, fosfato de calcio, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol, sorbitol, celulosa microcristalina, pectina, poliacrilatos, dextrosa, acetato de celulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, almidón parcialmente pregelatinizado, carbonato de calcio y otros que incluyen combinaciones de estos.

[00362] En algunas modalidades, una formulación descrita puede incluir una fase intragranular y/o una fase extragranular que incluye un aglutinante, que generalmente puede funcionar para mantener unidos los ingredientes de la formulación farmacéutica. Los ejemplos de aglutinantes de la descripción pueden incluir, de modo no taxativo, los siguientes: almidones, azúcares, celulosa o celulosa modificada tal como hidroxipropilcelulosa, lactosa, almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, etilcelulosa, alcoholes de azúcar y otros que incluyen combinaciones de estos.

[00363] Las formulaciones contempladas, *por ejemplo*, que incluyen una fase intragranular y/o una fase extragranular, pueden incluir un desintegrante tal como, de modo no taxativo, almidón, celulosa, polivinilpirrolidona reticulada, glicolato de almidón de sodio, carboximetilcelulosa de sodio, alginatos, almidón de maíz, crosmelosa de sodio, carboximetilcelulosa reticulada, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, goma arábiga y otros que incluyen combinaciones de estos. Por ejemplo, una fase intragranular y/o una fase extragranular pueden incluir un desintegrante.

[00364] En algunas modalidades, una formulación contemplada incluye una fase intragranular que comprende un oligonucleótido de UNC13A descrito y excipientes elegidos de: manitol, celulosa microcristalina, hidroxipropilmetilcelulosa y glicolato de almidón de sodio o combinaciones de estos, y una fase extragranular que comprende uno o más de: celulosa microcristalina, glicolato de almidón de sodio y estearato de magnesio o mezclas de estos.

[00365] En algunas modalidades, una formulación contemplada puede incluir un lubricante, *por ejemplo*, una fase extragranular puede contener un lubricante. Los lubricantes incluyen, de modo no taxativo, talco, sílice, grasas, estearina, estearato de magnesio, fosfato de calcio, dióxido de silicona, silicato de calcio, fosfato de calcio, dióxido de silicio coloidal, estearatos metálicos, aceite vegetal hidrogenado, almidón de maíz, benzoato de sodio, polietilenglicoles, acetato de sodio, estearato de calcio, lauril sulfato de sodio, cloruro de sodio, lauril sulfato de magnesio, talco y ácido esteárico.

[00366] En algunas modalidades, la formulación farmacéutica comprende un recubrimiento entérico. En general, los recubrimientos entéricos crean una barrera para el medicamento oral que controla la

ubicación en la que se absorbe el medicamento a lo largo de la vía digestiva. Los recubrimientos entéricos pueden incluir un polímero que se desintegra a diferentes velocidades de acuerdo con el pH. Los recubrimientos entéricos pueden incluir, por ejemplo, ftalato de acetato de celulosa, copolímeros de acrilato de metilo-ácido metacrílico, succinato de acetato de celulosa, ftalato de hidroxilpropilmetilcelulosa, copolímeros de metacrilato de metilo-ácido metacrílico, copolímeros de acrilato de etilo-ácido metacrílico, copolímero de ácido metacrílico tipo C, acetato-ftalato de polivinilo y ftalato de acetato de celulosa.

[00367] Los ejemplos de recubrimientos entéricos incluyen los grados Opadry® AMB, Acryl-EZE®, Eudragit®. En algunas modalidades, un recubrimiento entérico puede comprender aproximadamente 5 % a aproximadamente 10 %, aproximadamente 5 % a aproximadamente 20 %, 8 % a aproximadamente 15 %, aproximadamente 8 % a aproximadamente 20 %, aproximadamente 10 % a aproximadamente 20 %, o aproximadamente 12 % a aproximadamente 20 %, o aproximadamente 18 % de un comprimido contemplado en peso. Por ejemplo, los recubrimientos entéricos pueden incluir un copolímero de etilacrilato-ácido metacrílico.

[00368] Por ejemplo, en una modalidad contemplada, se proporciona un comprimido que comprende o consiste esencialmente en aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 70 %, *por ejemplo*, aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 10 %, o aproximadamente 1 % a aproximadamente 20 %, en peso de un oligonucleótido de UNC13A descrito o una sal farmacéuticamente aceptable de este. Dicho comprimido puede incluir, por ejemplo, aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 60 % en peso de manitol, por *ejemplo*, aproximadamente 30 % a aproximadamente 50 % en peso de manitol, por *ejemplo*, aproximadamente 40 % en peso de manitol; y/o aproximadamente 20 % a aproximadamente 40 % en peso de celulosa microcristalina, o aproximadamente 10 % a aproximadamente 30 % en peso de celulosa microcristalina. Por ejemplo, un comprimido descrito puede comprender una fase intragranular que incluye de aproximadamente 30 % a aproximadamente 60 %, por *ejemplo*, de aproximadamente 45 % a aproximadamente 65 % en peso, o alternativamente, de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 % en peso de un oligonucleótido de UNC13A descrito, de aproximadamente 30 % a aproximadamente 50 %, o alternativamente, de aproximadamente 5 % a aproximadamente 15 % en peso de manitol, de aproximadamente 5 % a aproximadamente 15 % de celulosa microcristalina, de aproximadamente 0 % a aproximadamente 4 %, o de aproximadamente 1 % a aproximadamente 7 % de hidroxipropilmetilcelulosa, y de aproximadamente 0 % a aproximadamente 4 %, *por ejemplo*, de aproximadamente 2 % a aproximadamente 4 % de glicolato de almidón de sodio en peso.

[00369] En otra modalidad contemplada, una formulación de comprimido farmacéutico para administración oral de un oligonucleótido de UNC13A descrito comprende una fase intragranular, en donde la fase intragranular incluye un AON de UNC13A descrito o una sal farmacéuticamente aceptable de este (tal como una sal de sodio), y un relleno farmacéuticamente aceptable, y que también puede

incluir una fase extragranular, que puede incluir un excipiente farmacéuticamente aceptable tal como un desintegrante. La fase extragranular puede incluir componentes elegidos de celulosa microcristalina, estearato de magnesio y mezclas de estos. La composición farmacéutica también puede incluir un recubrimiento entérico de aproximadamente 12 % a 20 % en peso del comprimido. Por ejemplo, un comprimido farmacéuticamente aceptable para uso oral puede comprender aproximadamente 0,5 % a 10 % en peso de un AON de UNC13A descrito, *por ejemplo*, un AON de UNC13A descrito o una sal farmacéuticamente aceptable de este, aproximadamente 30 % a 50 % en peso de manitol, aproximadamente 10 % a 30 % en peso de celulosa microcristalina y un recubrimiento entérico que comprende un copolímero de etilacrilato-ácido metacrílico.

[00370] En otro ejemplo, un comprimido farmacéuticamente aceptable para uso oral puede comprender una fase intragranular, que comprende de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 % en peso de un AON de UNC13A descrito, por ejemplo, un AON de UNC13A descrito o una sal farmacéuticamente aceptable de este, aproximadamente 40 % en peso de manitol, aproximadamente 8 % en peso de celulosa microcristalina, aproximadamente 5 % en peso de hidroxipropilmetilcelulosa y aproximadamente 2 % en peso de glicolato de almidón de sodio; una fase extragranular que comprende aproximadamente 17 % en peso de celulosa microcristalina, aproximadamente 2 % en peso de glicolato de almidón de sodio, aproximadamente 0,4 % en peso de estearato de magnesio; y un recubrimiento entérico sobre el comprimido que comprende un copolímero de etilacrilato-ácido metacrílico.

[00371] En algunas modalidades, la composición farmacéutica puede contener un recubrimiento entérico que comprende aproximadamente 13 % o aproximadamente 15 %, 16 %, 17 % o 18 % en peso, por *ejemplo*, AcyrlEZE® (*véase, por ejemplo*, la publicación PCT No. WO 2010/054826, que se incorpora a la presente mediante esta referencia en su totalidad).

[00372] La velocidad a la que se disuelve el recubrimiento y se libera el ingrediente activo es su velocidad de disolución. En una modalidad, un comprimido contemplado puede tener un perfil de disolución, *por ejemplo*, cuando se prueba en un aparato USP/EP Tipo 2 (paleta) a 100 rpm y 37 °C en un amortiguador de fosfato con un pH de 7,2, de aproximadamente 50 % a aproximadamente 100 % del oligonucleótido de UNC13A que se libera después de aproximadamente 120 minutos a aproximadamente 240 minutos, por ejemplo, después de 180 minutos. En otra modalidad, un comprimido contemplado puede tener un perfil de disolución, *por ejemplo*, cuando se prueba en un aparato USP/EP Tipo 2 (paleta) a 100 rpm y 37 °C en HCl diluido con un pH de 1,0, donde sustancialmente ninguno del oligonucleótido UNC13A se libera después de 120 minutos. Un comprimido contemplado, en otra modalidad, puede tener un perfil de disolución, *por ejemplo*, cuando se prueba en un aparato USP/EP Tipo 2 (paleta) a 100 rpm y 37 °C en un amortiguador de fosfato con un pH de 6,6, de aproximadamente 10 % a aproximadamente 30 %, o no más de aproximadamente 50 % del oligonucleótido UNC13A que se libera después de 30 minutos.

[00373] En algunas modalidades, los métodos proporcionados en la presente pueden incluir además

administrar al menos otro agente que se dirige al tratamiento de enfermedades y trastornos descritos en la presente. En una modalidad, se pueden coadministrar otros agentes contemplados (*por ejemplo*, secuencial o simultáneamente).

Dosis y frecuencia de administración

[00374] La dosificación o cantidades descritas a continuación se refieren al oligonucleótido o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

[00375] En algunas modalidades, los métodos descritos en la presente incluyen administrar al menos 1 µg, al menos 5 µg, al menos 10 µg, al menos 20 µg, al menos 30 µg, al menos 40 µg, al menos 50 µg, al menos 60 µg, al menos 70 µg, al menos 80 µg, al menos 90 µg o al menos 100 µg de un oligonucleótido antisentido de UNC13A, *por ejemplo*, un oligonucleótido de UNC13A. En algunas modalidades, los métodos incluyen administrar de 10 mg a 500 mg, de 1 mg a 10 mg, de 10 mg a 20 mg, de 20 mg a 30 mg, de 30 mg a 40 mg, de 40 mg a 50 mg, de 50 mg a 60 mg, de 60 mg a 70 mg, de 70 mg a 80 mg, de 80 mg a 90 mg, de 90 mg a 100 mg, de 100 mg a 150 mg, de 150 mg a 200 mg, de 200 mg a 250 mg, de 250 mg a 300 mg, de 300 mg a 350 mg, de 350 mg a 400 mg, de 400 mg a 450 mg, de 450 mg a 500 mg, de 500 mg a 600 mg, de 600 mg a 700 mg, de 700 mg a 800 mg, de 800 mg a 900 mg, de 900 mg a 1 g, de 1 mg a 50 mg, de 20 mg a 40 mg, o de 1 mg a 500 mg de un oligonucleótido antisentido UNC13A.

[00376] En algunas modalidades, los métodos descritos en la presente incluyen administrar formulaciones que incluyen aproximadamente 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 35 mg, 40 mg, 50 mg, 60 mg, 70 mg, 80 mg, 90 mg, 100 mg, 110 mg, 120 mg, 130 mg, 140 mg, 150 mg, 160 mg, 170 mg, 180 mg, 190 mg, 200 mg, 250 mg, 300 mg, 350 mg, 400 mg, 450 mg, 500 mg, 600 mg, 700 mg, 800 mg, 900 mg, 1 g, 1,5 g, 2,0 g, 2,5 g, 3,0 g, 3,5 g, 4,0 g, 4,5 g, o 5,0 g de un oligonucleótido UNC13A descrito. En algunas modalidades, una formulación puede incluir aproximadamente 40 mg, 80 mg o 160 mg de un oligonucleótido de UNC13A descrito. En algunas modalidades, una formulación puede incluir al menos 100 µg de un oligonucleótido de UNC13A descrito. Por ejemplo, las formulaciones pueden incluir aproximadamente 0,1 mg, 0,2 mg, 0,3 mg, 0,4 mg, 0,5 mg, 1 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg o 30 mg de un oligonucleótido UNC13A descrito. La cantidad administrada dependerá de variables tales como el tipo y la extensión de la enfermedad o indicación a tratar, la salud general y el tamaño del paciente, la potencia *in vivo* del oligonucleótido de UNC13A, la formulación farmacéutica y la vía de administración. La dosis inicial se puede aumentar más allá del nivel superior para lograr rápidamente el nivel sanguíneo o tisular deseado. De manera alternativa, la dosis inicial puede ser menor que la óptima, y la dosis puede aumentarse progresivamente durante el curso del tratamiento. La dosificación humana se puede optimizar, *por ejemplo*, en un estudio convencional de aumento de dosis de fase I. La frecuencia de dosificación puede variar, dependiendo de factores tales como la vía de administración, la cantidad de dosificación y la enfermedad que se está tratando. Las frecuencias de dosificación de ejemplo son una vez por día, una vez por semana y una vez cada dos semanas. En

algunas modalidades, la dosificación es una vez al día durante 7 días. En algunas modalidades, la dosificación es una vez cada 4 semanas, una vez cada 5 semanas, una vez cada 6 semanas, una vez cada 7 semanas, una vez cada 8 semanas, una vez cada 9 semanas, una vez cada 10 semanas, una vez cada 11 semanas o una vez cada 12 semanas. En algunas modalidades, la dosificación es de una vez al mes a cada tres meses. En algunas modalidades, la dosificación es una vez cada 2 semanas durante tres dosis, luego mensualmente, bimensualmente o cada tres o cuatro meses.

Terapias combinadas

[00377] En diversas modalidades, un AON de UNC13A como se describe en la presente se puede administrar en combinación con una o más terapias adicionales. La terapia de combinación del oligonucleótido descrito y la una o más terapias adicionales puede, en algunas modalidades, ser sinérgica en el tratamiento de cualquiera de esclerosis lateral amiotrófica (ELA), demencia frontotemporal (DFT), ELA con DFT, enfermedad de Alzheimer (EA), enfermedad de Parkinson (EP), enfermedad de Huntington, parálisis supranuclear progresiva (PSP), traumatismo cerebral, lesión de la médula espinal, degeneración corticobasal (CBD), lesiones nerviosas (por ejemplo, lesiones del plexo braquial), neuropatías (por ejemplo, neuropatía inducida por quimioterapia), proteinopatías TDP43 (por ejemplo, encefalopatía traumática crónica, síndrome de Perry, demencia con cuerpo de Lewy en asociación con la enfermedad de Parkinson, enfermedad de Parkinson con o sin demencia, y encefalopatía TDP-43 relacionada con la edad con predominancia límbica (LATE)), epilepsia, TDP-43 relacionado con la edad cerebral con esclerosis (CARTS), inicio facial sensorial y neuronopatía motora, complejo Guam Parkinson-demencia, proteinopatía multisistémica, CTE y enfermedades sinápticas como el autismo.

[00378] Los ejemplos no limitantes de terapias para la enfermedad de Parkinson (EP) incluyen: estimulación cerebral profunda, levodopa y carbidopa (duopa, rytary, Sinemet, inbrija), istradefilina (nourianz), safinamida (xadago), pramipexol (Mirapex), rotigotina (neupro), ropinirol (requip), amantadina (gocovri, Symmetrel, osmolex), benztropina (Cogentin), trihexifenidilo (artane), selegilina (eldepryl, zelapar), rasagilina, entacapona (comtan), opicapona (ongentys), tolcapona (tasmar), apomorfina (apokyn, kynmobi), exenatida, lingzhi, BIIB054, BIIB094, cafeína, sarizotan, Nuplazid e implantación celular embrionaria de dopamina.

[00379] Los ejemplos no limitantes de terapias para la enfermedad de Alzheimer (EA) incluyen aducanamab (Aduhlem), memantina (Namenda), Donepezil (Aricept), Rivastigmina (Exelon), Galantamina (razadyne), Namzeric, Suvorexant (belsomra) y lecanemab.

[00380] Un ejemplo no taxativo de una terapia para la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) es la pridopidina.

[00381] Los ejemplos no limitantes de terapias para la demencia frontotemporal (DFT) incluyen olanzapina (Zyprexa), quetiapina (Seroquel), ISRS (citalopram (Cipramil), dapoxetina (Priligy), escitalopram (Cipralex), fluoxetina (Prozac u Oxactin), fluvoxamina (Faverin), paroxetina (Seroxat),

sertralina (Lustral), vortioxetina (Brintellix)), divalproex sódico (Depakote), carbamazepina (Tegretol) y medroxiprogestrona.

[00382] Los ejemplos no limitantes de terapias para la epilepsia incluyen Brivaracetam (briviact), cannabidiol (epidiolex), carbamazepina (carbatrol, Tegretol), cenobamato (xcopri), diazepam (valium), lorazepam (Ativan), clonazepam (klonopin), eslicarbazepina (aptiom), etosuximida (zarontina), felbamato (felbatol), fenfluramina (fintepla), lacosamida (VIMPAT), lamotrigina (Lamictal), levetiracetam (Keppra), oxcarbazepina (oxtellar xr, Trileptal), perampanel (fycompa), fenobarbital, fenitoína (dilantina), pregabalina (lyrica), tiagabina (gabitril), topiramato (topamax), valproato (depakene, depakote) y zonisamida (zonegran).

[00383] Los ejemplos de terapias adicionales incluyen cualquiera de Riluzol (Rilutek), PrimeC, Edaravona (Radicava), rivastigmina, donepezilo, galantamina, inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina, agentes antipsicóticos, inhibidores de la colinesterasa, memantina, fármacos ansiolíticos de benzodiazepina, AMX0035 (ELYBRIO), ZILUCOPLAN (RA101495), pridopidina, administración intratecal de AON dual (*por ejemplo*, BIIB067, BIIB078 y BIIB105), BIIB100, levodopa/carbidopa, agentes dopaminérgicos (*por ejemplo* , ropinirol, pramipexol, rotigotina), medroxiprosterona, abridores KCNQ2/KCNQ3 (por ejemplo, retigabina, XEN1101 o QRL-101), andamios bioactivos, anticonvulsivos y agentes psicoestimulantes. Las terapias adicionales pueden incluir además atención respiratoria, fisioterapia, terapia ocupacional, terapia del habla y apoyo nutricional. Los ejemplos no limitantes adicionales de terapias adicionales incluyen cualquiera de estimulación cerebral profunda, levodopa y carbidopa (duopa, rytary, sinemet, inbrija), istradefilina (nourianz), safinamida (xadago), pramipexol (mirapex), rotigotina (neupro), ropinirol (requip), amantadina (gocovri, symmetrel, osmolex), benztropina (cogentin), trihexifenidilo (artane), selegilina (eldepryl, zelapar), rasagilina, entacapona (comtan), opicapona (ongentys), tolcapona (tasmar), apomorfina (apokyn, kynmobi), exenatida, lingzhi, BIIB054, BIIB094, cafeína, sarizotan, implantación celular de dopamina embrionaria, aducanamab (aduhlem), memantina (namenda), donepezil (aricept), rivastigmina (exelon), Galantamina (razadyne), namzeric, suvorexant (belsomra), lecanemab, olanzapina (zyprexa), quetiapina (seroquel), SSRI (citalopram (cipramil), dapoxetina (priligy), escitalopram (cipralex), fluoxetina (prozac u oxactina), fluvoxamina (faverin), paroxetina (seroxat), sertralina (lustral), vortioxetina (brintellix))), divalproex sódico (depakote), carbamazepina (tegretol), medroxiprogestrona, brivaracetam (briviact), cannabidiol (epidiolex), carbamazepina (carbatrol, Tegretol), cenobamato (xcopri), diazepam (valium), lorazepam (ativan), clonazepam (klonopin), eslicarbazepina (aptiom), etosuximida (zarontina), felbamato (felbatol), fenfluramina (fintepla), lacosamida (VIMPAT), lamotrigina (Lamictal), levetiracetam (Keppra), oxcarbazepina (oxtellar xr, trileptal), perampanel (fycompa), fenobarbital, fenitoína (dilantina), pregabalina (lyrica), tiagabina (gabitril), topiramato (topamax), valproato (depakene, depakote) y zonisamida (zonegran). En diversas modalidades, una terapia adicional puede ser un segundo oligonucleótido antisentido. Como ejemplo, el segundo oligonucleótido antisentido puede dirigirse a una

transcripción de UNC13A (*por ejemplo*, pre-ARNm de UNC13A, ARNm de UNC13A maduro) para modular los niveles de expresión de la proteína UNC13A de longitud completa.

[00384] Los ejemplos no taxativos de terapias para la lesión de la médula espinal incluyen andamios bioactivos, tales como andamios bioactivos con movimiento supramolecular mejorado. Los detalles adicionales de los ejemplos de andamios bioactivos como terapias para la lesión de la médula espinal se describen en Alvarez et al., "Los andamios bioactivos con movimiento supramolecular mejorado promueven la recuperación de la lesión de la médula espinal". Science, 374, 848-856 (2021), que se incorpora a la presente mediante esta referencia en su totalidad.

[00385] En diversas modalidades, el oligonucleótido descrito y la una o más terapias adicionales pueden conjugarse entre sí y proporcionarse en una forma conjugada. A continuación se describe una descripción adicional con respecto a los conjugados que involucran el oligonucleótido descrito. En diversas modalidades, el oligonucleótido descrito y una o más terapias adicionales se proporcionan al mismo tiempo. En diversas modalidades, el oligonucleótido descrito y una o más terapias adicionales se proporcionan simultáneamente. En diversas modalidades, el oligonucleótido descrito y una o más terapias adicionales se proporcionan secuencialmente.

Conjugados

[00386] En determinadas modalidades, en la presente se proporcionan compuestos oligoméricos, que comprenden un oligonucleótido (*por ejemplo*, oligonucleótido de UNC13A) y opcionalmente uno o más grupos conjugados y/o grupos terminales. Los grupos conjugados incluyen uno o más restos conjugados y un enlazador conjugado que une el resto conjugado al oligonucleótido. Los grupos conjugados pueden unirse a cualquiera o ambos extremos de un oligonucleótido y/o en cualquier posición interna. En determinadas modalidades, los grupos conjugados se unen a la posición 2’ de un nucleósido de un oligonucleótido modificado. En determinadas modalidades, los grupos conjugados que se unen a uno o ambos extremos de un oligonucleótido son grupos terminales. En determinadas de dichas modalidades, los grupos conjugados o grupos terminales se unen en el extremo 3’ y/o 5’ de los oligonucleótidos. En determinadas de dichas modalidades, los grupos conjugados (o grupos terminales) se unen en el extremo 3’ de los oligonucleótidos. En determinadas modalidades, los grupos conjugados se unen cerca del extremo 3’ de los oligonucleótidos. En determinadas modalidades, los grupos conjugados (o grupos terminales) se unen en el extremo 5’ de los oligonucleótidos. En determinadas modalidades, los grupos conjugados se unen cerca del extremo 5’ de los oligonucleótidos.

[00387] Los ejemplos de grupos terminales incluyen, de modo no taxativo, grupos conjugados, grupos de protección terminal, restos de fosfato, grupos protectores, nucleósidos modificados o no modificados y dos o más nucleósidos que se modifican o no se modifican independientemente.

Grupos conjugados

[00388] En determinadas modalidades, un AON de UNC13A se une covalentemente a uno o más

grupos conjugados. En determinadas modalidades, los grupos conjugados modifican una o más propiedades del oligonucleótido unido, que incluyen, de modo no taxativo, farmacodinámica, farmacocinética, estabilidad, unión, absorción, distribución tisular, distribución celular, absorción celular, carga y eliminación. En modalidades particulares, los grupos conjugados modifican el tiempo de circulación (por ejemplo, aumento) de los oligonucleótidos en el torrente sanguíneo de modo que las concentraciones aumentadas de los oligonucleótidos se administran al cerebro. En modalidades particulares, los grupos conjugados modifican el tiempo de residencia (por ejemplo, aumentan el tiempo de residencia) de los oligonucleótidos en un órgano objetivo (por ejemplo, cerebro) de modo que el tiempo de residencia aumentado de los oligonucleótidos mejora su rendimiento (por ejemplo, eficacia). En modalidades particulares, los grupos conjugados aumentan la administración del oligonucleótido al cerebro a través de la barrera hematoencefálica y/o el parénquima cerebral (por ejemplo, a través de la transcitosis mediada por el receptor). En modalidades particulares, los grupos conjugados permiten que el oligonucleótido se dirija a un órgano específico (por ejemplo, el cerebro). En determinadas modalidades, los grupos conjugados imparten una nueva propiedad en el oligonucleótido unido, por ejemplo, fluoróforos o grupos indicadores que permiten la detección del oligonucleótido. Ciertos grupos conjugados y restos conjugados se han descrito previamente, por ejemplo: resto de colesterol (Letsinger et al., Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU., 1989, 86, 6553-6556), ácido cólico (Manoharan et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 1994, 4, 1053-1060), un tioéter, por ejemplo, hexil-S-tritiltiol (Manoharan et al., Ann. NY. Acad. Sci., 1992, 660, 306-309; Manoharan et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 1993, 3, 2765-2770), un tiocolesterol (Oberhauser et al., Nucl. Acids Res., 1992, 20, 533-538), una cadena alifática, por ejemplo, residuos de do-decan-diol o undecilo (Saison-Behmoaras et al., EMBO J, 1991, 10, 1111-1118; Kabanov et al., FEBS Lett., 1990, 259, 327-330; Svinarchuk et al., Biochimie, 1993, 75, 49-54), un fosfolípido, por ejemplo, di-hexadecil-rac-glicerol o trietil-amonio 1, 2-di-0-hexadecil-rac-glicero-3-H-fosfonato (Manoharan et al., Tetrahedron Lett., 1995, 36, 3651-3654; Shea et al., Nucl. Acids Res., 1990, 18, 3777-3783), una poliamina o una cadena de polietilenglicol (Manoharan et al., Nucleosides & Nucleotides, 1995, 14, 969-973), o ácido adamantano acético un resto palmitilo (Mishra et al., Biochim. Biophys. Acta, 1995, 1264, 229-237), un resto de octadecilamina o hexilamino-carbonil-oxicolesterol (Crooke et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 1996, 277, 923-937), un grupo tocoferol (Nishina *et al.*, Molecular Therapy Nucleic Acids, 2015, 4, e220; y Nishina *et al.*, Molecular Therapy, 2008, 16, 734-740), o un grupo de GalNAc (*por ejemplo*, WO2014/179620).

Restos conjugados

[00389] Los restos conjugados incluyen, sin limitación, intercaladores, moléculas informadoras, poliaminas, poliamidas, péptidos, carbohidratos, restos vitamínicos, polietilenglicoles, tioéteres, poliéteres, colesteroles, tiocolesteroles, restos de ácido cólico, folato, lípidos, fosfolípidos, biotina, fenazina, fenantridina, antraquinona, adamantano, acridina, fluoresceínas, rodaminas, cumarinas, fluoróforos, colorantes, ácidos biliares y ácido fenilbutírico. En modalidades particulares, los restos

conjugados se seleccionan de un péptido, un lípido, N-acetilgalactosamina (GalNAc), colesterol, vitamina E, ácido lipoico, ácido pantoténico, polietilenglicol, un anticuerpo (*por ejemplo*, un anticuerpo para cruzar la barrera hematoencefálica, tal como un anticuerpo contra el receptor de transferrina) o un péptido de penetración celular (*por ejemplo*, transactivador de la transcripción (TAT) y penetratina).

[00390] En determinadas modalidades, un resto conjugado comprende una sustancia farmacológica activa, por ejemplo, aspirina, warfarina, fenilbutazona, ibuprofeno, suprofeno, fenbufeno, ketoprofeno, (*S*)-(+)-pranoprofeno, carprofeno, dansilsarcosina, ácido 2,3,5-triyodobenzoico, fingolimod, ácido flufenámico, ácido folínico, una benzotiadiazida, clorotiazida, una diazepina, indometacina, un barbitúrico, una cefalosporina, un fármaco sulfa, un antidiabético, un antibacteriano o un antibiótico.

Enlazadores conjugados

[00391] Los restos conjugados se unen a un AON de UNC13A a través de enlazadores conjugados. En determinados compuestos oligoméricos, el enlazador conjugado es un enlace químico simple (es decir, el resto conjugado se une directamente a un oligonucleótido a través de un enlace simple). En determinadas modalidades, el enlazador conjugado comprende una estructura de cadena, tal como una cadena de hidrocarburo, o un oligómero de unidades de repetición tales como etilenglicol, nucleósidos o unidades de aminoácidos.

[00392] En determinadas modalidades, un enlazador conjugado comprende uno o más grupos seleccionados de alquilo, amino, oxo, amida, disulfuro, polietilenglicol, éter, tioéter e hidroxilamino. En determinadas de dichas modalidades, el enlazador conjugado comprende grupos seleccionados de grupos alquilo, amino, oxo, amida y éter. En determinadas modalidades, el enlazador conjugado comprende grupos seleccionados de grupos alquilo y amida. En determinadas modalidades, el enlazador conjugado comprende grupos seleccionados de grupos alquilo y éter. En determinadas modalidades, el enlazador conjugado comprende al menos un resto de fósforo. En determinadas modalidades, el enlazador conjugado comprende al menos un grupo fosfato. En determinadas modalidades, el enlazador conjugado incluye al menos un grupo de enlace neutro.

[00393] En determinadas modalidades, los enlazadores conjugados, que incluyen los enlazadores conjugados descritos anteriormente, son restos de enlace bifuncionales, *por ejemplo*, aquellos conocidos en la técnica por ser útiles para unir grupos conjugados a compuestos originales, tales como los oligonucleótidos proporcionados en la presente. En general, un resto de unión bifuncional comprende al menos dos grupos funcionales. Uno de los grupos funcionales se selecciona para unirse a un sitio particular en un compuesto original y el otro se selecciona para unirse a un grupo conjugado. Los ejemplos de grupos funcionales utilizados en un resto de enlace bifuncional incluyen, de modo no taxativo, electrófilos para reaccionar con grupos nucleófilos y nucleófilos para reaccionar con grupos electrófilos. En determinadas modalidades, los restos de enlace bifuncionales comprenden uno o más grupos seleccionados de amino, hidroxilo, ácido carboxílico, tiol, alquilo, alquenilo y alquinilo.

[00394] Los ejemplos de enlazadores conjugados incluyen, de modo no taxativo, pirrolidina, ácido 8-

amino-3,6-dioxaoctanoico (ado), 4-(N-maleimidometil) ciclohexano-1-carboxilato de succinimidilo (SMCC) y ácido 6-aminohexanoico (AHEX o AHA). Otros enlazadores conjugados incluyen, de modo no taxativo, alquilo C_1-C_{10} sustituido o no sustituido, alquenilo C_2-C_{10} sustituido o no sustituido o alquinilo C_2-C_{10} sustituido o no sustituido, en donde una lista no taxativa de grupos sustituyentes preferidos incluye hidroxilo, amino, alcoxi, carboxi, bencilo, fenilo, nitro, tiol, tioalcoxi, halógeno, alquilo, arilo, alquenilo y alquinilo.

[00395] En determinadas modalidades, los enlazadores conjugados comprenden 1-10 nucleósidos enlazadores. En determinadas modalidades, los enlazadores conjugados comprenden 2-5 nucleósidos enlazadores. En determinadas modalidades, los enlazadores conjugados comprenden 3 nucleósidos enlazadores.

[00396] En determinadas modalidades, dichos nucleósidos enlazadores son nucleósidos modificados. En determinadas modalidades, dichos enlazadores-nucleósidos comprenden un resto de azúcar modificado. En determinadas modalidades, los nucleósidos enlazadores no están modificados. En determinadas modalidades, los nucleósidos enlazadores comprenden una base heterocíclica opcionalmente protegida seleccionada de una purina, purina sustituida, pirimidina o pirimidina sustituida. En determinadas modalidades, un resto escindible es un nucleósido seleccionado de uracilo, timina, citosina, 4-N-benzoilcitosina, 5-metil citosina, 4-N-benzoil-5-metil citosina, adenina, 6-N-benzoiladenina, guanina y 2-N-isobutirilguanina. Típicamente, es deseable que los enlazadores-nucleósidos se escindan del compuesto oligomérico después de que alcance un tejido diana. Por consiguiente, los nucleósidos enlazadores están típicamente unidos entre sí y al resto del compuesto oligomérico a través de enlaces escindibles. En determinadas modalidades, dichos enlaces escindibles son enlaces fosfodiéster.

[00397] En la presente, los nucleósidos enlazadores no se consideran parte del oligonucleótido. Por consiguiente, en modalidades en las que un compuesto oligomérico comprende un oligonucleótido que consiste en un número o intervalo especificado de nucleósidos unidos y/o un porcentaje especificado de complementariedad con un ácido nucleico de referencia y el compuesto oligomérico también comprende un grupo conjugado que comprende un enlazador conjugado que comprende enlazador-nucleósidos, esos enlazador-nucleósidos no se cuentan hacia la longitud del oligonucleótido y no se utilizan para determinar el porcentaje de complementariedad del oligonucleótido para el ácido nucleico de referencia.

[00398] En determinadas modalidades, es deseable que un grupo conjugado se escinda del AON de UNC13A. Por ejemplo, en determinadas circunstancias, los compuestos oligoméricos que comprenden un resto conjugado particular son mejor absorbidos por un tipo de célula particular, pero una vez que el compuesto oligomérico se ha absorbido, es deseable que el grupo conjugado se escinda para liberar el oligonucleótido no conjugado u original. Por lo tanto, determinados enlazadores conjugados pueden comprender uno o más restos escindibles. En determinadas modalidades, un resto escindible es un

enlace escindible. En determinadas modalidades, un resto escindible es un grupo de átomos que comprende al menos un enlace escindible. En determinadas modalidades, un resto escindible comprende un grupo de átomos que tiene uno, dos, tres, cuatro o más de cuatro enlaces escindibles. En determinadas modalidades, un resto escindible se escinde selectivamente dentro de una célula o compartimento subcelular, tal como un lisosoma. En determinadas modalidades, un resto escindible se escinde selectivamente por enzimas endógenas, tales como nucleasas.

[00399] En determinadas modalidades, un enlace escindible se selecciona de entre: una amida, un éster, un éter, uno o ambos ésteres de un fosfodiéster, un éster de fosfato, un carbamato o un disulfuro. En determinadas modalidades, un enlace escindible es uno o ambos de los ésteres de un fosfodiéster. En determinadas modalidades, un resto escindible comprende un fosfato o fosfodiéster. En determinadas modalidades, el resto escindible es un enlace fosfato entre un oligonucleótido y un resto conjugado o grupo conjugado.

[00400] En determinadas modalidades, un resto escindible comprende o consiste en uno o más nucleósidos enlazadores. En determinadas de dichas modalidades, el uno o más nucleósidos enlazadores están unidos entre sí y/o al resto del compuesto oligomérico a través de enlaces escindibles. En determinadas modalidades, dichos enlaces escindibles son enlaces fosfodiéster no modificados. En determinadas modalidades, un resto escindible es nucleósido 2'-desoxi que se une al nucleósido del extremo 3' o 5' de un oligonucleótido mediante un enlace internucleósido de fosfato y se une covalentemente al resto del enlazador conjugado o resto conjugado mediante un enlace fosfato o fosforotioato. En determinadas de dichas modalidades, el resto escindible es 2'-desoxi adenosina.

Grupos terminales

[00401] En determinadas modalidades, los compuestos oligoméricos comprenden uno o más grupos terminales. En determinadas de dichas modalidades, los compuestos oligoméricos comprenden un 5'-fosfato estabilizado. Los 5'-fosfatos estabilizados incluyen, de modo no taxativo, 5'-fosfonatos, que incluyen, de modo no taxativo, 5'-vinilfosfonatos. En determinadas modalidades, los grupos terminales comprenden uno o más nucleósidos abásicos y/o nucleósidos invertidos. En determinadas modalidades, los grupos terminales comprenden uno o más nucleósidos enlazados en 2'. En determinadas de dichas modalidades, el nucleósido unido en 2' es un nucleósido abásico. En diversas modalidades, los grupos terminales comprenden uno o más espaciadores.

Métodos diagnósticos

[00402] La descripción también proporciona un método para diagnosticar a un paciente con una enfermedad neurológica que se basa en la detección de niveles de señal de expresión de UNC13A en una o más muestras biológicas de un paciente. Tal como se usa en la presente, el término "señal de expresión de UNC13A" puede referirse a cualquier indicación de la expresión génica de UNC13A, o actividad de gen o producto génico. Los productos génicos de UNC13A incluyen ARN (*por ejemplo*,

ARNm), péptidos y proteínas. Los índices de expresión génica de UNC13A que se pueden evaluar incluyen, de modo no taxativo, gen UNC13A o estado de cromatina, interacción génica de UNC13A con componentes celulares que regulan la expresión génica, niveles de expresión del producto génico de UNC13A (*por ejemplo*, niveles de expresión de transcripciones de UNC13A (por ejemplo, un pre-ARNm de UNC13A) que comprenden una secuencia que comparte al menos 90 % (*por ejemplo*, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 %) de identidad con cualquiera de las SEQ ID NO: 5057-5065 o las SEQ ID NO: 5206-5208, o la interacción de ARN o proteína de UNC13A con maquinaria de procesamiento transcripcional, traduccional o postraduccional.

[00403] La detección de la señal de expresión de UNC13A se puede lograr a través de métodos *in vivo*, *in vitro* o *ex vivo*. En una modalidad preferida, los métodos de la descripción se pueden llevar a cabo *in vitro.* Los métodos de detección pueden implicar la detección en sangre, suero, materia fecal, tejido, líquido cefalorraquídeo, líquido cefalorraquídeo, orina, vesículas extracelulares (por ejemplo, exosomas de LCR) o células de un paciente. La detección se puede lograr midiendo la señal de expresión de las transcripciones de UNC13A (por ejemplo, un pre-ARNm de UNC13A) que comprenden una secuencia que comparte al menos 90 % (*por ejemplo*, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 %) de identidad con la SEQ ID NO: 5057-5065 o las SEQ ID NO: 5206-5208 en tejido completo, explantes de tejido, cultivos celulares, células disociadas, extracto celular, vesículas extracelulares (por ejemplo, exosomas de LCR) o fluidos corporales, que incluyen sangre, líquido cefalorraquídeo, líquido cefalorraquídeo, orina, líquido linfático, plasma o suero. Los métodos de detección incluyen ensayos que miden los niveles de expresión del producto génico de UNC13A, como transferencia Western, FACS, ELISA, otros ensayos de unión cuantitativos, ensayos de crecimiento celular o tisular, transferencias Northern, reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa o semicuantitativa, métodos de imágenes médicas (*por ejemplo*, MRI) o métodos de inmunotinción (*por ejemplo*, inmunohistoquímica o inmunocitoquímica).

Modificaciones en general

[00404] Si bien determinados compuestos, composiciones y métodos descritos en la presente se han descrito con especificidad de acuerdo con determinadas modalidades, los siguientes ejemplos sirven solo para ilustrar los compuestos descritos en la presente y no pretenden limitarlos. Cada una de las referencias, números de acceso de GenBank y similares mencionados en la presente solicitud se incorpora a la presente mediante esta referencia en su totalidad.

[00405] Aunque el listado de secuencias que acompaña a esta presentación identifica cada secuencia como "ARN" o "ADN" según sea necesario, en realidad, esas secuencias pueden modificarse con cualquier combinación de modificaciones químicas. Un experto en la técnica apreciará fácilmente que dicha designación como "ARN" o "ADN" para describir oligonucleótidos modificados es, en determinados casos, arbitraria. Por ejemplo, un oligonucleótido que comprende un nucleósido que comprende un resto de azúcar 2'-OH y una base de timina podría describirse como un ADN que tiene

un azúcar modificado (2'-OH en lugar de un 2'-H de ADN) o como un ARN que tiene una base modificada (timina (uracilo metilado) en lugar de un uracilo de ARN). Por consiguiente, las secuencias de ácidos nucleicos proporcionadas en la presente, incluidas, entre otras, las del listado de secuencias, pretenden abarcar ácidos nucleicos que contienen cualquier combinación de ARN y/o ADN natural o modificado, incluidos, entre otros, dichos ácidos nucleicos que tienen nucleobases modificadas. A modo de ejemplo adicional y de modo no taxativo, un compuesto oligomérico que tiene la secuencia de nucleobases "ATCGATCG" abarca cualquier compuesto oligomérico que tenga dicha secuencia de nucleobases, ya sea modificada o no modificada, incluidos, entre otros, dichos compuestos que comprenden bases de ARN, tales como aquellos que tienen la secuencia "AUCGAUCG" y aquellos que tienen algunas bases de ADN y algunas bases de ARN tales como "AUCGATCG" y compuestos oligoméricos que tienen otras nucleobases modificadas, tales como "AT^{m}CGAUCG", en donde ^{m}C indica una base de citosina que comprende un grupo metilo en la posición 5.

[00406] Determinados compuestos descritos en la presente (*por ejemplo*, oligonucleótidos modificados) tienen uno o más centros asimétricos y, por lo tanto, dan lugar a enantiómeros, diastereómeros y otras configuraciones estereoisoméricas que pueden definirse, en términos de estereoquímica absoluta, como (R) o (S), como α o β, tal como para anómeros de azúcar, o como (D) o (L), tal como para aminoácidos, etc. Los compuestos proporcionados en la presente que se dibujan o describen como que tienen determinadas configuraciones estereoisoméricas incluyen solo los compuestos indicados. Los compuestos proporcionados en la presente que contienen estereocentros que se dibujan o describen con estereoquímica indefinida incluyeron todos estos posibles isómeros, incluyendo sus formas estereoraleatorias y ópticamente puras, a menos que se especifique lo contrario. Del mismo modo, todas las formas tautoméricas de los compuestos de la presente también se incluyen a menos que se indique lo contrario. A menos que se indique lo contrario, los compuestos descritos en este documento pretenden incluir las formas de sal correspondientes.

[00407] Los compuestos descritos en la presente incluyen variaciones en las que uno o más átomos se reemplazan con un isótopo no radiactivo o isótopo radiactivo del elemento indicado. Por ejemplo, los compuestos de la presente que comprenden átomos de hidrógeno comprenden todas las posibles sustituciones de deuterio para cada uno de los átomos de hidrógeno ^{1}H. Las sustituciones isotópicas abarcadas por los compuestos de la presente incluyen, de modo no taxativo: ^{2}H o ^{3}H en lugar de ^{1}H, ^{13}C o ^{14}C en lugar de ^{12}C, ^{15}N en lugar de ^{14}N, ^{17}O o ^{18}O en lugar de ^{16}O, y ^{33}S, ^{34}S, ^{35}S o ^{36}S en lugar de ^{32}S. En determinadas modalidades, las sustituciones isotópicas no radiactivas pueden impartir nuevas propiedades en el compuesto oligomérico que son beneficiosas para su uso como herramienta terapéutica o de investigación.

EJEMPLOS

[00408] La descripción se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos. Los ejemplos se proporcionan solo con fines ilustrativos, y no deben interpretarse como limitantes del alcance o

contenido de la descripción de ninguna manera.

Ejemplo 1: Diseño y selección de los oligonucleótidos de UNC13A

[00409] Los oligonucleótidos de AON de UNC13A que se dirigen a una transcripción de UNC13A se diseñan y prueban para identificar AON de UNC13A capaces de reducir la cantidad de transcripciones de UNC13A (por ejemplo, transcripciones de UNC13A mal empalmadas). Dichos AON de UNC13A incluyen oligonucleótidos originales de UNC13A representados por cualquiera de las SEQ ID NO: 1-1264 o variantes de oligonucleótidos de UNC13A representadas por las SEQ ID NO: 2529-3792. Los oligonucleótidos originales de UNC13A tienen 25 nucleósidos de longitud. Cada uno de los nucleósidos de los oligonucleótidos originales de UNC13A son nucleósidos modificados con restos de azúcar 2'MOE, y cada "C" se reemplaza con un 5-MeC. Además, cada uno de los enlaces internucleosídicos entre los nucleósidos de los oligonucleótidos de UNC13A son enlaces internucleosídicos de fosforotioato.

[00410] En general, la longitud de los oligonucleótidos antisentido de UNC13A tiene 25 unidades de oligonucleótido de longitud. Sin embargo, las variantes de los oligonucleótidos antisentido de UNC13A también se diseñaron con longitudes variables (*por ejemplo*, 23meros, 21meros o 19meros). Los ejemplos de estos oligonucleótidos antisentido de UNC13A variantes se diseñaron para incluir un subconjunto de las secuencias de las SEQ ID NO: 2529-3792.

[00411] Tabla 6A: Ejemplo de AON de UNC13A (incluidos los oligonucleótidos de UNC13A con dos espaciadores)

SEQ ID NO:	Secuencia de oligonucleótidos (donde **S** indica la presencia de un espaciador)* (5' → 3')	Longitud
5133	GGGCAG**S**CAGGAATGGTG**S**GTGGAA	25
5134	AGGGAG**S**AGTTTTCCAGG**S**AAAGGG	25
5135	GCAGCT**S**GAAGAGACATA**S**CCAGAC	25
5136	TCCACC**S**GCCACTCACAA**S**CATCCA	25
5137	GAAAGT**S**TCATGGAGAGT**S**CAAGGG	25
5138	GGGCAGGC**S**GGAATGGTG**S**GTGGAA	25
5139	AGGGAGGA**S**TTTTCCAGG**S**AAAGGG	25
5140	GCAGCTGG**S**AGAGACATA**S**CCAGAC	25
5141	TCCACCAG**S**CACTCACAA**S**CATCCA	25
5142	GAAAGTGT**S**ATGGAGAGT**S**CAAGGG	25
5143	GCAGGCA**S**GAATGGT**S**AGTGGAA	23
5144	GGGCAGG**S**AGGAATG**S**TGAGTGG	23

5145	GGCAGGC**S**GGAATGG**S**GAGTGGA	23
5146	GTAAAGG**S**AATGGCA**S**GGCGGGC	23
5147	AGGTAAA**S**GGAATGG**S**ATGGCGG	23
5148	GGTAAAG**S**GAATGGC**S**TGGCGGG	23
5149	AGGAGGT**S**ACCCTGA**S**TCTGGAC	23
5150	AGAGGAG**S**TGACCCT**S**AATCTGG	23
5151	GAGGAGG**S**GACCCTG**S**ATCTGGA	23
5152	ACAAACG**S**CCCAATC**S**TGAGTGG	23
5153	ACACAAA**S**GGCCCAA**S**CCTGAGT	23
5154	CACAAAC**S**GCCCAAT**S**CTGAGTG	23
5155	TCTTTCC**S**GGAAACC**S**AGGCAGC	23
5156	GTTCTTT**S**CAGGAAA**S**CCAGGCA	23
5157	TTCTTTC**S**AGGAAAC**S**CAGGCAG	23
5158	TCCGCAA**S**TTAATCC**S**CCTACCC	23
5159	GATCCGC**S**ACTTAAT**S**CACCTAC	23
5160	ATCCGCA**S**CTTAATC**S**ACCTACC	23
5161	CCCACCC**S**TCTAACT**S**CCCCAAA	23
5162	CACCCAC**S**CATCTAA**S**TACCCCA	23
5163	ACCCACC**S**ATCTAAC**S**ACCCCAA	23
5164	AAGTGTC**S**TGGAGAG**S**GCAAGGG	23
5165	GAAAGTG**S**CATGGAG**S**GTGCAAG	23
5166	AAAGTGT**S**ATGGAGA**S**TGCAAGG	23

* A menos que se indique lo contrario, cada uno de los nucleósidos de oligonucleótidos antisentido mostrados son nucleósidos modificados con restos de azúcar 2'-O-(2-metoxietil) (2'-MOE), cada "C" se reemplaza con una 5-metilcitosina (5-MeC), y todos los enlaces internucleósidos son enlaces fosforotioato. Un espaciador como se indica por **S** no es un nucleósido. **S** representa un espaciador de Fórmula (Iia') como se describe en la presente.

[00412] Tabla 6B: Ejemplo de AON de UNC13A (incluidos los oligonucleótidos de UNC13A con dos espaciadores)

SEQ ID NO:	Secuencia de oligonucleótidos (donde **S** indica la presencia de un espaciador)* (5' → 3')	Longitud
5168	AGTTCA**S**CCACACATCCT**S**CCATTC	25

5169	AGTTCAAC**S**ACACATCCT**S**CCATTC	25
5170	GTTCAAC**S**ACACATC**S**TTCCATT	23
5171	AGTTCAA**S**CACACAT**S**CTTCCAT	23
5172	TTCAACC**S**CACATCC**S**TCCATTC	23
5173	CTTGCA**S**TAGTTCAACCA**S**ACATCC	25
5174	CTTGCAAT**S**GTTCAACCA**S**ACATCC	25
5175	TTGCAAT**S**GTTCAAC**S**ACACATC	23
5176	CTTGCAA**S**AGTTCAA**S**CACACAT	23
5177	TGCAATA**S**TTCAACC**S**CACATCC	23
5178	ACACAT**S**CATCCATCCAT**S**CATTCA	25
5179	ACACATCC**S**TCCATCCAT**S**CATTCA	25
5180	CACATCC**S**TCCATCC**S**TCCATTC	23
5181	ACACATC**S**ATCCATC**S**ATCCATT	23
5182	ACATCCA**S**CCATCCA**S**CCATTCA	23
5183	CAGTAA**S**TCAACCACACA**S**CCATCC	25
5184	CAGTAATT**S**AACCACACA**S**CCATCC	25
5185	AGTAATT**S**AACCACA**S**ATCCATC	23
5186	CAGTAAT**S**CAACCAC**S**CATCCAT	23
5187	GTAATTC**S**ACCACAC**S**TCCATCC	23
5188	ACCTTT**S**AGTAATTCAAC**S**ACACAT	25
5189	ACCTTTCA**S**TAATTCAAC**S**ACACAT	25
5190	CCTTTCA**S**TAATTCA**S**CCACACA	23
5191	ACCTTTC**S**GTAATTC**S**ACCACAC	23
5192	CTTTCAG**S**AATTCAA**S**CACACAT	23
5193	CTCTTT**S**ATCCATCCACA**S**ACCCAC	25
5194	CTCTTTTA**S**CCATCCACA**S**ACCCAC	25
5195	TCTTTTA**S**CCATCCA**S**ACACCCA	23
5196	CTCTTTT**S**TCCATCC**S**CACACCC	23
5197	CTTTTAT**S**CATCCAC**S**CACCCAC	23
5198	ATCTAC**S**CTTTTATCCAT**S**CACACA	25
5199	ATCTACTC**S**TTTATCCAT**S**CACACA	25
5200	TCTACTC**S**TTTATCC**S**TCCACAC	23
5201	ATCTACT**S**TTTTATC**S**ATCCACA	23
5202	CTACTCT**S**TTATCCA**S**CCACACA	23

* A menos que se indique lo contrario, cada uno de los nucleósidos de oligonucleótidos antisentido

mostrados son nucleósidos modificados con restos de azúcar 2'-O-(2-metoxietil) (2'-MOE), cada "C" se reemplaza con una 5-metilcitosina (5-MeC), y todos los enlaces internucleósidos son enlaces fosforotioato. Un espaciador como se indica por **S** no es un nucleósido. **S** representa un espaciador de Fórmula (Iia') como se describe en la presente.

Ejemplo 2: Métodos para evaluar oligonucleótidos antisentido de UNC13A

[00413] Los oligonucleótidos antisentido de UNC13A se evaluaron en neuronas motoras humanas derivadas de iPSC (hMN). Las células se sembraron en placas de 96 pocillos a una densidad de 50.000 células / pocillo. El oligonucleótido antisentido (AON) para TDP43 se transfectó con Endoporter (Gene Tools, Philomath, OR, EE. UU.) para disminuir la expresión de la transcripción de UNC13a de longitud completa. El control del vehículo consistió en el tratamiento de las neuronas motoras solo con Endoporter. Los controles positivos incluyeron células que se trataron con AON de TDP43 solo ("AON de TDP43" o "TDP43 de AON").

[00414] EL AON de TDP43 es un oligonucleótido gapmer y tiene la siguiente secuencia y química: 5' A*A*G*G*C*T*T*C*A*T*A*T*T*G*T*A*C*T*T*T 3' (SEQ ID NO: 5167) donde * = fosforotioato, subrayado = ADN, otro= ARN de MOE 2'; cada "C" es 5-MeC.

[00415] Para evaluar la capacidad del AON de UNC13a para restaurar el ARNm de UNC13A de longitud completa (UNC13A FL) (también denominado ARNm de UNC13A (UNC13A CS) empalmado correctamente), los oligonucleótidos antisentido para UNC13A se coincubaron con el AON TDP43 en Endoporter en medios antes de la adición a las células. Después de 72 horas, los oligonucleótidos antisentido y el Endoporter se lavaron y se reemplazaron con medio fresco solo. Después de 72 horas adicionales, se recogió ARN de las placas de 96 pocillos para RT-qPCR. Se aisló ARN, se generó ADNc y se realizó un ensayo de RT-qPCR multiplexado con sondas Taqman para la transcripción de longitud completa de UNC13A y la cuantificación de GAPDH de referencia.

[00416] Los niveles de transcripción (por ejemplo, transcripción de longitud completa de UNC13A o transcripción de TDP43) se detectaron mediante RT-qPCR usando Taqman. Específicamente, se realizó RT-qPCR para detectar GAPDH usando el ensayo de expresión génica Thermofisher® TaqMan Hs03929097_g1. Se realizó RT-qPCR para detectar transcripciones de UNC13A-FL usando el ensayo de expresión génica Thermofisher® TaqMan Hs00392638_m1.

[00417] Se realizó RT-qPCR en sistemas de PCR en tiempo real Applied Biosystems ® 7500. Se realizó un ciclo de transcripción inversa a una temperatura de 50 °C durante 5 min. Se realizó un ciclo de inactivación/desnaturalización inicial de TA a una temperatura de 95 °C durante 20 segundos. Se realizaron cuarenta y cinco ciclos de amplificación a una temperatura de 95 °C durante 1 segundo seguido de 60 °C durante 20 segundos.

[00418] La UNC13A-FL (Ct) se normalizó a GAPDH (deltaCt). Para visualizar los cambios cuantitativos (por ejemplo, % de disminución de UNC13A-FL), la señal de UNC13A-FL normalizada se normalizó

aún más al vehículo (tratado solo con Endoporter, deltadeltaCt). La cantidad relativa (RQ) del nivel de transcripción se calculó utilizando la ecuación $RQ=2^{-deltadeltaCt}$ y se utiliza para describir la comparación de la condición de tratamiento con los niveles normales y sanos (1.0). Los valores de RQ para UNC13A FL se normalizaron usando la siguiente fórmula:

(((RQAON − RQTDP43)/(RQendo−RQTDP43))∗100

[00419] La Tabla 7 muestra los resultados de RT-qPCR de los AON de UNC13A con espaciadores y el rendimiento de los AON de UNC13A sin espaciadores en las neuronas motoras humanas. Se evaluó la capacidad de los AON de UNC13A (*por ejemplo*, oligonucleótidos de UNC13A sin espaciadores o con uno o dos espaciadores) para aumentar o restaurar los niveles de ARNm de UNC13A de longitud completa (*es decir*, ARNm a partir del cual se traduce la proteína de UNC13A de longitud completa). En algunos casos, los AON de UNC13A con espaciadores aumentaron el ARNm de UNC13A de longitud completa ("UNC13A FL"), también denominado en la presente UNC13A empalmado correctamente (UNC13A CS). En algunos casos, los AON de UNC13A sin espaciadores aumentaron el ARNm de UNC13A de longitud completa o el ARNm de UNC13A empalmado correctamente (UNC13A CS)). Las secuencias de AON específicas se marcan de acuerdo con su SEQ ID NO.

[00420] Como se muestra en la Tabla 7, una dosis 500 nM de SEQ ID NO: 5326 (ACACAAASGGCCCAASCCTGAGT con dos espaciadores) rescató el ARNm de UNC13A de longitud completa al 55,69 %. Comparativamente, una dosis 500 nM de SEQ ID NO: 5325 (ACACAAACGGCCCAATCCTGAGT sin espaciadores) rescató el ARNm de UNC13A de longitud completa al 41,87 %. Esto indica que la adición de espaciadores de la SEQ ID NO: 5326 mejora el rendimiento en comparación con la contraparte de AON de UNC13A sin espaciadores (por ejemplo, la SEQ ID NO: 5325).

[00421] Además, se muestra en la Tabla 7, una dosis 200 nM de la SEQ ID NO: 5352 (GATCCGCSACTTAATSCACCTAC con dos espaciadores) rescató el ARNm de UNC13A de longitud completa al 55,88 %. Una dosis 500 nM de SEQ ID NO: 5352 (GATCCGCSACTTAATSCACCTAC con dos espaciadores) rescató el ARNm de UNC13A de longitud completa al 66,62 %. Comparativamente, una dosis 200 nM de SEQ ID NO: 3547 (GATCCGCAACTTAATCCACCTAC sin espaciadores) rescató el ARNm de UNC13A de longitud completa al 43,88 %. Una dosis 500 nM de SEQ ID NO: 5351 (GATCCGCAACTTAATCCACCTAC sin espaciadores) rescató el ARNm de UNC13A de longitud completa al 66,98 %. Esto indica que a dosis de 200 nM y 500 nM, el rendimiento de un AON con la SEQ ID NO: 5352 (con espaciadores) es similar al rendimiento de la contraparte de AON de UNC13A sin espaciadores (por ejemplo, la SEQ ID NO: 5351).

[00422] Además, se muestra en la Tabla 7, una dosis 200 nM de la SEQ ID NO: 5359 (CACCCACSCATCTAASTACCCCA con dos espaciadores) rescató el ARNm de UNC13A de longitud completa al 47,94 %. Una dosis 500 nM de SEQ ID NO: 5359 (CACCCACSCATCTAASTACCCCA con

dos espaciadores) rescató el ARNm de UNC13A de longitud completa al 83,19 %. Comparativamente, una dosis 200 nM de SEQ ID NO: 5358 (CACCCACCCATCTAACTACCCCA sin espaciadores) rescató el ARNm de UNC13A de longitud completa al 47,68 %. Una dosis 500 nM de SEQ ID NO: 5358 (CACCCACCCATCTAACTACCCCA sin espaciadores) rescató el ARNm de UNC13A de longitud completa al 41,16 %. Esto indica que a una dosis de 200 nM, el rendimiento de la SEQ ID NO: 5359 (con espaciadores) es similar al rendimiento de la contraparte de AON de UNC13A sin espaciadores (por ejemplo, la SEQ ID NO: 5358). Sin embargo, a una dosis 500 nM, la adición de espaciadores de la SEQ ID NO: 5359 mejora el rendimiento en comparación con la contraparte de AON de UNC13A sin espaciadores (por ejemplo, la SEQ ID NO: 5358).

[00423] Además, se muestra en la Tabla 7, una dosis 500 nM de la SEQ ID NO: 5361 (CCCACCCSTCTAACTSCCCCAAA con dos espaciadores) rescató el ARNm de UNC13A de longitud completa al 43,10 %. Comparativamente, una dosis 500 nM de SEQ ID NO: 5360 (CCCACCCATCTAACTACCCCAAA sin espaciadores) rescató el ARNm de UNC13A de longitud completa al 23,37 %. Esto indica que a una dosis de 500 nM, la adición de espaciadores mejora el rendimiento de un AON con la SEQ ID NO: 5361 en comparación con la contraparte de AON de UNC13A sin espaciadores (por ejemplo, la SEQ ID NO: 5360).

[00424] Además, se muestra en la Tabla 7, una dosis 200 nM de la SEQ ID NO: 5368 (AAGTGTCSTGGAGAGSGCAAGGG con dos espaciadores) rescató el ARNm de UNC13A de longitud completa al 35,39 %. Una dosis 500 nM de SEQ ID NO: 5368 (AAGTGTCSTGGAGAGSGCAAGGG con dos espaciadores) rescató el ARNm de UNC13A de longitud completa al 6,60 %. Comparativamente, una dosis 200 nM de SEQ ID NO: 5367 (AAGTGTCATGGAGAGTGCAAGGG sin espaciadores) rescató el ARNm de UNC13A de longitud completa al 19,04 %. Una dosis 500 nM de SEQ ID NO: 5367 (AAGTGTCATGGAGAGTGCAAGGG sin espaciadores) rescató el ARNm de UNC13A de longitud completa al -34,58 %. Esto indica que a dosis de 200 nM y 500 nM, la adición de espaciadores mejora el rendimiento de un AON con la SEQ ID NO: 5164 en comparación con la contraparte de AON de UNC13A sin espaciadores (por ejemplo, la SEQ ID NO: 5367).

[00425] Además, se muestra en la Tabla 7, una dosis 200 nM de la SEQ ID NO: 5370 (GAAAGTGTSATGGAGAGTSCAAGGG con dos espaciadores) rescató el ARNm de UNC13A de longitud completa al 67,77 %. Una dosis 500 nM de SEQ ID NO: 5370 (GAAAGTGTSATGGAGAGTSCAAGGG con dos espaciadores) rescató el ARNm de UNC13A de longitud completa al 84,79 %. Comparativamente, una dosis 200 nM de SEQ ID NO: 5362 (GAAAGTGTCATGGAGAGTGCAAGGG sin espaciadores) rescató el ARNm de UNC13A de longitud completa al 22,48 %. Una dosis 500 nM de SEQ ID NO: 5362 (GAAAGTGTCATGGAGAGTGCAAGGG sin espaciadores) rescató el ARNm de UNC13A de longitud completa al 24,84 %. Esto indica que a dosis de 200 nM y 500 nM, la adición de espaciadores mejora el rendimiento de un AON con la SEQ ID NO: 5142 en comparación con la contraparte de AON de UNC13A sin espaciadores (por ejemplo, la

SEQ ID NO: 1248).

[00426] En conjunto, estos resultados demuestran que diferentes AON de UNC13A que incluyen dos espaciadores son capaces de aumentar el ARNm de UNC13A-FL a niveles que son comparables o mejorados más allá de sus contrapartes no espaciadoras.

Tabla 7: Rendimiento de los AON de UNC13A en el ensayo de longitud completa de UNC13A (oligonucleótidos de UNC13A sin espaciadores, o con uno o dos espaciadores).

SEQ ID NO:	Secuencia de oligonucleótidos* (donde **S** indica la presencia de un espaciador) (5'→3')	Potencia de QPCR		Potencia de QPCR	
		200 nM	200 nM	500 nM	500 nM
		CS normalizado	DE de CS normalizada	CS normalizado	DE de CS normalizada
5293	GAAGAGCTGGGCAGGCAGGAATGGT	3,79367	0,480565	-63,053	0,19433
5294	TGTGGATGGTGTGGCCAGAAAGAGG	60,6986	0,724229	-23,435	0,36397
5295	GGCCAGGAGAGTGTGGATGGTGTGG	154,828	1,127288	434,631	2,32539
5296	ATGGCATGGCGGGCAGTCTCAGAGG	37,1601	0,448286	12,6634	0,41631
5297	AAAGGGAATGGCATGGCGGGCAGTC	-26,139	0,13718	22,9464	0,49028
5298	AGGTAAAGGGAATGGCATGGCGGGC	-5,3242	0,383369	-37,199	0,17903
5299	GGTAAAGGGAATGGCATGGCGGG	-29,228	0,227001	-33,566	0,20089
5300	GGTAAAG**S**GAATGGC**S**TGGCGGG	-16,331	0,304608	-29,739	0,22392
5301	AGGTAAAGGGAATGGCATGGCGG	-13,385	0,322337	-40,436	0,15956
5302	AGGTAAA**S**GGAATGG**S**ATGGCGG	-13,664	0,320657	-24,027	0,2583
5303	GTAAAGGGAATGGCATGGCGGGC	-29,989	0,222419	-26,677	0,24235
5304	GTAAAGG**S**AATGGCA**S**GGCGGGC	25,771	0,557959	-18,428	0,29199
5305	TCCAGGTAAAGGGAATGGCATGGCG	-7,8349	0,268854	40,2877	0,61503
5306	AGGGAGGAGTTTTCCAGGTAAAGGG	-32,255	0,392785	-25,109	0,4256
5307	AGGGAG**S**AGTTTTCCAGG**S**AAAGGG	6,97605	0,572906	-3,6889	0,52394
5308	AGGGAGGA**S**TTTTCCAGGSAAAGGG	-70,51	0,217148	-78,696	0,17957
5309	AGAGGAGGTGACCCTGAATCTGGAC	129,033	0,93262	110,34	1,0505
5310	GAGGAGGTGACCCTGAATCTGGA	169,855	1,024819	164,814	1,30762

5311	GAGGAGG**S**GACCCTG**S**ATCTGGA	-72,457	0,658323	138,629	1,28191
5312	AGAGGAGGTGACCCTGAATCTGG	171,498	1,135638	3,26987	0,54512
5313	AGAGGAG**S**TGACCCT**S**AATCTGG	7,49253	0,565048	-57,946	0,25617
5314	AGGAGGTGACCCTGAATCTGGAC	44,7095	0,740715	125,001	1,1197
5315	AGGAGGT**S**ACCCTGA**S**TCTGGAC	-44,26	0,320771	12,8179	0,59018
5316	GAGAGTCAACCTGGAGGCCAAGGTG	32,5688	0,559505	57,0338	0,7355
5317	GTAGTGAGAGTCAACCTGGAGGCCA	70,681	0,905428	67,6819	0,88671
5318	TGAGTAGTGAGAGTCAACCTGGAGG	91,2119	1,033573	59,7857	0,83742
5319	CCTGAGTGGTTAGGGCTGGAATAGA	46,7792	0,756244	-24,332	0,3124
5320	CAATCCTGAGTGGTTAGGGCTGGAA	-8,5	0,411217	73,8646	0,9253
5321	ACGGCCCAATCCTGAGTGGTTAGGG	66,8521	0,88153	45,3726	0,74746
5322	ACACAAACGGCCCAATCCTGAGTGG	-11,42	0,462541	75,8487	0,8839
5323	CACAAACGGCCCAATCCTGAGTG	-11,128	0,463949	-41,939	0,31518
5324	CACAAAC**S**GCCCAAT**S**CTGAGTG	50,7872	0,762897	-14,314	0,44857
5325	ACACAAACGGCCCAATCCTGAGT	-27,43	0,385239	41,8694	0,71984
5326	ACACAAA**S**GGCCCAA**S**CCTGAGT	-14,732	0,44655	55,6902	0,78657
5327	ACAAACGGCCCAATCCTGAGTGG	-49,751	0,277462	-20,306	0,41964
5328	ACAAACG**S**CCCAATC**S**TGAGTGG	105,349	1,026341	47,8744	0,74883
5329	CAGACACAAACGGCCCAATCCTGAG	-40,7843	0,3272	-5,4793	0,5486
5330	CATACCCAGACACAAACGGCCCAAT	-21,2475	0,3317	14,4015	0,5542
5331	GAGACATACCCAGACACAAACGGCC	47,2141	0,7590	116,3656	1,1906
5332	GCAGCTGGAAGAGACATACCCAGAC	4,7146	0,5625	-66,6389	0,2349
5333	GCAGCT**S**GAAGAGACATA**S**CCAGAC	33,7840	0,6960	-6,4957	0,5111
5334	GCAGCTGG**S**AGAGACATA**S**CCAGAC	3,7461	0,5581	35,3538	0,7032

5335	TCTTTCCAGGAAACCCAGGCAGCTG	17,5514	0,5395	30,5680	0,5952
5336	GTTCTTTCCAGGAAACCCAGGCAGC	41,1141	0,5932	-27,3254	0,2666
5337	TTCTTTCCAGGAAACCCAGGCAG	-31,8396	0,2450	-7,7732	0,3599
5338	TTCTTTC**S**AGGAAAC**S**CAGGCAG	-72,0800	0,0530	-37,1813	0,2196
5339	GTTCTTTCCAGGAAACCCAGGCA	-14,5643	0,3275	44,7209	0,6104
5340	GTTCTTT**S**CAGGAAA**S**CCAGGCA	-38,7597	0,2120	-22,4863	0,2897
5341	TCTTTCCAGGAAACCCAGGCAGC	2,0002	0,4065	-15,1244	0,3248
5342	TCTTTCC**S**GGAAACC**S**AGGCAGC	-59,9899	0,1107	-64,5153	0,0891
5343	CACGAATCTACCCACCAACTCATCC	-39,5824	0,2948	-56,2924	0,2233
5344	TCTAGCCACGAATCTACCCACCAAC	75,4170	0,7873	-12,0685	0,4126
5345	GTCTGTCCACCAGCCACTCACAACC	121,2337	0,9834	-62,7895	0,1955
5346	TTCGTCTGTCCACCAGCCACTCACA	-18,2285	0,3863	-45,7096	0,2686
5347	TCCATTTTTCGTCTGTCCACCAGCC	-63,8195	0,2479	-54,2647	0,2917
5348	GATCCGCAACTTAATCCACCTACCC	88,0305	0,9091	44,9905	0,5436
5349	ATCCGCAACTTAATCCACCTACC	30,7027	0,4223	45,1113	0,5446
5350	ATCCGCA**S**CTTAATCSACCTACC	38,8278	0,4913	50,8796	0,5936
5351	GATCCGCAACTTAATCCACCTAC	43,8789	0,5342	66,9823	0,7303
5352	GATCCGC**S**ACTTAAT**S**CACCTAC	**55,8768**	**0,6360**	**66,6162**	**0,7272**
5353	TCCGCAACTTAATCCACCTACCC	64,3790	0,7082	67,3066	0,7331
5354	TCCGCAA**S**TTAATCC**S**CCTACCC	53,4236	0,6152	51,3988	0,5980
5355	CACCCACCCATCTAACTACCCCAAA	64,1844	0,6729	44,6783	0,4941
5356	ACCCACCCATCTAACTACCCCAA	41,2908	0,4631	64,1844	0,6729
5357	ACCCACC**S**ATCTAAC**S**ACCCCAA	46,9810	0,4070	58,8250	0,6238
5358	CACCCACCCATCTAACTACCCCA	47,6810	0,5217	41,0564	0,4609

5359	CACCCAC**S**CATCTAA**S**TACCCCA	47,9432	0,5241	83,1895	0,8471
5360	CCCACCCATCTAACTACCCCAAA	72,0651	0,5775	23,3677	0,2988
5361	CCCACCC**S**TCTAACT**S**CCCCAAA	41,8445	0,4682	43,0965	0,4796
5362	GAAAGTGTCATGGAGAGTGCAAGGG	22,4754	0,5041	24,8358	0,5167
5363	AAAGTGTCATGGAGAGTGCAAGG	82,5919	0,8245	7,0300	0,4218
5364	AAAGTGT**S**ATGGAGA**S**TGCAAGG	61,0070	0,7095	-4,8799	0,3583
5365	GAAAGTGTCATGGAGAGTGCAAG	55,7844	0,6816	-19,7864	0,2789
5366	GAAAGTG**S**CATGGAG**S**GTGCAAG	40,0402	0,5977	3,6974	0,4040
5367	AAGTGTCATGGAGAGTGCAAGGG	19,0435	0,4858	-34,5807	0,2001
5368	AAGTGTC**S**TGGAGAG**S**GCAAGGG	35,3880	0,5729	6,6020	0,4195
5369	GAAAGT**S**TCATGGAGAGT**S**CAAGGG	-10,6183	0,3278	50,6900	0,6545
5370	GAAAGTGT**S**ATGGAGAGT**S**CAAGGG	67,7691	0,7455	84,7852	0,8362
5371	CACCATGGGAGAGAAAGTGTCATGG	17,7544	0,4529	64,3335	0,7880

* A menos que se indique lo contrario, cada uno de los nucleósidos de oligonucleótidos antisentido mostrados son nucleósidos modificados con restos de azúcar 2'-O-(2-metoxietil) (2'-MOE), cada "C" se reemplaza con una 5-metilcitosina (5-MeC), y todos los enlaces internucleósidos son enlaces fosforotioato. Un espaciador como se indica por **S** no es un nucleósido. **S** representa un espaciador de Fórmula (Iia') como se describe en la presente.

Ejemplo 3: Métodos para evaluar oligonucleótidos antisentido de UNC13A

[00427] Los oligonucleótidos antisentido de UNC13A se evaluaron en neuronas motoras humanas derivadas de iPSC (hMN). Las células se sembraron en placas de 96 pocillos a una densidad de 40.000 células / pocillo. El oligonucleótido antisentido (AON) para TDP43 se transfectó con Endoporter (Gene Tools, Philomath, OR, EE. UU.) para disminuir la expresión de la transcripción de UNC13A de longitud completa y aumentar la expresión del exón críptico de UNC13A. El control del vehículo consistió en el tratamiento de las neuronas motoras solo con Endoporter. Los controles positivos incluyeron células que se trataron con AON de TDP43 solo ("AON de TDP43" o "AON de TDP43").

[00428] EL AON de TDP43 es un oligonucleótido gapmer y tiene la siguiente secuencia y química: 5' A*A*G*G*C*T*T*C*A*T*A*T*T*G*T*A*C*T*T*T 3' (SEQ ID NO: 5167) donde * = fosforotioato, subrayado = ADN, otro= ARN de MOE 2'; cada "C" es 5-MeC.

[00429] Para evaluar la capacidad del AON de UNC13A para reducir los niveles de exones crípticos de UNC13A, los oligonucleótidos antisentido para UNC13A se coincubaron con el AON TDP43 en Endoporter en medios antes de la adición a las células. Después de 72 horas, los oligonucleótidos antisentido y el Endoporter se lavaron y se reemplazaron con medio fresco solo. Después de seis días adicionales, se recogió el ARN de las placas de 96 pocillos para RT-qPCR. Se aisló ARN, se generó ADNc y se realizó un ensayo de RT-qPCR multiplexado con sondas Taqman para el exón críptico de UNC13A y la cuantificación de GAPDH de referencia.

[00430] Los niveles de transcripción (por ejemplo, exón críptico de UNC13A y transcripción de TDP43) se detectaron mediante RT-qPCR usando Taqman. Específicamente, se realizó RT-qPCR para detectar GAPDH usando el ensayo de expresión génica Thermofisher® TaqMan Hs03929097_g1. Se detectó el exón críptico de UNC13a utilizando secuencias personalizadas.

Exón críptico de UNC13a:

Cebador directo: ATTGTTCTGCACGTCGGT (SEQ ID NO: 5203)

Cebador inverso: GTCTGGGTATGTCTCTTCCAG (SEQ ID NO: 5204)

Secuencia de la sonda: AGTTCTTTCCAGGAAACCCAGGCA (SEQ ID NO: 5203)

[00431] Se realizó RT-qPCR en sistemas de PCR en tiempo real Applied Biosystems ® 7500. Se realizó un ciclo de transcripción inversa a una temperatura de 50 °C durante 5 min. Se realizó un ciclo de inactivación/desnaturalización inicial de TA a una temperatura de 95 °C durante 20 segundos. Se realizaron cuarenta y cinco ciclos de amplificación a una temperatura de 95 °C durante 1 segundo seguido de 60 °C durante 20 segundos.

[00432] La UNC13A-críptica (Ct) se normalizó a GAPDH (deltaCt). Para visualizar los cambios cuantitativos (por ejemplo, % de disminución del críptico de UNC13A), la señal críptica de UNC13A normalizada se normalizó aún más al vehículo (tratado solo con Endoporter, deltadeltaCt). La cantidad relativa (RQ) del nivel de transcripción se calculó utilizando la ecuación $RQ=2^{-deltadeltaCt}$ y se utiliza para describir la comparación de la condición de tratamiento con los niveles normales y sanos (1.0). Los

valores de RQ para UNC13A críptico se normalizaron usando la siguiente fórmula:

(((RQAON − RQendo)/(RQTDP43- RQendo))∗100

[00433] La Tabla 8 muestra los resultados de RT-qPCR de los AON de UNC13A con espaciadores y el rendimiento de los AON de UNC13A sin espaciadores en las neuronas motoras humanas.

[00434] Como se muestra en la Tabla 8, se evaluó la capacidad de los AON de UNC13A (*por ejemplo*, oligonucleótidos de UNC13A sin espaciadores o con uno o dos espaciadores) para reducir las transcripciones de UNC13A con un exón críptico. En algunos casos, los AON de UNC13A con espaciadores redujeron los niveles de exones crípticos de UNC13A. En algunos casos, los AON de UNC13A sin espaciadores redujeron los niveles de exones crípticos de UNC13A. Las secuencias de AON específicas se marcan de acuerdo con su SEQ ID NO.

[00435] Como se muestra en la Tabla 8, una dosis 200 nM de SEQ ID NO: 5372 (GAGACATACCCAGACACAAACGGCC sin espaciadores) redujo los niveles de exones crípticos de UNC13A al 4,4 %. Una dosis 50 nM de SEQ ID NO: 5372 (GAGACATACCCAGACACAAACGGCC sin espaciadores) redujo los niveles de exones crípticos de UNC13A al 20,3 %.

[00436] Como se muestra en la Tabla 8, una dosis 200 nM de SEQ ID NO: 5373 (GTTCTTTCCAGGAAACCCAGGCA sin espaciadores) redujo los niveles de exones crípticos de UNC13A al 5,1 %. Una dosis 50 nM de SEQ ID NO: 5373 (GTTCTTTCCAGGAAACCCAGGCA sin espaciadores) redujo los niveles de exones crípticos de UNC13A al 26,0 %.

[00437] Como se muestra en la Tabla 8, una dosis 200 nM de SEQ ID NO: 5374 (GTTCTTTSCAGGAAASCCAGGCA con dos espaciadores) redujo los niveles de exones crípticos de UNC13A al 6,6 %. Una dosis 50 nM de SEQ ID NO: 5374 (GTTCTTTSCAGGAAASCCAGGCA con dos espaciadores) redujo los niveles de exones crípticos de UNC13A al 41,2 %.

[00438] Como se muestra en la Tabla 8, una dosis 200 nM de SEQ ID NO: 5375 (GCAGCTGGSAGAGACATASCCAGAC con dos espaciadores) redujo los niveles de exones crípticos de UNC13A al 8,3 %. Una dosis 50 nM de SEQ ID NO: 5375 (GCAGCTGGSAGAGACATASCCAGAC con dos espaciadores) redujo los niveles de exones crípticos de UNC13A al 31,0 %.

[00439] Como se muestra en la Tabla 8, una dosis 200 nM de SEQ ID NO: 5376 (GTTCTTTCCAGGAAACCCAGGCAGC sin espaciadores) redujo los niveles de exones crípticos de UNC13A al 8,8 %. Una dosis 50 nM de SEQ ID NO: 5376 (GTTCTTTCCAGGAAACCCAGGCAGC sin espaciadores) redujo los niveles de exones crípticos de UNC13A al 35,4 %.

[00440] Como se muestra en la Tabla 8, una dosis 200 nM de SEQ ID NO: 5377 (GCAGCTSGAAGAGACATASCCAGAC con dos espaciadores) redujo los niveles de exones crípticos de UNC13A al 11,8 %. Una dosis 50 nM de SEQ ID NO: 5377 (GCAGCTSGAAGAGACATASCCAGAC con dos espaciadores) redujo los niveles de exones crípticos de UNC13A al 30,6 %.

[00441] Como se muestra en la Tabla 8, una dosis 200 nM de SEQ ID NO: 5378

(GCAGCTGGAAGAGACATACCCAGAC sin espaciadores) redujo los niveles de exones crípticos de UNC13A al 13,8 %. Una dosis 50 nM de SEQ ID NO: 5378 (GCAGCTGGAAGAGACATACCCAGAC sin espaciadores) redujo los niveles de exones crípticos de UNC13A al 66,0 %.

[00442] Como se muestra en la Tabla 8, una dosis 200 nM de SEQ ID NO: 5379 (TTCTTTCCAGGAAACCCAGGCAG sin espaciadores) redujo los niveles de exones crípticos de UNC13A al 15,2 %. Una dosis 50 nM de SEQ ID NO: 5379 (TTCTTTCCAGGAAACCCAGGCAG sin espaciadores) redujo los niveles de exones crípticos de UNC13A al 34,4 %.

[00443] Como se muestra en la Tabla 8, una dosis 200 nM de SEQ ID NO: 5380 (ACATCCATCCATCCATCCATTCA sin espaciadores) redujo los niveles de exones crípticos de UNC13A al 15,8 %. Una dosis 50 nM de SEQ ID NO: 5380 (ACATCCATCCATCCATCCATTCA sin espaciadores) redujo los niveles de exones crípticos de UNC13A al 45,4 %.

[00444] Como se muestra en la Tabla 8, una dosis 200 nM de SEQ ID NO: 5381 (TCTTTCCSGGAAACCSAGGCAGC con dos espaciadores) redujo los niveles de exones crípticos de UNC13A al 18,2 %. Una dosis 50 nM de SEQ ID NO: 5381 (TCTTTCCSGGAAACCSAGGCAGC con dos espaciadores) redujo los niveles de exones crípticos de UNC13A al 41,9 %.

[00445] Como se muestra en la Tabla 8, una dosis 200 nM de SEQ ID NO: 5382 (TTCTTTCSAGGAAACSCAGGCAG con dos espaciadores) redujo los niveles de exones crípticos de UNC13A al 20,1 %. Una dosis 50 nM de SEQ ID NO: 5382 (TTCTTTCSAGGAAACSCAGGCAG con dos espaciadores) redujo los niveles de exones crípticos de UNC13A al 42,8 %.

[00446] Como se muestra en la Tabla 8, una dosis 200 nM de SEQ ID NO: 5383 (ACACATCCATCCATCCATCCATTCA sin espaciadores) redujo los niveles de exones crípticos de UNC13A al 23,1 %. Una dosis 50 nM de SEQ ID NO: 5383 (ACACATCCATCCATCCATCCATTCA sin espaciadores) redujo los niveles de exones crípticos de UNC13A al 50,2 %.

[00447] Como se muestra en la Tabla 8, una dosis 200 nM de SEQ ID NO: 5384 (TCTTTCCAGGAAACCCAGGCAGC sin espaciadores) redujo los niveles de exones crípticos de UNC13A al 25 %. Una dosis 50 nM de SEQ ID NO: 5384 (TCTTTCCAGGAAACCCAGGCAGC sin espaciadores) redujo los niveles de exones crípticos de UNC13A al 40,6 %.

[00448] Como se muestra en la Tabla 8, una dosis 200 nM de SEQ ID NO: 5385 (CATACCCAGACACAAACGGCCCAAT sin espaciadores) redujo los niveles de exones crípticos de UNC13A al 27,2 %. Una dosis 50 nM de SEQ ID NO: 5385 (CATACCCAGACACAAACGGCCCAAT sin espaciadores) redujo los niveles de exones crípticos de UNC13A al 43,4 %.

[00449] Como se muestra en la Tabla 8, una dosis 200 nM de SEQ ID NO: 5386 (CTCTTTTATCCATCCACACACCCAC sin espaciadores) redujo los niveles de exones crípticos de UNC13A al 34,4 %. Una dosis 50 nM de SEQ ID NO: 5386 (CTCTTTTATCCATCCACACACCCAC sin espaciadores) redujo los niveles de exones crípticos de UNC13A al 64,3 %.

[00450] Como se muestra en la Tabla 8, una dosis 200 nM de SEQ ID NO: 5387

(CTCTTTTATCCATCCACACACCC sin espaciadores) redujo los niveles de exones crípticos de UNC13A al 40,5 %. Una dosis 50 nM de SEQ ID NO: 5387 (CTCTTTTATCCATCCACACACCC sin espaciadores) redujo los niveles de exones crípticos de UNC13A al 82,2 %.

[00451] Como se muestra en la Tabla 8, una dosis 200 nM de SEQ ID NO: 5388 (TCTTTCCAGGAAACCCAGGCAGCTG sin espaciadores) redujo los niveles de exones crípticos de UNC13A al 41,6 %. Una dosis 50 nM de SEQ ID NO: 5388 (TCTTTCCAGGAAACCCAGGCAGCTG sin espaciadores) redujo los niveles de exones crípticos de UNC13A al 54,2 %.

[00452] Como se muestra en la Tabla 8, una dosis 200 nM de SEQ ID NO: 5389 (GAAAGTGSCATGGAGSGTGCAAG con dos espaciadores) redujo los niveles de exones crípticos de UNC13A al 42,0 %. Una dosis 50 nM de SEQ ID NO: 5389 (GAAAGTGSCATGGAGSGTGCAAG con dos espaciadores) redujo los niveles de exones crípticos de UNC13A al 54,0 %.

[00453] Como se muestra en la Tabla 8, una dosis 200 nM de SEQ ID NO: 5390 (ATCTACSCTTTTATCCATSCACACA con dos espaciadores) redujo los niveles de exones crípticos de UNC13A al 44,5 %. Una dosis 50 nM de SEQ ID NO: 5390 (ATCTACSCTTTTATCCATSCACACA con dos espaciadores) redujo los niveles de exones crípticos de UNC13A al 45,5 %.

[00454] Como se muestra en la Tabla 8, una dosis 200 nM de SEQ ID NO: 5391 (ATCTACTCTTTTATCCATCCACACA sin espaciadores) redujo los niveles de exones crípticos de UNC13A al 46,4 %. Una dosis 50 nM de SEQ ID NO: 5391 (ATCTACTCTTTTATCCATCCACACA sin espaciadores) redujo los niveles de exones crípticos de UNC13A al 69,7 %.

[00455] Como se muestra en la Tabla 8, una dosis 200 nM de SEQ ID NO: 5392 (ACACATCCATCCATCCATCCATT sin espaciadores) redujo los niveles de exones crípticos de UNC13A al 47,8 %.

[00456] Como se muestra en la Tabla 8, una dosis 200 nM de SEQ ID NO: 5393 (CTACTCTSTTATCCASCCACACA con dos espaciadores) redujo los niveles de exones crípticos de UNC13A al 48,1 %. Una dosis 50 nM de SEQ ID NO: 5393 (CTACTCTSTTATCCASCCACACA con dos espaciadores) redujo los niveles de exones crípticos de UNC13A al 76,5 %.

[00457] Como se muestra en la Tabla 8, una dosis 200 nM de SEQ ID NO: 5394 (ATCTACTCSTTTATCCATSCACACA con dos espaciadores) redujo los niveles de exones crípticos de UNC13A al 48,2 %. Una dosis 50 nM de SEQ ID NO: 5394 (ATCTACTCSTTTATCCATSCACACA con dos espaciadores) redujo los niveles de exones crípticos de UNC13A al 62,8 %.

[00458] Como se muestra en la Tabla 8, una dosis 200 nM de SEQ ID NO: 5395 (CTTTCAGSAATTCAASCACACAT con dos espaciadores) redujo los niveles de exones crípticos de UNC13A al 49,6 %. Una dosis 50 nM de SEQ ID NO: 5395 (CTTTCAGSAATTCAASCACACAT con dos espaciadores) redujo los niveles de exones crípticos de UNC13A al 70,9 %.

[00459] Como se muestra en la Tabla 8, una dosis 200 nM de SEQ ID NO: 5396 (AAGTGTCATGGAGAGTGCAAGGG sin espaciadores) redujo los niveles de exones crípticos de

UNC13A al 49,8 %. Una dosis 50 nM de SEQ ID NO: 5396 (AAGTGTCATGGAGAGTGCAAGGG sin espaciadores) redujo los niveles de exones crípticos de UNC13A al 67,0 %.

Tabla 8. Rendimiento de los AON de UNC13A ilustrativos evaluados en neuronas motoras de iPSC derivadas de humanos

SEQ ID NO:	Secuencia de oligonucleótidos* (donde **S** indica la presencia de un espaciador) (5'→3')	Potencia de QPCR		Potencia de QPCR	
		200 nM	200 nM	50 nM	50 nM
		Exón críptico de UNC13A normalizado	Exón críptico de UNC13A normalizado DE	Exón críptico de UNC13A normalizado	Exón críptico de UNC13A normalizado DE
5372	GAGACATACCCAGACACAAACGGCC	4,38	4,41	20,3	14,4
5373	GTTCTTTCCAGGAAACCCAGGCA	5,11	4,14	26	15,2
5374	GTTCTTT**S**CAGGAAA**S**CCAGGCA	6,62	6,06	41,2	15,2
5375	GCAGCTGG**S**AGAGACATASCCAGAC	8,3	7,86	31	26,4
5376	GTTCTTTCCAGGAAACCCAGGCAGC	8,84	7,85	35,4	22,4
5377	GCAGCT**S**GAAGAGACATA**S**CCAGAC	11,8	10,7	30,6	13
5378	GCAGCTGGAAGAGACATACCCAGAC	13,8	7,11	66	45,9
5379	TTCTTTCCAGGAAACCCAGGCAG	15,2	7,39	34,4	25,1
5380	ACATCCATCCATCCATCCATTCA	15,8	8,84	45,4	14
5381	TCTTTCC**S**GGAAACC**S**AGGCAGC	18,2	9,18	41,9	24,2
5382	TTCTTTC**S**AGGAAAC**S**CAGGCAG	20,1	9,33	42,8	27,7
5383	ACACATCCATCCATCCATCCATTCA	23,1	15,7	50,2	21,5
5384	TCTTTCCAGGAAACCCAGGCAGC	25	11,7	40,6	22,9
5385	CATACCCAGACACAAACGGCCCAAT	27,2	20,6	43,4	28
5386	CTCTTTTATCCATCCACACACCCAC	34,4	20,1	64,3	34,7
5387	CTCTTTTATCCATCCACACACCC	40,5	15,2	82,2	45,5
5388	TCTTTCCAGGAAACCCAGGCAGCTG	41,6	30,5	54,2	20,8
5389	GAAAGTG**S**CATGGAG**S**GTGCAAG	42	38,1	54	32,5

5390	ATCTAC**S**CTTTTATCCAT**S**CACACA	44,5	22,4	45,5	34,4
5391	ATCTACTCTTTTATCCATCCACACA	46,4	29,9	69,7	47,6
5392	ACACATCCATCCATCCATCCATT	47,8	24,9	122	41,9
5393	CTACTCT**S**TTATCCA**S**CCACACA	48,1	35,4	76,5	37,9
5394	ATCTACTC**S**TTTATCCAT**S**CACACA	48,2	21,5	62,8	44,3
5395	CTTTCAG**S**AATTCAA**S**CACACAT	49,6	39,2	70,9	46,3
5396	AAGTGTCATGGAGAGTGCAAGGG	49,8	39,3	67	59,7
5397	CACATCCATCCATCCATCCATTC	51,6	14,2	80,3	41,4
5398	CAATCCTGAGTGGTTAGGGCTGGAA	54,2	18,8	59,6	16,2
5399	CAGACACAAACGGCCCAATCCTGAG	54,4	19,2	73,2	43,7
5400	CTTTTATCCATCCACACACCCAC	55,4	30,5	59	34,2
5401	TCTTTTATCCATCCACACACCCA	55,7	29,2	61,1	45,6
5402	CTCTTTT**S**TCCATCC**S**CACACCC	55,9	29,8	83,8	50,9
5403	GGGCAGGCAGGAATGGTGAGTGG	56,6	41	73,6	47,2
5404	TCCACCAG**S**CACTCACAA**S**CATCCA	58	17,7	86,1	36,5
5405	CACCCACCCATCTAACTACCCCAAA	58,2	42,7	91	34,4
5406	GGCAGGCAGGAATGGTGAGTGGA	59,1	43,9	57,9	41,1
5407	TCTTTTA**S**CCATCCA**S**ACACCCA	63,1	23,5	54,3	40,7
5408	CACCCACCCATCTAACTACCCCA	63,1	44,6	74,3	51,2
5409	AAAGTGT**S**ATGGAGA**S**TGCAAGG	63,7	39,2	55,5	53
5410	TGCAATA**S**TTCAACC**S**CACATCC	64,1	25,7	75,7	42,9
5411	GGGCAGGC**S**GGAATGGTG**S**GTGGAA	64,2	32	73	39
5412	GGGCAGGCAGGAATGGTGAGTGGAA	64,6	42,2	91,2	48,4
5413	GGCAGGC**S**GGAATGG**S**GAGTGGA	64,6	49,5	92,8	65

5414	CTCTTT**S**ATCCATCCACA**S**ACCCAC	65,1	34,1	53	32,2
5415	AAAGTGTCATGGAGAGTGCAAGG	65,3	45,4	71,2	64,2
5416	CAGTAAT**S**CAACCAC**S**CATCCAT	65,5	23,7	92,7	24,1
5417	CTCTTTTA**S**CCATCCACA**S**ACCCAC	65,6	37,8	67,8	29,5
5418	CTACTCTTTTATCCATCCACACA	67,1	32	50,5	34
5419	ACCTTTCAGTAATTCAACCACACAT	67,5	52,3	87,4	58
5420	GAAAGTGTCATGGAGAGTGCAAG	68,3	52,7	52,7	38,7
5421	CTTTTAT**S**CATCCAC**S**CACCCAC	68,7	58,9	59,2	33,2
5422	ACCTTTCA**S**TAATTCAAC**S**ACACAT	69,2	35,5	115	79,8
5423	ACACAAA**S**GGCCCAA**S**CCTGAGT	69,3	54,9	114	67,4
5424	CACCCAC**S**CATCTAA**S**TACCCCA	71,4	65,7	111	77,3
5425	AGTAATT**S**AACCACA**S**ATCCATC	72	16	58	21,7
5426	AAGTGTC**S**TGGAGAG**S**GCAAGGG	72,1	51,9	70,7	59,6
5427	ACACAAACGGCCCAATCCTGAGT	72,4	18,3	99,8	34,6
5428	TGCAATAGTTCAACCACACATCC	74	35,8	124	53,6
5429	CTTTCAGTAATTCAACCACACAT	74,1	39,5	65,7	57,3
5430	ACACAAACGGCCCAATCCTGAGTGG	74,3	16,6	109	53,2
5431	CCTGAGTGGTTAGGGCTGGAATAGA	75,2	42,7	92,4	35,7
5432	CCTTTCAGTAATTCAACCACACA	76,2	42,9	145	138
5433	CACAAACGGCCCAATCCTGAGTG	76,8	37,3	91,2	46,8
5434	ACCCACCCATCTAACTACCCCAA	77,1	52,6	87,2	59,1
5435	TCTACTC**S**TTTATCC**S**TCCACAC	78,2	43,6	88,6	71,7
5436	CACAAAC**S**GCCCAAT**S**CTGAGTG	78,2	45,6	86,8	45,4
5437	ACAAACG**S**CCCAATC**S**TGAGTGG	78,3	38,8	66,1	35

5438	TCCACC**S**GCCACTCACAA**S**CATCCA	78,7	73,6	120	50,9
5439	CCCACCCATCTAACTACCCCAAA	78,9	50,3	71,8	60,4
5440	GGGCAGG**S**AGGAATG**S**TGAGTGG	82,7	67,3	142	100
5441	CTTGCA**S**TAGTTCAACCA**S**ACATCC	86	34,4	140	132
5442	ATCTACT**S**TTTTATC**S**ATCCACA	86,3	55,6	117	68,8
5443	ACGGCCCAATCCTGAGTGGTTAGGG	86,9	44,1	108	78
5444	GATCCGCAACTTAATCCACCTAC	88,3	76,5	115	86,5
5445	GAAAGT**S**TCATGGAGAGT**S**CAAGGG	89,6	50,5	107	42,8
5446	ATCTACTCTTTTATCCATCCACA	91,1	60,9	89,8	70,4
5447	ACAAACGGCCCAATCCTGAGTGG	92,9	43,5	78,5	47,3
5448	GCAGGCAGGAATGGTGAGTGGAA	94	74,1	118	82,7
5449	ACCTTTC**S**GTAATTC**S**ACCACAC	95,2	44,9	60,6	52,1
5450	AGGTAAAGGGAATGGCATGGCGGGC	96	49,3	115	57
5451	TCCGCAACTTAATCCACCTACCC	96	82,6	111	77,3
5452	GAAAGTGTCATGGAGAGTGCAAGGG	96,3	58,9	118	77,8
5453	CTTGCAA**S**AGTTCAA**S**CACACAT	98,9	42,4	90,8	40,8
5454	CTTGCAATAGTTCAACCACACAT	99,5	39	95,7	46,1
5455	CCCACCC**S**TCTAACT**S**CCCCAAA	99,7	71,7	112	82,8
5456	CAGTAATT**S**AACCACACA**S**CCATCC	101	95,2	128	130
5457	TTGCAATAGTTCAACCACACATC	102	54,4	138	55,5
5458	ACCTTTCAGTAATTCAACCACAC	105	105	120	108
5459	GTAATTC**S**ACCACAC**S**TCCATCC	106	60,1	116	48,6
5460	GTAGTGAGAGTCAACCTGGAGGCCA	107	21,8	92,6	27,2
5461	TCTACTCTTTTATCCATCCACAC	107	71,4	83,2	56,9

5462	CACCATGGGAGAGAAAGTGTCATGG	108	103	67,4	60,1
5463	AGGGAGGAGTTTTCCAGGTAAAGGG	109	50,5	95,7	21,4
5464	GCAGGCA**S**GAATGGT**S**AGTGGAA	109	74,8	150	98,2
5465	ACCCACC**S**ATCTAAC**S**ACCCCAA	112	74,4	81,6	45,8
5466	ACACAT**S**CATCCATCCAT**S**CATTCA	114	36,7	135	39,5
5467	TTGCAAT**S**GTTCAAC**S**ACACATC	115	54,7	98,6	51,2
5468	AGGGAG**S**AGTTTTCCAGG**S**AAAGGG	116	30	110	29,8
5469	ACATCCA**S**CCATCCA**S**CCATTCA	116	50,6	111	38
5470	ACCTTT**S**AGTAATTCAAC**S**ACACAT	116	81,4	101	74,7
5471	GAAAGTGT**S**ATGGAGAGT**S**CAAGGG	117	40,6	115	66,2
5472	AGGGAGGA**S**TTTTCCAGG**S**AAAGGG	118	30,4	111	22,7
5473	GAGAGTCAACCTGGAGGCCAAGGTG	118	43,8	96,1	17,9
5474	GTTCAACCACACATCCTTCCATT	119	70,8	186	142
5475	CTTGCAATAGTTCAACCACACATCC	120	57,3	140	70,5
5476	GTCTGTCCACCAGCCACTCACAACC	120	104	154	122
5477	AGTTCAACCACACATCCTTCCAT	121	55	161	77,7
5478	AGTTCAAC**S**ACACATCCT**S**CCATTC	122	71,7	129	96,7
5479	ACACATC**S**ATCCATC**S**ATCCATT	123	40,6	108	40,9
5480	TTCAACCACACATCCTTCCATTC	124	9,97	143	48,5
5481	GAGGAGG**S**GACCCTG**S**ATCTGGA	124	33,6	117	67,2
5482	GGTAAAGGGAATGGCATGGCGGG	125	50,2	110	68,5
5483	AGTTCAA**S**CACACAT**S**CTTCCAT	125	81,5	142	155
5484	CACATCC**S**TCCATCC**S**TCCATTC	128	67	89,1	32
5485	AGGTAAA**S**GGAATGG**S**ATGGCGG	128	77,5	149	85,4

5486	GGGCAG**S**CAGGAATGGTG**S**GTGGAA	129	72,2	105	58,4
5487	GATCCGC**S**ACTTAAT**S**CACCTAC	136	111	152	102
5488	GTAATTCAACCACACATCCATCC	137	54	107	52,1
5489	AGAGGAGSTGACCCTSAATCTGG	139	55,6	118	48,1
5490	GTTCAACSACACATCSTTCCATT	145	80,5	138	84,8
5491	CAGTAATTCAACCACACATCCAT	146	47,3	119	22,7
5492	ATCCGCASCTTAATCSACCTACC	147	63,2	132	76,5
5493	AGGTAAAGGGAATGGCATGGCGG	147	82,1	148	92,8
5494	TCCGCAASTTAATCCSCCTACCC	148	97	180	93,3
5495	AGGAGGTSACCCTGASTCTGGAC	149	47,3	101	58,2
5496	AGTTCASCCACACATCCTSCCATTC	149	79	132	60,8
5497	CAGTAASTCAACCACACASCCATCC	149	84,3	116	53,3
5498	AGTTCAACCACACATCCTTCCATTC	151	106	137	114
5499	GGTAAAGSGAATGGCSTGGCGGG	151	111	106	63,6
5500	CAGTAATTCAACCACACATCCATCC	155	85,5	133	58,7
5501	TTCAACCSCACATCCSTCCATTC	156	159	139	80,1
5502	CTTGCAATSGTTCAACCASACATCC	157	99,7	123	77
5503	GAAGAGCTGGGCAGGCAGGAATGGT	158	99,8	160	79,5
5504	GATCCGCAACTTAATCCACCTACCC	161	73	154	72
5505	ACACATCCSTCCATCCATSCATTCA	163	45,7	163	44,5
5506	TGAGTAGTGAGAGTCAACCTGGAGG	164	54,7	108	59,6
5507	ATGGCATGGCGGGCAGTCTCAGAGG	168	99,2	166	76,5
5508	AGTAATTCAACCACACATCCATC	173	58,2	107	51,4
5509	TCCACCAGCCACTCACAACCATCCA	173	134	84,3	45,9

5510	AGGAGGTGACCCTGAATCTGGAC	176	46,2	85,1	44,1
5511	CACGAATCTACCCACCAACTCATCC	178	116	140	49,4
5512	GAGGAGGTGACCCTGAATCTGGA	182	60,1	108	36,8
5513	CCTTTCASTAATTCASCCACACA	182	192	114	61,7
5514	TGTGGATGGTGTGGCCAGAAAGAGG	185	70,1	156	70,7
5515	ATCCGCAACTTAATCCACCTACC	186	58,2	149	63,5
5516	GTAAAGGSAATGGCASGGCGGGC	193	116	161	79,1
5517	TTCGTCTGTCCACCAGCCACTCACA	193	125	119	81,2
5518	TCCATTTTTCGTCTGTCCACCAGCC	196	122	113	51,4
5519	AGAGGAGGTGACCCTGAATCTGG	197	67,6	108	41,2
5520	AGAGGAGGTGACCCTGAATCTGGAC	197	92,2	119	37,6
5521	GGCCAGGAGAGTGTGGATGGTGTGG	200	74,8	162	83,3
5522	GTAAAGGGAATGGCATGGCGGGC	205	79,8	80	52
5523	TCCAGGTAAAGGGAATGGCATGGCG	215	102	149	127
5524	AAAGGGAATGGCATGGCGGGCAGTC	226	99,9	178	113
5525	GGAAGAGACATACCCAGACACAAAC	0,02	0,00	11,43	6,56
5526	CAGCTGGAAGAGACATACCCAGACA	0,03	0,02	16,20	7,83
5527	GAAGAGACATACCCAGACACAAACG	0,94	1,59	0,61	1,01
5528	AGAGTTCTTTCCAGGAAACCCAGGC	1,47	2,28	19,61	9,44
5529	AAGAGTTCTTTCCAGGAAACCCAGG	3,01	2,16	21,95	5,43
5530	GAGTTCTTTCCAGGAAACCCAGGCA	3,49	2,07	29,80	2,76
5531	AGTTCTTTCCAGGAAACCCAGGCAG	3,62	3,79	38,61	18,71
5532	AGGCAGCTGGAAGAGACATACCCAG	4,63	5,37	32,99	2,70
5533	AGAGACATACCCAGACACAAACGGC	5,98	6,18	12,51	6,77

5534	CTGGAAGAGACATACCCAGACACAA	6,26	10,82	58,24	12,87
5535	AAGAGACATACCCAGACACAAACGG	9,32	5,24	16,02	3,73
5536	AGACATACCCAGACACAAACGGCCC	12,07	2,14	29,94	15,81
5537	GGCAGCTGGAAGAGACATACCCAGA	12,92	4,64	50,87	17,93
5538	CAGGCAGCTGGAAGAGACATACCCA	14,04	2,17	32,22	17,05
5539	GCTGGAAGAGACATACCCAGACACA	15,74	19,34	36,35	14,55
5540	AGCTGGAAGAGACATACCCAGACAC	18,82	10,27	20,31	17,71
5541	GCAGCTGGAAGAGACATACCCAGAC	18,87	22,30	55,59	34,27
5542	GACATACCCAGACACAAACGGCCCA	19,96	11,08	28,25	4,42
5543	GAGACATACCCAGACACAAACGGCC	21,01	9,29	26,91	8,72
5544	ACATCCATCCATCCATCCATTCATC	21,36	5,97	63,61	8,59
5545	CACATCCATCCATCCATCCATTCAT	23,52	1,80	108,40	54,14
5546	CCAGGCAGCTGGAAGAGACATACCC	25,02	3,34	60,96	5,29
5547	ATCCATCCATCCATCCATTCATCCA	25,59	10,98	86,98	36,11
5548	ACACATCCATCCATCCATCCATTCA	27,76	4,11	72,26	37,32
5549	TTCTTTCCAGGAAACCCAGGCAGCT	30,66	1,40	86,91	11,41
5550	TCTTTCCAGGAAACCCAGGCAGCTG	31,13	5,45	52,43	7,09
5551	CATCCATCCATCCATCCATTCATCC	35,45	4,51	75,99	10,37
5552	CACACATCCATCCATCCATCCATTC	38,25	19,28	96,63	22,67
5553	ACATACCCAGACACAAACGGCCCAA	38,57	4,68	44,89	1,89
5554	ACCACACATCCATCCATCCATCCAT	39,40	7,68	71,32	18,18
5555	CCACACATCCATCCATCCATCCATT	39,80	8,88	77,72	2,82
5556	AACCACACATCCATCCATCCATCCA	41,07	10,10	97,41	24,31
5557	CTTTCCAGGAAACCCAGGCAGCTGG	42,16	22,26	77,70	9,85

5558	TTTCCAGGAAACCCAGGCAGCTGGA	51,84	9,47	72,21	10,14
5559	CATACCCAGACACAAACGGCCCAAT	60,89	6,26	84,01	23,09

* A menos que se indique lo contrario, cada uno de los nucleósidos de oligonucleótidos antisentido mostrados son nucleósidos modificados con restos de azúcar 2'-O-(2-metoxietil) (2'-MOE), cada "C" se reemplaza con una 5-metilcitosina (5-MeC), y todos los enlaces internucleósidos son enlaces fosforotioato. Un espaciador como se indica por **S** no es un nucleósido. **S** representa un espaciador de Fórmula (lia') como se describe en la presente.

Ejemplo 4: Métodos para evaluar oligonucleótidos antisentido de UNC13A

[00460] Los oligonucleótidos antisentido de UNC13A se evaluaron en neuronas motoras humanas derivadas de iPSC (hMN). Las células se sembraron en placas de 96 pocillos a una densidad de 40.000 células / pocillo. El oligonucleótido antisentido (AON) para TDP43 se transfectó con Endoporter (Gene Tools, Philomath, OR, EE. UU.) para disminuir la expresión de la transcripción de UNC13A de longitud completa y aumentar la expresión del exón críptico de UNC13A. El control del vehículo consistió en el tratamiento de las neuronas motoras solo con Endoporter. Los controles positivos incluyeron células que se trataron con AON de TDP43 solo ("AON de TDP43" o "AON de TDP43").

[00461] EL AON de TDP43 es un oligonucleótido gapmer y tiene la siguiente secuencia y química: 5' A*A*G*G*C*T*T*C*A*T*A*T*T*T*G*T*A*C*T*T*T 3' (SEQ ID NO: 5167) donde * = fosforotioato, subrayado = ADN, otro= ARN de MOE 2'; cada "C" es 5-MeC.

[00462] Para evaluar la capacidad del AON de UNC13A para reducir los niveles de exones crípticos de UNC13A, los oligonucleótidos antisentido para UNC13A se coincubaron con el AON TDP43 en Endoporter en medios antes de la adición a las células. Después de 72 horas, los oligonucleótidos antisentido y el Endoporter se lavaron y se reemplazaron con medio fresco solo. Después de seis días adicionales, se recogió el ARN de las placas de 96 pocillos para RT-qPCR. Se aisló ARN, se generó ADNc y se realizó un ensayo de RT-qPCR multiplexado con sondas Taqman para el exón críptico de UNC13A y la cuantificación de GAPDH de referencia.

[00463] Los niveles de transcripción (por ejemplo, exón críptico de UNC13A y transcripción de TDP43) se detectaron mediante RT-qPCR usando Taqman. Específicamente, se realizó RT-qPCR para detectar GAPDH usando el ensayo de expresión génica Thermofisher® TaqMan Hs03929097_g1. Se detectó el exón críptico de UNC13a utilizando secuencias personalizadas.

Exón críptico de UNC13a:

Cebador directo: ATTGTTCTGCACGTCGGT (SEQ ID NO: 5203)

Cebador inverso: GTCTGGGTATGTCTCTTCCAG (SEQ ID NO: 5204)

Secuencia de la sonda: AGTTCTTTCCAGGAAACCCAGGCA (SEQ ID NO: 5203)

[00464] Para evaluar la capacidad del AON de UNC13A para reducir los niveles de unión de exones empalmados correctamente (CS) de UNC13A 20/21, los oligonucleótidos antisentido para UNC13A se coincubaron con el AON TDP43 en Endoporter en medios antes de la adición a las células. Después de 72 horas, los oligonucleótidos antisentido y el Endoporter se lavaron y se reemplazaron con medio fresco solo. Después de seis días adicionales, se recogió el ARN de las placas de 96 pocillos para RT-qPCR. Se aisló ARN, se generó ADNc y se realizó un ensayo de RT-qPCR multiplexado con sondas Taqman para la unión del exón 20/21 de CS de UNC13A y la cuantificación de GAPDH de referencia.

[00465] Los niveles de transcripción (por ejemplo, unión de exones de UNC13A 20/21 y transcripción de TDP43) se detectaron mediante RT-qPCR usando Taqman. Específicamente, se realizó RT-qPCR para detectar GAPDH usando el ensayo de expresión génica Thermofisher® TaqMan Hs03929097_g1.

Se detectó la unión del exón 20/21 de UNC13a usando el ensayo de expresión génica TaqMan Hs01000584_m1.

[00466] Se realizó RT-qPCR en sistemas de PCR en tiempo real Applied Biosystems ® 7500. Se realizó un ciclo de transcripción inversa a una temperatura de 50 °C durante 5 min. Se realizó un ciclo de inactivación/desnaturalización inicial de TA a una temperatura de 95 °C durante 20 segundos. Se realizaron cuarenta y cinco ciclos de amplificación a una temperatura de 95 °C durante 1 segundo seguido de 60 °C durante 20 segundos.

[00467] La UNC13A-críptica (Ct) se normalizó a GAPDH (deltaCt). Para visualizar los cambios cuantitativos (por ejemplo, % de disminución del críptico de UNC13A), la señal críptica de UNC13A normalizada se normalizó aún más al vehículo (tratado solo con Endoporter, deltadeltaCt).

[00468] La cantidad relativa (RQ) del nivel de transcripción se calculó utilizando la ecuación $RQ=2^{-deltadeltaCt}$ y se utiliza para describir la comparación de la condición de tratamiento con los niveles normales y sanos (1.0). Los valores de RQ para UNC13A críptico se normalizaron usando la siguiente fórmula:

(((RQAON − RQendo)/(RQTDP43- RQendo))∗100

[00469] La Tabla 9 muestra los resultados de RT-qPCR de los AON de UNC13A con espaciadores y el rendimiento de los AON de UNC13A sin espaciadores en las neuronas motoras humanas.

[00470] Como se muestra en la Tabla 9, se evaluó la capacidad de los AON de UNC13A (*por ejemplo*, oligonucleótidos de UNC13A sin espaciadores o con uno o dos espaciadores) para reducir las transcripciones de UNC13A con un exón críptico. En algunos casos, los AON de UNC13A con espaciadores redujeron los niveles de exones crípticos de UNC13A. En algunos casos, los AON de UNC13A sin espaciadores redujeron los niveles de exones crípticos de UNC13A. Las secuencias de AON específicas se marcan de acuerdo con su SEQ ID NO.

[00471] La UNC13A (Ct) empalmada correctamente también se normalizó a GAPDH (deltaCt). Para visualizar los cambios cuantitativos (por ejemplo, % de aumento de UNC13A empalmado correctamente), la señal de UNC13A empalmada correctamente normalizada se normalizó aún más al vehículo (tratado solo con Endoporter, deltadeltaCt).

[00472] La cantidad relativa (RQ) del nivel de transcripción se calculó utilizando la ecuación RQ=2^(-deltadeltaCt) y se utiliza para describir la comparación de la condición de tratamiento con los niveles normales y sanos (1.0). Los valores de RQ para el empalme corregido de UNC13A se normalizaron usando la siguiente fórmula:

(((RQAON − RQTDP43)/(RQendo−RQTDP43))∗

Tabla 9. Rendimiento de los AON de UNC13A ilustrativos evaluados en neuronas motoras de iPSC derivadas de humanos

		RQ normalizado de empalme corregido de UNC13A				RQ normalizado de empalme críptico de UNC13A			
		200nM		50nM		200nM		50nM	
SEQ ID NO:	Secuencia de oligonucleótidos* (5' a 3')	Media	DE	Media	DE	Media	DE	Media	DE
5566	GAAGAGACATACCCAGACACAAACG	41,82	18,84	-27,56	73,08	3,16	1,03	18,87	12,38
5565	GAAGAGACATACCCAGACACAAA	8,93	7,32	-7,13	7,81	15,78	7,41	42,31	31,11
5563	AAGAGACATACCCAGACACAAAC	-28,45	72,83	-12,62	12,84	12,06	9,62	57,27	34,91
5564	AGAGACATACCCAGACACAAACG	13,03	15,19	9,48	11,41	14,78	6,73	61,44	25,31
5562	GAGACATACCCAGACACAAACGG	28,03	29,67	7,69	35,17	18,53	10,52	33,25	20,41
5560	AGACATACCCAGACACAAACGGC	24,21	33,06	23,24	30,63	29,74	33,32	50,76	39,49
5561	GACATACCCAGACACAAACGGCC	2,47	35,11	2,89	26,90	26,29	25,67	46,66	32,30
5573	AGGCAGCTGGAAGAGACATACCCAG	47,19	57,85	15,52	30,16	2,07	3,30	13,45	13,12
5571	AGGCAGCTGGAAGAGACATACCC	37,80	13,72	1,51	9,33	2,32	3,41	22,31	14,52
5570	GGCAGCTGGAAGAGACATACCCA	39,83	25,50	19,20	21,74	7,01	5,73	25,13	28,23
5572	GCAGCTGGAAGAGACATACCCAG	43,08	23,32	4,48	7,87	5,11	6,91	32,17	23,76
5567	CAGCTGGAAGAGACATACCCAGA	-21,34	16,48	-144,30	28,86	7,59	6,87	21,20	16,74
5568	AGCTGGAAGAGACATACCCAGAC	-173,70	29,80	-75,73	8,72	4,20	7,60	165,20	96,22
5253	GCAGCTGSAAGAGACSTACCCAG	64,46	20,00	-11,79	20,17	2,34	1,77	17,01	6,37
5251	CAGCTGGSAGAGACASACCCAGA	87,01	8,70	28,35	13,19	5,72	3,41	22,86	10,45
5266	GTTCTTSCCAGGAAACCCSGGCAGC	-8,32	3,39	-10,50	8,45	29,49	14,34	51,95	12,36

5265	GTTCTTTCSAGGAAACCCSGGCAGC	6,29	22,23	6,58	3,64	8,10	5,42	28,87	7,85
5269	AGAGTTCSTTCCAGGSAACCCAG	61,99	21,81	-24,46	58,00	12,82	3,63	55,05	18,66
5267	GAGTTCTSTCCAGGASACCCAGG	38,47	29,10	-14,70	48,97	17,11	11,96	80,63	36,03
5268	AGTTCTTSCCAGGAASCCCAGGC	9,90	25,86	-7,31	26,47	26,33	9,18	92,35	32,38
5271	AGAGTTSTTTCCAGGAAASCCAGGC	44,52	32,61	57,40	14,54	9,44	4,83	22,79	6,99
5270	AGAGTTCTSTCCAGGAAASCCAGGC	44,46	8,40	48,23	22,36	3,31	2,76	14,18	10,22
5243	GAGACATSCCCAGACSCAAACGG	84,50	29,82	47,59	10,35	31,74	13,09	79,61	17,53
5241	AGACATASCCAGACASAAACGGC	90,95	10,72	22,20	40,15	30,38	13,73	82,12	14,48
5242	GACATACSCAGACACSAACGGCC	73,81	41,97	36,23	29,75	22,06	9,58	70,87	9,37
5245	GAGACASACCCAGACACASACGGCC	80,40	19,16	23,13	19,81	31,05	15,73	88,26	28,47
5244	GAGACATASCCAGACACASACGGCC	126,50	25,60	88,00	43,30	17,80	10,45	77,70	25,98
5257	AGGCAGSTGGAAGAGACASACCCAG	96,50	22,07	44,00	25,12	10,88	6,15	35,95	13,92
5256	AGGCAGCTSGAAGAGACASACCCAG	103,10	12,62	66,18	15,49	4,04	2,80	27,84	10,66
5255	AGGCAGCSGGAAGAGSCATACCC	92,83	15,27	58,96	6,90	12,26	4,78	31,13	9,49
5254	GGCAGCTSGAAGAGASATACCCA	82,43	18,79	58,45	12,96	8,83	8,20	37,74	10,12
5252	AGCTGGASGAGACATSCCCAGAC	87,57	8,14	9,59	32,49	7,43	3,22	28,79	15,38
5250	GAAGAGSCATACCCAGACSCAAACG	102,70	14,83	54,28	31,30	29,53	14,04	75,86	28,78
5249	GAAGAGACSTACCCAGACSCAAACG	99,18	24,63	46,29	25,42	22,36	7,32	75,43	35,92
5248	GAAGAGASATACCCASACACAAA	49,24	20,69	21,53	23,44	89,72	39,56	135,70	43,02
5246	AAGAGACSTACCCAGSCACAAAC	28,09	21,14	22,72	15,94	52,17	11,17	112,70	38,44
5247	AGAGACASACCCAGASACAAACG	78,70	27,23	29,31	21,53	29,70	17,53	85,44	19,01
5292	GTT[LNA-C]TTTSCAGGAAASCCA[LNA-G]GCA	25,91	16,04	21,89	19,68	4,99	12,69	17,06	44,28
5291	GTT[LNA-C]TTTSCAG[LNA-G]AAASCCA[LNA-G]GCA	19,94	10,97	10,81	5,00	20,25	27,06	28,08	34,90
5290	GTTCTT[LNA-T]SCAGGAA[LNA-A]SCCAGGCA	8,93	9,25	6,86	7,65	-1,28	1,43	7,60	13,16

5289	GTTCTT[LNA-T]SCAGGAAAS[LNA-C]CAGGCA	0,18	4,96	12,23	11,77	-1,20	1,39	29,03	35,58
5288	GTTCTTTS[LNA-C]AGGAAAS[LNA-C]CAGGCA	14,39	10,91	10,40	7,95	6,29	12,97	21,83	31,86
5287	GCA[LNA-G]CTGGSAGAGACATASCC[LNA-A]GAC	-10,22	30,13	29,91	20,97	11,14	21,19	6,45	7,80
5286	GCA[LNA-G]CTGGSAGA[LNA-G]ACATASCC[LNA-A]GAC	10,40	16,54	5,17	18,78	12,36	10,45	32,23	21,90
5285	GCAGCTG[LNA-G]SAGAGACAT[LNA-A]SCCAGAC	0,57	12,49	-14,07	16,60	7,76	8,69	16,24	14,15
5284	GCAGCTG[LNA-G]SAGAGACATAS[LNA-C]CAGAC	-6,16	17,10	7,57	18,74	14,62	9,19	46,32	24,49
5283	GCAGCTGGS[LNA-A]GAGACATAS[LNA-C]CAGAC	18,14	16,98	9,28	26,20	8,90	6,17	40,24	12,47
5292	GTT[LNA-C]TTTSCAGGAAASCCA[LNA-G]GCA	4,16	16,50	4,89	11,13	15,39	21,60	19,66	21,58
5291	GTT[LNA-C]TTTSCAG[LNA-G]AAASCCA[LNA-G]GCA	-0,74	10,05	1,42	8,15	11,70	16,06	52,88	33,79
5290	GTTCTT[LNA-T]SCAGGAA[LNA-A]SCCAGGCA	-3,14	10,20	0,93	12,63	11,03	12,72	21,48	26,72
5289	GTTCTT[LNA-T]SCAGGAAAS[LNA-C]CAGGCA	0,43	5,96	0,99	9,62	6,88	15,65	39,99	36,29
5288	GTTCTTTS[LNA-C]AGGAAAS[LNA-C]CAGGCA	-6,06	6,61	-11,46	10,35	6,58	11,97	20,12	30,75
5241	AGACATASCCAGACASAAACGGC	37,10	22,45	53,64	15,42	43,13	22,30	79,66	21,62
5242	GACATACSCAGACACSAACGGCC	50,01	21,60	21,58	15,74	67,02	35,41	83,55	61,27
5243	GAGACATSCCCAGACSCAAACGG	49,95	11,51	29,51	6,61	40,47	25,79	143,30	44,64
5237	AGACATA(S1)CCAGACA(S1)AAACGGC	41,00	21,58	27,91	8,85	51,69	49,87	103,79	37,66
5236	GACATAC(S1)CAGACAC(S1)AACGGCC	46,48	5,54	20,34	11,08	9,03	14,52	72,91	57,87
5235	GAGACAT(S1)CCCAGAC(S1)CAAACGG	45,33	8,89	33,99	13,59	23,89	18,73	133,34	42,50
5157	TTCTTTCSAGGAAACSCAGGCAG	11,16	8,04	9,91	7,60	5,90	10,52	94,03	74,88
5156	GTTCTTTSCAGGAAASCCAGGCA	5,10	4,93	-8,11	6,11	12,92	15,28	25,15	25,51
5155	TCTTTCCSGGAAACCSAGGCAGC	10,06	10,19	3,12	11,72	6,96	9,36	26,97	9,87
5261	TTCTTTC(S1)AGGAAAC(S1)CAGGCAG	11,38	11,69	7,69	15,12	11,99	14,32	54,16	41,27
5260	GTTCTTT(S1)CAGGAAA(S1)CCAGGCA	1,44	7,33	-4,17	4,75	9,79	9,57	27,69	15,98

5259	TCTTTCC(S1)GGAAACC(S1)AGGCAGC	7,18	11,81	-11,24	5,27	18,13	13,56	55,71	28,06
5182	ACATCCASCCATCCASCCATTCA	-37,97	26,85	-4,07	52,32	129,74	41,79	122,30	48,42
5181	ACACATCSATCCATCSATCCATT	5,77	35,61	-11,91	27,75	96,81	38,14	111,73	35,15
5180	CACATCCSTCCATCCSTCCATTC	-14,00	37,66	1,96	30,50	159,36	43,66	164,55	47,07
5274	ACATCCA(S1)CCATCCA(S1)CCATTCA	-16,66	14,80	-5,26	26,53	165,82	42,96	151,38	29,35
5273	ACACATC(S1)ATCCATC(S1)ATCCATT	-7,44	24,85	-21,89	16,44	162,48	39,49	116,38	15,71
5272	CACATCC(S1)TCCATCC(S1)TCCATTC	-9,65	36,42	-0,61	27,96	145,25	19,25	132,10	35,74
5209	TCTTTCCAGGAAACCCAGGCA	18,29	17,99	9,91	14,01	16,42	18,29	16,34	9,91
5220	CAGGAAACCCAGGCA	2,74	3,88	2,44	1,85	16,24	2,74	14,66	2,44
5221	TCTTTCCAGGAAACC	12,94	2,00	7,34	7,10	12,75	12,94	12,29	7,34
5218	CCAGGAAACCCAGGCA	0,00	0,00	0,74	1,05	13,49	0,00	16,04	0,74
5219	TCTTTCCAGGAAACCC	17,89	25,30	17,60	2,62	18,82	17,89	15,79	17,60
5216	TCCAGGAAACCCAGGCA	0,00	0,00	1,54	2,17	14,54	0,00	15,41	1,54
5217	TCTTTCCAGGAAACCCA	6,80	9,61	2,79	1,25	12,77	6,80	15,04	2,79
5214	TTCCAGGAAACCCAGGCA	0,70	0,98	0,00	0,00	16,31	0,70	11,42	0,00
5215	TCTTTCCAGGAAACCCAG	19,21	8,43	49,84	70,94	16,89	19,21	19,14	49,84
5212	TTTCCAGGAAACCCAGGCA	0,55	0,78	3,96	5,60	13,97	0,55	12,15	3,96
5213	TCTTTCCAGGAAACCCAGG	11,47	8,56	2,24	3,17	16,52	11,47	15,47	2,24
5210	CTTTCCAGGAAACCCAGGCA	6,60	0,75	1,59	2,25	18,60	6,60	12,55	1,59
5211	TCTTTCCAGGAAACCCAGGC	15,08	15,12	11,29	4,48	15,92	15,08	12,81	11,29

* A menos que se indique lo contrario, cada uno de los nucleósidos de oligonucleótidos antisentido mostrados son nucleósidos modificados con restos de azúcar 2'-O-(2-metoxietil) (2'-MOE), cada "C" se reemplaza con una 5-metilcitosina (5-MeC), y todos los enlaces internucleósidos son enlaces fosforotioato. Un espaciador, como se indica por cualquiera de **S, S1 o S#,** no es un nucleósido. S representa un espaciador de Fórmula (IIa') como se describe en la presente. S1 representa un espaciador de Fórmula (IIIa'); S# representa un espaciador de Fórmula (IIib'). [LNA-X] se refiere a un ácido nucleico bloqueado con una base X correspondiente (por ejemplo, LNA-A se

refiere a un ácido nucleico bloqueado con una nucleobase de adenina, LNA-G se refiere a un ácido nucleico bloqueado con una nucleobase de guanina, LNA-T se refiere a un ácido nucleico bloqueado con una nucleobase de timina, y LNA-C se refiere a un ácido nucleico bloqueado con una nucleobase de citosina).

INCORPORACIÓN MEDIANTE REFERENCIA

[00473] La descripción completa de cada uno de los documentos de patente y artículos científicos citados en la presente se incorpora como referencia para todos los propósitos.

EQUIVALENTES

[00474] La descripción puede realizarse en otras formas específicas sin apartarse de las características esenciales de la misma. Por lo tanto, las modalidades anteriores deben considerarse ilustrativas en lugar de limitarse a la descripción descrita en la presente. El alcance de la descripción está indicado por las reivindicaciones adjuntas en lugar de por la descripción que antecede, y se pretende que todos los cambios que se encuentren dentro del significado y el rango de equivalencia de las reivindicaciones estén comprendidos en ellas.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que comprende un oligonucleótido modificado que comprende una secuencia que es al menos 85 % complementaria a una porción de igual longitud de cualquiera de las SEQ ID NO: 5057-5065 o SEQ ID NO: 5206-5208, una secuencia que tiene 90 % de identidad de esta, o a una porción de nucleobase contigua de 15 a 50 de esta, en donde al menos un (es decir, uno o más) enlace de nucleósido del oligonucleótido es un enlace no natural.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el oligonucleótido modificado comprende un espaciador.

3. Un compuesto que comprende un oligonucleótido modificado que comprende una secuencia que es al menos 85% complementaria a una porción de igual longitud de cualquiera de las SEQ ID NO: 5057-5065 o SEQ ID NO: 5206-5208, una secuencia que tiene 90% de identidad de esta, o a una porción de nucleobase contigua de 15 a 50 de esta, en donde al menos un (es *decir*, uno o más) enlace de nucleósido del oligonucleótido es un enlace no natural.

4. Un oligonucleótido que comprende una secuencia que es al menos 85% complementaria a una porción de igual longitud de cualquiera de SEQ ID NO: 5057-5065 o SEQ ID NO: 5206-5208, una secuencia que tiene 90% de identidad de esta, o a una porción de nucleobase contigua de 15 a 50 de esta, en donde al menos un (*es decir*, uno o más) enlace nucleosídico del oligonucleótido es un enlace no natural.

5. El oligonucleótido de la reivindicación 4, que comprende además un espaciador.

6. Un oligonucleótido que comprende una secuencia que es al menos 85 98% complementaria a una porción de igual longitud de cualquiera de las SEQ ID NO: 5057-5065 o SEQ ID NO: 5206-5208, una secuencia que tiene 90% de identidad de esta, o a una porción de nucleobase contigua de 15 a 50 de esta, en donde al menos un (*es decir*, uno o más) enlace de nucleósido del oligonucleótido es un enlace no natural, y además en donde el oligonucleótido comprende un espaciador.

7. El compuesto de las reivindicaciones 1-3 u oligonucleótido de las reivindicaciones 5-6, en donde el oligonucleótido comprende un segmento con como máximo 11 nucleósidos unidos.

8. El compuesto de las reivindicaciones 1-3 o 7, u oligonucleótidos de las reivindicaciones 5-7, en donde el oligonucleótido comprende un segmento con como máximo 10, 9 u 8 nucleósidos unidos.

9. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-3 o 7-8 u oligonucleótido de cualquiera de las reivindicaciones 44-8, en donde el oligonucleótido comprende un segmento con como máximo 7 nucleósidos unidos.

10. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-3 o 7-9 u oligonucleótido de cualquiera de las reivindicaciones 5-9, en donde el oligonucleótido comprende un segmento con como máximo 6, 5, 4, 3 o 2 nucleósidos unidos.

11. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-3 o 7-10 u oligonucleótido de cualquiera de las reivindicaciones 5-10, en donde cada segmento del oligonucleótido comprende como máximo 7

nucleósidos unidos.

12. El compuesto u oligonucleótido de cualquiera de las reivindicaciones 7-11, en donde el oligonucleótido comprende una secuencia que comparte al menos 85% de identidad con una porción de igual longitud de cualquiera de las SEQ ID NO: 1-1264, las SEQ ID NO: 2529-3792, las SEQ ID NO: 5133-5166, las SEQ ID NO: 5168-5202, las SEQ ID NO: 5209-5221 o las SEQ ID NO: 5235-5574 o cualquier secuencia en las Tablas 3A, 3B, 4 y 5.

13. El compuesto u oligonucleótido de cualquiera de las reivindicaciones 7-12, en donde el oligonucleótido comprende una secuencia que comparte al menos 90% de identidad con una porción de igual longitud de cualquiera de las SEQ ID NO: 1-1264, las SEQ ID NO: 2529-3792, las SEQ ID NO: 5133-5166, las SEQ ID NO: 5168-5202, las SEQ ID NO: 5209-5221 o las SEQ ID NO: 5235-5574 o cualquier secuencia en las Tablas 3A, 3B, 4 y 5.

14. El compuesto u oligonucleótido de cualquiera de las reivindicaciones 7-13, en donde el oligonucleótido comprende una secuencia que comparte al menos 95% de identidad con una porción de igual longitud de cualquiera de las SEQ ID NO: 1-1264, las SEQ ID NO: 2529-3792, las SEQ ID NO: 5133-5166, las SEQ ID NO: 5168-5202, las SEQ ID NO: 5209-5221 o las SEQ ID NO: 5235-5574 o cualquier secuencia en las Tablas 3A, 3B, 4 y 5.

15. El compuesto u oligonucleótido de cualquiera de las reivindicaciones 7-13, en donde el oligonucleótido comprende una secuencia que comparte 100% de identidad con una porción de igual longitud de cualquiera de las SEQ ID NO: 1-1264, las SEQ ID NO: 2529-3792, las SEQ ID NO: 5133-5166, las SEQ ID NO: 5168-5202, las SEQ ID NO: 5209-5221 o las SEQ ID NO: 5235-5574 o cualquier secuencia en las Tablas 3A, 3B, 4 y 5.

16. El compuesto u oligonucleótido de cualquiera de las reivindicaciones 7-13, en donde el oligonucleótido comprende un segmento con como máximo 11 nucleósidos unidos o como máximo 7 nucleósidos unidos, y en donde el oligonucleótido comprende una secuencia que comparte al menos 85% de identidad con una porción de igual longitud de cualquiera de las SEQ ID NO: 1-1264, las SEQ ID NO: 2529-3792, las SEQ ID NO: 5133-5166, las SEQ ID NO: 5168-5202, las SEQ ID NO: 5209-5221 o las SEQ ID NO: 5235-5574 o cualquier secuencia en las Tablas 3A, 3B, 4 y 5.

17. El compuesto u oligonucleótido de la reivindicación 16, en donde el oligonucleótido comprende un segmento con como máximo 6, 5, 4, 3 o 2 nucleósidos unidos, y en donde el oligonucleótido comprende una secuencia que comparte al menos 85% de identidad con una porción de igual longitud de cualquiera de las SEQ ID NO: 1-1264, las SEQ ID NO: 2529-3792, las SEQ ID NO: 5133-5166, las SEQ ID NO: 5168-5202, las SEQ ID NO: 5209-5221 o las SEQ ID NO: 5235-5574 o cualquier secuencia en las Tablas 3A, 3B, 4 y 5.

18. El compuesto u oligonucleótido de la reivindicación 16 o 17, en donde el oligonucleótido comprende un segmento con como máximo 6, 5, 4, 3 o 2 nucleósidos unidos, y en donde el oligonucleótido comprende una secuencia que comparte al menos 90% de identidad con una porción

de igual longitud de cualquiera de las SEQ ID NO: 1-1264, las SEQ ID NO: 2529-3792, las SEQ ID NO: 5168-5202, las SEQ ID NO: 5209-5221 o las SEQ ID NO: 5235-5292.

19. El compuesto u oligonucleótido de cualquiera de las reivindicaciones 1-18, en donde el oligonucleótido tiene al menos 18, al menos 19, al menos 20, al menos 21, al menos 22, al menos 23, al menos 24 o al menos 25 unidades de oligonucleótido de longitud.

20. El compuesto u oligonucleótido de la reivindicación 19, en donde el oligonucleótido tiene al menos 19 unidades de oligonucleótido de longitud.

21. El compuesto u oligonucleótido de cualquiera de las reivindicaciones 1-3 y 5-20, en donde el espaciador es un grupo de reemplazo de nucleósido que comprende un sustituto sin azúcar que es incapaz de unirse a una base de nucleótido.

22. El compuesto u oligonucleótido de la reivindicación 21, en donde el espaciador se ubica entre las posiciones 10 y 15 del oligonucleótido.

23. El compuesto u oligonucleótido de la reivindicación 21, en donde el espaciador se ubica entre las posiciones 7 y 11 del oligonucleótido.

24. El compuesto u oligonucleótido de la reivindicación 21 o 23, en donde el oligonucleótido comprende además un segundo espaciador, en donde el segundo espaciador se ubica entre las posiciones 14 y 22 del oligonucleótido.

25. El compuesto u oligonucleótido de la reivindicación 24, en donde el espaciador y el segundo espaciador están separados por al menos 5 nucleobases, al menos 6 nucleobases o al menos 7 nucleobases en el oligonucleótido.

26. El compuesto u oligonucleótido de la reivindicación 24 o 25, en donde el espaciador se ubica entre las posiciones 7 y 9 del oligonucleótido, y en donde el segundo espaciador se ubica entre las posiciones 15 y 18 del oligonucleótido.

27. El compuesto u oligonucleótido de cualquiera de las reivindicaciones 24-26, en donde el espaciador se ubica en la posición 8 del oligonucleótido, y en donde el segundo espaciador se ubica en la posición 16 del oligonucleótido.

28. El compuesto u oligonucleótido de cualquiera de las reivindicaciones 24-27, en donde el oligonucleótido comprende además un tercer espaciador, en donde el tercer espaciador se ubica entre las posiciones 21 y 24 del oligonucleótido.

29. El compuesto u oligonucleótido de la reivindicación 21, en donde el espaciador se ubica entre las posiciones 2 y 5 del oligonucleótido.

30. El compuesto u oligonucleótido de la reivindicación 29, en donde el oligonucleótido comprende además un segundo espaciador, en donde el segundo espaciador se ubica entre las posiciones 8 y 12 del oligonucleótido.

31. El compuesto u oligonucleótido de la reivindicación 30, en donde el oligonucleótido comprende además un tercer espaciador, en donde el tercer espaciador se ubica entre las posiciones 18 y 22 del

oligonucleótido.

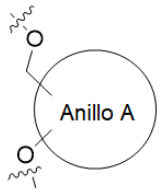
32. El compuesto u oligonucleótido de la reivindicación 21, en donde el oligonucleótido comprende además un segundo espaciador y un tercer espaciador, en donde los tres espaciadores se ubican en posiciones en el oligonucleótido de modo que cada segmento del oligonucleótido tenga como máximo 7 nucleósidos unidos.

33. El compuesto u oligonucleótido de la reivindicación 32, en donde al menos dos de los tres espaciadores son adyacentes a una nucleobase de guanina.

34. El compuesto u oligonucleótido de la reivindicación 33, en donde cada uno de los al menos dos de los tres espaciadores precede inmediatamente a una nucleobase de guanina.

35. El compuesto u oligonucleótido de cualquiera de las reivindicaciones 21-34, en donde cada uno del primer, segundo o tercer espaciador es un grupo de reemplazo de nucleósido que comprende un sustituto sin azúcar en donde el sustituto sin azúcar no contiene un resto cetona, aldehído, cetal, hemicetal, acetal, hemiacetal, aminal o hemiaminal y es incapaz de formar un enlace covalente con una base de nucleótido.

36. El compuesto u oligonucleótido de cualquiera de las reivindicaciones 21-34, en donde cada uno del primer, segundo o tercer espaciador se representa independientemente por la Fórmula (X), en donde:

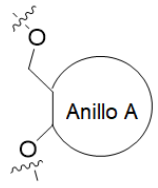


Fórmula (X)

El anillo A es un grupo cicloalquilo monocíclico de 4-8 miembros opcionalmente sustituido o un grupo heterociclilo monocíclico de 4-8 miembros, en donde el grupo heterociclilo contiene 1 o 2 heteroátomos que se seleccionan de O, S y N, siempre que A no sea capaz de formar un enlace covalente a una nucleobase; y

el símbolo  representa el punto de conexión a un enlace internucleosídico.

37. El compuesto u oligonucleótido de la reivindicación 36, en donde cada uno del primer, segundo o tercer espaciador se representa independientemente por la Fórmula (Xa), en donde:



Fórmula (Xa).

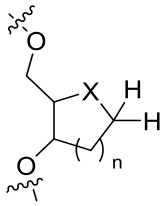
38. El compuesto o nucleótido de la reivindicación 36 o 37, en donde el anillo A es un grupo cicloalquilo monocíclico de 4-8 miembros opcionalmente sustituido que se selecciona de ciclobutilo,

ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo; o un grupo heterociclilo monocíclico de 4-8 miembros, que se selecciona de oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, 1,4-dioxanilo, 6irrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo y azepanilo.

39. El compuesto o nucleótido de la reivindicación 38 en donde el anillo A es tetrahidrofuranilo.

40. El compuesto o nucleótido de la reivindicación 38 en donde el anillo A es tetrahidropiranilo.

41. El compuesto u oligonucleótido de cualquiera de las reivindicaciones 21-34, en donde cada uno del primer, segundo o tercer espaciador se representa independientemente por la Fórmula I, en donde:

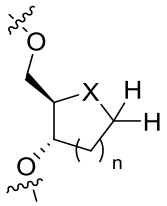


Fórmula (I)

X se selecciona de $-CH_2-$ y -O-; y

n es 0, 1, 2 o 3.

42. El compuesto u oligonucleótido de cualquiera de las reivindicaciones 21-34, en donde cada uno del primer, segundo o tercer espaciador se representa independientemente por la Fórmula I', en donde:

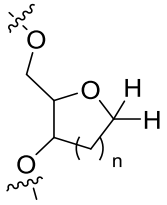


Fórmula (I')

X se selecciona de $-CH_2-$ y -O-; y

n es 0, 1, 2 o 3.

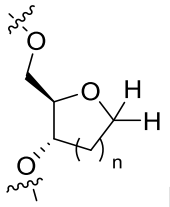
43. El compuesto u oligonucleótido de cualquiera de las reivindicaciones 21-34, en donde cada uno del primer, segundo o tercer espaciador se representa independientemente por la Fórmula (Ia), en donde:



Fórmula (Ia); y

n es 0, 1, 2 o 3.

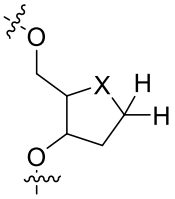
44. El compuesto u oligonucleótido de cualquiera de las reivindicaciones 21-34, en donde cada uno del primer, segundo o tercer espaciador se representa independientemente por la Fórmula (Ia'), en donde:



Fórmula (Ia'); y

n es 0, 1, 2 o 3.

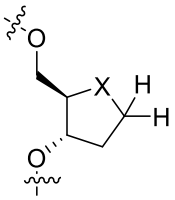
45. El compuesto u oligonucleótido de cualquiera de las reivindicaciones 21-34, en donde cada uno del primer, segundo o tercer espaciador se representa independientemente por la Fórmula II, en donde:



Fórmula (II); y

X se selecciona de $-CH_2-$ y -O-.

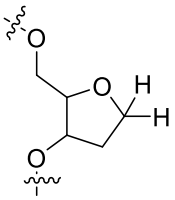
46. El compuesto u oligonucleótido de cualquiera de las reivindicaciones 21-34, en donde cada uno del primer, segundo o tercer espaciador se representa independientemente por la Fórmula II', en donde:



Fórmula (II'); y

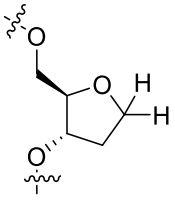
X se selecciona de $-CH_2-$ y -O-.

47. El compuesto u oligonucleótido de cualquiera de las reivindicaciones 21-34, en donde cada uno del primer, segundo o tercer espaciador se representa independientemente por la Fórmula (IIa), en donde:



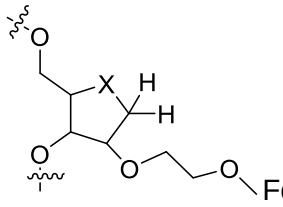
Fórmula (IIa).

48. El compuesto u oligonucleótido de cualquiera de las reivindicaciones 21-34, en donde cada uno del primer, segundo o tercer espaciador se representa independientemente por la Fórmula (IIa'), en donde:



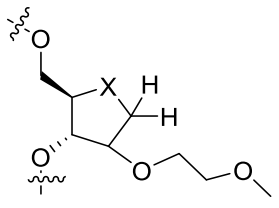
Fórmula (IIa').

49. El compuesto u oligonucleótido de cualquiera de las reivindicaciones 21-34, en donde cada uno del primer, segundo o tercer espaciador se representa independientemente por la Fórmula (IIi), en donde:


Fórmula (IIi)

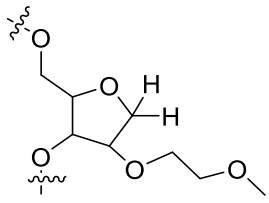
X se selecciona de $-CH_2-$ y -O-.

50. El compuesto u oligonucleótido de cualquiera de las reivindicaciones 21-34, en donde cada uno del primer, segundo o tercer espaciador se representa independientemente por la Fórmula (IIi'), en donde:

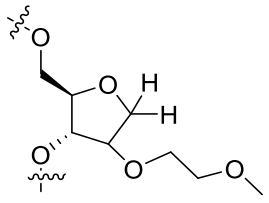

Fórmula (IIi')

X se selecciona de $-CH_2-$ y -O-.

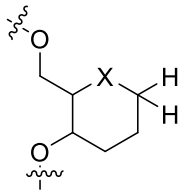
51. El compuesto u oligonucleótido de cualquiera de las reivindicaciones 21-34, en donde cada uno del primer, segundo o tercer espaciador se representa independientemente por la Fórmula (IIib), en donde:


Fórmula (IIib).

52. El compuesto u oligonucleótido de cualquiera de las reivindicaciones 21-34, en donde cada uno del primer, segundo o tercer espaciador se representa independientemente por la Fórmula (IIib'), en donde:


Fórmula (IIib').

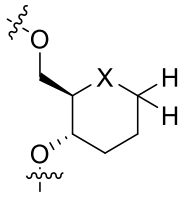
53. El compuesto u oligonucleótido de cualquiera de las reivindicaciones 21-34, en donde cada uno del primer, segundo o tercer espaciador se representa independientemente por la Fórmula III, en donde:



Fórmula (III); y

X se selecciona de $-CH_2-$ y -O-.

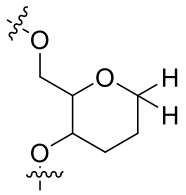
54. El compuesto u oligonucleótido de cualquiera de las reivindicaciones 21-34, en donde cada uno del primer, segundo o tercer espaciador se representa independientemente por la Fórmula III', en donde:



Fórmula (III'); y

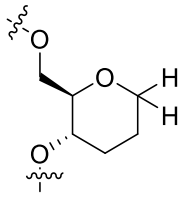
X se selecciona de $-CH_2-$ y -O-.

55. El compuesto u oligonucleótido de cualquiera de las reivindicaciones 21-34, en donde cada uno del primer, segundo o tercer espaciador se representa independientemente por la Fórmula (IIIa), en donde:



Fórmula (IIIa).

56. El compuesto u oligonucleótido de cualquiera de las reivindicaciones 21-34, en donde cada uno del primer, segundo o tercer espaciador se representa independientemente por la Fórmula (IIIa'), en donde:



Fórmula (IIIa').

57. El compuesto u oligonucleótido de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el oligonucleótido comprende además un ácido nucleico bloqueado (LNA).

58. El compuesto u oligonucleótido de la reivindicación 57, en donde el ácido nucleico bloqueado (LNA) se ubica en una de las posiciones 4, 7, 9, 12, 15 o 20 del oligonucleótido.

59. El compuesto u oligonucleótido de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el oligonucleótido que comprende el espaciador tiene un contenido de GC de al menos 10 %.

60. El compuesto u oligonucleótido de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el

oligonucleótido que comprende el espaciador tiene un contenido de GC de al menos 20 %.

61. El compuesto u oligonucleótido de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el oligonucleótido que comprende el espaciador tiene un contenido de GC de al menos 25 %.

62. El compuesto u oligonucleótido de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el oligonucleótido que comprende el espaciador tiene un contenido de GC de al menos 30 %.

63. El compuesto u oligonucleótido de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el oligonucleótido que comprende el espaciador tiene un contenido de GC de al menos 40 %.

64. El compuesto u oligonucleótido de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el oligonucleótido que comprende el espaciador tiene un contenido de GC de al menos 50 %.

65. El compuesto u oligonucleótido de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el oligonucleótido tiene entre 12 y 40 unidades de oligonucleótido de longitud.

66. El compuesto u oligonucleótido de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde al menos un (*es decir*, uno o más) enlace de nucleósido del oligonucleótido se selecciona independientemente del grupo que consiste en un enlace de fosfodiéster, un enlace de fosforotioato, un enlace de fosfato de alquilo, un enlace de fosforoditioato, un enlace de fosfotriéster, un enlace de alquilfosfonato, un enlace de 3-metoxipropilfosfonato, un enlace de metilfosfonato, un enlace de aminoalquilfosfotriéster, un enlace de alquilenfosfonato, un enlace de fosfinato, un enlace de fosforamidato, un enlace de fosforamidotioato, un enlace de tiofosforodiamidato, un enlace de fosforodiamidato, un enlace de aminoalquilfosforamidato, un enlace de tiofosforamidato, un enlace de tionoalquilfosfonato, un enlace de tionoalquilfosfotriéster, un enlace de tiofosfato, un enlace de selenofosfato y un enlace de boranofosfato.

67. El compuesto u oligonucleótido de cualquiera de las reivindicaciones 1-66, en donde uno o más enlaces nucleósidos que unen una base en la posición 3 o posición 4 del oligonucleótido son enlaces fosfodiéster.

68. El compuesto u oligonucleótido de la reivindicación 67, en donde solo un enlace de nucleósido que se une a una base en la posición 3 o posición 4 del oligonucleótido es un enlace de fosfodiéster.

69. El compuesto u oligonucleótido de cualquiera de las reivindicaciones 1-66, en donde los enlaces nucleósidos que unen bases tanto en la posición 3 como en la posición 4 del oligonucleótido son enlaces fosfodiéster.

70. El compuesto u oligonucleótido de cualquiera de las reivindicaciones 1-66, en donde una o más bases inmediatamente anteriores a un espaciador en el oligonucleótido se unen a través de enlaces fosfodiéster.

71. El compuesto u oligonucleótido de la reivindicación 70, en donde solo la base inmediatamente anterior al espaciador en el oligonucleótido se une al espaciador a través de un enlace fosfodiéster.

72. El compuesto u oligonucleótido de la reivindicación 71, en donde la base inmediatamente anterior al espaciador en el oligonucleótido se une además a una base anterior adicional a través de

un enlace fosfodiéster.

73. El compuesto u oligonucleótido de la reivindicación 71, en donde el oligonucleótido comprende un segundo espaciador, en donde una base inmediatamente anterior al segundo espaciador se une a una base precedente adicional a través de un enlace fosfodiéster.

74. El compuesto u oligonucleótido de cualquiera de las reivindicaciones 1-66, en donde una o más bases inmediatamente posteriores a un espaciador en el oligonucleótido se unen a través de enlaces fosfodiéster.

75. El compuesto u oligonucleótido de la reivindicación 74, en donde solo la base inmediatamente posterior al espaciador en el oligonucleótido se une al espaciador a través de un enlace fosfodiéster.

76. El compuesto u oligonucleótido de la reivindicación 70, en donde dos bases inmediatamente anteriores al espaciador en el oligonucleótido se unen a través de enlaces fosfodiéster.

77. El compuesto u oligonucleótido de cualquiera de las reivindicaciones 1-66, en donde una o más bases inmediatamente anteriores a un espaciador en el oligonucleótido se unen a través de enlaces fosfodiéster y en donde una o más bases inmediatamente posteriores al espaciador en el oligonucleótido se unen a través de enlaces fosfodiéster.

78. El compuesto u oligonucleótido de la reivindicación 77, en donde una base inmediatamente anterior al espaciador y una base inmediatamente posterior al espaciador se unen a través de enlaces fosfodiéster.

79. El compuesto u oligonucleótido de la reivindicación 77 o 78, en donde el oligonucleótido incluye un segundo espaciador, y en donde una o más bases inmediatamente anteriores al segundo espaciador en el oligonucleótido se unen a través de enlaces fosfodiéster y en donde una o más bases inmediatamente posteriores al segundo espaciador en el oligonucleótido se unen a través de enlaces fosfodiéster.

80. El compuesto u oligonucleótido de la reivindicación 79, en donde una base inmediatamente anterior al segundo espaciador y una base inmediatamente posterior al segundo espaciador se unen a través de enlaces fosfodiéster.

81. El compuesto u oligonucleótido de cualquiera de las reivindicaciones 1-66, en donde el oligonucleótido comprende un rango de bases que se unen a través de enlaces fosfodiéster, el rango de bases comprende al menos dos bases.

82. El compuesto u oligonucleótido de cualquiera de las reivindicaciones 1-66, en donde el oligonucleótido comprende un rango de bases que se unen a través de enlaces fosfodiéster, el rango de bases comprende al menos cinco bases.

83. El compuesto u oligonucleótido de la reivindicación 81 u 82, en donde el oligonucleótido comprende dos o más espaciadores, y en donde el rango de bases se coloca entre los al menos dos espaciadores.

84. Un compuesto que comprende un oligonucleótido que comprende una secuencia de

nucleobases que comparte al menos 90% de identidad con una porción de igual longitud de cualquiera de las SEQ ID NO: 1-1264, las SEQ ID NO: 2529-3792, las SEQ ID NO: 5133-5166, las SEQ ID NO: 5168-5202, las SEQ ID NO: 5209-5221 o las SEQ ID NO: 5235-5574 o cualquier secuencia en las Tablas 3A, 3B, 4 y 5.

85. Un oligonucleótido que comprende una secuencia de nucleobases que comparte al menos 90 % de identidad con una porción de igual longitud de cualquiera de las SEQ ID NO: 1-1264, las SEQ ID NO: 2529-3792, las SEQ ID NO: 5133-5166 o las SEQ ID NO: 5168-5202.

86. El compuesto de la reivindicación 84 o el oligonucleótido de la reivindicación 84 u 85, en donde la secuencia de nucleobases comparte al menos 95% de identidad con una porción de igual longitud de cualquiera de las SEQ ID NO: 1-1264, las SEQ ID NO: 2529-3792, las SEQ ID NO: 5133-5166, las SEQ ID NO: 5168-5202, las SEQ ID NO: 5209-5221 o las SEQ ID NO: 5235-5574 o cualquier secuencia en las Tablas 3A, 3B, 4 y 5.

87. El compuesto de la reivindicación 84 o el oligonucleótido de la reivindicación 84 u 85, en donde la secuencia de nucleobases comparte al menos 100% de identidad con una porción de igual longitud de cualquiera de las SEQ ID NO: 1-1264, las SEQ ID NO: 2529-3792, las SEQ ID NO: 5133-5166, las SEQ ID NO: 5168-5202, las SEQ ID NO: 5209-5221 o las SEQ ID NO: 5235-5574 o cualquier secuencia en las Tablas 3A, 3B, 4 y 5.

88. El compuesto u oligonucleótido de cualquiera de las reivindicaciones 67-87, en donde el oligonucleótido es cualquiera de un 19mero, 21mero, 23mero o 25mero.

89. El compuesto u oligonucleótido de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde uno o más enlaces internucleósidos del oligonucleótido es un enlace internucleósido modificado.

90. El compuesto u oligonucleótido de la reivindicación 89, en donde el enlace internucleósido modificado del oligonucleótido es un enlace fosforotioato.

91. El compuesto u oligonucleótido de la reivindicación 89 o 90, en donde todos los enlaces internucleósidos del oligonucleótido son enlaces fosforotioato.

92. El compuesto u oligonucleótido de la reivindicación 90, en donde el enlace fosforotioato está en una de una configuración *R*p o una configuración *S*p.

93. El compuesto u oligonucleótido de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el oligonucleótido comprende al menos un resto de azúcar modificado.

94. El compuesto u oligonucleótido de la reivindicación 93, en donde el resto de azúcar modificado es uno de un resto de azúcar modificado con 2'-OMe, resto de azúcar bicíclico, 2’-*O*-(2-metoxietil) (2’-MOE), nucleósido 2'-desoxi-2'-fluoro, 2’-fluoro-β-D-arabinonucleósido, ácido nucleico bloqueado (LNA), ácido nucleico con puente de etilo restringido 2’-4’ (cEt), *S*-cEt, ADNtc, ácidos nucleicos de hexitol (HNA) y análogo tricíclico (*por ejemplo*, ADNtc).

95. El compuesto u oligonucleótido de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el oligonucleótido exhibe al menos un aumento de 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 % o 90 % de la

proteína UNC13A de longitud completa.

96. El compuesto u oligonucleótido de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el oligonucleótido exhibe al menos un aumento del 100 % de la proteína UNC13A de longitud completa.

97. El compuesto u oligonucleótido de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el oligonucleótido exhibe al menos un aumento del 200 % de la proteína UNC13A de longitud completa.

98. El compuesto u oligonucleótido de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el oligonucleótido exhibe al menos un aumento del 300 % de la proteína UNC13A de longitud completa.

99. El compuesto u oligonucleótido de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el oligonucleótido exhibe al menos un aumento del 400 % de la proteína UNC13A de longitud completa.

100. El compuesto u oligonucleótido de cualquiera de las reivindicaciones 95-99, en donde el aumento de la proteína UNC13A de longitud completa se mide en comparación con un nivel reducido de proteína UNC13A de longitud completa logrado usando un oligonucleótido antisentido TDP43.

101. El compuesto u oligonucleótido de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el oligonucleótido exhibe al menos un rescate de 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % o 100 % de la proteína UNC13A de longitud completa.

102. El compuesto u oligonucleótido de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el oligonucleótido exhibe al menos una reducción de 50 %, 60 %, 70 %, 80 % o 90 % de una transcripción de UNC13A mal empalmada.

103. Un método para tratar una enfermedad neurológica y/o una neuropatía en un paciente que lo necesite, el método comprende administrarle al paciente un compuesto o un oligonucleótido de cualquiera de las reivindicaciones 1-102.

104. El método de la reivindicación 103, en donde la enfermedad neurológica se selecciona del grupo que consiste en esclerosis lateral amiotrófica (ELA), demencia frontotemporal (DFT), ELA con DFT, enfermedad de Alzheimer (EA), enfermedad de Parkinson (EP), enfermedad de Huntington, parálisis supranuclear progresiva (PSP), traumatismo cerebral, lesión de la médula espinal, degeneración corticobasal (CBD), lesiones nerviosas (por ejemplo, lesiones del plexo braquial), neuropatías (por ejemplo, neuropatía inducida por quimioterapia), proteinopatías TDP43 (por ejemplo, encefalopatía traumática crónica, síndrome de Perry, demencia con cuerpo de Lewy en asociación con la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson con o sin demencia, encefalopatía TDP-43 relacionada con la edad con predominancia límbica (LATE)), epilepsia, TDP-43 relacionado con la edad cerebral con esclerosis (CARTS), inicio facial sensorial y neuronopatía motora, complejo Guam Parkinson-demencia, proteinopatía multisistémica, CTE y enfermedades sinápticas como el autismo.

105. El método de la reivindicación 104, en donde la enfermedad neurológica es ELA.

106. El método de la reivindicación 104, en donde la enfermedad neurológica es DFT.

107. El método de la reivindicación 104, en donde la enfermedad neurológica es ELA con DFT.

108. El método de la reivindicación 104, en donde la enfermedad neurológica es EA.

109. El método de la reivindicación 104, en donde la enfermedad neurológica es EP.

110. El método de la reivindicación 103, en donde la neuropatía es neuropatía inducida por quimioterapia.

111. Un método para restaurar el crecimiento axonal y/o la regeneración de una neurona, donde el método comprende exponer la neurona a un compuesto o un oligonucleótido de cualquiera de las reivindicaciones 1-102.

112. Un método para aumentar, promover, estabilizar o mantener la expresión y/o función de UNC13A en una neurona, el método comprende exponer la célula a un compuesto o un oligonucleótido de cualquiera de las reivindicaciones 1-102.

113. El método de la reivindicación 111 o 112, en donde la neurona es una neurona motora.

114. El método de la reivindicación 111 o 112, en donde la neurona es una neurona de la médula espinal.

115. El método de cualquiera de las reivindicaciones 111-114, en donde la neurona es una neurona de un paciente que necesita tratamiento de una enfermedad neurológica y/o una neuropatía.

116. El método de la reivindicación 115, en donde la neuropatía es neuropatía inducida por quimioterapia.

117. El método de cualquiera de las reivindicaciones 111-116, en donde la exposición se realiza *in vivo* o *ex vivo*.

118. El método de cualquiera de las reivindicaciones 111-116, en donde la exposición comprende administrar el oligonucleótido a un paciente que lo necesite.

119. El método de cualquiera de las reivindicaciones 111-118, en donde el oligonucleótido se administra por vía tópica, parenteral, intratecal, intratalámica, intracisternal, oral, rectal, bucal, sublingual, vaginal, pulmonar, intratraqueal, intranasal, transdérmica, intraduodenal o intracerebroventricular.

120. El método de la reivindicación 119, en donde el oligonucleótido se administra por vía oral.

121. El método de cualquiera de las reivindicaciones 111-119, en donde una cantidad terapéuticamente eficaz del oligonucleótido se administra por vía intratecal, intratalámica o intracisternal.

122. El método de cualquiera de las reivindicaciones 111-121, en donde el paciente es un ser humano.

123. Una composición farmacéutica que comprende el oligonucleótido de cualquiera de las reivindicaciones 1-102, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

124. La composición farmacéutica de la reivindicación 123, en donde la composición farmacéutica es adecuada para administración tópica, intratecal, intratalámica, intracisternal, intracerebroventricular, parenteral, oral, pulmonar, intratraqueal, intranasal, transdérmica, rectal, bucal, sublingual, vaginal o

intraduodenal.

125. Un método para tratar una enfermedad neurológica o una neuropatía en un paciente que lo necesite, el método comprende administrarle a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica de la reivindicación 123 o 124.

126. El método de la reivindicación 125, en donde la enfermedad neurológica se selecciona del grupo que consiste en esclerosis lateral amiotrófica (ELA), demencia frontotemporal (DFT), ELA con DFT, enfermedad de Alzheimer (EA), enfermedad de Parkinson (EP), enfermedad de Parkinson con demencia, demencia con cuerpos de Lewy, sinucleinopatías, enfermedad de Huntington, lesiones del plexo braquial, lesiones de los nervios periféricos, parálisis supranuclear progresiva (PSP), traumatismo cerebral, lesión de la médula espinal, complejo de esclerosis tuberosa, enfermedad de Pick, tauopatías, tauopatía primaria relacionada con la edad, síndrome de Down, trastorno epiléptico/convulsivo, depresión, lesión cerebral traumática (LCT), encefalopatía traumática crónica (CTE), trastornos neurocognitivos asociados al VIH (MANO), atrofia multisistémica, deterioro cognitivo leve amnésico, degeneración corticobasal (CBD) y/o neuropatías como neuropatía inducida por quimioterapia, ataxia espinocerebelosa (SCA), SCA tipo 2, atrofia muscular espinal (SMA), parkinsonismo, enfermedad de Niemann-Pick tipo C (NPC), enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (CMT), mucopolisacaridosis tipo II (MPSIIA), mucolipidosis IV, gangliosidosis GM1, miositis esporádica por cuerpos de inclusión (sIBM), púrpura de Henoch-Schonlein (HSP), encefalopatía por TDP-43 relacionada con la edad con predominancia límbica (LATE)), TDP-43 relacionado con la edad cerebral con esclerosis (CARTS), enfermedad de Gaucher y neuronopatía sensorial y motora de inicio facial, complejo de demencia de Guam Parkinson, proteinopatía multisistémica, enfermedad de Perry y enfermedades sinápticas como el autismo.

127. El método de la reivindicación 126, en donde la enfermedad neurológica es ELA.

128. El método de la reivindicación 126, en donde la enfermedad neurológica es DFT.

129. El método de la reivindicación 126, en donde la enfermedad neurológica es ELA con DFT.

130. El método de la reivindicación 126, en donde la enfermedad neurológica es EA.

131. El método de la reivindicación 126, en donde la enfermedad neurológica es EP.

132. El método de la reivindicación 125, en donde la neuropatía es neuropatía inducida por quimioterapia.

133. El método de cualquiera de las reivindicaciones 125-132, en donde la composición farmacéutica se administra por vía tópica, parenteral, oral, pulmonar, rectal, bucal, sublingual, vaginal, intratraqueal, intranasal, intracisternal, intratecal, intratalámica, transdérmica, intraduodenal o intracerebroventricular.

134. El método de cualquiera de las reivindicaciones 125-132, en donde la composición farmacéutica se administra por vía intratecal, intratalámica o intracisternal.

135. El método de cualquiera de las reivindicaciones 125-134, en donde una cantidad terapéuticamente eficaz del oligonucleótido se administra por vía intratecal, intratalámica o

intracisternal.

136. El método de cualquiera de las reivindicaciones 125-135, en donde el paciente es un ser humano.

137. Un método para tratar una enfermedad neurológica en un sujeto que lo necesite, el método comprende administrarle al sujeto un oligonucleótido que comprende un segmento con como máximo 7 nucleósidos unidos, y en donde el oligonucleótido comparte al menos 85% de identidad con cualquiera de las SEQ ID NO: 1-1264, las SEQ ID NO: 2529-3792, las SEQ ID NO: 5066-5166, las SEQ ID NO: 5168-5202, las SEQ ID NO: 5209-5221 o las SEQ ID NO: 5235-5573 o cualquiera de las secuencias en Tablas 3A, 3B, 4 y 5, o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas;

en donde al menos un (*es decir*, uno o más) enlace de nucleósido del oligonucleótido se selecciona independientemente del grupo que consiste en: un enlace de fosfodiéster, un enlace de fosforotioato, un enlace de fosfato de alquilo, un enlace de fosforoditioato, un enlace de fosfotriéster, un enlace de alquilfosfonato, un enlace de 3-metoxipropilfosfonato, un enlace de metilfosfonato, un enlace de aminoalquilfosfotriéster, un enlace de alquilenfosfonato, un enlace de fosfinato, un enlace de fosforamidato, un enlace de fosforamidotioato, un enlace de tiofosforodiamidato, un enlace de fosforodiamidato, un enlace de aminoalquilfosfamidato, un enlace de tiofosfamidato, un enlace de tionoalquilfosfonato, un enlace de tionoalquilfosfotriéster, un enlace de tiofosfato, un enlace de selenofosfato y un enlace de boranofosfato, y/o

en donde al menos un (*es decir*, uno o más) nucleósido está sustituido con un componente seleccionado del grupo que consiste en un nucleósido 2'-O-(2-metoxietil), un nucleósido 2'-O-metil, un nucleósido 2’-O-(N-metilacetamida), un nucleósido 2'-desoxi-2 '-fluoro, un 2’ -fluoro-β-D-arabinonucleósido, un ácido nucleico bloqueado (LNA), un ácido nucleico tricíclico, metoxietilo restringido (cMOE), etilo restringido (cET) y un ácido nucleico peptídico (APN)

opcionalmente, en donde el oligonucleótido comprende además un espaciador.

138. Un método para tratar la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) en un sujeto que lo necesite, el método comprende administrarle al sujeto un oligonucleótido que comprende un segmento con como máximo 7 nucleósidos unidos, y en donde el oligonucleótido comparte al menos 85% de identidad con cualquiera de las SEQ ID NO: 1-1264, las SEQ ID NO: 2529-3792, las SEQ ID NO: 5133-5166, las SEQ ID NO: 5168-5202, las SEQ ID NO: 5209-5221 o las SEQ ID NO: 5235-5573 o cualquiera de las secuencias en Tablas 3A, 3B, 4 y 5, o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas;

en donde al menos un (*es decir*, uno o más) enlace de nucleósido del oligonucleótido se selecciona independientemente del grupo que consiste en: un enlace de fosfodiéster, un enlace de fosforotioato, un enlace de fosfato de alquilo, un enlace de fosforoditioato, un enlace de fosfotriéster, un enlace de alquilfosfonato, un enlace de 3-metoxipropilfosfonato, un enlace de metilfosfonato, un enlace de aminoalquilfosfotriéster, un enlace de alquilenfosfonato, un enlace de fosfinato, un enlace de fosforamidato, un enlace de fosforamidotioato, un enlace de tiofosforodiamidato, un enlace de

fosforodiamidato, un enlace de aminoalquilfosfamidato, un enlace de tiofosfamidato, un enlace de tionoalquilfosfonato, un enlace de tionoalquilfosfotriéster, un enlace de tiofosfato, un enlace de selenofosfato y un enlace de boranofosfato, y/o

en donde al menos un (*es decir*, uno o más) nucleósido está sustituido con un componente seleccionado del grupo que consiste en un nucleósido 2'-O-(2-metoxietil), un nucleósido 2'-O-metil, un nucleósido 2’-O-(N-metilacetamida), un nucleósido 2'-desoxi-2 '-fluoro, un 2’ -fluoro-β-D-arabinonucleósido, un ácido nucleico bloqueado (LNA), un ácido nucleico tricíclico, metoxietilo restringido (cMOE), etilo restringido (cET) y un ácido nucleico peptídico (APN)

opcionalmente, en donde el oligonucleótido comprende además un espaciador.

139. Un método para tratar la Enfermedad de Alzheimer (AD) con demencia frontotemporal (DFT) en un sujeto que lo necesite, el método comprende administrarle al sujeto un oligonucleótido que comprende un segmento con como máximo 7 nucleósidos unidos, y en donde el oligonucleótido comparte al menos 85% de identidad con cualquiera de las SEQ ID NO: 1-1264, las SEQ ID NO: 2529-3792, las SEQ ID NO: 5133-5166, las SEQ ID NO: 5168-5202, las SEQ ID NO: 5209-5221 o las SEQ ID NO: 5235-5573 o cualquiera de las secuencias en Tablas 3A, 3B, 4 y 5, o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas;

en donde al menos un (*es decir*, uno o más) enlace de nucleósido del oligonucleótido se selecciona independientemente del grupo que consiste en: un enlace de fosfodiéster, un enlace de fosforotioato, un enlace de fosfato de alquilo, un enlace de fosforoditioato, un enlace de fosfotriéster, un enlace de alquilfosfonato, un enlace de 3-metoxipropilfosfonato, un enlace de metilfosfonato, un enlace de aminoalquilfosfotriéster, un enlace de alquilenfosfonato, un enlace de fosfinato, un enlace de fosforamidato, un enlace de fosforamidotioato, un enlace de tiofosforodiamidato, un enlace de fosforodiamidato, un enlace de aminoalquilfosfamidato, un enlace de tiofosfamidato, un enlace de tionoalquilfosfonato, un enlace de tionoalquilfosfotriéster, un enlace de tiofosfato, un enlace de selenofosfato y un enlace de boranofosfato, y/o

en donde al menos un (*es decir*, uno o más) nucleósido está sustituido con un componente seleccionado del grupo que consiste en un nucleósido 2'-O-(2-metoxietil), un nucleósido 2'-O-metil, un nucleósido 2’-O-(N-metilacetamida), un nucleósido 2'-desoxi-2'-fluoro, un 2’-fluoro-β-D-arabinonucleósido, un ácido nucleico bloqueado (LNA), un ácido nucleico tricíclico, metoxietilo restringido (cMOE), etilo restringido (cET) y un ácido nucleico peptídico (APN), opcionalmente, en donde el oligonucleótido comprende además un espaciador

140. Un método para tratar la demencia frontotemporal (DFT) en un sujeto que lo necesite, el método comprende administrarle al sujeto un oligonucleótido que comprende un segmento con como máximo 7 nucleósidos unidos, y en donde el oligonucleótido comparte al menos 85% de identidad con cualquiera de las SEQ ID NO: 1-1264, las SEQ ID NO: 2529-3792, las SEQ ID NO: 5133-5166, las SEQ ID NO: 5168-5202, las SEQ ID NO: 5209-5221 o las SEQ ID NO: 5235-5573 o cualquiera de las

secuencias en Tablas 3A, 3B, 4 y 5, o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas;

en donde al menos un (*es decir*, uno o más) enlace de nucleósido del oligonucleótido se selecciona independientemente del grupo que consiste en: un enlace de fosfodiéster, un enlace de fosforotioato, un enlace de fosfato de alquilo, un enlace de fosforoditioato, un enlace de fosfotriéster, un enlace de alquilfosfonato, un enlace de 3-metoxipropilfosfonato, un enlace de metilfosfonato, un enlace de aminoalquilfosfotriéster, un enlace de alquilenfosfonato, un enlace de fosfinato, un enlace de fosforamidato, un enlace de fosforamidotioato, un enlace de tiofosforodiamidato, un enlace de fosforodiamidato, un enlace de aminoalquilfosfamidato, un enlace de tiofosfamidato, un enlace de tionoalquilfosfonato, un enlace de tionoalquilfosfotriéster, un enlace de tiofosfato, un enlace de selenofosfato y un enlace de boranofosfato, y/o

en donde al menos un (*es decir*, uno o más) nucleósido está sustituido con un componente seleccionado del grupo que consiste en un nucleósido 2'-O-(2-metoxietil), un nucleósido 2'-O-metil, un nucleósido 2’-O-(N-metilacetamida), un nucleósido 2'-desoxi-2 '-fluoro, un 2’ -fluoro-β-D-arabinonucleósido, un ácido nucleico bloqueado (LNA), un ácido nucleico tricíclico, metoxietilo restringido (cMOE), etilo restringido (cET) y un ácido nucleico peptídico (APN)

opcionalmente, en donde el oligonucleótido comprende además un espaciador.

141. Un método para tratar la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) con demencia frontotemporal (DFT) en un sujeto que lo necesite, el método comprende administrarle al sujeto un oligonucleótido que comprende un segmento con como máximo 7 nucleósidos unidos, y en donde el oligonucleótido comparte al menos 85% de identidad con cualquiera de las SEQ ID NO: 1-1264, las SEQ ID NO: 2529-3792, las SEQ ID NO: 5133-5166, las SEQ ID NO: 5168-5202, las SEQ ID NO: 5209-5221 o las SEQ ID NO: 5235-5573 o cualquiera de las secuencias en Tablas 3A, 3B, 4 y 5, o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas;

en donde al menos un (*es decir*, uno o más) enlace de nucleósido del oligonucleótido se selecciona independientemente del grupo que consiste en: un enlace de fosfodiéster, un enlace de fosforotioato, un enlace de fosfato de alquilo, un enlace de fosforoditioato, un enlace de fosfotriéster, un enlace de alquilfosfonato, un enlace de 3-metoxipropilfosfonato, un enlace de metilfosfonato, un enlace de aminoalquilfosfotriéster, un enlace de alquilenfosfonato, un enlace de fosfinato, un enlace de fosforamidato, un enlace de fosforamidotioato, un enlace de tiofosforodiamidato, un enlace de fosforodiamidato, un enlace de aminoalquilfosfamidato, un enlace de tiofosfamidato, un enlace de tionoalquilfosfonato, un enlace de tionoalquilfosfotriéster, un enlace de tiofosfato, un enlace de selenofosfato y un enlace de boranofosfato, y/o

en donde al menos un (*es decir*, uno o más) nucleósido está sustituido con un componente seleccionado del grupo que consiste en un nucleósido 2'-O-(2-metoxietil), un nucleósido 2'-O-metil, un nucleósido 2’-O-(N-metilacetamida), un nucleósido 2'-desoxi-2 '-fluoro, un 2’ -fluoro-β-D-arabinonucleósido, un ácido nucleico bloqueado (LNA), un ácido nucleico tricíclico, metoxietilo

restringido (cMOE), etilo restringido (cET) y un ácido nucleico peptídico (APN)

opcionalmente, en donde el oligonucleótido comprende además un espaciador.

142. El método de cualquiera de las reivindicaciones 137-141, en donde los enlaces nucleósidos que se unen a una base en la posición 3 o posición 4 del oligonucleótido son enlaces fosfodiéster.

143. El método de la reivindicación 142, en donde solo un enlace de nucleósido que se une a una base en la posición 3 o posición 4 del oligonucleótido es un enlace de fosfodiéster.

144. El método de cualquiera de las reivindicaciones 137-141, en donde los enlaces nucleósidos que unen bases tanto en la posición 3 como en la posición 4 del oligonucleótido son enlaces fosfodiéster.

145. El método de cualquiera de las reivindicaciones 137-141, en donde una o más bases inmediatamente anteriores a un espaciador en el oligonucleótido se unen a través de enlaces fosfodiéster.

146. El método de la reivindicación 145, en donde solo la base inmediatamente anterior al espaciador en el oligonucleótido se une al espaciador a través de un enlace fosfodiéster.

147. El método de la reivindicación 146, en donde la base inmediatamente anterior al espaciador en el oligonucleótido se une además a una base anterior adicional a través de un enlace fosfodiéster.

148. El método de la reivindicación 146, en donde el oligonucleótido comprende un segundo espaciador, en donde una base inmediatamente anterior al segundo espaciador se une a una base precedente adicional a través de un enlace fosfodiéster.

149. El método de cualquiera de las reivindicaciones 137-141, en donde una o más bases inmediatamente posteriores a un espaciador en el oligonucleótido se unen a través de enlaces fosfodiéster.

150. El método de la reivindicación 149, en donde solo la base inmediatamente posterior al espaciador en el oligonucleótido se une al espaciador a través de un enlace fosfodiéster.

151. El método de cualquiera de las reivindicaciones 137-141, en donde dos bases inmediatamente anteriores al espaciador en el oligonucleótido se unen a través de enlaces fosfodiéster.

152. El método de cualquiera de las reivindicaciones 137-141, en donde una o más bases inmediatamente anteriores a un espaciador en el oligonucleótido se unen a través de enlaces fosfodiéster y en donde una o más bases inmediatamente posteriores al espaciador en el oligonucleótido se unen a través de enlaces fosfodiéster.

153. El método de la reivindicación 152, en donde una base inmediatamente anterior al espaciador y una base inmediatamente posterior al espaciador se unen a través de enlaces fosfodiéster.

154. El método de la reivindicación 152 o 153, en donde el oligonucleótido incluye un segundo espaciador, y en donde una o más bases inmediatamente anteriores al segundo espaciador en el oligonucleótido se unen a través de enlaces fosfodiéster y en donde una o más bases inmediatamente posteriores al segundo espaciador en el oligonucleótido se unen a través de enlaces fosfodiéster.

155. El método de la reivindicación 154, en donde una base inmediatamente anterior al segundo

espaciador y una base inmediatamente posterior al segundo espaciador se unen a través de enlaces fosfodiéster.

156. El método de cualquiera de las reivindicaciones 137-141, en donde el oligonucleótido comprende un rango de bases que se unen a través de enlaces fosfodiéster, el rango de bases comprende al menos dos bases.

157. El método de cualquiera de las reivindicaciones 137-141, en donde el oligonucleótido comprende un rango de bases que se unen a través de enlaces fosfodiéster, el rango de bases comprende al menos cinco bases.

158. El método de la reivindicación 156 o 157, en donde el oligonucleótido comprende dos o más espaciadores, y en donde el rango de bases se coloca entre los al menos dos espaciadores.

159. El método de cualquiera de las reivindicaciones 142-158, en donde el oligonucleótido es cualquiera de un 19mero, 21mero, 23mero o 25mero.

160. El método de cualquiera de las reivindicaciones 137-141, en donde al menos un (*es decir*, uno o más) enlace internucleósido del oligonucleótido es un enlace fosforotioato.

161. El método de cualquiera de las reivindicaciones 137-141, en donde todos los enlaces internucleósidos del oligonucleótido son enlaces fosforotioato.

162. Un oligonucleótido y un excipiente farmacéuticamente aceptable, el oligonucleótido comprende una secuencia que es al menos 85 % complementaria a una porción de igual longitud de cualquiera de las SEQ ID NO: 5057-5065 o las SEQ ID NO: 5206-5208, una secuencia que tiene 90 % de identidad de esta, o a una porción de nucleobase contigua de 15 a 50 de esta, opcionalmente en donde el oligonucleótido comprende un espaciador y en donde el oligonucleótido es capaz de aumentar, restaurar o estabilizar la expresión del ARNm de UNC13A capaz de traducir una UNC13A funcional y/o actividad y/o función de la proteína UNC13A en una célula o un paciente humano de una enfermedad desmielinizante mediada por el sistema inmunitario, y en donde el nivel de aumento, restauración o estabilización de la expresión y/o actividad y/o función es suficiente para el uso del oligonucleótido como un medicamento para el tratamiento de la enfermedad desmielinizante mediada por el sistema inmunitario.

163. El método de cualquiera de las reivindicaciones 103-122 o 125-161, la composición farmacéutica de la reivindicación 123 o 124, o el oligonucleótido de cualquiera de las reivindicaciones 1-102 o 162, en donde el oligonucleótido comprende uno o más centros quirales y/o enlaces dobles.

164. El método de cualquiera de las reivindicaciones 103-122, 125-161 o 163, la composición farmacéutica de la reivindicación 123, 124 o 163, o el oligonucleótido de cualquiera de las reivindicaciones 1-102 o 162-163, en donde el oligonucleótido existe como estereoisómeros seleccionados de isómeros geométricos, enantiómeros y diastereómeros.

165. Un método para tratar una enfermedad neurológica y/o una neuropatía en un paciente que lo necesite, el método comprende administrarle a un paciente que lo necesite una cantidad

terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica de la reivindicación 123 o 124, en combinación con un segundo agente terapéutico.

166. El método de la reivindicación 165, en donde el segundo agente terapéutico se selecciona de Riluzol (Rilutek), PrimeC, Edaravona (Radicava), rivastigmina, donepezilo, galantamina, inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina, agentes antipsicóticos, inhibidores de la colinesterasa, memantina, fármacos ansiolíticos de benzodiazepina, AMX0035 (ELYBRIO), ZILUCOPLAN (RA101495), pridopidina, administración intratecal de AON dual (*por ejemplo,* BIIB067, BIIB078, y BIIB105), BIIB100, levodopa/carbidopa, agentes dopaminérgicos (*por ejemplo*, ropinirol, pramipexol, rotigotina), medroxiprogestrona, abridores KCNQ2/KCNQ3 (por ejemplo, retigabina, XEN1101, o QRL-101), andamios bioactivos, anticonvulsivos y psicoestimulantes, una terapia (*por ejemplo*, seleccionados de atención respiratoria, fisioterapia, terapia ocupacional, terapia del habla, apoyo nutricional), estimulación cerebral profunda, levodopa y carbidopa (duopa, rytary, Sinemet, inbrija), istradefilina (nourianz), safinamida (xadago), pramipexol (Mirapex), rotigotina (neupro), ropinirol (requip), amantadina (gocovri, Symmetrel, osmolex), benztropina (Cogentin), trihexifenidilo (artano), selegilina (eldepryl, zelapar), rasagilina, entacapona (comtan), opicapona (ongentys), tolcapona (tasmar), apomorfina (apokyn, kynmobi), exenatida, lingzhi, BIIB054, BIIB094, cafeína, sarizotán, implantación celular de dopamina embrionaria, aducanamab (Aduhlem), memantina (Namenda), Donepezil (Aricept), Rivastigmina (Exelon), Galantamina (razadyne), Namzeric, Suvorexant (belsomra), lecanemab, olanzapina (Zyprexa), quetiapina (Seroquel), SSRI (citalopram (Cipramil), dapoxetina (Priligy), escitalopram (Cipralex), fluoxetina (Prozac u Oxactina), fluvoxamina (Faverin), paroxetina (Seroxat), sertralina (Lustral), vortioxetina (Brintellix)), divalproex sódico (Depakote), carbamazepina (Tegretol), medroxiprogestrona, Brivaracetam (briviact), cannabidiol (epidiolex), carbamazepina (carbatrol, Tegretol), cenobamato (xcopri), diazepam (valium), lorazepam (Ativan), clonazepam (klonopin), eslicarbazepina (aptiom), etosuximida (zarontina), felbamato (felbatol), fenfluramina (fintepla), lacosamida (VIMPAT), lamotrigina (Lamictal), levetiracetam (Keppra), oxcarbazepina (oxtellar xr, Trileptal), perampanel (fycompa), fenobarbital, fenitoína (dilantina), pregabalina (lyrica), tiagabina (gabitril), topiramato (topamax), valproato (depakene, depakote) y/o zonisamida (zonegran), para tratar dicha enfermedad neurológica.

167. Un método para tratar una enfermedad neurológica y/o una neuropatía en un paciente que lo necesite, el método comprende administrarle a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica de la reivindicación 123 o 124, en donde al menos un enlace de nucleósido del oligonucleótido es un enlace no natural, opcionalmente en donde el oligonucleótido comprende un espaciador, y en donde el oligonucleótido comprende además un resto de direccionamiento o conjugado seleccionado de colesterol, ácido lipoico, ácido pantoténico, polietilenglicol y un anticuerpo para cruzar la barrera hematoencefálica.

168. El método de cualquiera de las reivindicaciones 103-122, 125-161 o 163-167, en donde el

espaciador es un grupo de reemplazo de nucleósido que comprende un sustituto sin azúcar que es incapaz de unirse a una base de nucleótido.

169. El método de la reivindicación 168, en donde el espaciador se ubica entre las posiciones 10 y 15 del oligonucleótido.

170. El método de la reivindicación 168, en donde el espaciador se ubica entre las posiciones 7 y 11 del oligonucleótido.

171. El método de la reivindicación 168 o 170, en donde el oligonucleótido comprende además un segundo espaciador, en donde el segundo espaciador se ubica entre las posiciones 14 y 22 del oligonucleótido.

172. El método de la reivindicación 171, en donde el espaciador y el segundo espaciador están separados por al menos 5 nucleobases, al menos 6 nucleobases o al menos 7 nucleobases en el oligonucleótido.

173. El método de la reivindicación 171 o 172, en donde el espaciador se ubica entre las posiciones 7 y 9 del oligonucleótido, y en donde el segundo espaciador se ubica entre las posiciones 15 y 18 del oligonucleótido.

174. El método de cualquiera de las reivindicaciones 171-173, en donde el espaciador se ubica en la posición 8 del oligonucleótido, y en donde el segundo espaciador se ubica en la posición 16 del oligonucleótido.

175. El método de cualquiera de las reivindicaciones 171 -174, en donde el oligonucleótido comprende además un tercer espaciador, en donde el tercer espaciador se ubica entre las posiciones 21 y 24 del oligonucleótido.

176. El método de la reivindicación 168, en donde el espaciador se ubica entre las posiciones 2 y 5 del oligonucleótido.

177. El método de la reivindicación 176, en donde el oligonucleótido comprende además un segundo espaciador, en donde el segundo espaciador se ubica entre las posiciones 8 y 12 del oligonucleótido.

178. El método de la reivindicación 177, en donde el oligonucleótido comprende además un tercer espaciador, en donde el tercer espaciador se ubica entre las posiciones 18 y 22 del oligonucleótido.

179. El método de la reivindicación 168, en donde el oligonucleótido comprende además un segundo espaciador y un tercer espaciador, en donde los tres espaciadores se ubican en posiciones en el oligonucleótido de modo que cada segmento del oligonucleótido tenga como máximo 7 nucleósidos unidos.

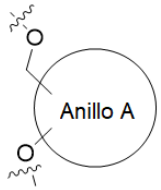
180. El método de la reivindicación 179, en donde al menos dos de los tres espaciadores son adyacentes a una nucleobase de guanina.

181. El método de la reivindicación 180, en donde cada uno de los al menos dos de los tres espaciadores precede inmediatamente a una nucleobase de guanina.

182. El método de cualquiera de las reivindicaciones 168-181, en donde cada uno del primer,

segundo o tercer espaciador es un grupo de reemplazo de nucleósido que comprende un sustituto sin azúcar en donde el sustituto sin azúcar no contiene un resto cetona, aldehído, cetal, hemicetal, acetal, hemiacetal, aminal o hemiaminal y es incapaz de formar un enlace covalente con una base de nucleótido.

183. El método de cualquiera de las reivindicaciones 168-181, en donde cada uno del primer, segundo o tercer espaciador se representa independientemente por la Fórmula (X), en donde:

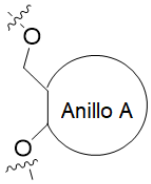


Fórmula (X)

El anillo A es un grupo cicloalquilo monocíclico de 4-8 miembros opcionalmente sustituido o un grupo heterociclilo monocíclico de 4-8 miembros, en donde el grupo heterociclilo contiene 1 o 2 heteroátomos que se seleccionan de O, S y N, siempre que A no sea capaz de formar un enlace covalente a una nucleobase; y

el símbolo  representa el punto de conexión a un enlace internucleosídico.

184. El método de la reivindicación 183, en donde cada uno del primer, segundo o tercer espaciador se representa independientemente por la Fórmula (Xa), en donde:



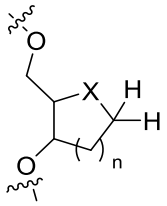
Fórmula (Xa).

185. El método de la reivindicación 183 o 184, en donde el anillo A es un grupo cicloalquilo monocíclico de 4-8 miembros opcionalmente sustituido que se selecciona de ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo; o un grupo heterociclilo monocíclico de 4-8 miembros, que se selecciona de oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, 1,4-dioxanilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo y azepanilo.

186. El método de la reivindicación 185, en donde el anillo A es tetrahidrofuranilo.

187. El método de la reivindicación 185, en donde el anillo A es tetrahidropiranilo.

188. El método de cualquiera de las reivindicaciones 168-181, en donde cada uno del primer, segundo o tercer espaciador se representa independientemente por la Fórmula (I), en donde:

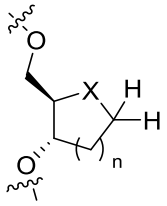


Fórmula (I)

X se selecciona de -CH_2- y -O-; y

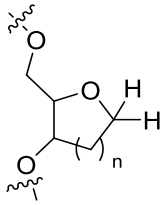
n es 0, 1, 2 o 3.

189. El método de cualquiera de las reivindicaciones 168-181, en donde cada uno del primer, segundo o tercer espaciador se representa independientemente por la Fórmula (I'), en donde:



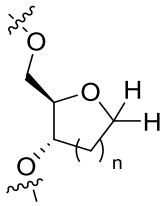
Fórmula (I').

190. El método de cualquiera de las reivindicaciones 168-181, en donde cada uno del primer, segundo o tercer espaciador se representa independientemente por la Fórmula (Ia), en donde:



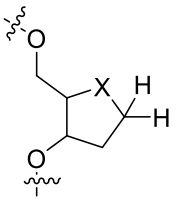
Fórmula (Ia).

191. El método de cualquiera de las reivindicaciones 168-181, en donde cada uno del primer, segundo o tercer espaciador se representa independientemente por la Fórmula (Ia'), en donde:



Fórmula (Ia').

192. El método de cualquiera de las reivindicaciones 168-181, en donde cada uno del primer, segundo o tercer espaciador se representa independientemente por la Fórmula II, en donde:

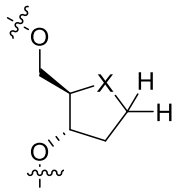


Fórmula (II); y

X se selecciona de -CH_2- y -O-.

193. El método de cualquiera de las reivindicaciones 168-181, en donde cada uno del primer,

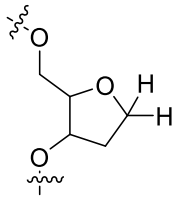
segundo o tercer espaciador se representa independientemente por la Fórmula II', en donde:



Fórmula (II'); y

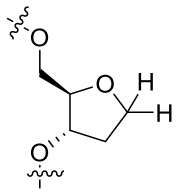
X se selecciona de -CH_2- y -O-.

194. El método de cualquiera de las reivindicaciones 168-181, en donde cada uno del primer, segundo o tercer espaciador se representa independientemente por la Fórmula (IIa), en donde:



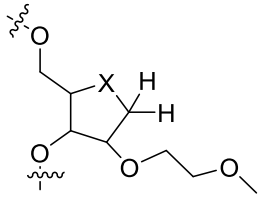
Fórmula (IIa).

195. El método de cualquiera de las reivindicaciones 168-181, en donde cada uno del primer, segundo o tercer espaciador se representa independientemente por la Fórmula (IIa'), en donde:



Fórmula (IIa').

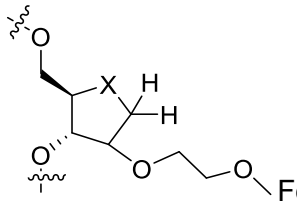
196. El método de cualquiera de las reivindicaciones 168-181, en donde cada uno del primer, segundo o tercer espaciador se representa independientemente por la Fórmula (IIi), en donde:



Fórmula (IIi)

X se selecciona de -CH_2- y -O-.

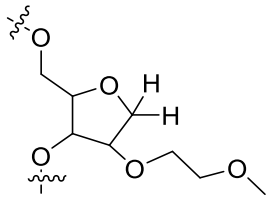
197. El método de cualquiera de las reivindicaciones 168-181, en donde cada uno del primer, segundo o tercer espaciador se representa independientemente por la Fórmula (IIi'), en donde:



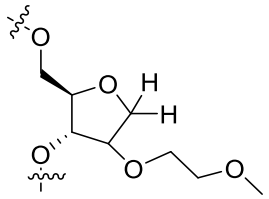
Fórmula (IIi')

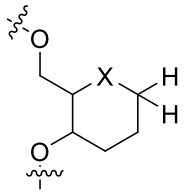
X se selecciona de -CH_2- y -O-.

198. El método de cualquiera de las reivindicaciones 168-181, en donde cada uno del primer, segundo o tercer espaciador se representa independientemente por la Fórmula (IIib), en donde:


Fórmula (IIib).

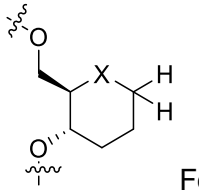
199. El método de cualquiera de las reivindicaciones 168-181, en donde cada uno del primer, segundo o tercer espaciador se representa independientemente por la Fórmula (IIib'), en donde:


Fórmula (IIib'). El método de cualquiera de las reivindicaciones 168-181, en donde cada uno del primer, segundo o tercer espaciador se representa independientemente por la Fórmula III, en donde:


Fórmula (III); y

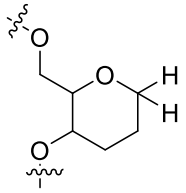
X se selecciona de -CH_2- y -O-.

200. El método de cualquiera de las reivindicaciones 168-181, en donde cada uno del primer, segundo o tercer espaciador se representa independientemente por la Fórmula III', en donde:

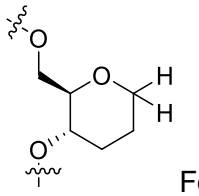

Fórmula (III'); y

X se selecciona de -CH_2- y -O-.

201. El método de cualquiera de las reivindicaciones 168-181, en donde cada uno del primer, segundo o tercer espaciador se representa independientemente por la Fórmula (IIIa), en donde:


Fórmula (IIIa).

202. El método de cualquiera de las reivindicaciones 168-181, en donde cada uno del primer, segundo o tercer espaciador se representa independientemente por la Fórmula (IIIa'), en donde:



Fórmula (IIIa').

203. El método de cualquiera de las reivindicaciones 168-202, en donde el oligonucleótido que comprende el espaciador tiene un contenido de GC de al menos 10 %.

204. El método de cualquiera de las reivindicaciones 168-203, en donde el oligonucleótido que comprende el espaciador tiene un contenido de GC de al menos 20 %.

205. El método de cualquiera de las reivindicaciones 168-204, en donde el oligonucleótido que comprende el espaciador tiene un contenido de GC de al menos 25 %.

206. El método de cualquiera de las reivindicaciones 168-205, en donde el oligonucleótido que comprende el espaciador tiene un contenido de GC de al menos 30 %.

207. El método de cualquiera de las reivindicaciones 168-206, en donde el oligonucleótido que comprende el espaciador tiene un contenido de GC de al menos 40 %.

208. El método de cualquiera de las reivindicaciones 168-207, en donde el oligonucleótido que comprende el espaciador tiene un contenido de GC de al menos 50 %.

209. El compuesto u oligonucleótido de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el oligonucleótido exhibe al menos una reducción de 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 % o 90 % de una transcripción UNC13A con un exón críptico.

210. El compuesto u oligonucleótido de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el oligonucleótido exhibe al menos una reducción del 100 % de una transcripción de UNC13A con un exón críptico.

211. El compuesto u oligonucleótido de cualquiera de las reivindicaciones 200-201, en donde la reducción de una transcripción UNC13A con un exón críptico se mide en comparación con un nivel de transcripción UNC13A con un exón críptico detectado usando un oligonucleótido antisentido TDP43.

212. El compuesto u oligonucleótido de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el oligonucleótido exhibe al menos una reducción de 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % o 100 % de una transcripción UNC13A con un exón críptico.

Resumen

En la presente se describen oligonucleótidos UNC13A con uno o más espaciadores o sin un espaciador. En diversas modalidades, los oligonucleótidos de UNC13A con espaciadores reducen las transcripciones de UNC13A mal empalmadas y aumentan las transcripciones de UNC13A de longitud completa, impartiendo así eficacia terapéutica contra enfermedades neurológicas tales como esclerosis lateral amiotrófica (ELA), demencia frontotemporal (DFT) o enfermedad de Alzheimer (EA).