



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 332 444**

51 Int. Cl.:
A61K 39/395 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **01948684 .4**

96 Fecha de presentación : **22.06.2001**

97 Número de publicación de la solicitud: **1296714**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **02.04.2003**

54 Título: **Combinación de CpG y anticuerpos dirigidos contra CD19, CD20, CD22 o CD40 para el tratamiento o prevención de cáncer.**

30 Prioridad: **22.06.2000 US 213346 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
05.02.2010

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
05.02.2010

73 Titular/es: **University of Iowa Research Foundation
Iowa Centers for Enterprise
2660 University Capitol Centre
Iowa City, Iowa 52242-5500, US
Coley Pharmaceutical GmbH**

72 Inventor/es: **Weiner, George y
Hartmann, Gunther**

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 332 444 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Combinación de CpG y anticuerpos dirigidos contra CD19, CD20, CD22 o CD40 para el tratamiento o prevención de cáncer.

5 Campo de la invención

La invención se refiere al tratamiento y la prevención del cáncer usando ácidos nucleicos inmunoestimuladores y anticuerpos.

10 Campo de la invención

El cáncer es la segunda causa principal de mortalidad, que provoca una de cada cuatro muertes en los Estados Unidos. En 1997, el número total estimado de nuevos diagnósticos de cáncer de pulmón, mama, próstata, colorrectal y ovárico fue de aproximadamente dos millones. Debido a cada vez mayor envejecimiento de la población en los Estados Unidos, es razonable esperar que las tasas de incidencia del cáncer continúen creciendo.

El cáncer es una enfermedad que conlleva el desarrollo (es decir, la división) incontrolada de células. Algunos de los mecanismos conocidos que contribuyen a la proliferación incontrolada de las células cancerosas incluyen independencia de factores de crecimiento, incapacidad de detectar una mutación genómica y señalización celular inapropiada. La capacidad de las células cancerosas de ignorar los controles normales a la división puede provocar una mayor velocidad de proliferación. Aunque no se han establecido categóricamente las causas del cáncer, existen algunos factores que se sabe que contribuyen, o que al menos predisponen, a un sujeto al cáncer. Dichos factores incluyen mutaciones genéticas particulares (por ejemplo, mutación del gen BRCA para el cáncer de mama, APC para el cáncer de colon), exposición a agentes que se sospecha provocan cáncer, o cancerígenos (por ejemplo, amianto, radiación UV) y predisposición familiar a cánceres particulares tales como cáncer de mama.

El cáncer actualmente se trata usando una diversidad de modalidades que incluyen cirugía, radioterapia y quimioterapia. La elección de la modalidad de tratamiento dependerá del tipo, localización y diseminación del cáncer. Por ejemplo, la cirugía y la radioterapia pueden ser más apropiadas en el caso de masas tumorales sólidas bien definidas y pueden ser menos prácticas en el caso de los cánceres con tumores que no sean sólidos como las leucemias y los linfomas. Una de las ventajas de la cirugía y de la radioterapia es la capacidad de controlar en cierto grado el impacto de la terapia, y así limitar la toxicidad a los tejidos corporales normales. Sin embargo, la cirugía y la radioterapia a menudo vienen seguidas de quimioterapia para protegerse de las células cancerosas que queden o radorresistentes. La quimioterapia también es el tratamiento más apropiado para los cánceres diseminados como leucemia y linfoma así como para las metástasis.

Más recientemente, se ha propuesto el uso de ácidos nucleicos que contienen CpG para el tratamiento y la prevención del cáncer. Los autores de la presente invención han encontrado que los dinucleótidos CG no metilados en ciertos contextos de secuencias (ADN con CpG) son reconocidos por el sistema inmunitario de los vertebrados como ADN exógeno (bacteriano o vírico). El ADN con CpG activa un conjunto coordinado de respuestas inmunitarias que incluyen inmunidad innata (macrófagos, células dendríticas, y linfocitos citolíticos naturales), inmunidad humoral, e inmunidad celular. Krieg AM *et al.*, *Pharmacol Ther* 84:113-20 (1999); Krieg AM *et al.*, *Curr Top Microbiol Immunol* 247:1-21 (2000); Wagner H, *Adv Immunol* 73:329-68 (1999). Como adyuvante para vacunas, el ADN con CpG es al menos igual de eficaz que el adyuvante completo de Freund (CFA) que es el adyuvante de referencia, pero induce una mayor actividad de tipo Th1 y muestra una menor toxicidad. Chu RS *et al.*, *J Exp Med* 186:1623-31 (1997); Weiner GJ *et al.*, *Proc Natl Acad Sci USA* 94:10833-7 (1997); Roman M *et al.*, *Nat Med* 3:849-54 (1997); Lipford GB *et al.*, *Eur J Immunol* 27:2340-4 (1997); Davis HL *et al.*, *J Immunol* 160: 870-6 (1998). Recientemente, los autores de la presente invención identificaron un motivo CpG humano que desencadena la proliferación y la activación de los linfocitos B humanos primarios. Hartmann G *et al.*, *J Immunol* 164:944-53 (2000).

Sumario de la invención

La invención se refiere en ciertos aspectos a procedimientos para el tratamiento y la prevención del cáncer usando ácidos nucleicos inmunoestimuladores y anticuerpos. Así en un aspecto la invención es un procedimiento para tratar o prevenir el cáncer.

Un primer aspecto de la presente invención proporciona un ácido nucleico inmunoestimulador que tiene un motivo CpG no metilado y la capacidad de regular hacia niveles mayores la expresión de un antígeno, y un anticuerpo específico para dicho antígeno, en el que el antígeno es un antígeno CD19, CD20, CD22 o CD40, para uso en el tratamiento o la prevención del cáncer.

Un segundo aspecto de la presente invención proporciona el uso de un ácido nucleico inmunoestimulador que tiene un motivo CpG no metilado y la capacidad de regular hacia niveles mayores la expresión de un antígeno para la fabricación de un medicamento, para uso, con un anticuerpo específico para dicho antígeno, en el tratamiento o la prevención del cáncer, en el que el antígeno es un antígeno CD19, CD20, CD22 o CD40.

ES 2 332 444 T3

Un tercer aspecto de la presente invención proporciona el uso de un anticuerpo específico de antígeno para la fabricación de un medicamento para usar, junto con un ácido nucleico inmunoestimulador que tiene un motivo CpG no metilado y la capacidad de regular hacia niveles mayores la expresión de dicho antígeno, en el tratamiento o la prevención del cáncer, en el que el antígeno es un antígeno CD19, CD20, CD22 o CD40.

Un cuarto aspecto de la presente invención proporciona una composición para el tratamiento o la prevención del cáncer, que comprende un ácido nucleico inmunoestimulador que tiene un motivo CpG no metilado y un anticuerpo específico de antígeno, en el que el antígeno es un antígeno CD19, CD20, CD22 o CD40 y el ácido nucleico inmunoestimulador es capaz de regular hacia niveles mayores la expresión de dicho antígeno.

Un quinto aspecto de la presente invención proporciona un kit que comprende un paquete que incluye al menos dos envases, donde el primer envase alberga un ácido nucleico inmunoestimulador que tiene un motivo CpG no metilado, el segundo envase alberga un anticuerpo específico para un antígeno de la superficie celular, e instrucciones para seleccionar una célula con el fin de determinar si el ácido nucleico inmunoestimulador regula hacia niveles mayores la expresión del antígeno de la superficie celular de la célula; en el que el antígeno es un antígeno CD19, CD20, CD22 o CD40 y el ácido nucleico inmunoestimulador es capaz de regular hacia niveles mayores la expresión de dichos antígenos.

Un procedimiento para tratar el cáncer supone administrar a un sujeto que tiene o con riesgo de desarrollar cáncer, una cantidad eficaz para regular hacia niveles mayores la expresión de CD20 de un ácido nucleico, y un anticuerpo contra CD20. El cáncer, en algunas realizaciones, es linfoma de linfocitos B asociado a niveles bajos de expresión de CD20. El linfoma de linfocitos B en otras realizaciones es leucemia linfocítica crónica de linfocitos B (B-CLL) o un linfoma de zona marginal. En algunas realizaciones el anticuerpo contra CD20 es C2B8 o Rituximab.

La invención en otros aspectos se refiere a un procedimiento para diagnosticar el linfoma aislando un linfocito B de un sujeto e identificando un cambio en los marcadores de la superficie celular cuando el linfocito B se pone en contacto con un ácido nucleico inmunoestimulador, en el que el marcador de la superficie celular inducido sobre el linfocito B es indicador de un tipo de linfoma. En algunas realizaciones el sujeto tiene un tipo de linfoma. En algunas realizaciones se sospecha que el sujeto tiene un tipo de linfoma. El procedimiento opcionalmente puede incluir un procedimiento para tratar cáncer administrando al sujeto un ácido nucleico inmunoestimulador y un anticuerpo específico para los antígenos de la superficie celular inducidos sobre el linfocito B para tratar el cáncer.

Otro aspecto de la revelación es un procedimiento para tratar o prevenir el cáncer administrando a un sujeto que tiene o con riesgo de desarrollar cáncer una cantidad eficaz para inducir la expresión de un antígeno superficial sobre la superficie de una célula cancerosa, de un ácido nucleico, y administrar al sujeto un anticuerpo que se selecciona del grupo constituido por un anticuerpo contra CD22 y un anticuerpo contra CD19.

De acuerdo con otro aspecto de la revelación, se proporciona un procedimiento para tratar el linfoma. El procedimiento incluye las etapas de aislar un linfocito B de un sujeto que tiene linfoma, identificar un antígeno superficial que no esté expresado o que esté expresado sobre la superficie del linfocito B en una cantidad menor que la de un linfocito B de control, administrar al sujeto un anticuerpo específico para el antígeno superficial identificado y un ácido nucleico inmunoestimulador para tratar el linfoma, en el que el ácido nucleico se administra en una cantidad eficaz para regular hacia niveles mayores la expresión del antígeno superficial sobre la superficie celular del linfoma.

Se proporciona un procedimiento para tratar un linfoma resistente a la terapia con anticuerpos de acuerdo con otro aspecto de la revelación. El procedimiento incluye administrar a un sujeto que tiene un linfoma resistente a terapia un anticuerpo específico para un antígeno superficial, un anticuerpo específico para el antígeno superficial al que es resistente el linfoma y un ácido nucleico para tratar el linfoma, en el que el ácido nucleico se administra en una cantidad eficaz para regular hacia niveles mayores la expresión del antígeno superficial sobre la superficie celular del linfoma.

El antígeno superficial puede ser cualquier tipo de antígeno superficial que sea capaz de ser expresado sobre la superficie de una célula cancerosa y que es inducido por estimulación con ácidos nucleicos inmunoestimuladores. En algunas realizaciones el antígeno superficial es CD20, CD40, CD22 o CD19. En otras realizaciones el linfoma es B-CLL o linfoma de la zona marginal. En algunas realizaciones el anticuerpo es un anticuerpo contra CD20. En algunas realizaciones el anticuerpo contra CD20 es C2B8. En otra realización el anticuerpo contra CD20 es Rituximab.

En algunas realizaciones preferidas el anticuerpo es un anticuerpo IgG1 humano. En algunas realizaciones preferidas el anticuerpo es un anticuerpo IgG2a murino.

En algunas realizaciones los procedimientos también incluyen administrar una terapia anticancerosa al sujeto.

La revelación también incluye un procedimiento para tratar cáncer en un ser humano administrando a un ser humano un ácido nucleico inmunoestimulador y un anticuerpo de isotipo IgG1 (un anticuerpo de isotipo IgG1 tal como se usa en el presente documento se refiere a una IgG1 humana o humanizada a no ser que se especifique lo contrario), que se une a un antígeno de la superficie celular de una célula cancerosa y en el que el ácido nucleico y el anticuerpo se administran en una cantidad eficaz para eliminar la célula cancerosa.

ES 2 332 444 T3

Opcionalmente el ácido nucleico y el anticuerpo se administran juntos. De forma alternativa el ácido nucleico y el anticuerpo pueden administrarse por separado.

5 En algunas realizaciones el procedimiento incluye la etapa de administrar una terapia contra el cáncer. Tal como se usa en el presente documento el término “una terapia contra el cáncer” se pretende que englobe un único medicamento, una pluralidad de medicamentos de una clase particular y una pluralidad de medicamentos de diferentes clases, e incluye, pero sin limitación agentes quimioterapéuticos, vacunas contra el cáncer, modificadores de respuestas biológicas y terapias hormonales.

10 Un agente quimioterapéutico puede seleccionarse del grupo constituido por metotrexato, vincristina, adriamicina, cisplatino, cloroetilnitrosoureas que no contienen azúcares, 5-fluorouracilo, mitomicina C, bleomicina, doxorubicina, dacarbazina, taxol, fragilina, Meglamina GLA, valrubicina, carmustaína y poliferposán, MM1270, BAY 12-9566, inhibidor de farnesil transferasa de RAS, inhibidor de farnesil transferasa, MMP, MTA/LY231514, LY264618/Lometexol, Glamolec, CI-994, TNP-470, Hycantina/Topotecán, PKC412, Valspodar/PSC833, Novantrona/Mitroxantrona, Metaret/Suramina, Batimastat, E7070, BCH-4556, CS-682, 9-AC, AG3340, AG3433, Incel/VX-710, VX-853, ZD0101, ISI641, ODN 698, TA 2516/Marmistat, BB2516/Marmistat, CDP 845, D2163, PD183805, DX8951f, Lemo-
15 nal DP 2202, FK 317, Picibanilo/OK-432, AD32/Valrubicina, metastrona/derivado de estroncio, Temodal/Temozolomida, Evacet/doxorubicina en liposomas, Yewtaxan/Paclitaxel, Taxol/Paclitaxel, Xeload/Capecitabina, Furtulon/Doxifluridina, Cyclopax/paclitaxel oral, Taxoide oral, SPU-077/cisplatino, HMR 1275/Flavopiridol, CP-358 (774)/EGFR, CP-609 (754)/inhibidor del oncogén RAS, BMS-182751/platino oral, UFT(Tegafur/Uracilo), Ergamisol/Levamisol, Eniluracilo/776C85/potenciador de 5FU, Campto/Levamisol, Camptosar/Irinotecán, Tumodex/Ralitrexed, Leustatina/Cladribina, Paxex/Paclitaxel, Doxil/doxorubicina en liposomas, Caelyx/doxorubicina en liposomas, Fludara/Fludarabina, Farmorubicina/Epirrubicina, DepoCyt, ZD 1839, LU 79553/Bis-Naftalimida, LU 103793/Dolastaína, Caetyx/doxorubicina en liposomas, Gemzar/Gemcitabina, ZD 0473/Anormed, YM 116, semillas de yodo, inhibidores de CDK4 y CDK2, inhibidores de PARP, D4809/Dexifosamida, Ifes/Mesnex/Ifosamida, Vumon/Tenipósido, Paraplatino/Carboplatino, Plantinol/cisplatino, Vepesida/Etopósido, ZD 9331, Taxotere/Docetaxel, profármaco de guanina arabinosido, análogo de taxano, nitrosoureas, agentes alquilantes como por ejemplo Melfalán, Ciclofosfamida, Aminoglutetimida, Asparraginasa, Busulfán, Carboplatino, Clorambucilo, Citarabina HCl, Dactinomicina, Daunorubicina HCl, Estramustina fosfato sódico, Etopósido (VP 16-213), Floxuridina, Fluorouracilo (5-FU), Flutamida, Hidroxiurea (hidroxicarbamida), Ifosfamida, Interferón Alfa-2a, Interferón Alfa-2b, Leuprolida acetato (análogo del factor liberador de LHRH), Lomustina (CCNU), Mecloretamina HCl (mostaza de nitrógeno), Mercaptopurina, Mesna, Mitotano (o,p'-DDD), Mitoxantrona HCl, Octreotida, Plicamicina, Procarbазina HCl, Estreptozocina, Tamoxifeno citrato, Tioguanina, Tiotepa, Vinblastina sulfato, Amsacrina (m-AMSA), Azacitidina, Eritropoyetina, Hexametilmelamina (HMM), Interleucina 2, Mitoguazona (metil-GAG; metil glioxal bis-guanilhidrazona; MGBG), Pentostatina (2'-desoxicoformicina), Semustina (metil-CCNU), Tenipósido (VM-26) y Vindesina sulfato.

20 En algunas realizaciones preferidas el agente quimioterapéutico puede seleccionarse del grupo constituido por metotrexato, vincristina, adriamicina, cisplatino, mitomicina C, bleomicina, doxorubicina, dacarbazina, taxol, valrubicina, Novantrona/Mitroxantrona, Evacet/doxorubicina en liposomas, Yewtaxan/Paclitaxel, Taxol/Paclitaxel, SPU-077/cisplatino, HMR 1275/Flavopiridol, BMS-182751/platino oral, Leustatina/Cladribina, Paxex/Paclitaxel, Doxil/doxorubicina en liposomas, Caelyx/doxorubicina en liposomas, Fludara/Fludarabina, Farmorubicina/Epirrubicina, DepoCyt, Caetyx/doxorubicina en liposomas, Gemzar/Gemcitabina, Ifes/Mesnex/Ifosamida, Vumon/Tenipósido, Paraplatino/Carboplatino, Plantinol/cisplatino, Vepesida/Etopósido, Taxotere/Docetaxel, profármaco de guanina arabinosido, nitrosoureas, agentes alquilantes como por ejemplo melfalán y ciclofosfamida, Asparraginasa, Busulfán, Carboplatino, Clorambucilo, Citarabina HCl, Daunorubicina HCl, Etopósido (VP16-213), Hidroxiurea (hidroxicarbamida), Ifosfamida, Interferón Alfa-2a, Interferón Alfa-2b, Lomustina (CCNU), Mecloretamina HCl (mostaza de nitrógeno), Mercaptopurina, Mitoxantrona HCl, Procarbазina HCl, Tioguanina, Tiotepa, Vinblastina sulfato, Azacitidina, Interleucina 2, Pentostatina (2'-desoxicoformicina), Tenipósido (VM-26), GM-CSF y Vindesina sulfato.

25 Una vacuna contra el cáncer puede seleccionarse del grupo constituido por EGF, vacunas anticancerosas contra idiotipos, antígeno Gp75, vacuna contra el melanoma GMK, vacuna conjugada contra gangliósido MGv, Her2/neu, Ovarex, M-Vax, O-Vax, L-Vax, teratopo STn-KHL, BLP25 (MUC-1), vacuna idiotípica en liposomas, Melacina, vacunas contra antígenos peptídicos, vacunas contra toxinas/antígenos, vacuna con base de MVA, PACIS, vacuna contra BCG, TA-HPV, TA-CIN, virus DISC e ImmuCyst/TheraCys. Los modificadores de respuestas biológicas incluyen interferón y linfocinas como por ejemplo IL-2. La terapia de sustitución hormonal incluye tamoxifeno solo o combinado con progesterona. En una realización adicional, la terapia contra el cáncer es interferón- α (por ejemplo, INTRON® A, Schering).

30 El cáncer puede seleccionarse del grupo constituido por carcinoma de células basales, cáncer de vejiga, cáncer óseo, cáncer cerebral y del sistema nervioso central (SNC), cáncer de mama, cáncer de cuello uterino, cáncer de colon y recto, cáncer de tejido conjuntivo, cáncer de esófago, cáncer de ojos, cáncer renal, cáncer de laringe, leucemia, cáncer hepático, cáncer de pulmón, linfoma de Hodgkin, linfoma no de Hodgkin, melanoma, mieloma, cáncer de la cavidad bucal (por ejemplo, labio, lengua, boca y faringe), cáncer ovárico, cáncer pancreático, cáncer de próstata, rhabdomiosarcoma, cáncer de piel, cáncer de estómago, cáncer de testículos y cáncer uterino. En realizaciones preferidas, el cáncer a tratar se puede seleccionar del grupo constituido por cáncer óseo, cáncer cerebral y del SNC, cáncer de tejido conjuntivo, cáncer de esófago, cáncer de ojos, linfoma de Hodgkin, cáncer de laringe, cáncer de la cavidad bucal (por ejemplo, labio, lengua, boca y faringe), cáncer de piel y cáncer de testículos.

ES 2 332 444 T3

En otro aspecto la invención comprende un kit. El kit incluye un paquete que incluye al menos dos envases, albergando el primer envase un ácido nucleico inmunoestimulador que tiene un motivo CpG no metilado, y albergando el segundo envase un anticuerpo específico para un antígeno de la superficie celular que se selecciona del grupo constituido por un anticuerpo contra CD20, un anticuerpo contra CD19, un anticuerpo contra CD22, un anticuerpo contra CD40 e instrucciones para seleccionar una célula con el fin de determinar si el ácido nucleico inmunoestimulador regula hacia niveles mayores la expresión del antígeno de la superficie celular.

Los ácidos nucleicos de utilidad de acuerdo con la invención son ácidos nucleicos inmunoestimuladores con CpG que tienen un motivo CpG no metilado. También pueden incluir ácidos nucleicos inmunoestimuladores ricos en T, ácidos nucleicos inmunoestimuladores poli-G o ADN bacteriano.

El ácido nucleico puede tener enlaces naturales o puede incluir al menos un enlace internucleotídico en el esqueleto modificado. En algunas realizaciones el esqueleto modificado es una modificación de fosfato en el esqueleto. En otras realizaciones el esqueleto modificado es un esqueleto oligonucleotídico modificado con péptidos. El ácido nucleico también puede incluir bases nativas o bases modificadas. El esqueleto nucleotídico puede ser quimérico, o el esqueleto nucleotídico puede estar completamente modificado.

El ácido nucleico inmunoestimulador puede tener cualquier longitud superior a 6 nucleótidos, pero en algunas realizaciones varía de 8 a 100 restos nucleotídicos de longitud. En otras realizaciones el ácido nucleico comprende al menos 20 nucleótidos, al menos 24 nucleótidos, al menos 27 nucleótidos o al menos 30 nucleótidos. El ácido nucleico puede ser monocatenario o bicatenario. En algunas realizaciones el ácido nucleico está aislado y en otras realizaciones el ácido nucleico puede ser un ácido nucleico sintético.

El ácido nucleico con CpG en una realización contiene al menos un dinucleótido con CpG no metilado que tiene una secuencia que incluye al menos la siguiente fórmula: $5' X_1 X_2 C G X_3 X_4 3'$ en la que C no está metilado, en la que X_1 , X_2 , X_3 y X_4 son nucleótidos. En una realización la secuencia $5' X_1 X_2 C G X_3 X_4 3'$ del ácido nucleico con CpG es una secuencia no palindrómica y en otras realizaciones es una secuencia palindrómica.

En algunas realizaciones $X_1 X_2$ son nucleótidos que se seleccionan del grupo constituido por: GpT, GpG, GpA, ApA, ApT, ApG, CpT, CpA, CpG, TpA, TpT y TpG; y $X_3 X_4$ son nucleótidos que se seleccionan del grupo constituido por: TpT, CpT, ApT, TpG, ApG, CpG, TpC, ApC, CpC, TpA, ApA y CpA. En otras realizaciones $X_1 X_2$ son GpA o GpT y $X_3 X_4$ son TpT. Todavía en otras realizaciones X_1 o X_2 o ambos son purinas y X_3 o X_4 o ambos son pirimidinas o $X_1 X_2$ son GpA y X_3 o X_4 o ambos son pirimidinas. En una realización X_2 es A y X_3 es una pirimidina.

En otras realizaciones el ácido nucleico con CpG tiene una secuencia que se selecciona del grupo constituido por las SEC. ID. N^{os}: 19, 35-37, 39-42, 91, 92, 101, 108, 111, 135, 141, 151, 274, 277, 280, 286, 319, 350, 363, 368, 375, 495-498, 517, 518, 524, 529, 545, 548, 549, 555, 557, 560-563, 566, 585, 590, 591, 595, 599, 603, 605, 611, 614-616, 650, 676, 679, 682, 684, 702, 703, 707-710, 717-720, 729-732, 752, 755, 770 y 801-803.

En algunas realizaciones el ácido nucleico inmunoestimulador rico en T es un ácido nucleico con poli-T que comprende $5' TTTT 3'$. Todavía en otras realizaciones, el ácido nucleico con poli-T comprende $5' X_1 X_2 TTTT X_3 X_4 3'$ en el que X_1 , X_2 , X_3 y X_4 son nucleótidos. En algunas realizaciones $X_1 X_2$ es TT y/o $X_3 X_4$ es TT. En otras realizaciones $X_1 X_2$ se selecciona del grupo constituido por TA, TG, TC, AT, AA, AG, AC, CT, CC, CA, CG, GT, GG, GA y GC; y/o $X_3 X_4$ se selecciona del grupo constituido por TA, TG, TC, AT, AA, AG, AC, CT, CC, CA, CG, GT, GG, GA y GC.

El ácido nucleico inmunoestimulador rico en T puede tener sólo un único motivo poli-T o puede tener una pluralidad de motivos de ácidos nucleicos con poli-T. En algunas realizaciones el ácido nucleico inmunoestimulador rico en T comprende al menos 2, al menos 3, al menos 4, al menos 5, al menos 6, al menos 7, o al menos 8 motivos T. En otras realizaciones comprende al menos 2, al menos 3, al menos 4, al menos 5, al menos 6, al menos 7 o al menos 8 motivos CpG. En algunas realizaciones, la pluralidad de motivos CpG y motivos poli-T están intercalados.

Todavía en otras realizaciones al menos uno de la pluralidad de motivos poli-T comprende al menos 3, al menos 4, al menos 5, al menos 6, al menos 7, al menos 8 o al menos 9 restos nucleotídicos T contiguos. En otras realizaciones la pluralidad de motivos poli-T es de al menos 3 motivos y en los que al menos 3 motivos de cada uno comprende al menos 3 restos nucleotídicos T contiguos o la pluralidad de motivos poli-T es de al menos 4 motivos y en la que los al menos 4 motivos de cada uno comprenden al menos 3 restos nucleotídicos T contiguos.

El ácido nucleico inmunoestimulador rico en T puede incluir uno o más motivos CpG. En otras realizaciones el ácido nucleico inmunoestimulador rico en T está libre de uno o más dinucleótidos CpG.

En otras realizaciones el ácido nucleico inmunoestimulador rico en T tiene motivos poli A, poli-G y/o poli C. En otras realizaciones, el ácido nucleico inmunoestimulador rico en T está libre de dos secuencias de poli C de al menos 3 restos nucleotídicos C contiguos. Preferiblemente, el ácido nucleico inmunoestimulador rico en T está libre de dos secuencias de poli A de al menos 3 restos nucleotídicos A contiguos. En otras realizaciones el ácido nucleico inmunoestimulador rico en T comprende una composición de nucleótidos con más de 25% de C o más de 25% de A. Todavía en otras realizaciones, el ácido nucleico inmunoestimulador rico en T está libre de secuencias poli-C, secuencias poli-G o secuencias poli-A.

ES 2 332 444 T3

En algunos casos, el ácido nucleico inmunoestimulador rico en T puede estar libre de motivos poli-T, pero por el contrario, comprender una composición de nucleótido de más de 25% de T. En otras realizaciones el ácido nucleico inmunoestimulador rico en T puede tener motivos poli-T y también comprender una composición de nucleótidos de más de 25% de T. En algunas realizaciones el ácido nucleico inmunoestimulador rico en T comprende una composición de nucleótidos de más de 25% de restos nucleotídicos T, más de 30% de T, más de 40% de T, más de 50% de T, más de 60% de T, más de 80% de T o más de 90% de T.

En algunas realizaciones el ácido nucleico con poli-G comprende: 5' X₁X₂GGGX₃X₄ 3' en el que X₁, X₂, X₃ y X₄ son nucleótidos. En realizaciones al menos uno de X₃ y X₄ es una G o X₃ y X₄ son ambos una G. En otras realizaciones, el ácido nucleico con poli-G comprende la siguiente fórmula: 5' GGGNNGGG 3' en la que N representa entre 0 y 20 nucleótidos. Todavía en otras realizaciones, el ácido nucleico con poli-G comprende la siguiente fórmula: 5' GGGNNGGGNNGGG 3' en la que N representa entre 0 y 20 nucleótidos.

El ácido nucleico con poli-G inmunoestimulador incluye uno o más motivos CpG o motivos ricos en T. En otras realizaciones el ácido nucleico con poli-G está libre de motivos poli-T.

Cada una de las limitaciones de la invención puede comprender diversas realizaciones de la invención. Por lo tanto, se espera que cada una de las limitaciones de la invención que implique cualquier elemento o combinaciones de elementos puede estar incluida en cada aspecto de la invención.

20

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 representa los datos de citometría de flujo que demuestran la inducción de un cambio morfológico en las células de linfoma de la zona marginal tras la estimulación con oligonucleótidos CpG. Los linfocitos B malignos de un paciente con linfoma de la zona marginal fueron estimulados con: sin oligonucleótido (A y D), oligonucleótido de control (ODN 2017, SEC. ID. N°: 168, B y E) u oligonucleótido CpG (ODN 2006, SEC. ID. N°: 729, C y F) y se analizaron mediante citometría de flujo. A, B y C ilustran la dispersión frontal (FSC; eje x) frente a la dispersión lateral (SSC; eje y). D, E y F ilustran la expresión de CD19 (eje x) comparado con FSC (eje y).

La Figura 2 representa los datos de citometría de flujo que demuestran la inducción de un cambio en la expresión de antígenos superficiales sobre las células de linfoma de la zona marginal tras el tratamiento con oligodesoxinucleótidos con CpG (ODN). El análisis por citometría de flujo de la expresión de los antígenos superficiales en los linfocitos B de un paciente con linfoma de la zona marginal se realizó usando oligonucleótido con CpG o sin CpG. Esta curva indica la incubación con medio solo, las curvas punteadas indican la incubación con oligonucleótido de control y las curvas en negrita indican la incubación con oligonucleótido con CpG.

La Figura 3 es un conjunto de gráficos de barras que representa los cambios en la expresión de los antígenos superficiales sobre las células primarias que representan diferentes enfermedades malignas de linfocitos B y células de una hiperplasia folicular benigna tras el tratamiento con, de izquierda a derecha en cada panel: control negativo, sin oligonucleótido, oligonucleótido de control (ODN 2017, SEC. ID. N°: 168), u oligonucleótido con CpG (ODN 2006, SEC. ID. N°: 729). Cada panel representa un experimento.

La Figura 4 es un conjunto de gráficas que representan la observación de que el efecto del oligonucleótido con CpG sobre CD20 (arriba) y CD40 (abajo) depende del nivel de expresión inicial de CD20 y CD40. Las células de las biopsias de nódulos linfáticos, sangre periférica o líquido pleural de pacientes con diferentes enfermedades malignas de linfocitos B se incubaron con o sin oligonucleótido con CpG, y se midió la expresión de CD20 y CD40 mediante citometría de flujo.

La Figura 5 representa los datos de una citometría de flujo que demuestra el efecto de la proliferación inducida por oligonucleótidos con CpG de linfocitos B malignos y normales. Se incubaron monocitos de sangre periférica de pacientes con B-CLL (izquierda) o con linfoma de la zona marginal con células malignas en la circulación (derecha), con oligonucleótido con CpG (abajo) o medio solo (arriba) y se evaluaron mediante citometría de flujo bicolor. Se evaluó la fluorescencia por CFSE (eje x) y la expresión de CD5 (B-CLL) o CD 19 (linfoma de la zona marginal) (eje y).

55

La Figura 6 es un gráfico que representa la supervivencia de los ratones a los que se inyectó el Día 0 con células tumorales en respuesta a la simulación con CpG combinado con anticuerpos antitumorales IgG2a murina y IgG1 murina. Los tratamientos se muestran en forma de cuadrados negros, controles sin tratar; círculos negros, IgG1 murina; triángulos negros, IgG1 murina más CpG; rombos negros, IgG2a murina; y cuadrados blancos, IgG2a murina más CpG.

60

Descripción detallada

Los actuales tratamientos contra el cáncer son a menudo ineficaces y además están asociados a un alto grado de morbilidad en los pacientes. La invención proporciona productos para el tratamiento más eficaz del cáncer usando una combinación de ácidos nucleicos inmunoestimuladores, anticuerpos, y opcionalmente terapias contra el cáncer tal como se define en las reivindicaciones.

65

La invención se basa, en parte, en el sorprendente descubrimiento de que la administración a un sujeto de ácidos nucleicos inmunoestimuladores induce la expresión de antígenos sobre la superficie celular que incluyen CD20, CD19 y CD22 sobre la superficie de una célula cancerosa y que la inducción de estos antígenos provoca una citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos mejorada (ADCC). Anteriormente se había creído que los oligonucleótidos con CpG mejoraban la ADCC por su influencia sobre la célula efectora (por ejemplo, activando las células citolíticas naturales (NK)). Ahora se ha descubierto que los ácidos nucleicos inmunoestimuladores realmente provocan la inducción de los antígenos específicos CD20, CD19 y CD22, cada uno de los cuales puede ser diana de terapias específicas con anticuerpos. El descubrimiento de que los ácidos nucleicos inmunoestimuladores son capaces de regular hacia niveles mayores la expresión de ciertos antígenos diana sobre la superficie de las células cancerosas, apoya el desarrollo de terapias usando ácidos nucleicos inmunoestimuladores combinados con anticuerpos específicos que interactúan con estos antígenos de la superficie celular. Así, en un aspecto, la invención proporciona una composición para tratar o prevenir cáncer que comprende una combinación de un ácido nucleico inmunoestimulador que tiene un motivo CpG no metilado y un anticuerpo que interactúa de forma específica con CD20, CD 19, CD22 y CD40 en una cantidad eficaz para prevenir o tratar el cáncer.

Además, se descubrió que la mayor expresión de estos y otros antígenos de la superficie celular varía mucho dependiendo del estado histológico de la célula tumoral estudiada. Se examinó extensamente el efecto de los ácidos nucleicos inmunoestimuladores sobre diferentes tipos de linfocitos B malignos primarios y la hiperplasia folicular reactiva. Todas las células de los linfomas de linfocitos B analizadas aumentaron de tamaño y en granulación, experimentaron una regulación hacia niveles mayores de los marcadores de activación (CD80, CD86, CD40, CD54, CD69), y experimentaron una regulación hacia niveles mayores de las moléculas de presentación de antígenos (complejo de histocompatibilidad mayor de clase I (MHC I), complejo de histocompatibilidad mayor de clase II (MHC II)) en respuesta a los ácidos nucleicos inmunoestimuladores. Un oligodesoxinucleótido con poli-C de control (ODN) sólo mostró efectos menores. El grado de cambio fenotípico inducido por los ácidos nucleicos inmunoestimuladores difería de una muestra a otra. Los ácidos nucleicos inmunoestimuladores, pero no los ácidos nucleicos de control, aumentaron la expresión de las moléculas coestimuladoras (por ejemplo, CD40, CD80, CD86, CD54) sobre los linfocitos B malignos sin alterar el fenotipo de los linfocitos B derivados de la hiperplasia folicular reactiva. Los ácidos nucleicos inmunoestimuladores también potenciaron la expresión de ambos MHC de clase I y clase II en la mayoría de las muestras. La expresión de CD20 aumentó en respuesta a los ácidos nucleicos inmunoestimuladores, más marcadamente en la B-CLL y en el linfoma de la zona marginal.

Además, se encontró una correlación inversa entre la expresión inicial de los antígenos específicos de la superficie celular y su expresión tras la exposición a los ácidos nucleicos inmunoestimuladores. Así, se encontró el aumento más significativo en la expresión de estas moléculas en aquellas muestras que tenían los niveles iniciales más bajos (o que o las expresaban). Estos datos indican que los ácidos nucleicos inmunoestimuladores pueden invertir la baja expresión de las moléculas coestimuladoras de los linfocitos B malignos que corresponden a un bajo nivel de activación, aunque sus efectos sobre las células que ya están en estado activado son menos profundos.

Así, la invención se refiere a procedimientos para identificar una terapia apropiada para un paciente con linfoma, y para tratar al paciente usando esa terapia. El procedimiento puede lograrse aislando un linfocito B de un paciente con linfoma y comparando los antígenos superficiales expresados sobre el linfocito B maligno con los expresados sobre los linfocitos B normales. Pueden identificarse los antígenos que se expresan a niveles bajos o que no se expresan en el linfocito B maligno. Se puede tratar entonces al sujeto usando una combinación de un ácido nucleico inmunoestimulador y un anticuerpo que de forma específica reconozca antígeno(s) que se expresa a niveles bajos o que no se expresa en el linfocito B maligno.

La invención es también de utilidad para tratar cánceres que son resistentes a la terapia con anticuerpos monoclonales. Se ha descubierto que los ácidos nucleicos inmunoestimuladores pueden invertir la resistencia de las células tumorales y hacer que las células tumorales que anteriormente no respondían a la terapia o solamente respondían de forma débil, sean sensibles a la terapia. En particular se ha descubierto que los ácidos nucleicos inmunoestimuladores pueden provocar un cambio fenotípico en una célula tumoral resistente que haga que sea sensible a la terapia con anticuerpos monoclonales. Por ejemplo, se ha descubierto que el anticuerpo monoclonal contra CD20 Rituximab es eficaz clínicamente en varios ensayos y recientemente se ha aprobado para la terapia del linfoma folicular de linfocitos B. Maloney DG, *Semin Oncol* 26:74-8 (1999); Foran JM *et al.*, *J Clin Oncol* 18:317-24 (2000); Witzig TE. *et al.*, *J Clin Oncol* 17:3793-803 (1999); Davis TA *et al.*, *J Clin Oncol* 17:1851-7 (1999); Wiseman GA *et al.*, *Clin Cancer Res* 5:3281s-3286s (1999); Grillo-Lopez AJ *et al.*, *Semin Oncol* 26:66-73 (1999). Existen informes de que con los linfomas, una pequeña minoría de tumores que vuelven a surgir después del tratamiento con Rituximab carece de la expresión de CD20. Davis TA *et al.*, *Clin Cancer Res* 5:611-5 (1999); Kinoshita T *et al.*, *J Clin Oncol* 16:3916 (1998). Los ácidos nucleicos inmunoestimuladores de la invención son de utilidad para tratar este conjunto de tumores resistentes. Además, Rituximab no ha sido de utilidad para el tratamiento de todos los tipos de enfermedades malignas de linfocitos B. La expresión de CD20 es relativamente baja en las células de la B-CLL, lo que proporciona una explicación de porqué Rituximab es menos eficaz para CLL que para algunas otras enfermedades malignas de linfocitos B. Grimaldi L *et al.*, *J Clin Pathol* 51:364-9 (1998). Los ácidos nucleicos inmunoestimuladores de la invención son también de utilidad para tratar estos tumores.

El anticuerpo monoclonal humanizado ID10 reconoce un antígeno variante de HLA-DR. Link BK *et al.*, *Blood* 81:3343-9 (1993). Este actualmente se está analizando en un ensayo clínico de fase I en pacientes con linfoma. Una limitación para el uso de este anticuerpo es que el antígeno diana solo se expresa en aproximadamente el 50% de

los linfomas de linfocitos B. De forma interesante, su expresión fue regulada hacia niveles mayores por los ácidos nucleicos inmunoestimuladores en todas las muestras de linfoma analizadas. Se descubrió de acuerdo con la invención que los ácidos nucleicos inmunoestimuladores pueden potenciar la eficacia de la terapia con estos y otros anticuerpos al aumentar la expresión del antígeno diana. Así, en otro aspecto la invención incluye procedimientos para tratar linfomas administrando a un sujeto un ácido nucleico inmunoestimulador y anticuerpos específicos para HLA-DR. Un anticuerpo de utilidad es el anticuerpo monoclonal humanizado 1D10. Es particularmente útil para tratar los tumores resistentes.

La invención también se refiere al descubrimiento de una subclase específica, o isotipo, de anticuerpo que cuando se combina con los ácidos nucleicos inmunoestimuladores produce una respuesta inmunitaria sinérgica. Otra subclase, o isotipo, ni siquiera proporciona una respuesta aditiva cuando se combina con ácidos nucleicos inmunoestimuladores. Se descubrió que la combinación de ácidos nucleicos inmunoestimuladores y anticuerpos humanos del isotipo IgG1 consigue una mayor tasa de supervivencia (sinergia). Cuando los ácidos nucleicos inmunoestimuladores se combinan con anticuerpos humanos, del isotipo IgG2, no se observa una mayor tasa de supervivencia comparada con el anticuerpo IgG2 solo. Se cree que el isotipo IgG2 (que se correlaciona con el isotipo murino IgG1) es reconocido por el receptor Fc denominado CD16 que es expresado en gran cantidad por los linfocitos NK. Es sabido que los ácidos nucleicos inmunoestimuladores activan los linfocitos NK, y así, es sorprendente que los ácidos nucleicos inmunoestimuladores no potencien el efecto terapéutico de los anticuerpos de IgG2 humana o IgG1 murina. Dado que se cree que los linfocitos NK están implicados en la ADCC y son activados por los ácidos nucleicos inmunoestimuladores, fue sorprendente que los anticuerpos del isotipo IgG2 humano (o IgG1 murino) no produjeran una respuesta sinérgica o por lo menos aditiva cuando se administraban con los ácidos nucleicos inmunoestimuladores.

Una célula cancerosa es una célula que se divide y reproduce de forma anormal debido a la pérdida del control normal de la división. Las células cancerosas casi siempre surgen a partir de al menos una mutación genética. En algunos casos, es posible distinguir las células cancerosas de sus homólogas normales basándose en los perfiles de los genes y proteínas expresados, así como en el nivel de su expresión. Los genes afectados normalmente en las células cancerosas incluyen oncogenes, como por ejemplo ras, neu/HER2/erbB, myb, myc y abl, así como los genes supresores de tumores como por ejemplo p53, Rb, DCC, RET y WT. Las mutaciones relacionadas con el cáncer en algunos de estos genes provocan un descenso en su expresión o una delección completa. En otros, las mutaciones provocan un aumento de la expresión o la expresión de una variante activada del homólogo normal.

El término “tumor” habitualmente es equivalente a neoplasma, que literalmente quiere decir “nuevo crecimiento” y se usa de forma intercambiable por “cáncer”. Un “trastorno neoplásico” es cualquier trastorno asociado a la proliferación celular, de forma específica con un neoplasma. Un “neoplasma” es una masa anormal de tejido que persiste y prolifera después de retirar el factor cancerígeno que inició su aparición. Existen dos tipos de neoplasmas, benignos y malignos. Casi todos los tumores benignos están encapsulados y no son invasivos; por el contrario, los tumores malignos casi nunca están encapsulados sino que invaden el tejido adyacente mediante una proliferación infiltrada destructora. A esta proliferación infiltrada puede seguirle la implantación de células tumorales en zonas discontinuas con respecto al tumor original. El procedimiento de la invención puede usarse para tratar trastornos neoplásicos en los seres humanos, que incluyen pero sin limitación: sarcoma, carcinoma, fibroma, glioma, leucemia, linfoma, melanoma, mieloma, neuroblastoma, retinoblastoma y rhabdomyosarcoma, así como cada uno de los otros tumores que se describen en el presente documento.

“Cáncer” tal como se usa en el presente documento se refiere a un crecimiento no controlado de células que interfiere con el funcionamiento normal de los órganos y sistemas corporales. Los cánceres que migran desde su emplazamiento original y siembran órganos vitales con el tiempo pueden provocar la muerte del sujeto por el deterioro funcional de los órganos afectados. Los cánceres hemopoyéticos, tales como leucemia, son capaces de desplazar a los compartimentos hemopoyéticos normales de un sujeto, provocando así insuficiencia hemopoyética (en forma de anemia, trombocitopenia y neutropenia) que finalmente provoca la muerte.

Una metástasis es una región de células cancerosas, diferente del emplazamiento del tumor primario, que se produce por la diseminación de las células cancerosas desde el tumor primario a otras partes del cuerpo. En el momento del diagnóstico de la masa tumoral primaria, el sujeto puede ser observado para determinar la presencia de metástasis. Las metástasis se detectan muy a menudo a través del uso únicamente o de forma combinada de la resonancia magnética (RM), tomografía computadorizada (TC), recuentos hemológicos y de plaquetas, estudios de la función hepática, radiografías de tórax y óseas además de observar los síntomas específicos.

Los cánceres incluyen, pero sin limitación, carcinoma de células basales, cáncer de las vías biliares; cáncer de vejiga; cáncer óseo; cáncer de cerebro y del SNC; cáncer de mama; cáncer de cuello uterino; coriocarcinoma; cáncer de colon y recto; cáncer de tejido conjuntivo; cáncer del sistema digestivo; cáncer de endometrio; cáncer de esófago; cáncer de ojo; cáncer de la cabeza y cuello; cáncer gástrico; neoplasma intraepitelial; cáncer de riñón; cáncer de laringe; leucemia; cáncer de hígado; cáncer de pulmón (por ejemplo, microcítico y amicrocítico); linfoma que incluye linfoma de Hodgkin y no de Hodgkin; melanoma; mieloma; neuroblastoma; cáncer de la cavidad bucal (por ejemplo, de labio, lengua, boca y faringe); cáncer de ovarios; cáncer pancreático; cáncer de próstata; retinoblastoma; rhabdomyosarcoma; cáncer rectal; cáncer renal; cáncer del sistema respiratorio; sarcoma; cáncer de piel; cáncer de estómago; cáncer testicular; cáncer de tiroides; cáncer uterino; cáncer del sistema urinario, así como otros carcinomas y sarcomas.

Los ácidos nucleicos inmunoestimuladores y los anticuerpos son de utilidad para tratar o prevenir el cáncer en un sujeto. Un “sujeto” a no ser que se especifique lo contrario significará un mamífero humano o vertebrado que incluye pero sin limitación un perro, gato, caballo, vaca, cerdo, oveja, cabra o primate, por ejemplo, un mono. Así, la invención puede usarse para tratar cáncer y tumores en sujetos humanos y no humanos. El cáncer es una de las causas principales de muerte en los animales de compañía (es decir, gatos y perros). El cáncer habitualmente afecta a los animales más mayores que, en el caso de los animales domésticos, se han hecho parte de la familia. El 45% de los perros mayores de 10 años de edad tienen probabilidad de sucumbir a la enfermedad. Las opciones de tratamiento más habituales incluyen cirugía, quimioterapia y radioterapia. Otras modalidades de tratamiento que se han usado con algún éxito son terapia con láser, crioterapia, hipertermia e inmunoterapia. La elección del tratamiento depende del tipo de cáncer y del grado de diseminación. A no ser que el desarrollo maligno esté confinado en una zona delimitada del cuerpo, es difícil eliminar solo el tejido maligno sin afectar también a las células normales.

Los trastornos malignos que habitualmente se diagnostican en perros y gatos incluyen pero sin limitación linfoma, osteosarcoma, tumores de mama, mastocitoma, tumor cerebral, melanoma, carcinoma adenoescamoso, tumor de pulmón carcinoide, tumor de glándulas bronquiales, adenocarcinoma bronquiolar, fibroma, mixocondroma, sarcoma pulmonar, neurosarcoma, osteoma, papiloma, retinoblastoma, sarcoma de Ewing, tumor de Wilms, linfoma de Burkitt, microglioma, neuroblastoma, osteoclastoma, neoplasia oral, fibrosarcoma, osteosarcoma y rhabdomyosarcoma. Otras neoplasias en perros incluyen carcinoma de células escamosas genitales, tumor venereo transmisible, tumor testicular, seminoma, tumor de células de Sertoli, hemangiopericitoma, histiocitoma, cloroma (sarcoma granulocítico), papiloma de la cornea, carcinoma de células escamosas de la cornea, hemangiosarcoma, mesotelioma pleural, tumor de células basales, timoma, tumor estomacal, carcinoma de las glándulas suprarrenales, papilomatosis oral, hemangioendoteloma y cistadenoma. En los gatos se diagnostican otras enfermedades malignas que incluyen linfoma folicular, linfoma intestinal, fibrosarcoma y carcinoma de células escamosas pulmonares. Es sabido que el hurón, un animal doméstico cada vez más popular, desarrolla insulinoma, linfoma, sarcoma, neuroma, tumor de los islotes pancreáticos, linfoma gástrico de tipo MALT y adenocarcinoma gástrico.

Las neoplasias que afectan al ganado incluyen leucemia, hemangiopericitoma y neoplasia ocular bovina (en el ganado vacuno); fibrosarcoma del prepucio, carcinoma ulceroso de células escamosas, carcinoma del prepucio, neoplasia de tejidos conjuntivos y mastocitoma (en caballos); carcinoma hepatocelular (en los cerdos); linfoma y adenomatosis pulmonar (en ovejas); sarcoma pulmonar, linfoma, sarcoma de Rous, reticuloendoteliosis, fibrosarcoma, nefroblastoma, linfoma de linfocitos B y leucosis linfoide (en especies de aves); retinoblastoma, neoplasia hepática, linfoma (linfoma linfoblástico), leucemia plasmacitoide y sarcoma de la vejiga natatoria (en peces), linfadenitis caseosa (CLA): enfermedad crónica, infecciosa y contagiosa de las ovejas y cabras provocada por la bacteria *Corynebacterium pseudotuberculosis*, y tumor de pulmón contagioso de la oveja provocado por jaagsiekte.

En un aspecto, se proporciona un procedimiento para tratar cáncer que supone administrar las composiciones de la invención a un sujeto que tiene cáncer. Un “sujeto que tiene cáncer” es un sujeto al que se le ha diagnosticado un cáncer. En algunas realizaciones, el sujeto tiene un tipo de cáncer caracterizado como tumor de masa sólida. La masa tumoral sólida, si está presente, puede ser una masa tumoral primaria. Una masa tumoral primaria se refiere al desarrollo de células cancerosas en un tejido provocado por la transformación de una célula normal de ese tejido. En la mayoría de los casos, la masa tumoral primaria se identifica por la presencia de un quiste, que puede encontrarse por inspección visual o por procedimientos de palpación, o por la irregularidad en la forma, textura o peso del tejido.

Sin embargo, algunos tumores primarios no pueden palparse y pueden detectarse sólo mediante técnicas de obtención de imágenes médicas como por ejemplo rayos X (por ejemplo, mamografía), o mediante aspiraciones mediante agujas. El uso de estas últimas técnicas es más habitual en la detección temprana. El análisis molecular y fenotípico de las células cancerosas de un tejido habitualmente confirmará si el cáncer es endógeno para el tejido o si la lesión es debida a metástasis desde otro sitio.

Con respecto a los procedimientos de tratamiento profiláctico, la invención tiene el objetivo de administrar las composiciones de la invención a un sujeto con riesgo de desarrollar cáncer. Un sujeto con riesgo de desarrollar a cáncer es uno que tiene una elevada probabilidad de desarrollar cáncer. Estos sujetos incluyen, por ejemplo, sujetos que tienen una anomalía genética, cuya presencia se ha demostrado que tiene una relación correlativa con una mayor probabilidad de desarrollar un cáncer. Los sujetos expuestos a agentes que provocan cáncer como por ejemplo tabaco, amianto, u otras toxinas químicas también son sujetos con riesgo de desarrollar cánceres según se usa en el presente documento. Cuando un sujeto con riesgo de desarrollar a cáncer es tratado con un ácido nucleico inmunoestimulador, un anticuerpo y opcionalmente una terapia contra el cáncer, regularmente, como por ejemplo una vez al mes, se prevendrá que se inicie el desarrollo del cáncer. Este aspecto de la invención es particularmente ventajoso cuando los sujetos trabajan en ciertos gremios que están expuestos a agentes que provocan cáncer de forma continuada. Por ejemplo, muchas sustancias cancerígenas transmitidos por el aire, o inhalados, como por ejemplo el humo del tabaco y el amianto han sido asociados al cáncer de pulmón.

Una sustancia cancerígena es un agente capaz de iniciar el desarrollo de cánceres malignos. La exposición a las sustancias cancerígenas generalmente aumenta el riesgo de neoplasmas en los sujetos, habitualmente afectando directamente a su ADN. Las sustancias cancerígenas pueden tener una de varias formas como por ejemplo sustancias químicas, radiación electromagnética, o puede ser un cuerpo sólido inerte.

ES 2 332 444 T3

Las sustancias sobre las que hay suficientes indicios para establecer una relación causal con el cáncer en los seres humanos se denominan sustancias cancerígenas humanas confirmadas. En esta categoría se incluyen las siguientes sustancias: Aflatoxinas, bebidas alcohólicas, producción de aluminio, 4-aminobifenilo, arsénico y compuestos de arsénico, amianto, fabricación de auramina, azatioprina, benceno, bencidina, berilio y compuesto de berilio, betel con tabaco para mascar, Bis(clorometil)éter y clorometil metil éter (calidad técnica), fabricación y reparación de botas y zapatos (exposición laboral), 1,4-butanodiol dimetano sulfonato (Mileran), cadmio y compuestos de cadmio, clorambucilo, clornafazina, 1-(2-cloroetil)-3-(4-metilciclohexil)-nitrosourea, clorometil metil éter (calidad técnica), compuestos de cromo (hexavalentes), gasificación del carbón, brea de alquitrán, alquitrán, producción de coque, ciclofosfamida, ciclosporina, erionita, óxido de etileno, fabricación de muebles y armarios, minería para la obtención de hematitas bajo tierra con exposición a radón, fundición de hierro y acero, fabricación de alcohol isopropílico (procedimiento con ácidos fuertes), fabricación de magenta, melfalán, 8-metoxipsoraleno (Methoxsalen) más radiación ultravioleta, aceites minerales sin tratar y aceites ligeramente tratados, MOPP y otras quimioterapias combinadas para el cáncer, gas mostaza (mostaza de azufre), 2-naftilamina, níquel y compuestos de níquel (esencialmente sulfato y sulfuro), estrógenos no esteroideos (no necesariamente todos agrupados) incluyen dietilestilbestrol, terapia de sustitución con estrógenos, y anticonceptivos orales combinados y anticonceptivos orales secuenciales, estrógenos esteroideos (no todos agrupados), pintor (exposición laboral como pintor), fenacetina (mezclas analgésicas que la contienen), industria del caucho, pescado salado (estilo chino), radiación solar, esquistos, hollines, ácido sulfúrico (exposiciones laborales a vapores de ácidos inorgánicos fuertes de ácido sulfúrico), talco que contiene fibras aniantiformes, tiotepa, productos del tabaco (sin humo), humo del tabaco, treosulfán y cloruro de vinilo.

Las sustancias para las que existe un menor grado de indicios en los seres humanos pero indicios suficientes en estudios con animales, o un grado de indicios que se considera inequívoco sobre la capacidad mutágena en las células de mamíferos, se denominan sustancias cancerígenas humanas probables. Esta categoría de sustancias incluye: acrilamida, acrilonitrilo, adriamicina, esteroides anabólicos, azacitidina, benzantraceno, tintes con base de bencidina (calidad técnica), Direct Black 38, Direct Blue 6, Direct Brown 95, benzopireno, 1,3-butadieno, captafol, biscloroetil nitrosourea (BCNU), 1-(2-cloroetil)-3-ciclohexil-1-nitrosourea (CCNU), cloramfenicol, para-cloro-orto-toluidina y sus sales de ácidos fuertes, clorozotocina, cisplatino, creosotas, dibenzantraceno, humo de motor diesel, sulfato dietílico, cloruro de dimetilcarbamoilo, sulfato de dimetilo, epiclorohidrina, dibromuro de etileno, N-etil-N-nitrosourea, formaldehído, industria de la fabricación de vidrio (exposición laboral), vidrio artístico (envases de vidrio y artículos prensados), peluquería o barbería (exposición laboral, probablemente a los tintes), uso de insecticidas (exposición laboral), IQ (2-amino-3-metilimidazo[4,5-f]quinolina), ingestión de mate (caliente), 5-metoxipsoraleno, 4,4'-metilénbis(2-cloroanilina) (MOCA), N-metil-N-nitro-N-nitrosoguanidina (MNNG), N-metil-N-nitrosourea, mostaza de nitrógeno, N-nitrosodietilamina, N-nitrosodimetilamina, refinado de petróleo (exposición laboral al refinado), fenacetina, bifenilos policlorados, clorhidrato de procarbazona, sílice (cristalino), 7,8-óxido de estireno, sulfuro de Tris(1-azaridil)fosfina (Tiotepa), Tris(2,3-dibromopropil)fosfato, radiación ultravioleta: A, B y C que incluye las lámparas solares y las camas solares y bromuro de vinilo.

Las sustancias para las que hay suficientes indicios con pruebas en animales se denominan sustancias cancerígenas humanas posibles. Esta categoría de sustancias incluye: A-C(2-Amino-9H-pirido[2,3-b]indol), acetaldehído, acetamida, AF-2[2-(2-furil)-3-(5-nitro-2-furil)acrilamida, para-aminoazobenceno, orto-aminoazobenceno, 2-amino-5-(5-nitro-2-furil)-1,3,4-tiadiazol, amitrol, orto-anisidina, trióxido de antimonio, aramite, atrazina, atapulgita, azaserina, benzo[b]fluoranteno, benzo[j]fluoranteno, benzo[k]fluoranteno, violeta de bencilo, bitúmenes (extractos de bitúmenes refinados con vapor y refinados con aire), bleomicinas, helechos de Bracken, bromodiclorometano, hidroxianisol butilado (BHA), á-butirilactona, ácido cafeico, extracto de negro de carbono, tetracloruro de carbono, carragenina (degradada), fibras cerámicas, cloramfenicol, clordano, clordecona, ácido cloréndico, parafinas cloradas de una longitud media de la cadena de carbonos de C12 y un grado medio de cloración aproximadamente de 60%, toluenos alfa-clorados (no necesariamente todos en grupo), benzotricloruro, para-cloroanilina, cloroformo, clorofenoles, pentaclorofenol, 2,4,6-triclorofenol, herbicidas con clorofenoxi (no necesariamente todos en grupo), 4-cloro-orto-fenilendiamina, CI Acid Red 114, CI Basic Red 9, CI Direct Blue 15, Citrus Red No.2, cobalto y compuestos de cobalto, café (cuchilla), para-cresidina, cicasina, dacarbazina, dantrón (1,8-dihidroxiantraquinona), daunomicina, DDT, N,N'-diacetilbencidina, 4,4'-diaminodifeniléter, 2,4-diaminotolueno, dibenz[a,h]acridina, dibenz[a,j]acridina, 7H-dibenzo[c,g]carbazol, dibenzo[a,e]pireno, dibenzo[a,h]pireno, dibenzo[a,i]pireno, dibenzo[a,l]pireno, 1,2-dibromo-3-cloropropano, para-diclorobenceno, 3,3'-diclorobenceno, 3,3'-dicloro-4,4'-diaminodifeniléter, 1,2-dicloroetano, diclorometano, 1,3-dicloropropeno (calidad técnica), diclorvos, diepoxibutano, carburante diesel (marino), di(2-etilhexil)ftalato, 1,2-dietilhidrazina, diglicidil resorcinol éter, dihidrosafrol, sulfato de diisopropilo, 3,3'-dimetoxibenzidina, para-dimetilaminoazobenceno, trans-2-[(dimetilamino)metilimino]-5-[2-(5-nitro-2-furil)vinil]-1,3,4-oxidiazol, 2,6-dimetilanilina (2,6-xilideno), 3,3'-dimetilbenzidina (ortotolidina), dimetilformamida, 1,1-dimetilhidrazina, 1,2-dimetilhidrazina, 1,6-dinitropireno, 1,8-dinitropireno, 1,4-dioxano, azul Disperse, acrilato de 1-etilo, etilentiourea, metanosulfonato de etilo, 2-(2-formilhidrazino)-4-(5-nitro-2-furil)tiazol, carburantes (residuales, pesados), *Fusarium moniliforme* (toxinas derivadas de ella), fumonisina B1; fumonisina B2; fusarina C, gasolina, escapes de los motores de gasolina, fibra de vidrio, Glu-P-1 (2-amino-6-metildipirido[1,2-a:3'2'-d]imidazol), Glu-P-2(-aminodipirido[1,2-a:3'2'-d]imidazol), glicidaldehído, griseofulvina, HC Azul nº 1, heptacloro, hexaclorobenceno, calidades técnicas de hexaclorociclohexanos, isómero alfa, isómero gamma (lindano), hexametilfosforamida, hidrazina, Indeno[1,2,3-cd]pireno, complejo de hierro y dextrano, isopreno, lasiocarpina, plomo y compuestos de plomo (inorgánicos), magenta (rojo básico que contiene CI 9), fibras minerales fabricadas por el hombre (véase lana de vidrio, lana mineral, lana de escoria y fibras cerámicas), MeA-a-C (2-amino-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol), MeIQ (2-amino-3,4-dimetilimidazo[4,5-f]-quinolona), MeIQx (2-amino-3,8-dimetilimidazo[4,5-f]quinoxalina), compuestos de metilmercurio (cloruro de metilmercurio), melfalán, 2-metilaziridina, metilazoximetanol y su acetato, 5-metilcriseno, 4,4'-metilénbis(2-metilnilina), 4,4'-metilendianili-

na, metilmetanosulfonato, 2-metil-1-nitroantraquinona (de pureza incierta), N-metil-N-nitrosouretano, metiltiouracilo, metronidazol, Mirex, Mitomicina, Monocrotalina 5-(morfolinometil)-3-[(5-nitrofurfurilideno)amino]-2-oxazolidinona, Nafenopina, Niridazol, 5-nitroacenafteno, 6-nitrocriseno, nitrofenol (calidad técnica), 2-nitrofluoreno-[(5-nitrofurfurilideno)amino]-2-imidazolidinona, N-[4-(5-Nitro-2-furil)-2-tiazolil]acetamida, mostaza de nitrógeno, N-óxido, ácido nitrolotriacético y sus sales, 2-Nitropropanol-Nitropireno, 4-Nitropireno, N-Ni-trosodi-n-butilamina, N-Nitrosodieta-nolamina, N-Nitrosodi-n-propilamina, 3-(N-Nitrosometilamino)propionitrilo, 4-(N-Nitrosometilamino)-1-(3-piridil)-1-butanona (NNK), N-Nitrosometiletilamina, N-Nitrosometilvinilamina, N-Nitrosomorfolina, N-Nitrosomonocotina, N-Nitrosopiperideno, N-Nitrosopirrolidina, N-Nitrososarcosina, ocratoxina A, aceite naranja, Panfurano S (que contiene dihidroximetilfurazina), clorhidrato de fenazopiridina, fenobarbital, clorhidrato de fenoxibenzamina, fenil glicidil éter, fenitoína PhIP (2-amino-1-metil-6-fenilimidazo[4,5-b]piridina, verduras encurtidas al estilo asiático tradicional, bifenilos polibromados, Ponceau MX Ponceau 3R, bromato potásico, 1,3-propanosulfona, óxido de propileno, progestinas, acetato de medroxiprogésterona, á-propiolactona, propiltiouracilo, lana mineral, sacarina, safrol, lana de escoria, orto-fenilfenato sódico, ésterigmatocistina, estreptozotocina, estireno, sulfato, 2,3,7,8-tetraclorodibenzo-para-dioxina (TCDD), tetracloroetileno, fabricación de textiles (exposiciones laborales), tiocetamida, 4,4'-Tiodianilina, Tiourea, Tolueno, diisocianatos, orto-Toluidina, Toxafeno (canfenos policlorados), triclorometina (clorhidrato de trimustina), Trp-P-1 (3-Amino-1,4-dimetil-5-H-pirido[4,3-b]indol), Trp-P-2 (3-amino-1-metil-5H-pirido[4,3-b]indol), azul de tripano, mostaza de uracilo, uretano, 4-vinilciclohexeno, 4-vinilciclohexeno diepóxido, vapores de soldadura, industrias madereras y carpintería y ebanistería.

Los sujetos con riesgo de desarrollar cáncer también incluyen los que tienen una predisposición genética al cáncer. En muchos casos, la predisposición genética al cáncer puede identificarse estudiando la aparición de cáncer en los miembros de una familia. Los ejemplos de predisposición genética a las formas habituales de cáncer incluyen, pero sin limitación, mutación de BRCA1 y BRCA2 en el cáncer de mama familiar, mutación de APC en el cáncer de colon familiar (colon con poliposis familiar), mutación de MSH2 y MLH1 en el cáncer de colon sin poliposis hereditario (HNPCC), mutación de p53 en el síndrome de Li-Fraumeni, mutación de Rb1 en el retinoblastoma, mutación de RET en la neoplasia endocrina múltiple de tipo 2 (MEN2), mutación de VHL en el cáncer renal y mutación de WT1 en el tumor de Wilms. Otros cánceres para los que se ha identificado una predisposición familiar incluyen cáncer de ovario, próstata, melanoma y cáncer de pulmón.

Se ha estimado que casi la mitad de todos los cánceres que se diagnostican actualmente se tratarán con alguna forma de medicamento contra el cáncer. Sin embargo, muchas formas de cáncer, que incluyen melanoma, el cáncer colorrectal, de próstata, de endometrio, de cuello de útero y de vejiga, no responden bien al tratamiento con medicamentos contra el cáncer. De hecho, sólo aproximadamente 5-10 por ciento de los cánceres pueden curarse usando únicamente medicamentos contra el cáncer. Estos incluyen algunas formas de leucemias y linfomas, cáncer de testículos, coriocarcinoma, tumor de Wilms, sarcoma de Ewing, neuroblastoma, cáncer de pulmón microcítico y cáncer ovárico. El tratamiento de otros cánceres más, que incluyen el cáncer de mama, requiere una terapia combinada de cirugía o radioterapia junto con un medicamento contra el cáncer.

Los ácidos nucleicos inmunoestimuladores se administran combinados con anticuerpos que de forma específica se unen a antígenos de la superficie de las células cancerosas. Estos anticuerpos incluyen pero sin limitación anticuerpos contra CD20, anticuerpos contra CD40, anticuerpos contra CD19, anticuerpos contra CD22, anticuerpos contra HLA-DR, anticuerpos contra CD80, anticuerpos contra CD86, anticuerpos contra CD54 y anticuerpos contra CD69. Estos anticuerpos están disponibles comercialmente o pueden sintetizarse de novo.

Los anticuerpos contra CD20 comercialmente disponibles incluyen pero sin limitación los que se presentan en la Tabla 1 siguiente.

(Tabla pasa a página siguiente)

ES 2 332 444 T3

TABLA 1

Anticuerpos contra CD20 disponibles comercialmente

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Producto/Proveedor	N.º de catálogo
Anticuerpo monoclonal contra CD20, humano, Purificado, 100 µg Alexis Corp.	ANC-169-020
CD20, Bab de linfocito B murino: contra humano Clon: Isotipo L26: IgG2a, Kappa; Concentrado Biomeda Corporation	V6021
CD20, Mab de linfocito B murino: contra humano Clon: Isotipo L26: IgG2a, Kappa; Concentrado Biomeda Corporation	V1018
CD20, Mab de linfocito B murino: contra humano Clon: L26 Isotipo: IgG2a, Kappa; Deshidratado Biomeda Corporation	K026
CD20, Mab de linfocito B murino: contra humano Clon: L26 Isotipo: IgG2a, Kappa; Previamente diluido Biomeda Corporation	058D
Murino contra CD20 humano BioSource International	AHS2022
Murino contra CD20 humano BioSource International	AHS2001
Murino contra CD20 humano BioSource International	AHS2028
Murino contra CD20 humano BioSource International	AHS2002
Murino contra CD20 humano BioSource International	AHS2021
Murino contra CD20, linfocito B, Anticuerpo IgG2a humana, Kappa, Sobrenadante, Clon L26, 1 ml BIOTREND Chemikalien GmbH	MOB004
AnTesti-CD20, humano, murino, 100 µg Calbiochem	217670
Anticuerpo IgG3 Murino Monoclonal contra (CD20 humano), Clon HI47, 0,5 ml Caltag Laboratories	MHCD2000
Anticuerpo IgG3 Murino Monoclonal contra (CD20 humano), Clon B-ly I, 1 ml Caltag Laboratories	MHCD2000-4

ES 2 332 444 T3

	Producto/Proveedor	N.º de catálogo
5	Murino Monoclonal contra (CD20 humano), Linfocitos B maduros) Anticuerpo IgG1, Clon MEM-97, 1 ml Caltag Laboratories	MON1111
10	CD20, linfocito B, Murino contra humano, Clon: L26, Isotipo: IgG2a, kappa, Listo para usar, LSAB2, Doble tinción EnVision & EnVision, Anticuerpo monoclonal, 12 ml DAKO Corp.	N150230
15	CD20, linfocito B, Murino contra humano, Clon: L26, Isotipo: IgG2a, kappa, Listo para usar, LSAB2, Doble tinción EnVision & EnVision, Anticuerpo monoclonal, Envasado para DAKO Autostainer, 33 ml DAKO Corp.	N150289
20	CD20, marcador de linfocitos B L26, Murino contra humano, humano, Anticuerpo monoclonal, 1 ml DAKO Corp.	M075501
25	CD20, marcador de linfocitos B L26, Murino contra humano, Anticuerpo monoclonal, 1 ml DAKO Corp.	M077401
30	MxH linfocito B, CD20RTU, 12 ml DAKO Corp.	L185030
35	Monoclonal contra linfocito B, CD20 Anticuerpo IgG2a, Clon L26, concentrado, 1 ml Diagnostic BioSystems	Mob 004
40	Monoclonal contra CD20, Anticuerpo IgG1 de linfocito B, Clon 7D1, concentrado, 1 ml Diagnostic BioSystems	Mob 241
45	Monoclonal contra CD20, Anticuerpo IgG2a de linfocito B, Clon L26, Concentrado, 1 ml Diagnostic BioSystems	Mob 004-01
50	Policlonal de conejo contra CD20, Anticuerpo de linfocito B, Concentrado, 1 ml Diagnostic BioSystems	RP041
55	Anticuerpos Coulter* contra CD::CD20 humanos Fisher Scientific Co.	COIM 1455
60	Anticuerpos Coulter* contra CD::CD20 humanos Fisher Scientific Co.	C06603858
65	Anticuerpos Coulter* contra CD::CD20 humanos Fisher Scientific Co.	COIM 1342

ES 2 332 444 T3

	Producto/Proveedor	N.º de catálogo
5	Anticuerpos Coulter* contra CD::CD20 humanos Fisher Scientific Co.	COIM 1565
	Anticuerpos Coulter* contra CD::CD20 humanos Fisher Scientific Co.	COIM 1454
10	Anticuerpos Coulter* contra CD::CD20 humanos Fisher Scientific Co.	CO6604106
15	Anticuerpos Coulter* contra CD::CD20 humanos Fisher Scientific Co.	CO6603446
	Anticuerpos Coulter* contra CD::CD20 humanos Fisher Scientific Co.	COIM 1456
20	Anticuerpos Coulter* contra CD::CD20 humanos Fisher Scientific Co.	COIM 1451
25	Anticuerpos Coulter* contra CD::CD20 humanos Fisher Scientific Co.	CO6602381
	Anticuerpos Coulter* contra CD::CD20 humanos Fisher Scientific Co.	COIM1925
30	Anticuerpos Coulter* contra CD::CD20 humanos Fisher Scientific Co.	CO6602140
35	CD20, marcador de linfocitos Pan, Murino contra humano, Anticuerpo monoclonal, 1 ml DAKO Corp.	M077401
40	Linfocito B MxH, CD20 RTU, 12 ml DAKO Corp.	L185030
45	Monoclonal contra linfocito B, CD20 Anticuerpo IgG2a, Clon L26, concentrado, 1 ml Diagnostic BioSystems	Mob 004
50	Monoclonal contra CD20, Anticuerpo IgG1 de linfocito B, Clon 7D1, concentrado, 1 ml Diagnostic BioSystems	Mob 241
55	Monoclonal contra CD20, Anticuerpo IgG2a de linfocito B, Clon L26, Concentrado, 1 ml Diagnostic BioSystems	Mob 004-01
60	Policlonal de conejo contra CD20, Anticuerpo de linfocito B, Concentrado, 1 ml Diagnostic BioSystems	RP041
65	Anticuerpos Coulter* contra CD::CD20 humanos Fisher Scientific Co.	COIM 1455

ES 2 332 444 T3

Producto/Proveedor	N.º de catálogo
5 Anticuerpos Coulter* contra CD::CD20 humanos Fisher Scientific Co.	CO6603858
10 Anticuerpos Coulter* contra CD::CD20 humanos Fisher Scientific Co.	COIM 1342
15 Anticuerpos Coulter* contra CD::CD20 humanos Fisher Scientific Co.	COIM 1565
20 Anticuerpos Coulter* contra CD::CD20 humanos Fisher Scientific Co.	COIM 1454
25 Anticuerpos Coulter* contra CD::CD20 humanos Fisher Scientific Co.	CO6604106
30 Anticuerpos Coulter* contra CD::CD20 humanos Fisher Scientific Co.	CO6603446
35 Anticuerpos Coulter* contra CD::CD20 humanos Fisher Scientific Co.	COIM 1456
40 Anticuerpos Coulter* contra CD::CD20 humanos Fisher Scientific Co.	COIM 1451
45 Anticuerpos Coulter* contra CD::CD20 humanos Fisher Scientific Co.	CO6602381
50 Anticuerpos Coulter* contra CD::CD20 humanos Fisher Scientific Co.	COIM 1925
55 Anticuerpos Coulter* contra CD::CD20 humanos Fisher Scientific Co.	CO6602140
60 Anticuerpos Coulter* contra CD::CD20 humanos Fisher Scientific Co.	CO6602471
65 CD20 (linfocito B) InnoGenex	AM-1165-11
Anticuerpos Coulter* contra CD::CD20 humanos Fisher Scientific Co.	CO6602471
CD20 (linfocito B) InnoGenex	AM-1165-11
CD20 (linfocito B), No purificado (0,1 mg/0,1 ml), Clon: B1, Isotipo: InnoGenex	AM-1165-11
Anticuerpo murino monoclonal contra CD20 Ab-1 (marcador de linfocitos B) IgG _{2a} /K, Clon: L26, Workshop, 0,1 ml Lab Vision Corp.	MS-340-SO

ES 2 332 444 T3

	Producto/Proveedor	N.º de catálogo
5	Anticuerpo murino monoclonal contra CD20 Ab-1 (marcador de linfocitos B) IgG _{2a} /K, Clon: L26, Workshop, 0,5 ml Lab Vision Corp.	MS-340-S1
10	Anticuerpo murino monoclonal contra CD20 Ab-1 (marcador de linfocitos B) IgG _{2a} /K, Clon: L26, Workshop, 1,0 ml Lab Vision Corp.	MS-340-S
15	Anticuerpo murino monoclonal contra CD20 Ab-1 (marcador de linfocitos B) IgG _{2a} /K, Clon: L26, Workshop, 7,0 ml Lab Vision Corp.	MS-340-R7
20	Anticuerpo murino monoclonal contra CD20 Ab-1 (marcador de linfocitos B) IgG _{2a} /K Anticuerpo, Clon: B9E9, Workshop V; 100 µg Lab Vision Corp.	MS-431-P1
25	Anticuerpo murino monoclonal contra CD20 Ab-1 (marcador de linfocitos B) IgG _{2a} /K Anticuerpo, Clon: B9E9, Workshop V; 200 µg Lab Vision Corp.	MS-431-P
30	Anticuerpo murino monoclonal contra CD20 Ab-1 (marcador de linfocitos B) IgG _{2a} /K Anticuerpo, Clon: B9E9, Workshop V; 20 µg Lab Vision Corp.	MS-431-PO
35	Anticuerpo murino monoclonal contra CD20 Ab-1 (marcador de linfocitos B) IgG ₁ /K, Clon: 93-1B3, Workshop V; Código: CD20.4, 100 µg Lab Vision Corp.	MS-758-P1
40	Anticuerpo murino monoclonal contra CD20 Ab-3 (marcador de linfocitos B) IgG ₁ /K, Clon: 93-1B3, Workshop V; Código: CD20.4, 200 µg Lab Vision Corp.	MS-758-P
45	Anticuerpo murino monoclonal contra CD20 Ab-3 (marcador de linfocitos B) IgG ₁ /, Clon: 93-1B3, Workshop V; Código: CD20.4, Lab Vision Corp.	MS-758-PO
50	CD20 humano, linfocito B, 6 ml Maxim Biotech Inc.	MAB-0020
55		
60		
65		

ES 2 332 444 T3

	Producto/Proveedor	N.º de catálogo
5	Anticuerpo Murino Monoclonal contra linfocito B, CD20 IgG _{2a} , K, Concentrado, 1 ml Scytek	A9004C
10	Anticuerpo Murino Monoclonal contra linfocito B, CD20 IgG _{2a} , k, Listo para usar, 1 ml Scytek	A20003
15	Anticuerpo Murino Monoclonal contra CD20, IgG _{2a} , K de linfocito B, Concentrado, 1 ml Scytek	A9001C (Clon: L26)
20	Anticuerpo Murino Monoclonal contra CD20, IgG _{2a} , K de linfocito B, Listo para usar, 6 ml Scytek	A00003
25	Anticuerpo Murino Monoclonal contra (CD20 humano) IgG1, Clon 7D1, 1 ml Serotec, Inc.	MCA 1807
30	Anticuerpo Murino Monoclonal contra (CD20 humano) IgG1, Clon AT80, 0,2 mg Serotec, Inc.	MCA 1822
35	Anticuerpo Murino Monoclonal contra (CD20 humano) IgG2a, Clon 2H7, 0,2 mg Serotec, Inc.	MCA 1710
40	Grupos de anticuerpos, marcadores hematopoyéticos, antígenos relacionados con linfocitos, CD20, linfocito B, Clon L26, Concentrado, 1 ml, Ab murino fuente, Ab nº 324 Signet Pathology Systems, Inc.	324-01
45	Grupos de anticuerpos, marcadores hematopoyéticos, antígenos relacionados con linfocitos, CD20, linfocito B, Clon L26, Nivel 1, 3 ml, Ab 324 Signet Pathology Systems, Inc.	324-13
50	Grupos de anticuerpos, marcadores hematopoyéticos, antígenos relacionados con linfocitos, CD20, linfocito B, Clon L26, Nivel 1, 6 ml, Ab murino fuente, Ab nº 324 Signet Pathology Systems, Inc.	324-16
55	Grupos de anticuerpos, marcadores hematopoyéticos, antígenos relacionados con linfocitos, CD20, linfocito B, Clon L26, Nivel 2, 6 ml, Ab murino fuente, Ab nº 324 Signet Pathology Systems, Inc.	324-26
60	Monoclonal Murino contra CD20, B9E9, Purificado por afinidad con epítomos-Sin conjugar, IgG _{2a} -K, 200 µg Zymed Laboratories, Inc.	07-2003
65		

Los anticuerpos son notorios para las personas de experiencia normal en la ciencia de la inmunología. Tal como se usa en el presente documento, el término “anticuerpo” quiere decir no sólo moléculas de anticuerpos intactas sino también fragmentos de moléculas de anticuerpos que mantienen una capacidad de unión específica. Dichos fragmentos también son notorios en la técnica y se emplean regularmente tanto *in vitro* como *in vivo*. En particular, tal como se usa en el presente documento, el término “anticuerpo” quiere decir no sólo moléculas de inmunoglobulinas intactas sino también los fragmentos activos notorios F(ab')₂, y Fab. Los fragmentos F(ab')₂, y Fab que carecen del fragmento Fc de un anticuerpo intacto, sufren un aclaramiento más rápido de la circulación, y pueden tener menor unión no específica a los tejidos que un anticuerpo intacto. Wahl RL *et al.*, J Nucl Med 24: 316-25 (1983). Los fragmentos de anticuerpos que son de utilidad particular de acuerdo con los procedimientos de la invención son los que son biespecífico y se construyen para potenciar la unión de FcR, por ejemplo, incluyen una porción Fc. Estos incluyen, pero sin limitación los anticuerpos Medarex (MDX-210, 220, 22, 447, y 260). También son de utilidad otros fragmentos que no contienen Fc que interactúan con los antígenos inducidos sobre la superficie celular. Estos son particularmente útiles combinados con inmunotoxinas y/o radioactividad. Los fragmentos pueden administrarse separados de las inmunotoxinas o radioactividad o conjugados con ellas (por ejemplo, anticuerpos o fragmentos de anticuerpos radiomarcados).

Dentro de la porción de unión de antígenos de un anticuerpo, como es notorio en la técnica, existen regiones determinantes de la complementariedad (CDR), que interactúan directamente con el epítipo del antígeno, y las regiones estructurales (FR), que mantienen la estructura terciaria del paratopo (véase, en general, Clark, 1986; Roitt, 1991). Tanto en el fragmento Fd de la cadena pesada como en la cadena ligera de las inmunoglobulinas IgG, hay cuatro regiones estructurales (FR1 a FR4) separadas respectivamente por tres regiones determinantes de la complementariedad (CDR1 a CDR3). Las CDR, y en particular las regiones CDR3, y de forma más particular la CDR3 de la cadena pesada, son en gran medida responsables de la especificidad de los anticuerpos.

Ahora está bien establecido en la técnica que las regiones distintas de las CDR de un anticuerpo de mamífero pueden sustituirse por regiones similares de anticuerpos conoespecíficos o heteroespecíficos a la vez que se mantiene la especificidad epitópica del anticuerpo original. Esto se manifiesta más claramente en el desarrollo y el uso de anticuerpos “humanizados” en los que las CDR no humanas se unen covalentemente a regiones FR y/o Fc/pFc' humanas para producir un anticuerpo funcional. Así, por ejemplo, la publicación de patente internacional PCT número WO 92/04381 enseña la producción y el uso de anticuerpos RSV humanizados murinos en los que al menos una porción de las regiones FR murinas han sido reemplazadas por regiones FR de origen humano. Dichos anticuerpos, que incluyen fragmentos de anticuerpos intactos con capacidad de unión de antígenos, a menudo se denominan anticuerpos “quiméricos”. Un “anticuerpo monoclonal humanizado” tal como se usa en el presente documento es un anticuerpo monoclonal humano o un fragmento funcionalmente activo del mismo que tiene regiones constantes humanas y una región CDR3 de unión de un mamífero de una especie diferente de la humana. Los anticuerpos monoclonales humanizados pueden prepararse mediante cualquier procedimiento conocido en la técnica. Los anticuerpos monoclonales humanizados, por ejemplo, pueden construirse sustituyendo las regiones distintas de las CDR de un anticuerpo mamífero no humano por regiones similares de anticuerpos humanos a la vez que se mantiene la especificidad epitópica del anticuerpo original. Por ejemplo, las CDR no humanas y opcionalmente algunas de las regiones estructurales pueden unirse covalentemente a regiones FR y/o Fc/pFc' no humanas para producir un anticuerpo funcional. Existen entidades en los Estados Unidos que sintetizan anticuerpos humanizados a partir de regiones específicas de anticuerpos murinos comercialmente, como por ejemplo Protein Design Labs (Mountain View California).

La solicitud de patente europea 0239400, proporciona una enseñanza ejemplar de la producción y el uso de los anticuerpos monoclonales humanizados en los que al menos la porción de CDR de un anticuerpo murino (u otro mamífero no humano) está incluida en el anticuerpo humanizado. En resumen, los siguientes procedimientos son de utilidad para construir un anticuerpo monoclonal humanizado con CDR que incluye al menos una porción de una CDR de ratón. Se prepara un primer vector de expresión replicable que incluye un promotor adecuado ligado de forma operable a una secuencia de ADN que codifica al menos un dominio de una variable de una cadena pesada o ligera de una Ig y el dominio variable que comprende regiones estructurales de un anticuerpo humano y una región CDR de un anticuerpo murino. Opcionalmente se prepara un segundo vector de expresión replicable que incluye un promotor adecuado ligado de forma operable a una secuencia de ADN que codifica al menos el dominio variable de una cadena ligera o pesada de una Ig humana complementaria respectivamente. Después se transforma una línea celular con los vectores. Preferiblemente, la línea celular es una línea celular de mamífero inmortalizada de origen linfocítico, como por ejemplo una línea celular de mieloma, hibridoma, trioma, o quadroma, o es una célula linfocítica normal que se ha inmortalizado mediante transformación con un virus. La línea celular transformada se cultiva después en condiciones conocidas por los expertos en la técnica produciendo el anticuerpo humanizado.

Como se ha descrito en la solicitud de patente europea 0239400 se conocen bien varias técnicas en la técnica para crear los dominios particulares de anticuerpos a insertar en el vector replicable. (Los vectores y técnicas recombinantes preferidos se describen en más detalle a continuación). Por ejemplo, la secuencia de ADN que codifica el dominio puede prepararse mediante síntesis de oligonucleótidos. De forma alternativa, se prepara un gen sintético que carece de las regiones CDR en las que las cuatro regiones estructurales se fusionan junto con sitios de restricción adecuados en las uniones, de tal forma que podrían ligarse casetes de CDR bicatenarios sintéticos o subclonados restringidos con extremos cohesivos podrían ligarse en las uniones entre las regiones estructurales. Otro procedimiento supone preparar la secuencia de ADN que codifica la CDR variable que contiene el dominio mediante mutagénesis de oligonucleótidos dirigida al sitio. Cada uno de estos procedimientos es notorio en la técnica. Por lo tanto, los expertos en la técnica pueden construir anticuerpos humanizados que contengan una región CDR murina sin destruir la especificidad del anticuerpo por su epítipo.

Pueden prepararse anticuerpos monoclonales humanos mediante cualquiera de los procedimientos conocidos en la técnica, como por ejemplo los que se describen en la patente de Estados Unidos nº 5.567.610, expedida a Borrebaeck *et al.*, la patente de Estados Unidos nº 5.565.354, expedida a Ostberg, la patente de Estados Unidos nº 5.571.893, expedida a Baker *et al.*, Kozbor D *et al.*, J Immunol 133:3001-5 (1984), Brodeur *et al.*, Monoclonal Antibody Production Techniques and Applications, páginas 51-63 (Marcel Dekker, Inc, Nueva York, 1987), y Boerner P *et al.*, J Immunol 147:86-95 (1991). Además de los procedimientos convencionales para preparar anticuerpos monoclonales humanos, dichos anticuerpos también pueden prepararse inmunizando los animales transgénicos que son capaces de producir anticuerpos humanos (por ejemplo, Jakobovits A *et al.*, Proc Natl Acad Sci USA 90:2551-5 (1993); Jakobovits A *et al.*, Nature 362:255-8 (1993); Bruggermann *et al.*, Year in Immunology 7:33 (1993); y la patente de Estados Unidos nº 5.569.825 expedida a Lonberg).

De forma significativa, como es notorio en la técnica, únicamente una pequeña porción de una molécula de anticuerpo, el paratopo, está implicada en la unión del anticuerpo a su epítipo (véase, en general, Clark, W.R. (1986) The Experimental Foundations of Modern Immunology Wiley & Sons, Inc., Nueva York; Roitt, I. (1991) Essential Immunology, 7ª Ed., Blackwell Scientific Publications, Oxford). La regiones pFc' y Fc, por ejemplo, son efectoras de la cascada de complemento pero no están implicadas en la unión de los antígenos. Un anticuerpo del que se ha escindido enzimáticamente la región pFc', o que ha sido producida sin la región pFc', denominado fragmento F(ab')₂, mantiene ambos de los sitios de unión de antígenos de un anticuerpo intacto. De forma similar, un anticuerpo del que se ha escindido enzimáticamente la región Fc, o que ha sido producida sin la región Fc, denominado fragmento Fab, mantiene uno de los sitios de unión de antígenos de una molécula de anticuerpo intacta. Yendo más allá, los fragmentos Fab están constituidos por una cadena ligera de anticuerpo y una porción de la cadena pesada del anticuerpo denominada Fd. Los fragmentos Fd son el principal determinante de la especificidad de los anticuerpos (un único fragmento Fd puede estar asociado con hasta diez cadenas ligeras diferentes sin alterar la especificidad del anticuerpo) y los fragmentos Fd mantienen la capacidad de unión a los epítipos mientras están aislados.

Otros anticuerpos de utilidad de acuerdo con la invención son los anticuerpos del isotipo IgG1. Como se ha mencionado anteriormente, un anticuerpo de isotipo IgG1 tal como se usa en el presente documento se refiere a una IgG1 humana o humanizada a no ser que se especifique lo contrario. Los anticuerpos de isotipo IgG1 son notorios en la técnica e incluyen al menos los anticuerpos que se recogen en la Tabla 2 siguiente.

TABLA 2

Inmunoterapias contra el cáncer en desarrollo o ya comercializadas

Empresa comercializadora	Marca (Nombre genérico)	Indicación
IDEC/Genentech, Inc./Hoffmann-LaRoche (primer anticuerpo monoclonal autorizado para el tratamiento del cáncer en los Estados Unidos)	Rituxan™ (rituximab, Mabthera) (IDEC-C2B8, MAb quimérico murino/ humano contra CD20)	Linfoma no de Hodgkin
Genentech/Hoffmann-La Roche	Herceptina, hMAb contra Her2	Mama/ovario
Cytogen Corp.	Quadramet (CYT-424) agente radioterapéutico	Metástasis ósea
Centocor/Glaxo/Ajinomoto	Panorex® (17-1A) (anticuerpo monoclonal murino)	Terapia adyuvante para colorrectal (dukes-c)
Centocor/Ajinomoto	Panorex® (17-1A) (anticuerpo monoclonal murino quimérico)	Pancreático, pulmón, mama, ovario
IDEC	IDEC-Y2B8 (MAb murino, contra CD20 marcado con Itrio-90)	Linfoma no de Hodgkin
ImClone Systems	BEC2(MAb contra idiotipo, imita al epítipo GD ₃) (con BCG)	Pulmón microcítico

ES 2 332 444 T3

Empresa comercializadora	Marca (Nombre genérico)	Indicación
ImClone Systems	C225 (anticuerpo monoclonal quimérico contra el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFr))	Células renales
Techniclone International/Alpha Therapeutics	Oncolym (anticuerpo monoclonal Lym-1 ligado a 131 yodo)	Linfoma no de Hodgkin
Protein Design Labs	SMART M195 Ab, humanizado	Leucemia mieloide aguda
Techniclone Corporation/ Cambridge Antibody Technology	¹³¹ I LYM-1 (Oncolym™)	Linfoma no de Hodgkin
Aronex Pharmaceuticals, Inc.	ATRAGEN®	Leucemia promielocítica aguda
ImClone Systems	C225 (anticuerpo monoclonal quimérico contra EGFr) + cisplatino o radiación	Cáncer de cabeza y cuello, pulmón amicrocítico
Altarex, Canadá	Ovarex (B43.13, MAb murino contra idiotipo CA125)	Ovario
Coulter Pharma (los resultados clínicos han sido positivos, pero el fármaco ha sido asociado a una toxicidad significativa en la médula ósea)	Bexxar (Mab contra CD20 marcado con ¹³¹ I)	Linfoma no de Hodgkin
Aronex Pharmaceutical, Inc.	ATRAGEN®	Sarcoma de Kaposi
IDEC Pharmaceuticals Corp./ Genentech	Rituxan™ (MAb contra CD20) pan-B Ab en comb. con quimioterapia	Linfoma de linfocitos b
LeukoSite/Ilex Oncology	LDP-03, huMAb contra el antígeno CAMPATH de los leucocitos	Leucemia linfocítica crónica (cll)
Center of Molecular Immunology	iort6 (MAb murino contra CD6) CTCL	Cáncer
Medarex/Novartis	MDX-210 (anticuerpo biespecifico humanizado contra HER-2)	Mama, ovario

ES 2 332 444 T3

Empresa comercializadora	Marca (Nombre genérico)	Indicación
5 Medarex/Novartis	MDX-210 (anticuerpo biespecífico humanizado contra HER-2)	Próstata, pulmón amicrocítico, pancreático, mama
10 Medarex	MDX-11 (anticuerpo monoclonal activador del receptor de complemento (CAR))	Leucemia mielógena aguda (aml)
15 Medarex/Novartis	MDX-210 (anticuerpo biespecífico humanizado contra HER-2)	Renal y colon
20 Medarex	MDX-11 (anticuerpo monoclonal activador del receptor de complemento (CAR))	Purgado de médula ósea ex vivo en la leucemia mielógena aguda (aml)
25 Medarex	MDX-22 (conjugados de anticuerpo biespecífico humanizado y MAb) (activadores de la cascada de complemento)	Leucemia mielóide aguda
30 Cytogen	OV103 (anticuerpo marcado con Itrio-90)	Ovario
35 Cytogen	OV103 (anticuerpo marcado con Itrio-90)	Próstata
40 Aronex Pharmaceuticals, Inc.	ATRAGEN®	Linfoma no de Hodgkin
45 Glaxo Wellcome plc	MAb 3622W94 que se une a EGP40 (17-1A) antígeno pancarcinómico de los adenocarcinomas	Pulmón amicrocítico, próstata (adyuvante)
50 Genentech	contra VEGF, RhuMAb (inhibe la angiogénesis)	Pulmón, mama, próstata, colorrectal
55 Protein Design Labs	Zenapax (SMART Ab contra Tac (receptor de IL-2), humanizado)	Leucemia, linfoma
60 Protein Design Labs	SMART M195 Ab, humanizado	Leucemia promielocítica aguda
65 ImClone Systems	C225 (anticuerpo monoclonal quimérico contra EGFr) + taxol	Mama

ES 2 332 444 T3

Empresa comercializadora	Marca (Nombre genérico)	Indicación
ImClone Systems (con autorización de RPR)	C225 (anticuerpo monoclonal quimérico contra EGFr) + doxorubicina	Próstata
ImClone Systems	C225 (anticuerpo monoclonal quimérico contra EGFr) + adriamicina	Próstata
ImClone Systems	BEC2(MAb contra idiotipo, imita al epítipo GD ₃)	Melanoma
Medarex	MDX-210 (anticuerpo biespecífico humanizado contra HER-2)	Cáncer
Medarex	MDX-220 (biespecífico para tumores que expresan TAG-72)	Pulmón, colon, próstata, ovario, endometrio, pancreático y gástrico
Medarex/Novartis	MDX-210 (anticuerpo biespecífico humanizado contra HER-2)	Próstata
Medarex/Merck KgaA	MDX-447 (anticuerpo biespecífico humanizado contra el receptor de EGF)	Cánceres asociados al receptor egf (cabeza y cuello, próstata, pulmón, vejiga, cuello de útero, ovario)
Medarex/Novartis	MDX-210 (anticuerpo biespecífico humanizado contra HER-2)	Terapia comb. Con g-csf para diversos cánceres, esp. Mama
IDEC	MELIMMUNE-2 (vacuna terapéutica con anticuerpo monoclonal murino)	Melanoma
IDEC	MELIMMUNE-1 (vacuna terapéutica con anticuerpo monoclonal murino)	Melanoma
Immunomedics, Inc.	CEACIDE™ (1-131)	Colorrectal y otros
NeoRx	Pretarget™ anticuerpos radiactivos	Linfoma de linfocitos b no de Hodgkin
Novopharm Biotech, Inc.	NovoMAb-G2 (Ab específico pancarcinómico)	Cáncer

ES 2 332 444 T3

Empresa comercializadora	Marca (Nombre genérico)	Indicación
Techniclone Corporation/ Cambridge Antibody Technology	TNT (MAb quimérico contra antígenos de histona)	Cerebro
Techniclone International/ Cambridge Antibody Technology	TNT (MAb quimérico contra antígenos de histona)	Cerebro
Novopharm	Gliomab-H (Ab Monoclonales humanizados)	Cerebro, melanomas, neuroblastomas
Genetics Institute/AHP	Mab GNI-250	Colorrectal
Merck KgaA	EMD-72000 (quimérico- antagonista de EGF)	Cáncer
Immunomedics	LymphoCide (anticuerpo LL2 humanizado)	Linfoma de linfocitos b no de Hodgkin
Immunex/AHP	CMA 676 (conjugado de anticuerpo monoclonal)	Leucemia mielógena aguda
Novopharm Biotech, Inc.	Monopharm-C	Colon, pulmón, pancreático
Novopharm Biotech, Inc.	Ab 4B5 contra idiotipo	Melanoma, pulmón microcítico
Center of Molecular Immunology	ior egf/r3 (Ab humanizado contra EGF-R)	Radioinmunoterapia
Center of Molecular Immunology	ior c5 (MAb colorectal murino) para radioinmunoterapia	Colorrectal
Creative BioMolecules/ Chiron	Proteínas BABS (sitio de unión de anticuerpos biosintéticos)	Cáncer de mama
ImClone Systems/Chugai	FLK-2 (anticuerpo monoclonal contra cinasa hepática fetal-2 (FLK-2))	Angiogénesis asociada a tumores
ImmunoGen, Inc.	conjugado de MAb humanizado y fármaco pequeño	Pulmón microcítico
Medarex, Inc.	MDX-260 biespecífico, dirigido contra GD-2	Melanoma, glioma, neuroblastoma
Procyon Biopharma, Inc.	Ab ANA	Cáncer
Protein Design Labs	Ab SMART1D10	Linfoma de linfocitos b
Protein Design Labs/Novartis	Ab SMART ABL 364	Mama, pulmón, colon
Immunomedics, Inc.	ImmuRAIT-CEA	Colorrectal

En algunas realizaciones el ácido nucleico y el anticuerpo se administran combinados con una terapia contra el cáncer. Tal como se usa en el presente documento, una “terapia contra el cáncer” se refiere a un agente que previene el desarrollo de una célula cancerosa al disminuir o ralentizar la velocidad de multiplicación, al inhibir la multiplicación completamente, o al inducir la apoptosis de la célula cancerosa. Así, tal como se usa en el presente documento, “tratar cáncer” incluye prevenir el desarrollo de un cáncer, reducir los síntomas del cáncer, y/o inhibir el crecimiento de un cáncer establecido. En otros aspectos, la terapia contra el cáncer se administra a un sujeto con riesgo de desarrollar un cáncer con el fin de reducir el riesgo de desarrollar el cáncer. Se describen diversos tipos de medicamentos para el tratamiento de cáncer en el presente documento. Para los fines de esta memoria descriptiva, las terapias contra el cáncer se clasifican como agentes quimioterapéuticos, vacunas contra el cáncer, terapia hormonal, modificadores de respuestas biológicas, procedimientos quirúrgicos, y radioterapia dirigida a tratar el cáncer. Además, se pretende que los procedimientos de la invención engloben el uso de más de una terapia contra el cáncer junto con los ácidos nucleicos inmunoestimuladores y el anticuerpo. Como ejemplo, cuando sea apropiado, los ácidos nucleicos inmunoestimuladores pueden administrarse con un agente quimioterapéutico y radioterapia.

Las terapias contra el cáncer funcionan de varias formas. Algunas terapias contra el cáncer funcionan al afectar a mecanismos fisiológicos que son específicos de las células tumorales. Los ejemplos incluyen afectar a los genes específicos y sus productos génicos (es decir, proteínas principalmente) que están mutados en los cánceres. Dichos genes incluyen pero sin limitación los oncogénicos (por ejemplo, Ras, Her2, bcl-2), los genes supresores de tumores (por ejemplo, EGF, p53, Rb), y las dianas de los ciclos celulares (por ejemplo, CDK4, p21, telomerasa). Las terapias contra el cáncer pueden de forma alternativa dirigirse contra las rutas de transducción de señales y los mecanismos moleculares que se ven alterados en las células cancerosas.

Otras terapias contra el cáncer se dirigen contra células distintas de las células cancerosas. Por ejemplo, algunos medicamentos preparan al sistema inmunitario para que ataque a las células tumorales (es decir, vacunas contra el cáncer). Todavía otros medicamentos, denominados inhibidores de la angiogénesis, funcionan atacando al suministro de sangre de los tumores sólidos. Dado que la mayoría de los cánceres malignos son capaces de sufrir metástasis (es decir, dejar el área del tumor primario y sembrar un tejido distal, formando así un tumor secundario), los medicamentos que impiden esta metástasis son también de utilidad en el tratamiento del cáncer. Los mediadores angiogénicos incluyen FGF básico, VEGF, angiopoyetinas, angiostatina, endostatina, TNF- α , TNP-470, trombospondina-1, factor plaquetario 4, CAI, y ciertos miembros de la familia de proteínas de las integrinas. Una categoría de este tipo de medicamento es un inhibidor de metaloproteinasas, que inhibe las enzimas que usan las células cancerosas para dejar el área del tumor primario y extravasarse a otro tejido.

Tal como se usa en el presente documento, los agentes quimioterapéuticos engloban tanto agentes químicos como biológicos. Estos agentes trabajan inhibiendo la actividad celular de la que depende la célula cancerosa para la supervivencia continua. Las categorías de agentes quimioterapéuticos incluyen agentes alquilantes/alcaloides, anti-metabolitos, hormonas u análogos hormonales y diversos fármacos antineoplásicos. La mayoría si no todos estos agentes son directamente tóxicos para las células cancerosas y no requieren estimulación inmunitaria. Los agentes quimioterapéuticos que están actualmente en desarrollo o que se usan en un entorno clínico se muestran en la Tabla 3 siguiente.

(Tabla pasa a página siguiente)

ES 2 332 444 T3

TABLA 3

Fármacos contra el cáncer en desarrollo o ya comercializadas

Empresa comercializadora	Nombre comercial	Nombre genérico	Indicación
Abbott	TNP470/AGM 1470	Fragilina	Contra la angiogénesis en el cáncer
Takeda	TNP470/AGM 1470	Fragilina	Contra la angiogénesis en el cáncer
Scotia	Melamina GLA	Meglamina GLA	Cáncer de vejiga
Medeva	Valstar	Valrubicina	Cáncer de vejiga - Carcinoma resistente in situ
Medeva	Valstar	Valrubicina	Cáncer de vejiga - Papieloma
Rhone Poulenc	Gliadel Wafer	Carmustaina + Polifeprosan	Tumor cerebral
Warner Lambert	Cáncer no descrito (b)	Cáncer no descrito (b)	Cáncer
Bristol-Myers Squibb	Inhibidor de farnesil transferasa de RAS	Inhibidor de farnesil transferasa de RAS	Cáncer
Novartis	MMI 270	MMI 270	Cáncer
Bayer	BAY 12-9566	BAY 12-9566	Cáncer
Merck	Inhibidor de farnesil transferasa	Inhibidor de farnesil transferasa	Cáncer (tumores sólidos -páncreas, colon, pulmón, mama)
Pfizer	PFE	MMP	Cáncer, angiogénesis
Pfizer	PFE	Tirosina cinasa	Cáncer, angiogénesis
Lilly	MTA/LY 231514	MTA/LY 231514	Cáncer, tumores sólidos
Lilly	LY 264618/Lometexol	Lometexol	Cáncer, tumores sólidos
Scotia	Glamolec	LiGLA (litio-gamma linolenato)	Cáncer, pancreático, mama, colon
Warner Lambert	CI-994	CI-994	Cáncer, tumores sólidos / leucemia
Schering AG	Inhibidor de la angiogénesis	Inhibidor de la angiogénesis	Cáncer/Cardio
Takeda	TNP-470	n/k	Tumor maligno
Smithkline Beecham	Hycamtina	Topotecán	Cáncer de ovario metastático

ES 2 332 444 T3

Empresa comercializadora	Nombre comercial	Nombre genérico	Indicación
Novartis	PKC412	PKC412	Cáncer multiresistente
Novartis	Valspodar	PSC 833	Leucemia mieloide/Cáncer de ovario
Immunex	Novantrona	Mitoxantrona	Dolor relacionado con el Cáncer de próstata resistente a las hormonas.
Warner Lambert	Metaret	Suramina	Próstata
Genentech	Contra VEGF	Contra VEGF	Cáncer de próstata/mama/colorrectal/NSCL
British Biotech	Batimastat	Batimastat (BB94)	Pterygium
Eisai	E7070	E7070	Tumores sólidos
Biochem Pharma	BCH-4556	BCH-4556	Tumores sólidos
Sankyo	CS-682	CS-682	Tumores sólidos
Agouron	AG2037	AG2037	Tumores sólidos
IDES Pharma	9-AC	9-AC	Tumores sólidos
Agouron	Inhibidores de VEGF/b-FGF	Inhibidores de VEGF/b-FGF	Tumores sólidos
Agouron	AG3340	AG3340	Tumores sólidos / Degeneración macular
Vertex	Incel	VX-710	Tumores sólidos - IV
Vertex	VX-853	VX-853	Tumores sólidos - Oral
Zeneca	ZD0101 (iny)	ZD0101	Tumores sólidos
Novartis	ISI 641	ISI 641	Tumores sólidos
Novartis	ODN 698	ODN 698	Tumores sólidos
Tanube Seiyaku	TA 2516	Marimistat	Tumores sólidos
British Biotech	Marimastat	Marimastat (BB 2516)	Tumores sólidos
Celltech	CDP 845	Inhibidor de agreganasa	Tumores sólidos / Cáncer de mama
Chiroscience	D2163	D2163	Tumores sólidos / metástasis
Warner Lambert	PD 183805	PD 183805	
Daiichi	DX8951f	DX8951f	Anticanceroso
Daiichi	Lemonal DP 2202	Lemonal DP 2202	Anticanceroso
Fujisawa	FK317	FK317	Antibiótico anticanceroso
Chugai	Picibanilo	OK-432	Contra tumores malignos
Nycomed Amersham	AD 32/valrubicina	Valrubicina	Cáncer de vejiga-Carcinoma resistente in situ
Nycomed Amersham	Metastron	Derivado del estroncio	Cáncer óseo (terapia adyuvante, dolor)
Schering Plough	Temodal	Temozolomida	Tumores cerebrales
Schering Plough	Temodal	Temozolomida	Tumores cerebrales
Liposoma	Evacet	Doxorrubicina, en liposomas	Cáncer de mama
Nycomed Amersham	Yewtaxan	Paclitaxel	Cáncer de mama avanzado, Cáncer de ovario avanzado
Bristol-Myers Squibb	Taxol	Paclitaxel	Cáncer de mama avanzado, Cáncer mama avanzado, NSCLC
Roche	Xeloda	Capecitabina	Cáncer de mama, Cáncer colorrectal
Roche	Furtulon	Doxifluridina	Cáncer de mama, Cáncer colorrectal, Cáncer gástrico
Pharmacia & Upjohn	Adriamicina	Doxorrubicina	Cáncer de mama, leucemia

ES 2 332 444 T3

	Empresa comercializadora	Nombre comercial	Nombre genérico	Indicación
5	Ivax	Cyclopax	Paclitaxel, Oral	Cáncer de mama/ovario
	Rhone Poulenc	Taxoide oral	Taxoide oral	Cáncer amplio
	AHP	Novantrona	Mitoxantrona	Cáncer
	Sequus	SPI-077	Cisplatino, Stealth	Cáncer
10	Hoechst	HMR 1275	Flavopiridol	Cáncer
	Pfizer	CP-358, 774	EGFR	Cáncer
	Pfizer	CP-609, 754	Inhibidor del oncogén RAS	Cáncer
15	Bristol-Myers Squibb	BMS-182751	Platino oral	Cáncer (pulmón, ovario)
	Bristol-Myers Squibb	UFT(Tegafur/Uracilo)	UFT (Tegafur/Uracilo)	Cáncer Oral
20	Johnson & Johnson	Ergamisol	Levamisol	Terapia del cáncer
	Glaxo Wellcome	Eniluracilo/776C85	Potenciador de 5FU	Cáncer, sólido resistente y cáncer colorrectal
	Johnson & Johnson	Ergamisol	Levamisol	Cáncer de colon
25	Rhone Poulenc	Campto	Irinotecán	Cáncer colorrectal, Cáncer de cuello uterino
	Pharmacia & Upjohn	Camptosar	Irinotecán	Cáncer colorrectal, Cáncer de cuello uterino
30	Zeneca	Tomudex	Ralitrexed	Cáncer colorrectal, Cáncer de pulmón, Cáncer de mama
	Johnson & Johnson	Leustaina	Cladribina	Leucemia de células pilosas
35	Ivax	Paxeno	Paclitaxel	Sarcoma de Kaposi
	Sequus	Doxil	Doxorrubicina, en liposomas	KS/Cáncer
	Sequus	Caelyx	Doxorrubicina, en liposomas	KS/Cáncer
40	Schering AG	Fludara	Fludarabina	Leucemia
	Pharmacia & Upjohn	Farmorrubicina	Epirubicina	Cáncer de pulmón/mama
45	Chiron	DepoCyt	DepoCyt	Meningitis neoplásica
	Zeneca	ZD1839	ZD1839	Cáncer de pulmón amicrocítico, Cáncer pancreático
	BASF	LU 79553	Bis-Naftalimida	Oncología
	BASF	LU 103793	Dolastaina	Oncología
50	Schering Plough	Caetyx	Doxorrubicina en liposomas	Cáncer de ovario/mama
	Lilly	Gemzar	Gemcitabina	Cáncer Pancreático, Cáncer de pulmón amicrocítico, mama, vejiga y ovario
55	Zeneca	ZD 0473/Anormed	ZD 0473/Anormed	NSCL con base de platino, de ovario etc.
	Yamanouchi	YM 116	YM 116	Cáncer de próstata
	Nycomed Amersham	Semillas/I-125 Rapid St	Semillas de yodo	Cáncer de próstata
60	Agouron	Inhibidores de Cdk4/cdk2	Inhibidores de cdk4/cdk2	Tumores sólidos
	Agouron	Inhibidores de PARP	Inhibidores de PARP	Tumores sólidos
65	Chiroscience	D4809	Dexifosamida	Tumores sólidos

Empresa comercializadora	Nombre comercial	Nombre genérico	Indicación
Bristol-Myers Squibb	UFT (Tegafur/Uracilo)	UFT (Tegafur/Uracilo)	Tumores sólidos
Sankyo	Krestin	Krestin	Tumores sólidos
Asta Medica	Ifex/Mesnex	Ifosamida	Tumores sólidos
Bristol-Myers Squibb	Ifex/Mesnex	Ifosamida	Tumores sólidos
Bristol-Myers Squibb	Vumon	Tenipósido	Tumores sólidos
Bristol-Myers Squibb	Paraplatino	Carboplatino	Tumores sólidos
Bristol-Myers Squibb	Plantinol	Cisplatino, Stealth	Tumores sólidos
Bristol-Myers Squibb	Plantinol	Cisplatino	Tumores sólidos
Bristol-Myers Squibb	Vepesida	Etopósido	Tumores sólidos, Melanoma
Zeneca	ZD 9331	ZD 9331	Tumores sólidos, colorrectal avanzado
Chugai	Taxotere	Docetaxel	Tumores sólidos, Cáncer de mama
Rhone Poulenc	Taxotere	Docetaxel	Tumores sólidos, Cáncer de mama
Glaxo Wellcome	Profármaco de guanina y arabinosido	Profármaco de arabinosido	Leucemia/linfoma de linfocitos B y neoplasma de linfocitos B
Bristol-Myers Squibb	Análogo de taxano	Análogo de taxano	Seguimiento complementario del Taxol

Otra terapia anticancerosa de utilidad es el Interferón- α (por ejemplo, INTRON® A, Schering).

Los compuestos de utilidad son ácidos nucleicos. Los ácidos nucleicos pueden ser bicatenarios o monocatenarios. Generalmente, las moléculas bicatenarias pueden ser más estables *in vivo*, mientras que las moléculas monocatenarias pueden tener una mayor actividad. Los términos “ácido nucleico” y “oligonucleótido” se refieren a nucleótidos múltiples (es decir, moléculas que comprenden un azúcar (por ejemplo, ribosa o desoxirribosa) ligados a un grupo fosfato y a una base orgánica intercambiable, que es o bien una pirimidina sustituida (por ejemplo, citosina (C), timidina (T) o uracilo (U)) o una purina sustituida (por ejemplo, adenina (A) o guanina (G)). Tal como se usan en el presente documento, los términos se refieren a oligoribonucleótidos así como a oligodesoxirribonucleótidos. Los términos también incluirán polinucleósidos (es decir, un polinucleótido sin el fosfato) y cualquier otro polímero que contenga bases orgánicas. Los términos “ácido nucleico” y “oligonucleótido” también engloban ácidos nucleicos u oligonucleótidos con una base y/o azúcar modificada covalentemente. Por ejemplo, incluyen ácidos nucleicos que tienen azúcares en el esqueleto que están unidas covalentemente a grupos orgánicos de bajo peso molecular distintos de un grupo hidroxilo en la posición 3' y distintos de un grupo fosfato en la posición 5'. Los ácidos nucleicos así modificados pueden incluir un grupo ribosa 2'-O-alkilado. Además, los ácidos nucleicos modificados pueden incluir azúcares como por ejemplo arabinosa en lugar de ribosa. Así, los ácidos nucleicos pueden ser heterogéneos en la composición del esqueleto conteniendo por lo tanto cualquier combinación posible de unidades poliméricas unidas como por ejemplo péptido-ácidos nucleicos (que tienen un esqueleto de aminoácidos con bases de ácidos nucleicos). En algunas realizaciones los ácidos nucleicos son homogéneos en la composición de su esqueleto.

Los ácidos nucleicos pueden incluir también análogos de bases como por ejemplo bases modificadas con C-5 propino. Wagner RW *et al.*, Nature Biotechnol 14:840-4 (1996). Las purinas y pirimidinas incluyen pero sin limitación adenina, citosina, guanina, timina, 5-metilcitosina, 2-aminopurina, 2-amino-6-cloropurina, 2,6-diaminopurina, hipoxantina y otras nucleobases naturales y no naturales, restos aromáticos sustituidos y no sustituidos.

El ácido nucleico es un polímero enlazado de bases o nucleótidos. Tal como se usa en el presente documento con respecto a las unidades enlazadas de un ácido nucleico, “enlazado” o “enlace” quiere decir que dos entidades están unidas entre sí por cualquier medio fisicoquímico. Se engloba cualquier enlace conocido por las personas de experiencia ordinaria en la técnica, covalente o no covalente. Dichos enlaces son notorios para las personas de experiencia ordinaria en la técnica. Los enlaces naturales, que se encuentran de forma ordinaria en la naturaleza conectando las unidades individuales de un ácido nucleico, son los más habituales. Las unidades individuales de un ácido nucleico pueden estar enlazadas, sin embargo, mediante enlaces sintéticos o modificados.

ES 2 332 444 T3

Siempre que un ácido nucleico esté representado por una secuencia de letras, se entenderá que los nucleótidos están ordenados de 5' → 3' de izquierda a derecha y que "A" indica adenosina, "C" indica citosina, "G" indica guanosina, "T" indica timidina y "U" indica uracilo a no ser que se indique lo contrario.

5 Las moléculas de ácido nucleico de utilidad de acuerdo con la invención pueden obtenerse a partir de fuentes de ácidos nucleicos naturales (por ejemplo, ADN o ADNc genómico nuclear o mitocondrial), o son sintéticos (por ejemplo, producidos por síntesis de oligonucleótidos). Los ácidos nucleicos aislados de fuentes de ácido nucleico existentes se denominan en el presente documento ácidos nucleicos nativos, naturales o aislados. Los ácidos nucleicos de utilidad de acuerdo con la invención pueden aislarse de cualquier fuente, que incluye fuentes eucariotas, fuentes procariontas, ADN nuclear, ADN mitocondrial, etc. Así, el término ácido nucleico engloba tanto ácidos nucleicos sintéticos como aislados. El término "aislado" tal como se usa en el presente documento se refiere a un ácido nucleico que está sustancialmente libre de otros ácidos nucleicos, proteínas, lípidos, carbohidratos u otros materiales con los que está asociado de forma natural. Los ácidos nucleicos pueden producirse a gran escala en plásmidos, (véase Sambrook T *et al.*, "Molecular Cloning: A Laboratory Manual", Cold Spring Harbor Laboratory Press, Nueva York, 1989) y separarse en trozos más pequeños o administrarse enteros. Después de administrarlo a un sujeto el plásmido puede degradarse dando oligonucleótidos. Un experto en la técnica puede purificar los ácidos nucleicos víricos, bacterianos, eucariotas, etc. usando técnicas estándar, como por ejemplo las que emplean enzimas de restricción, exonucleasas o endonucleasas.

20 Para usar en la presente invención, los ácidos nucleicos pueden sintetizarse de novo usando cualquiera de un número de procedimientos notorios en la técnica. Por ejemplo, el procedimiento de b-cianoetil fosforamidita (Beaucage SL *et al.*, Tetrahedron Lett 22:1859, 1981); el procedimiento de nucleósido H-fosfonato (Garegg *et al.*, Tetrahedron Lett 27:4051-4, 1986; Froehler *et al.*, Nuc/Acid Res 14:5399-407, 1986; Garegg *et al.*, Tetrahedron Lett 27:4055-8, 1986; Gaffney *et al.*, Tetrahedron Lett 29:2619-22, 1988). Estas reacciones químicas pueden realizarse mediante una variedad de sintetizadores de oligonucleótidos automatizados disponibles en el mercado.

Un ácido nucleico inmunoestimulador es cualquier ácido nucleico, como se describe anteriormente, que es capaz de modular una respuesta inmunitaria. Un ácido nucleico que modula una respuesta inmunitaria es uno que produce cualquier forma de estimulación inmunitaria, que incluye, pero sin limitación, inducción de citocinas, activación de linfocitos B, activación de linfocitos T, activación de monocitos. Los ácidos nucleicos inmunoestimuladores incluyen, pero sin limitación, ácidos nucleicos con CpG, ácidos nucleicos con CpG metilado, ácidos nucleicos CpG, ácidos nucleicos con poli-G, y ácidos nucleicos que tienen esqueletos de fosfato modificados, como por ejemplo esqueletos de fosforotioato.

35 Un "ácido nucleico con CpG" o un "ácido nucleico con CpG inmunoestimulador" tal como se usa en el presente documento es un ácido nucleico que contiene al menos un dinucleótido con CpG no metilado (secuencia de dinucleótidos citosina-guanina, es decir, "ADN con CpG" o ADN que contiene un citosina en 5' seguida de una guanosina en 3' y enlazada mediante un enlace fosfato) y activa un componente del sistema inmunitario. Todo el ácido nucleico con CpG puede no estar metilado o porciones pueden no estar metiladas pero al menos la C del 5' CG 3' debe no estar metilada.

En una realización, la invención proporciona un ácido nucleico con CpG representado al menos por la fórmula:



45

en la que X_1 y X_2 son nucleótidos y N es cualquier nucleótido y N_1 y N_2 son secuencias de ácido nucleico compuestas por aproximadamente 0-25 N cada uno. En algunas realizaciones X_1 es adenina, guanina, o timina y X_2 es citosina, adenina, o timina. En otras realizaciones X_1 es citosina y/o X_2 es guanina.

50

En otras realizaciones el ácido nucleico con CpG está representado al menos por la fórmula:



55

en la que X_1 , X_2 , X_3 , y X_4 son nucleótidos. En algunas realizaciones, X_1X_2 son nucleótidos que se seleccionan del grupo constituido por: GpT, GpG, GpA, ApA, ApT, ApG, CpT, CpA, CpG, TpA, TpT, y TpG; y X_3X_4 son nucleótidos que se seleccionan del grupo constituido por: TpT, CpT, ApT, TpG, ApG, CpG, TpC, ApC, CpC, TpA, ApA, y CpA; N es cualquier nucleótido y N_1 y N_2 son secuencias de ácido nucleico compuestas por de aproximadamente 0-25 N cada uno. En algunas realizaciones, X_1X_2 son GpA o GpT y X_3X_4 son TpT. En otras realizaciones X_1 o X_2 o ambos son purinas y X_3 o X_4 o ambos son pirimidinas o X_1X_2 son GpA y X_3 o X_4 o ambos son pirimidinas.

60

En algunas realizaciones N_1 y N_2 del ácido nucleico no contienen un tetrámero CCGG ni CGCG ni más de un trímero CCG o CGG. El efecto de un tetrámero CCGG o CGCG o más de un trímero CCG o CGG depende en parte del estado del esqueleto del ácido nucleico. Por ejemplo, si el ácido nucleico tiene un esqueleto fosfodiéster o un esqueleto quimérico, la inclusión de estas secuencias en el ácido nucleico únicamente tendrá un efecto mínimo si lo tuviera sobre la actividad biológica del ácido nucleico. Si el esqueleto es completamente de fosforotioato

65

ES 2 332 444 T3

o significativamente de fosforotioato, entonces la inclusión de estas secuencias puede tener más influencia sobre la actividad biológica o la cinética de la actividad biológica, pero los compuestos que contienen estas secuencias siguen siendo de utilidad. En otra realización el ácido nucleico con CpG tiene la secuencia 5' TCN₁TX₁X₂CGX₃X₄ 3'.

5 Un "ácido nucleico rico en T" o "un ácido nucleico inmunoestimulador rico en T" es un ácido nucleico que incluye al menos una secuencia poli-T y/o que tiene una composición de nucleótidos con más de 25% de restos nucleotídicos de T y que activa un componente del sistema inmunitario. Un ácido nucleico que tiene una secuencia poli-T incluye al menos cuatro T seguidas, como por ejemplo 5' TTTT 3'. Preferiblemente el ácido nucleico rico en T incluye más de una secuencia poli-T. En realizaciones preferidas el ácido nucleico rico en T puede tener 2, 3, 4, etc., secuencias poli-T, como por ejemplo el oligonucleótido n° 2006 (5' TCGTCGTTTTGTCGTTTTGTCGTT 3', SEC. ID. N°: 729). Uno de los oligonucleótidos ricos en T más inmunoestimuladores descubiertos de acuerdo con la invención es un ácido nucleico compuesto totalmente por restos nucleotídicos de T, por ejemplo, el oligonucleótido n° 2183 (5' TTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTT 3', SEC. ID. N°: 841). Otros ácidos nucleicos ricos en T tienen una composición de nucleótido de más de 25% de restos nucleotídicos de T, pero no necesariamente incluyen una secuencia poli-T. En estos ácidos nucleicos ricos en T, los restos nucleotídicos de T pueden estar separados el uno del otro mediante otros tipos de restos nucleotídicos, es decir, G, C, y A. En algunas realizaciones los ácidos nucleicos ricos en T tienen una composición de nucleótidos de más de 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, y 99%, restos nucleotídicos de T y cualquier número entero porcentual entre ellos. Preferiblemente, los ácidos nucleicos ricos en T tienen al menos una secuencia poli-T y una composición de nucleótidos de más del 25% de restos nucleotídicos de T.

En una realización, el ácido nucleico rico en T está representado al menos por la fórmula:



en la que X₁, X₂, X₃, y X₄ son nucleótidos. En una realización X₁X₂ es TT y/o X₃X₄ es TT. En otra realización X₁X₂ son uno cualquiera de los siguientes nucleótidos TA, TG, TC, AT, AA, AG, AC, CT, CC, CA, CG, GT, GG, GA, y GC; y X₃X₄ son uno cualquiera de los siguientes nucleótidos TA, TG, TC, AT, AA, AG, AC, CT, CC, CA, CG, GT, GG, GA, y GC.

En algunas realizaciones se prefiere que el ácido nucleico rico en T no contenga poli-C (CCCC), poli-A (AAAA), poli-G (GGGG), motivos CpG, o GG múltiples. En otras realizaciones, el ácido nucleico rico en T incluye estos motivos. Así, en algunas realizaciones de la invención, los ácidos nucleicos ricos en T incluyen dinucleótidos CpG y en otras realizaciones los ácidos nucleicos ricos en T están libres de los dinucleótidos CpG. Los dinucleótidos CpG pueden estar metilados o no.

Los ácidos nucleicos que contienen poli-G también son inmunoestimuladores. Una variedad de referencias, que incluyen Pisetsky DS *et al.*, Mol Biol Rep 18:217-21 (1993); Krieger M *et al.*, Annu Rev Biochem 63:601-37 (1994); Macaya RF *et al.*, Proc Natl Acad Sci USA 90:3745-9 (1993); Wyatt JR *et al.*, Proc Natl Acad Sci USA 91:1356-60 (1994); Rando y Hogan, 1998, En: Applied Antisense Oligonucleotide Technology, ed. Krieg AM y Stein C, páginas 335-352; y Kimura Y *et al.*, J Biochem (Tokyo) 116:991-4 (1994) también describen las propiedades inmunoestimuladoras de los ácidos nucleicos poli-G.

Los ácidos nucleicos poli-G preferiblemente son ácidos nucleicos que tienen las siguientes fórmulas:



en la que X₁, X₂, X₃, y X₄ son nucleótidos. En realizaciones preferidas al menos uno de X₃ y X₄ son una G. En otras realizaciones ambos de X₃ y X₄ son una G. Todavía en otras realizaciones, la fórmula preferida es 5' GGGNGGG 3', o 5' GGGNGGGNGGG 3' en las que N representa entre 0 y 20 nucleótidos. En otras realizaciones el ácido nucleico con poli-G está libre de dinucleótidos CG no metilados, como por ejemplo, los ácidos nucleicos que se recogen en la Tabla 4 más adelante como las SEC. ID. N°: 12-14, 23, 56, 100, 155, 163, 182, 227, 237, 246, 400, 407, 429, 430, 432, 435, 438, 439, 446, 450, 451, 480, 487, 493, 522, 661, 662, 671-673, 807, 808, 821, 823, y 834. En otras realizaciones el ácido nucleico con poli-G incluye al menos un dinucleótido CG no metilado, como por ejemplo, los ácidos nucleicos que se recogen en la Tabla 4 más adelante como las SEC. ID. N°: 6, 7, 22, 26, 28-30, 87, 115, 141, 177, 191, 209, 254, 258, 267, 303, 317, 329, 335, 344, 345, 395, 414, 417, 418, 423-426, 428, 431, 433, 434, 436, 437, 440, 442-445, 447-449, 458, 460, 463, 467-469, 474, 515, 516, 594, 638-640, 663, 664, 727, 752, 776, 795, 799, 817, 818, 831, y 832.

Los ácidos nucleicos que tienen esqueletos modificados, como por ejemplo esqueletos de fosforotioato, también entran dentro de la clase de ácidos nucleicos inmunoestimuladores. Las patentes de Estados Unidos n° 5.723.335 y 5.663.153 expedidas a Hutcherson, *et al.* y la publicación PCT relacionada WO95/26204 describen la estimulación inmunitaria usando análogos de oligonucleótidos de fosforotioato. Estas patentes describen la capacidad del esqueleto de fosforotioato de estimular una respuesta inmunitaria de un modo no específico de secuencia.

Los ácidos nucleicos inmunoestimuladores pueden ser de cualquier tamaño, pero en algunas realizaciones están en el intervalo de entre 6 y 100 o en algunas realizaciones de entre 8 y 35 nucleótidos de tamaño. Los ácidos nucleicos inmunoestimuladores pueden producirse a gran escala en plásmidos. Estos pueden administrarse en forma de plásmido o alternativamente pueden degradarse a oligonucleótidos.

5 “Secuencia palindrómica” quiere decir una repetición invertida (es decir, una secuencia como por ejemplo ABC-DEE'D'C'B'A' en la que A y A' son bases con capacidad para formar los pares de bases de Watson-Crick habituales y que incluyen al menos 6 nucleótidos en el palíndromo. *In vivo*, dichas secuencias pueden formar estructuras bicatenarias. En una realización el ácido nucleico contiene una secuencia palindrómica. En algunas realiza-
10 ciones cuando el ácido nucleico es un ácido nucleico con CpG, una secuencia palindrómica que se usa en este contexto se refiere a un palíndromo en el que el CpG es parte del palíndromo, y opcionalmente está en el centro del palíndromo. En otra realización el ácido nucleico está libre de un palíndromo. Un ácido nucleico que está libre de un palíndromo no tiene ninguna región de 6 nucleótidos o mayor longitud que sea palindrómica. Un ácido nucleico que está libre de un palíndromo puede incluir una región de menos de 6 nucleótidos que sea palindrómica.
15 mica.

Una “molécula de ácido nucleico estabilizada” querrá decir una molécula de ácido nucleico que sea relativamente resistente a la degradación *in vivo* (por ejemplo, mediante una exonucleasa o endonucleasa). La estabilización puede estar en función de la longitud o de la estructura secundaria. Los ácidos nucleicos que tienen una longitud de decenas a cientos de kb son relativamente resistentes a la degradación *in vivo*. Para los ácidos nucleicos más cortos, la estructura secundaria puede estabilizar y aumentar su efecto. Por ejemplo, si el extremo 3' de un oligonucleótido tiene autocomplementariedad con una región aguas arriba, de forma que pueda plegarse y formar un tipo de estructura en horquilla, entonces el oligonucleótido queda estabilizado y por lo tanto muestra más actividad.
25

Algunos oligonucleótidos estabilizados de la presente invención tienen un esqueleto modificado. Se ha demostrado que la modificación del oligoesqueleto nucleotídico proporciona una mejor actividad a los ácidos nucleicos cuando se administran *in vivo*. Los ácidos nucleicos, que incluyen al menos dos enlaces fosforotioato en el extremo 5' del oligonucleótido y múltiples enlaces fosforotioato en el extremo 3', preferiblemente 5, puede proporcionar una actividad máxima y proteger al oligonucleótido de la degradación mediante exonucleasas y endonucleasas intracelulares. Otros oligonucleótidos modificados incluyen oligonucleótidos modificados con fosfodiéster, combinaciones de oligonucleótidos con fosfodiéster y fosforotioato, metilfosfonato, metilfosforotioato, fosforoditioato, y sus combinaciones. Cada una de estas combinaciones y sus efectos particulares sobre las células inmunitarias se describe en más detalle en la publicación de solicitud de patente PCT WO98/18810 que reivindica la prioridad del documento de Estados Unidos con n° de serie 08/738.652 (ahora expedida como patente de Estados Unidos n° 6.207.646 B1) y 08/960,774 (ahora expedida como patente de Estados Unidos n° 6.239.116 B1), presentada el 30 de octubre de 1996 y el 30 de octubre de 1997 respectivamente, cuyo contenido completo se por la presente por referencia. Se cree que estos oligonucleótidos modificados pueden mostrar una mayor actividad estimuladora debido a una mayor resistencia a las nucleasas, mayor captación celular, mayor unión a las proteínas, y/o localización intracelular alterada. Tanto los ácidos nucleicos con fosforotioato como con fosfodiéster están activos en las células inmunitarias.
30
35
40

Otros oligonucleótidos estabilizados incluyen: análogos no iónicos de ADN, como por ejemplo alquifosfatos y arilfosfatos (en los que el oxígeno de fosfonato cargado es sustituido por un grupo alquilo o arilo), fosfodiéster y alquifosfotriésteres, en los que el resto de oxígeno cargado está alquilado. También se ha demostrado que los oligonucleótidos que contienen diol, como por ejemplo tetraetilenglicol o hexaetilenglicol, en cualquiera o en ambos extremos son sustancialmente resistentes a la degradación por las nucleasas.
45

Para usar *in vivo*, los ácidos nucleicos son preferiblemente relativamente resistentes a la degradación (por ejemplo, mediante endonucleasas y exonucleasas). Las estructuras secundarias, como por ejemplo las horquillas, pueden estabilizar los ácidos nucleicos contra la degradación. De forma alternativa, la estabilización de los ácidos nucleicos puede lograrse mediante modificaciones en el esqueleto de fosfato. Un tipo de ácido nucleico estabilizado tiene al menos un esqueleto parcialmente modificado con fosforotioato. Los fosforotioatos pueden sintetizarse usando técnicas automatizadas que emplean o bien reacciones químicas de fosforamidato o de H-fosfonato. Los arilfosfonatos y alquifosfonatos pueden prepararse, por ejemplo, como se describe en la patente de Estados Unidos n° 4.469.863; y los alquifosfotriésteres (en los que el resto de oxígeno cargado está alquilado tal como se describe en la patente de Estados Unidos n° 5.023.243 y en la patente europea n° 092.574) pueden prepararse mediante síntesis en fase sólida usando reactivos disponibles comercialmente. Se han descrito procedimientos para preparar otras modificaciones y sustituciones en el esqueleto de ADN Uhlmann E *et al.*, Chem Rev 90:544-84 (1990); Goodchild J, Bioconjugate Chem 1:165-87 (1990).
50
55
60

Los ácidos nucleicos inmunoestimuladores que tienen modificaciones en el esqueleto de utilidad de acuerdo con la invención en algunas realizaciones son ácidos nucleicos inmunoestimuladores con quiralidad S o R. Un “ácido nucleico inmunoestimulador con quiralidad S” tal como se usa en el presente documento es un ácido nucleico inmunoestimulador en el que al menos dos nucleótidos tienen una modificación en el esqueleto que forma un centro quiral y en el que una pluralidad de los centros quirales presentan quiralidad S. Un “ácido nucleico inmunoestimulador con quiralidad R” tal como se usa en el presente documento es un ácido nucleico inmunoestimulador en el que al menos dos nucleótidos tienen una modificación en el esqueleto que forma un centro qui-
65

5 ral y en el que una pluralidad de los centros quirales presentan quiralidad R. El modificación del esqueleto puede ser cualquier tipo de modificación que forme un centro quiral. Las modificaciones incluyen pero sin limitación fosforotioato, metilfosfonato, metilfosforotioato, fosforoditioato, 2'-OMe y sus combinaciones. En otras realizaciones no son quirales. Un ácido nucleico no quiral es cualquier ácido nucleico que no tiene al menos dos centros quirales.

10 Los ácidos nucleicos inmunoestimuladores quirales deben tener al menos dos nucleótidos en el ácido nucleico que tienen una modificación en el esqueleto. Todos o no todos los nucleótidos del ácido nucleico, sin embargo, pueden tener un esqueleto modificado. De los nucleótidos que tienen un esqueleto modificado (denominados centros quirales), una pluralidad tienen una única quiralidad, S o R. Una "pluralidad" tal como se usa en el presente documento se refiere a una cantidad mayor o igual a 75%. Así, no todos los centros quirales pueden tener quiralidad S o R siempre que una pluralidad de los centros quirales tengan quiralidad S o R. En algunas realizaciones al menos 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, o 100% de los centros quirales tienen quiralidad S o R. En otras realizaciones al menos 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, o 100% de los nucleótidos tienen modificaciones en el esqueleto.

20 Los ácidos nucleicos inmunoestimuladores con quiralidad S o R pueden prepararse mediante cualquier procedimiento conocido en la técnica para producir oligonucleótidos quiralmente puros. Stec *et al.* dan a conocer procedimientos para producir oligodesoxinucleótidos fosforotioato estéricamente puros usando un oxatiafosfolano. Stec WJ *et al.*, J Am Chem Soc 117:12019 (1995). Se han descrito otros procedimientos para preparar oligonucleótidos quiralmente puros por compañías como por ejemplo ISIS Pharmaceuticals. Las patentes de Estados Unidos que describen procedimientos para generar oligonucleótidos estéricamente puros incluyen 5.212.295, 5.359.052, 5.506.212, 5.512.668, 5.521.302, 5.599.797, 5.837.856, 5.856.465, y 5.883.237, cada una de las cuales se incorpora por la presente por referencia en su totalidad.

25 Otras fuentes de ácidos nucleicos de utilidad de acuerdo con la invención incluyen vectores víricos y bacterianos estándar, muchos de los cuales están disponibles comercialmente. En su sentido más amplio, un "vector" es cualquier material de ácido nucleico que se usa habitualmente para transportar y facilitar la transferencia de ácidos nucleicos a las células. El vector tal como se usa en el presente documento puede ser un vector vacío o un vector que porta un gen que puede ser expresado. En el caso en el que el vector porte un gen, el vector generalmente transporta el gen a las células diana con una menor degradación que la degradación que se produciría en ausencia del vector. En este caso, el vector opcionalmente incluye secuencias de expresión génica para potenciar la expresión del gen en las células diana como por ejemplo células inmunitarias, pero no es necesario que el gen se exprese en la célula.

35 En general, los vectores incluyen, pero sin limitación, plásmidos, fagémidos, virus, otros vehículos derivados de fuentes víricas o bacterianas. Los vectores víricos son un tipo de vector e incluyen, pero sin limitación, secuencias de ácido nucleico de los siguientes virus: retrovirus, como por ejemplo virus de la leucemia murina de Moloney, virus del sarcoma murino de Harvey, virus tumoral mamario murino, y virus del sarcoma de Rous; adenovirus, virus adenoasociado; virus de tipo SV40; virus de polio; virus de Epstein-Barr; virus del papiloma; virus del herpes; virus vaccinia; virus de la polio; y virus de ARN como por ejemplo un retrovirus. Fácilmente pueden emplearse otros vectores que no se han nombrado pero que son conocidos en la técnica. Algunos vectores víricos se basan en virus eucariotas no citopáticos en los que los genes no esenciales han sido sustituidos por un ácido nucleico a transportar. Los virus no citopáticos incluyen retrovirus, cuyo ciclo vital incluye la transcripción inversa del ARN vírico genómico a ADN.

40 Los protocolos convencionales para producir vectores vacío o vectores que portan genes (que incluyen las de incorporar el material genético exógeno a un plásmido, transfección de una línea celular receptora con un plásmido, producción de retrovirus recombinantes por la línea celular receptora, recogida de las partículas víricas del medio de cultivo tisular, y/o infección de las células diana con partículas víricas) se proporcionan en Kriegler M, "Gene Transfer an Expression, A Laboratory Manual", W.H. Freeman Co., Nueva York (1990) y Murry EJ, Ed., "Methods in Molecular Biology", vol. 7, Humana Press, Inc., Clifton, Nueva Jersey (1991).

55 Otros vectores incluyen vectores plasmídicos. Los vectores plasmídicos han sido descritos ampliamente en la técnica y son notorios para los expertos en la técnica. Véase, por ejemplo, Sambrook *et al.*, "Molecular Cloning: A Laboratory Manual", Segunda Edición, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1989. En los últimos años, se ha encontrado que los vectores plasmídicos son particularmente ventajosos para transportar los genes a las células *in vivo* debido a su incapacidad de replicarse e integrarse en el genoma del huésped. Algunos plásmidos, sin embargo, que tienen un promotor compatible con la célula huésped, puede expresar un péptido de un gen codificado operativamente en el interior del plásmido. Algunos plásmidos de uso habitual incluyen pBR322, pUC18, pUC19, pADNc3.1, pSV40, y pBlueScript. Otros plásmidos son notorios para las personas de experiencia ordinaria en la técnica. Además, los plásmidos pueden diseñarse a medida usando enzimas de restricción y reacciones de ligado para eliminar y añadir fragmentos específicos de ADN.

65 Recientemente se ha descubierto que los plásmidos (vacíos o que portan genes) pueden llevarse al sistema inmunitario usando bacterias. Pueden transfectarse formas modificadas de bacterias como por ejemplo *Salmonella* con el plásmido y usarse como vehículos de transporte. Los vehículos de transporte bacterianos pueden administrarse a un sujeto huésped por vía oral o por otros medios de administración. Las bacterias transportan el plásmido a las

células inmunitarias, por ejemplo, a las células dendríticas, probablemente pasando a través de la barrera intestinal. Se han establecido niveles elevados de protección inmunitaria usando esta metodología. Dichos procedimientos de administración son de utilidad para los aspectos de la invención utilizando la administración sistémica del ácido nucleico.

5 Tal como se usa en el presente documento, la administración de un ácido nucleico inmunoestimulador se pretende que englobe la administración de uno o más ácidos nucleicos inmunoestimuladores que pueden o no diferir en términos de su perfil, secuencia, modificaciones en el esqueleto y efecto biológico. Como ejemplo, pueden administrarse ácidos nucleicos con CpG y ácidos nucleicos ricos en T a un único sujeto junto con un anticuerpo y opcionalmente una
10 terapia contra el cáncer. En otro ejemplo, también puede administrarse a un sujeto una pluralidad de ácidos nucleicos con CpG que difieren en la secuencia de nucleótidos.

Algunos de los ácidos nucleicos de utilidad de acuerdo con la invención y que se describen en el presente documento se presentan en la Tabla 4 siguiente.

15

TABLA 4

20

Ácidos nucleicos ejemplo

25

Secuencia	Esqueleto	SEC ID N°:
aaaaaa	s	1
aaaaaaaaaaaaaaaaaaaa	o	2
aaaaaccccccccccaaaa	o	3
aaaacatgacgttcaaaaa	sos	4
aaaacatgacgttcaaaaa	s2	5
aaaacatgacgttcggggg	sos	6
aaaacatgacgttcggggg	s2	7
aaaacgtt	o	8
aaaatcaacgttgaaaaaa	sos	9
aaaatctgtgctttaaaaaa	sos	10

45

50

55

60

65

ES 2 332 444 T3

	Secuencia	Esqueleto	SEC ID Nº:
	aaaatgacgttttaaaaaa	sos	11
5	aaacattctgggggaattttaagaagtaaacaat	o	12
	aaacattctgggggaattttaagaagttcctccctcccc	o	13
	aaacattctgggggaattttgtctagtaaacaat	o	14
10	aacgctcgaccctcgat	o	15
	aacgctggaccctccat	o	16
	aacgctggaccctccatgtc	sos	17
15	aacggt	o	18
	aacggtct	o	19
	aacggtg	s	20
	aacggtga	o	21
20	aacggtgaggggcat	o	22
	aaggtggggcagtcacagggga		23
25	aatagtcgccataacaaaac	o	24
	aatagtcgccatcccccccc	o	25
	aatagtcgccatccccggac	o	26
	aatagtcgccatcgccgac	o	27
30	aatagtcgccatggcggggc	o	28
	aattctctatcgggctctgtgtctgttgctggctccgcttat	o	29
	acaaccacgagaacgggaac		30
35	acaacggt	o	31
	acaacggtga	o	32
	accacaacgagagggaacgca		33
40	accatcctgaggccattcgg		34
	accatggaacgaactgttcccctc	s	35
	accatggaacgacctgttcccctc	s	36
45	accatggaacgagctgttcccctc	s	37
	accatggaacgagctgttcccctc		38
	accatggaacgatctgttcccctc	s	39
50	accatggaacggtctgttcccctc	s	40
	accatggaacgactgttcccctc	s	41
	accatggaacgtctgttcccctc	s	42
55	accatcaatagctctgtgc	s	43
	accgctcgtaatatagtaaaaccc	o	44
	accgcatggattctaggcca	s	45
60	accctattaagatttgcaatgtgacgctcttagcatcgcaaga	o	46
	acgctggaccctccat		47
	acgtcgttcccccccccccc	o	48

65

ES 2 332 444 T3

	Secuencia	Esqueleto	SEC ID N°:
	acgtgt	s	49
5	actagacgtagtgga	o	50
	actagacgtagtgga	s	51
	actggacgtagcgtga	o	52
10	acttctcatagtccttggccag	o	53
	agaacggt	o	54
	agacagacacgaaacgaccg		55
15	agactcatgggaaaatcccacattga	o	56
	agatagcaaatggcgtgacg	o	57
	agatggttctcagataaagcggaa		58
20	agcaccgaacgtgagagg	o	59
	agcaccgtagccttcta		60
	agcagcttagagcttagagctt	s	61
	agcatcaggaacgacatgga	o	62
25	agcatcaggaccgacatgga	o	63
	agcgtga	o	64
	agctcaacgtcatgc	o	65
30	agctccatggtgctcactg	s	66
	aggatc	o	67
	aggtacagccaggactacga		68
35	agicccgigaacgiattcac	o	69
	agtgactctccagcgttctc	o	70
	agtgcgattcgagatcg	o	71
40	agtgcgattgcagatcg	o	72
	agtgct	s	73
	agtgct	o	74
45	agttgcaact	o	75
	ataaagcgaactagcagcagtttc	o	76
	ataacggt	o	77
50	ataatagagcttcaagcaag	s	78
	ataatccagcttgaaccaag	s	79
	ataatcgacgttcaagcaag	s	80
	ataatcgacgttccccccc	s	81
55	ataatcgctgttcaagcaag	s	82
	ataatcgctgttcaagaaag	s	83
	atagacaaaaattcctccccggagcc	o	84
60	atatatatatatatat	s	85
	atatctaatacaaacattaacaaa	o	86

65

ES 2 332 444 T3

	Secuencia	Esqueleto :	SEC ID N°:
	atcaggaacgtcatgggaagc	o	87
5	atcgacctacgtgcgttctc	o	88
	atcgacctacgtgcgtztc	o	89
	atcgactcgagcgttctc	o	90
10	atcgactctcgagcgttctc	o	91
	atcgactctcgagcgttctc	sos	92
	atcgactctcgagtgttctc	o	93
	atcgactctcgagzgttctc	o	94
15	atcgactctctcgagcgttctc	o	95
	atcgactctcgagcgttctc	o	96
	atcgatcgagcgttctc	o	97
20	atcgatgt	o	98
	atcggaggactggcgcccg		99
	atctggtgagggcaagctatg	s	100
25	atgacgttctgacgtt	s	101
	atgcactctgcagcgttctc	o	102
	atgcatgt	o	103
	atgcccccaacgtt	o	104
30	atgctaaggagcgtcacattgca	o	105
	atggaaggccacgttctc	o	106
	atggaaggccagcgttctc	o	107
35	atggaaggccagcgttctc	o	108
	atggaaggccagtggttctc	o	109
	atggaaggccagcgttctc	o	110
40	atggactctccagcgttctc	o	111
	atgtctctggctcctgatgct	o	112
	atgttactagacaaaattccccagaatgttt	o	113
45	atgttacttcttaaaaattccccagaatgttt	o	114
	attcgatcggggcggggcgag	o	115
	atzgacctacgtgcgttctc	o	116
	atzgactctzgagzgttctc	o	117
50	batggaaggccagcgttctc	o	118
	bgagaacgctccagcactgat	o	119
	bgagaacgctcgaccttgat	o	120
55	bgagaazgctccagcactgat	o	121
	bgagaazgctcgaccttgat	o	122
	bgagcaagctggaccttccat	o	123
60	bgagcaagzggaccttccat	o	124

65

ES 2 332 444 T3

	Secuencia	Esqueleto	SEC ID N°:
	bgctagacgtagcgtga	o	125
5	btcaacgtt	o	126
	btccatgacgttctctgatgct	o	127
	btccatgagcttctctgatgct	o	128
10	btccattccatgacgttctctgatgcttcca	os	129
	btccattccattctaggcctgagcttccat	os	130
	btctgctgtttgtcgttttgcgtttttt	os	131
15	bttttccatgctgcttctctgatgctttt	os	132
	bttttcgtcgttccccccccccc	os	133
	caaacgtt	o	134
20	caacgtt	o	135
	caagagatgctaacaatgca	s	136
	caatcaatctgaggagaccc		137
25	cacacctggcfaatgtcacgt	o	138
	caccacctggcfaatgtcacgt	o	139
	caoggtagccttctca		140
	caoggtgaggggcat	s	141
30	cactgtcctctctgca	sos	142
	cagacacagaagcccgatagacg		143
	cagattgtcaatgtctcga	o	144
35	cataacataggaatatttactcctcgc	o	145
	cataggatctcagctcggaaagtcocctac	o	146
	catgagctcatctggaggaagcgg	o	147
40	catttccacgatttcca	o	148
	cattttacggggggggggc		149
	ccaaatatoggtgtcaagcac		150
45	ccaacgtt	s	151
	ccacgtcagacctcaggcga	s	152
	ccacgtggacctctagc	o	153
50	ccactcacatctgtctccacaag	o	154
	ccagatgagctcatgggttctcc	o	155
	ccaggttaagaggaaatgactcggg	o	156
55	ccaggtgtatagaggc		157
	ccagtgctgatcaccgatatcctgttcggcagtcg		158
	ccatcgat	o	159
60	ccatgcat	o	160
	ccatgctaacctctagc	o	161
	ccatgctcgtctctgatgct	o	162

65

ES 2 332 444 T3

	Secuencia	Esqueleto	SEC ID N°:
	ccccaaagggatgagaagtt	o	163
5	cccccaaaaaaaaaaaccccc	o	164
	cccccc	s	165
	cccccccc	s	166
10	cccccccccccc	s	167
	cccccccccccccccccccc	s	168
	cccccccccccccccccccccccc	sos	169
15	cccccccccccccccccccccccccccc	s	170
	cccccccccccccccccccccccccccc	s	171
	cccccccccccccccccccccccccccccccc	s	172
20	ccoctgacgtttcccccc	sos	173
	ccogaagtcatttcttaacctgg	o	174
	ccgaacaggatatcgggatcagcac		175
	ccgcttctccagatgagctcatg	o	176
25	ccgcttctccagatgagctcatgggttctocaccaag	o	177
	ccggccggccggccggccgg	o	178
	ccgtgttcccccccccccc	o	179
30	cctaogttgatgcccagct	o	180
	cctccaaatgaaagaccccc		181
	ccttatacaacctgggac		182
35	ccttccatgtcggctctgat	sos	183
	ccttcgat	o	184
	cgaacgtt	o	185
40	cgacga	o	186
	cgacgt	s	187
	cgactctcgagcgttctc	o	188
45	cgactgcogaacaggatatcgggatcagcactgg		189
	cgccgtcgcggcgggtgg	o	190
	cgctggggctggtctgg	o	191
50	cgcgcgcgcgcgcgcgcgcgcg	s	192
	cgcgcgcgcgcgcgcgcgcgcg	o	193
	cgcgta	s	194
	cgctagaggttagcgtga	o	195
55	cgctggaccttccat	o	196
	cgctggaccttccatgctgg	sos	197
	cggtgacgtcatcaa	s	198
60	cgggcgactcagtctatcgg		199
	cgggcttacggcggatgctg		200

65

ES 2 332 444 T3

	Secuencia	Esqueleto	SEC ID N°:
	cggtagcctccta		201
5	cgfacctfacggtga	o	202
	cgtaag	s	203
	cgtcga	s	204
10	cgtcga	o	205
	cgtoct	s	206
	cgtoctcgt	o	207
15	cgtoctcgtcgtcgtcgtcgt	s	208
	cgtoctcgtcgtcgtcgtcgtcgt		209
	cgtoctc	s	210
20	ctaactt	o	211
	ctaacttctaatttttcta	s	212
	ctagataaagcggaaaccagcaacagacacagaagccccgatagag	o	213
	ctagcgcct	o	214
25	ctagcggctgacgtcataaagctagc	s	215
	ctagcggctgacgtcatcaagctag	o	216
	ctagcggctgacgtcatcaatctag	o	217
30	ctagcggctgacgtcataaagctagc	s	218
	ctagctgatgacgtcagccgctag	o	219
	ctagctgatgacgtcagccgctag	o	220
35	ctagcttatgacgtcagccgctagc	s	221
	ctaggctgacgtcatcaagctagt	o	222
	ctagtggctgacgtcatcaagctag	s	223
40	ctatcggaggactggcgcgcc		224
	ctatcggaggactggcgcgccg		225
	ctcaacgctggaccttccat	o	226
45	ctcatgggtttctccaccaag	o	227
	ctccagctccaagaaaggacg	o	228
	ctcggcccgccccgatcgaat	o	229
	ctcccaagctcacttacag		230
50	ctctctgtagcccgcttgg	s	231
	ctcttgcgacctggaaggta		232
	ctgacgtcat	o	233
55	ctgacgtg	o	234
	ctgattgctctctcgtga	sos	235
	ctgattgctctctcgtga	o	236
60	ctgcagcctgggac	o	237
	ctgcgttagcaatttaactgtg	o	238

65

ES 2 332 444 T3

	Secuencia	Esqueleto	SEC ID Nº:
	ctgctgagactggag	s	239
5	ctgctgctgctgctgctgctg	s	240
	ctggaccttccatgtc	sos	241
	ctggaccttccatgtcgg	sos	242
10	ctggtcttctggtttttctgg	s	243
	ctggtcttctggtttttctgg	o	244
	ctgtaagtgagctggagag		245
15	ctgtatgaaacaaatttctctttgggca	o	246
	ctgtca	s	247
	ctgtcaggaaactgcaggtaagg	o	248
20	ctgtcccatatttttagaca		249
	ctgtcg	s	250
	ctgtcg	o	251
25	ctgtcgttccccccccccc	o	252
	ctgtgcttctggttttctgtg	s	253
	cttggagggcctcccgcg		254
30	cttggaggagaaacctgag	o	255
	cttggaggagaaacctgagctcatctggaggagcg	o	256
	cttccgttgaccctggg	s	257
35	czggczggczggczcgg	o	258
	faacgtga	o	259
	fcgcaattcgcg	o	260
40	ftcaacgtt	o	261
	gaaacgtt	o	262
	gaaactgctgctagttcgtttat	o	263
	gaaccttccatgctgtt		264
45	gaaccttccatgctgttccg		265
	gaacgctggaccttccat		266
	gaagttcacgttgaggggcat	o	267
50	gaagttctggttaagtctcg	o	268
	gaccttccat		269
	gaccttccatgctggtcctgat		270
55	gaccttctatgctggtcctg		271
	gacgtcat	o	272
	gactgacgtcagcgt	o	273
60	gagaacgatggaccttccat	o	274
	gagaacgctagaccttctat	o	275
	gagaacgctccaccttccat	o	276

65

ES 2 332 444 T3

	Secuencia	Esqueleto	SEC ID N°:
	gagaacgctccagcactgat	o	277
5	gagaacgctccagcttgat	o	278
	gagaacgctccgacctcgat	s	279
	gagaacgctcgaccttccat	o	280
10	gagaacgctcgaccttgatb	s	281
	gagaacgctggacctatccat	o	282
	gagaacgctggacctcatcatccat	o	283
15	gagaacgctggacctcatccat	o	284
	gagaacgctggacctfcc		285
	gagaacgctggaccttccat		286
20	gagaacgctggaccttccat	s	287
	gagaacgctggaccttccatgt		288
	gagaacgctggaccttcgat	o	289
25	gagaacgctggaccttcgta	o	290
	gagaacgctggaccttcgat	o	291
	gagaacgctggaccttcacatccat	o	292
	gagaacgctggaccttccat	o	293
30	gagaacgctggaccttccat	o	294
	gagaacgctggactccat	o	295
	gagaatgctggaccttccat	o	296
35	gagaazgctggaccttccat	o	297
	gagaccgctcgaccttcgat		298
	gagcaagctggaccttccat	s	299
40	gagcaagctggaccttccatb	s	300
	gaggaacgctcatggagaggaacgctcatggagaggaacgctcatgga	o	301
	gaggaaggigiggaigacgt	o	302
45	gaggggaccatttacgggc		303
	gatccagattctgccaggctcactgtgactggat	o	304
	gatccagattctgctgagtcactgtgactggat	o	305
50	gatccagtcacagtgacctggcagaatctggat	o	306
	gatccagtcacagtgactcagcagaatctggat	o	307
	gatccggctgactcatcactagatc	o	308
55	gatcgtgatctaattgctcg	sos	309
	gatcggaggactggcgcgccg		310
	gatctagtgatgagtcagccggatc	o	311
60	gatccaactggctcatcttaggc	o	312
	gcaacgtt	o	313
	gcaatattgcb	o	314

65

ES 2 332 444 T3

	Secuencia	Esqueleto	SEC ID N°:
	gcaatattgcf	o	315
5	gcacatcgctccgcagccga	s	316
	gcagcctctatacaacctgggacggga		317
	gcatagcgttgagct	sos	318
10	gcatgacgttgagct	s	319
	gcatgacgttgagct	sos	320
	gcatgacgttgagct	o	321
15	gcatgacgttgagct	s	322
	gcatgagcttgagctga	o	323
	gcatgatgttgagct	o	324
20	gcatgazgttgagct	o	325
	gcatggcgttgagct	sos	326
	gcatgtagctgagct	o	327
25	gcatgtcgttgagct	sos	328
	gcattcatcaggcgggcaagaat	o	329
	gcattgcgttgagct	sos	330
	gcatttcgaggagct	o	331
30	gccacccaaaactgtccatg		332
	gccagatgttagctgga	o	333
	gccatggacgaactgtccccctc	s	334
35	gcgacggggcggcgcgcccc	s	335
	gcgacggtcggcgcgcccc	s	336
	gcgacgtgcggcgcgcccc	s	337
40	gcgacgttcggcgcgcccc	s	338
	gcgatgtcgttctgatgcg	o	339
	gcgatgtcgttctgatgct	o	340
45	gcgccagtctccgatagac		341
	gcgcgcgcgcgcgcgcgcg	o	342
	gcgctaccggtagcctgagt		343
50	gcggcgggcgcgcgcccc	o	344
	gcggcgggcgcgcgcccc	s	345
	gcggcggtcgcgcgcccc	s	346
55	gcggcgtgcggcgcgcccc	s	347
	gcggcgttcggcgcgcccc	s	348
	gcgtcgttccccccccccc	o	349
60	gcgtgcgttcgttcgttcgtt	s	350
	gcgttttttttcg	s	351
	gctaaacgttagcgt	o	352

65

ES 2 332 444 T3

	Secuencia	Esqueleto	SEC ID N°:
	gctaacgtagcgtga	o	353
5	gctaccttagcgtga	o	354
	gctaccttagzgtga	o	355
	gctacttagcgtga	o	356
10	gctagacgatagcgt	o	357
	gctagacgctagcgtga	o	358
	gctagacgt	o	359
15	gctagacgtaagcgtga	o	360
	gctagacgtctagc	o	361
	gctagacgttagc	o	362
20	gctagacgttagcgt	o	363
	gctagacgttagcgtga		364
	gctagacgttagctgga	o	365
25	gctagacgttagctgga	sos	366
	gctagacgttaggctga	o	367
	gctagacgttagtgt	o	368
	gctagacgttagzgt	o	369
30	gctagacgttagc	o	370
	gctagagcttagcgtga	o	371
	gctagaggtagcgtga	o	372
35	gctagaggtagcgtga	s	373
	gctagatgtaacgt	o	374
	gctagatgtagcgt	o	375
40	gctagatgtagcgt	s	376
	gctagatgtagcgtga	o	377
	gctagazgtagcgt	o	378
45	gctagazgtagtgt	o	379
	gctagcfttagagcfttagagctt	o	380
	gctagcgtagcgt	o	381
50	gctagtcgatagc	o	382
	gctagtcgatagcgt	o	383
	gctagtcgctagc	o	384
55	gctandcghhagc	o	385
	gctatgacgtccaaggg	s	386
	gctcga	s	387
60	gctcgttcagcgcgtct	sos	388
	gctgaaccttccatgctgtt		389
	gctgagctcatgcccgtctgc	sos	390

65

ES 2 332 444 T3

	Secuencia	Esqueleto ≡	SEC ID N°:
	gctggacctccat		391
5	gctggacctccat	o	392
	gctggccagcttacctccc		393
	gctgtaaataatgaatcgccg	sos	394
10	gctgtggggcggtcctg	s	395
	gcttgacgtcaagc	o	396
	gcttgacgtctagc	o	397
15	gcttgacgttagc	o	398
	gcttgctgtcgctt	sos	399
	gcttgaggccctgtaagt		400
20	ggaacgtt	o	401
	ggaagacgttaga	o	402
	ggaatagtaatagatatagaagt	o	403
25	ggagaaacccatgagctcatctgg	o	404
	ggagctcttcgaacccata		405
	ggcagtgacaggtcaccggg		406
	ggccaacttcaatgtggatggcctc		407
30	ggccatcccacattgaaagt		408
	ggcctttccccccccccc	o	409
	ggcggcgggcgggcgggcg	o	410
35	ggcgttattcctgactgcc	o	411
	ggctatgtgatcctagcc	o	412
	ggctatgtcgttctagcc	o	413
40	ggctccggggagggaattttgtctat	o	414
	ggctgtattcctgactgcc	s	415
	gggaatgaaagattttattataag	o	416
45	ggggacttccgctggggacttccagggggacttcc	sos	417
	ggggaggagggaacttctaaaattccccagaatggtt	o	418
	ggggagggg	s	419
50	ggggagggt	s	420
	ggggcatgacgttcaaaaaa	s	421
	ggggcatgacgttcaaaaaa	sos	422
55	ggggcatgacgttcgggggg	s2	423
	ggggcatgacgttcgggggg	sos	424
	ggggcatgacgttcgggggg	s	425
	ggggcatgacgttcgggggg	sos	426
60	ggggcctctatacaacctggg		427
	gggggacgttggggg	o	428

65

ES 2 332 444 T3

	Secuencia	Esqueleto :	SEC ID Nº:
	gggggggggggggggggggg	sos	429
5	gggggggggggggggggggg	o	430
	ggggggtggggaaaaccggactcctgca	o	431
	gggggtttttttggggg	o	432
10	ggggtaatcgatcagggggg	sos	433
	ggggtaatcgatgagggggg	o	434
	ggggtaatgcatcagggggg	sos	435
15	ggggtaacgctgagggggg	sos	436
	ggggtaacgctgagggggg	s	437
	ggggtaacgctgagggggg	sos	438
20	ggggtaagctgagggggg	sos	439
	ggggtaagcgtgcccagggggg	sos	440
	ggggtaagcgtgcccagggggg		441
25	ggggtaagcgtgcccagggggg	sos	442
	ggggtaagcgtgcccagggggg	s	443
	ggggtaagcgtgcccagggggg		444
	ggggtaagcgtgcccagggggg	sos	445
30	ggggtaagcgtgcccagggggg	sos	446
	ggggtaagcgtgcccagggggg	sos	447
	ggggtaagcgtgcccagggggg	sos	448
35	ggggtaagcgtgcccagggggg	sos	449
	ggggtaagcgtgcccagggggg	s	450
	ggtaacctggtgggacattgtg	o	451
40	ggtgaggtg	s	452
	ggtgaggtgtaggtttgg	o	453
	ggttaacggtctgcccata		454
45	ggttaacggtctgcccata	o	455
	gtaacggt	o	456
	gtagccttccia		457
50	gtaggggacttccgagctcgagatcctatg	o	458
	gtcactcgtggtacctcga	s	459
	gtccatggtggtcgggatga		460
	gtccagggtgtataggctgc		461
55	gtccagggtgtataggctgc	o	462
	gtccgggccaggccaaagtc	s	463
	gtcggctcctgatgctgtcc	sos	464
60	gtctatcggaggactggcgc		465
	gtctgtcccagatctcgaa		466

65

ES 2 332 444 T3

	Secuencia	Esqueleto	SEC ID Nº:
	gtgaaticgttcicgggict	o	467
5	gtgccgggggtctccgggc	s	468
	gtgccgggggtctccgggc	o	469
	gtgcgcgcgagcccgaatc	s	470
10	gtgctgatcaccgatatacctgttcgg		471
	gtgctgaccaccgatattgg		472
	gtggtacggctcgtgccat		473
15	gtgtcgggggtctccgggc	o	474
	gttctcagataaagcgggaaccagcaacagacacagaa		475
	gtgaaacccgagaacatcat	s	476
20	gtggatacaggccagacttgtg	o	477
	gttttatataattggg	o	478
	gzaatattgcb	o	479
25	gzggzgggzggzgzgccc		480
	taaacgtt	s	481
	taagcgt	o	482
	taagctctgtcaacgccagg		483
30	taccgagcttcgacgagattca	o	484
	taccgctgcgaccctct	s	485
	tactctcggatccctgcg	sos	486
35	tagaaacagcattctcttttagggcagcaca		487
	tagacgtc	o	488
	tagacgttagcgtga	o	489
40	tatagtcctgagactgccccacctctcaacaacc		490
	tatcggaggactggcgcgccg		491
	tatgccgcgccggacttat	sos	492
45	tcaaagtgggatttcccatgagtct	o	493
	tcaacgt	s	494
	tcaacgtc	o	495
50	tcaacgtt	p-etoxi	496
	tcaacgtt	s	497
	tcaacgtt	o	498
	tcaacgttaacgttaacgtt	o	499
55	tcaacgttaacgttaacgttaacgttaacgttb	s	500
	tcaacgttga	s	501
	tcaacgttga	o	502
60	tcaacgttgab	o	503
	tcaacgttgaf	o	504

65

ES 2 332 444 T3

	Secuencia	Esqueleto	SEC ID N°:
	tcaagctt	p-etoxi	505
5	tcaagctt	o	506
	tcaatgctgaf	o	507
	tcaazggt	o	508
10	tcaazggtgab	o	509
	tcaccggt	s	510
	tcacgctaacctctagc	o	511
15	tcacgctaacctctgac	o	512
	tcacgctaacgtctagc	o	513
	tcacgt	o	514
20	tcagaccagtggtcgggttctga	o	515
	tcagaccagctggtcgggttctga	o	516
	tcagcgct	o	517
	tcagcgtgcgcc	s	518
25	tcagctcggctacttttca		519
	tcaggaacacccgaccagtggtctga	o	520
	tcaggaacacccgaccagctggtctga	o	521
30	tcaggggtgggggaacctt	sos	522
	tcagzgct	o	523
	tcacgat	o	524
35	tccaagacgttctgatgct	o	525
	tccaagtagttcttagttct	o	526
	tccaccacgtggctgatgct	o	527
40	tccaccacgtggtctatgct	s	528
	tccacgacgtttcgcgctt	s	529
	tccagacggtgaagt	o	530
45	tccagacggtgaagt	o	531
	tccagagcttgaagt	o	532
	tccagcgtgcgcata	sos	533
50	tccaggacgttcttagttct	o	534
	tccaggacttctcagggt	s	535
	tccaggacttctcagggt	sos	536
55	tccaggacttctcagggt	s	537
	tccaggacttctcagggt	o	538
	tccaggagcttcttagttct	o	539
60	tccaggatgttcttagttct	o	540
	tccagcttaggccttagttct	o	541
	tccagttccttctcagttct	o	542

65

ES 2 332 444 T3

	Secuencia	Esqueleto	SEC ID Nº:
	tccagttcgagcctagtct	o	543
5	tccataacggttctgagtct	sos	544
	tccataacggttctgatgct	o	545
	tccatagcgatcctagcgat	o	546
10	tccatagcggctcctagcgg	o	547
	tccatagcggctcctagcgtt	s	548
	tccatagcggctcctagcgtt	o	549
15	tccatcaggtcctgagtct	sos	550
	tccatgacattcctgatgct	o	551
	tccatgacggtcctgacgg	s	552
20	tccatgacggtcctgacgg	o	553
	tccatgacggtcctgagtct	sos	554
	tccatgacggtcctgatgct	o	555
	tccatgacgtccctgagtct	sos	556
25	tccatgacgtccctgatgct	o	557
	tccatgacgttctagtct	o	558
	tccatgacgttctctccatgacgttctctccatgacgttctc	o	559
30	tccatgacgttctctgacgtt	s	560
	tccatgacgttctctgacgtt		561
	tccatgacgttctctgacgtt	sos	562
35	tccatgacgttctctgacgtt	o	563
	tccatgacgttctctgagtct	sos	564
	tccatgacgttctctgatcc		565
40	tccatgacgttctctgatgct	o	566
	tccatgacgttctctgatgct	s	567
	tccatgacgttctctgacgtt	s	568
45	tccatgacgttctctccggt	s	569
	tccatgacgttctctcggtt	s	570
	tccatgacgttctctggcgg	s	571
	tccatgacgttctctgatgct	o	572
50	tccatgacgttctctgacgtt	s	573
	tccatgacgttctctgatgct	o	574
	tccatgacgttctctgatgct	p-etoxi	575
55	tccatgacgttctctgatgct	s	576
	tccatgacgttctctgatgct	s2	577
	tccatgacgttctctgatgct		578
60	tccatgacgttctctgacgtt	s	579
	tccatgatggtcctagtct	o	580

65

ES 2 332 444 T3

	Secuencia	Esqueleto	SEC ID Nº:
	tccatgazgttctagttct	o	581
5	tccatgazgttctgatgct	o	582
	tccatgazgttctgazgtt	s	583
	tccatgccggtcctgagtct	sos	584
10	tccatgccggtcctgatgct	o	585
	tccatgccggtcctgccggt	o	586
	tccatgccgttctgccggt	s	587
15	tccatgccgttctgccggt	o	588
	tccatgccggtcctgccggt	o	589
	tccatgccgtgcgtgcgttt	s	590
20	tccatgccgtgcgtgcgtt	s	591
	tccatgctggtcctgagtct	sos	592
	tccatgctggtcctgatgct	o	593
25	tccatggcgggctggcggg	s	594
	tccatggcgggtcctgatgct	o	595
	tccatgtagttctagttct	o	596
	tccatgctctctgatgct		597
30	tccatgctgatcctgagtct	sos	598
	tccatgctgatcctgatgct	o	599
	tccatgctgctcctgagtct	sos	600
35	tccatgctgctcctgatcct	o	601
	tccatgctggtcctgagtct	sos	602
	tccatgctggtcctgatgct		603
40	tccatgctggtcctgatgct	s	604
	tccatgctggtcctgctgat	o	605
	tccatgctggtcctgatgct	o	606
45	tccatgctggtcctgctgctg	o	607
	tccatgctggtcctagttct		608
	tccatgctggtcctgagtct	sos	609
50	tccatgctggtcctgatgct	o	610
	tccatgctggtcctgatgct	o	611
	tccatgctggtcctgccgct	o	612
55	tccatgctggtcctgtagct	o	613
	tccatgctggtcctgctggt	s	614
	tccatgctggtcctgctggt	o	615
	tccatgctggtttgctggt	s	616
60	tccatgctggtcctgatgct	o	617
	tccatgtzggctcctgagtct	sos	618

65

ES 2 332 444 T3

	Secuencia	Esqueleto	SEC ID Nº:
5	tccatgtzggctctgatgct	o	619
	tccatgtzgttccctgatgct	o	620
	tccatgtzgttccctgzgtt	s	621
	tccattgcggttccctgcgtt	o	622
10	tcccgacggggaagt	o	623
	tcccgccgttgaagt	o	624
	tcccgccggttcccgccggtt	s	625
15	tccctgagactgccccacctt		626
	tccgatcg	o	627
	tccggacggggaagt	o	628
20	tccggccgttgaagt	o	629
	tccgtaag	o	630
	tccaaacgttgaagt	o	631
25	tccatagcgttgaagt	o	632
	tccctcacgttgaagt	o	633
	tccctga	o	634
30	tccctgaaaagggaagt	s	635
	tccctgacgatgaagt	o	636
	tccctgacgctgaagt	o	637
	tccctgacggggaagt	o	638
35	tccctgacggggaagt	s	639
	tccctgacggggagt	s	640
	tccctgacggtgaagt	o	641
40	tccctgacggtgaagt	s	642
	tccctgacgtagaagt	o	643
	tccctgacgtcgaagt	o	644
45	tccctgacgtggaagt	o	645
	tccctgacgtggaagt	s	646
	tccctgacgttaga	o	647
50	tccctgacgttccc	o	648
	tccctgacgttcccctggcggtcccctgtcgct	o	649
	tccctgacgttccctgacgtt	s	650
55	tccctgacgttccctggcggtccctgtcgct	o	651
	tccctgacgttccctc	o	652
	tccctgacgttcccgccgccc	s	653
60	tccctgacgttgaagt	o	654
	tccctgacgttgaagt	s	655
	tccctgacgttgaagt	o	656

65

ES 2 332 444 T3

	Secuencia	Esqueleto	SEC ID N°:
	tctgagcttgaagt	s	657
5	tctgazgttgaagt	o	658
	tctgccgttgaagt	o	659
	tctgccgttgaagt	s	660
10	tctggaggggaagt	o	661
	tctggaggggaagt	s	662
	tctggcggggaagt	o	663
15	tctggcggggaagt	s	664
	tctggcgggtctggcggt	s	665
	tctggcggtgaagt	o	666
20	tctggcggtgaagt	s	667
	tctggcgttgaagt	s	668
	tctggcgttgaagt	o	669
25	tctggcgttgaagt	s	670
	tctggggggaagt	o	671
	tctgtggggaagt	o	672
	tctgtgzgggaagt	o	673
30	tctgtcgtctctgtcgt	o	674
	tctgtcgtctctgtcgtctctgtcgt	o	675
	tctgtcgttctgtcgtt	s	676
35	tctgtcgttctgtcgttgaacgacagg	o	677
	tctgtcgttctgtcgttcaacgacaggaacgacagga	o	678
	tctgtcgttctgtcgtt	s	679
40	tctgtcgttgaagt	o	680
	tctgtcgttgaagtttt	o	681
	tctgtcgtttttgtcgtt	s	682
45	tcttacgttgaagt	o	683
	tctgtcgttctgtcgtt	s	684
	tcgacgtc	o	685
	tcgacgttcccccccccc	o	686
50	tcgagacattgcacaatcatctg	o	687
	tcgacgttcccccccccc	o	688
	tcgacgttctgtcgtttgtcgtttgacgtt	s	689
55	tcgga	o	690
	tcggcgttcccccccccc	o	691
	tcgtag	s	692
60	tcgtca	o	693
	tcgtcattcccccccccc	o	694

65

ES 2 332 444 T3

	Secuencia	Esqueleto	SEC ID N°:
	tcgtcgatccccccccccc	o	695
5	tcgtcgctccccccccccc	o	696
	tcgtcgctgtctccg	s	697
	tcgtcgctgtctccgcttctt	s	698
10	tcgtcgctgtctccgcttctt	so	699
	tcgtcgctgtctccgcttctt	s2o	700
	tcgtcgctgtctccgcttcttcttgc	s	701
15	tcgtcgctgtctgccccttctt	s	702
	tcgtcgctgttgcgttctt	s	703
	tcgtcggccccccccccc	o	704
20	tcgtcgtcagtcgctgtcg	sos	705
	tcgtcgtcgtcgtcgtcgtt	sos	706
	tcgtcgtcgtcgtt	s	707
	tcgtcgtcgtcgtt	s2	708
25	tcgtcgtcgtcgtt	s2o	709
	tcgtcgtcgtcgtt	os2	710
	tcgtcgttcccccccccc	s	711
30	tcgtcgttcccccccccccc	o	712
	tcgtcgttcccccccccccccb	o	713
	tcgtcgttcccccccczcccc	o	714
35	tcgtcgttggtgcgttggtgcgtt	s	715
	tcgtcgttggtgcgttttgcgtt	s	716
	tcgtcgttggtgcgttgcgtt	s	717
40	tcgtcgttggtgcgttgcgtt	sos	718
	tcgtcgttggtgcgttttgcgtt	s	719
	tcgtcgttggtgcgttttgcgtt	sos	720
	tcgtcgtttcgtcgtttgacgtt	s	721
45	tcgtcgtttcgtcgtttcgtcgtt	s	722
	tcgtcgtttgcgttttgcgtt	s	723
	tcgtcgtttgacgtttgacgtt	s	724
50	tcgtcgtttgacgttttgcgtt	s	725
	tcgtcgttttgcgtgcgttt	s	726
	tcgtcgttttgcgttttggggg		727
55	tcgtcgttttgcgttttgcgt	s2	728
	tcgtcgttttgcgttttgcgtt	s	729
	tcgtcgttttgcgttttgcgtt	sos	730
60	tcgtcgttttgcgttttgcgtt	o	731
	tcgtcgttttgcgttttgcgtt	s2	732

65

ES 2 332 444 T3

	Secuencia	Esqueleto	SEC ID N°:
	tctgctgtttgtcgttttgtcgttb	o	733
5	tctgctgtttgtcgttttgtcgttttgtcgtt	s	734
	tctgctgtttgtcgttttgtcgtt	s	735
	tctgctgtttttgtcgttttttgtcgtt	s	736
10	tctgctgttttttttttt	s	737
	tctgga	s	738
	tctgga	o	739
15	tctgtg	s	740
	tctgzgtccccccccccc	o	741
	tctctgtnntctgtnntctgtn	s	742
20	tctaaaaaccatctattcttaacct	o	743
	tctagcgttttagcgtfcc	sos	744
	tctatcccagggttctctgtag	o	745
25	tctatcgacgttcaagcaag	s	746
	tctccatctctatggtttatcg	o	747
	tctccatgatggtttatcg		748
30	tctcccagcgcgagcgccat	s	749
	tctcccagcgcgagcgccat	s	750
	tctcccagcgcgcgccat	s	751
35	tctcccagcgggcgcat	s	752
	tctcccagcgtacgccat	s	753
	tctcccagcgtcgccat	s	754
40	tctcccagcgtgcgccat	s	755
	tctcccagcgtgcgccat	o	756
	tctcccagcgtgcgccatat	sos	757
	tctcccagcgtgcgccttt	sos	758
45	tctcccagcgtgcgtgcgccat	s	759
	tctcccagcgtgcgttatat	sos	760
	tctcccagcgtgcgtttt	s	761
50	tctcccagcgttgcgccatat	sos	762
	tctcccacgtgcgccat	s	763
	tctcccagcgtgcgccat	s	764
55	tctcccgtcgtgcgccat	s	765
	tctcccgtcgtgcgccatat	sos	766
	tctccatagcgtgcgccatat	sos	767
60	tctgacgtcatctgacgttggctgacgtct	o	768
	tctgctgcgtgcgccatat	sos	769
	tcttgaa	o	770

65

ES 2 332 444 T3

	Secuencia	Esqueleto	SEC ID Nº:
	tcttgcatgctaaggagctcacattgcacaatcttaataaggt	o	771
5	tcttattagtgactcagcactggca	o	772
	tcztgacgtgaagt	o	773
	tgaacgtt	o	774
10	tgcaatgtgacgtcctttagcat	o	775
	tgcaggaagtcgggtttcccccaaccccc	o	776
	tgcatcagctct	s	777
15	tgcatcagctct	sos	778
	tgcatccccaggccacat	s	779
	tgcatgccgtacacagctct	sos	780
20	tgcatgccgtacacagctct	s	781
	tgcatgccgtacacagctct	o	782
	tgcatgccgtacacagctct	s	783
25	tgccaagtgctgagtcactaataaaga	o	784
	tgccaaagaggaaaattgttcatacag	o	785
	tgcgctct	s	786
	tgctagctgctgtacct		787
30	tgctagctgctgtacct	s	788
	tgctgctccccccccccc	o	789
	tgctgctccccccccccc	s	790
35	tgctgctttgtgctttgtgctt	o	791
	tgctgctttgtgctttgtgctt	s	792
	tgacctccat		793
40	tgacctctatgtcgggcc		794
	tgaggggtgaggggtggggccagagcgggtggggctgattggaa	o	795
	tgaggtcccaccgagatcggag	o	796
45	tggtacggctctgccatg		797
	tgtatctctgaaggact	o	798
	gtccagccgaggggacat		799
50	gtcccatgttttagaagc		800
	gtcgtgtcgtt	s	801
	gtcgtgtcgttgtcgtgtcgtt	s	802
55	gtcgttgtcgttgtcgtt	s	803
	ftaacgggtgtagcgggtattggc	o	804
	ftaacgtt	o	805
60	ftaagaccaataccgctaccaccg	o	806
	ftaggacaaggctagggtg		807
	ftagggttagggtaggggt	s2	808

65

ES 2 332 444 T3

	Secuencia	Esqueleto	SEC ID Nº:
	ttcagttgcttctgcttagctaa	o	809
5	ttcatgccttgcaaaatggcg		810
	ttccaatcagccccaccgctctggccccaccctcacctcca	o	811
	ttccatgctgtccggctgg		812
10	ttccatgtcggtcctgat	sos	813
	ttccgccgaatggcctcaggatggtag		814
	ttccgctttatctgagaacctct		815
15	ttcctctctgcaagagact	o	816
	ttcggggcgactcctccatt	sos	817
	ttcggggcgactcctccatt	o	818
20	ttcgtgctttgctgctttgctgt	s	819
	ttctgtctgttctggttccgctttatctgagaac		820
	ttgaaactgagggtgggac		821
25	ttgcccataatttagaac		822
	ttggggggggtt	s	823
	ttgtactcctcatgatggtt		824
30	ttacctttataaacataactaaaacaaa	o	825
	ttgaatcctcagcggctccagtggc	o	826
	ttgaattcaggactggtgagggttag	o	827
	ttgaattcctgtacagaagcagagaagc	o	828
35	ttgagaacgctggacctc	sos	829
	ttgcgccgctagactaacctgagagata	o	830
	ttggggccacgagagacagagacactc	o	831
40	ttggggccgcttctcgtctctgtacacg	o	832
	tttctagagagggtcaccaatgctctgg	o	833
	ttttgggggggggtttt	o	834
45	ttttttttttf	o	835
	ttttttttttf	so	836
	tttttttttttt	s	837
50	tttttttttttttt	s	838
	tttttttttttttt	o	839
	ttttttttttttttt	s	840
55	tttttttttttttttt	s	841
	ttttttttttttttttt	s	842
	tzaacgtt	o	843
60	tzgtcgttccccccccccc	o	844
	tzgtcgtttgtcgtttgtcgtt	o	845
	tzgtggttccccccccccc	o	846

65

ES 2 332 444 T3

Secuencia	Esqueleto	SEC ID Nº:
tzgtzgtttgtzgtttgtzgtt	o	847
tzgtzgtttgtzgtttgtzgtt	s	848

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

En la Tabla 4 con respecto a las secuencias, los símbolos de las letras aparte d a, c, t, y g se definen de la forma siguiente: “b” indica un resto de biotina unido a ese extremo del oligonucleótido cuando está solo y está incluido en el extremo 5’ o 3’ del oligonucleótido; “d” representa a, g, o t; “f” representa un resto de isotiocianato de fluoresceína (FITC) unido al extremo 5’ o 3’ del oligonucleótido; “h” representa a, c, o t; “i” representa inosina; “n” representa cualquier nucleótido; “z” representa 5-metilcitosina.

También en la Tabla 4 con respecto a los esqueletos, los símbolos se definen de la forma siguiente: “o” representa fosfodiéster; “os” representa fosforotioato y fosfodiéster quiméricos con fosfodiéster en el extremo 5’; “os2” representa fosforoditioato y fosfodiéster quiméricos con fosfodiéster en el extremo 5’; “p-etoxi” representa un esqueleto de p-etoxi (véase, por ejemplo, la patente de Estados Unidos nº 6.015.886); “po” representa fosfodiéster; “s” representa fosforotioato; “s2” representa fosforoditioato; “s2o” representa fosforoditioato y fosfodiéster quiméricos con fosfodiéster en el extremo 3’; “so” representa fosforotioato y fosfodiéster quiméricos con fosfodiéster en el extremo 3’; y “sos” representa fosforotioato/fosfodiéster quiméricos con fosforotioato en los extremos 5’ y 3’.

Los ácidos nucleicos se administran en cantidades eficaces. El término “cantidad eficaz” de un ácido nucleico inmunoestimulador se refiere a la cantidad necesaria o suficiente para provocar un efecto biológico deseado. Por ejemplo, una cantidad eficaz de un ácido nucleico inmunoestimulador podría ser la cantidad necesaria para provocar la activación del sistema inmunitario. De acuerdo con algunos aspectos de la invención, una cantidad eficaz es la cantidad de un ácido nucleico inmunoestimulador y la cantidad de un anticuerpo, que cuando se combinan o se coadministran, provoca la prevención o el tratamiento del cáncer. En algunas realizaciones se observa un efecto sinérgico. Una cantidad sinérgica es la cantidad que produce una respuesta contra el cáncer que es más que la suma de los efectos individuales o del ácido nucleico inmunoestimulador y del anticuerpo solos. Por ejemplo, una combinación sinérgica de un ácido nucleico inmunoestimulador y un anticuerpo proporciona un efecto biológico que es más que el efecto biológico combinado que podría haberse logrado usando cada uno de los componentes (es decir, el ácido nucleico y el anticuerpo) por separado. El efecto biológico puede ser la mejora o la absoluta eliminación de los síntomas provocados por el cáncer. En otra realización, el efecto biológico es la eliminación completa del cáncer, indicado por ejemplo, por la ausencia de un tumor o a una biopsia o frotis de sangre que esté libre de células cancerosas.

La cantidad eficaz de ácido nucleico inmunoestimulador necesaria para tratar un cáncer o para reducir el riesgo de desarrollar un cáncer puede variar dependiendo de la secuencia del ácido nucleico inmunoestimulador, los constituyentes del esqueleto del ácido nucleico, y el modo de administración del ácido nucleico. La cantidad eficaz para cualquier aplicación particular también varía dependiendo de factores tales como el cáncer que se está tratando, el ácido nucleico inmunoestimulador particular que se esté administrando (por ejemplo, la naturaleza, número o localización de los motivos inmunoestimuladores en el ácido nucleico), el tamaño del sujeto, o la gravedad de la enfermedad o afección. Una persona de experiencia ordinaria en la técnica puede determinar empíricamente la cantidad eficaz de una combinación de ácido nucleico inmunoestimulador y anticuerpo sin necesidad de experimentación excesiva. Combinadas con las enseñanzas que se proporcionan en el presente documento, al elegir entre los diversos compuestos activos y factores ponderadores tales como potencia, biodisponibilidad relativa, peso corporal del paciente, gravedad de los efectos secundarios adversos y modo de administración preferido, puede planearse una pauta de tratamiento profiláctico o terapéutico eficaz que no provoque una toxicidad sustancial y que aun así sea totalmente eficaz para tratar al sujeto particular.

Las dosis terapéuticas de las terapias contra el cáncer son notorias en el campo de la medicina para el tratamiento del cáncer. Estas dosis se han descrito extensamente en referencias tales como Remington’s Pharmaceutical Sciences, 18ª ed., 1990; así como en muchas otras referencias médicas en las que se basan los profesionales médicos como guías para el tratamiento del cáncer. También se han descrito dosis terapéuticas de ácidos nucleicos inmunoestimuladores en la técnica y los procedimientos para identificar las dosis terapéuticas en sujetos se describen en más detalle en el presente documento.

Las dosis por sujeto de los compuestos que se describen en el presente documento habitualmente varían desde aproximadamente 0,1 µg a 10 mg por administración, lo que dependiendo de la aplicación podría administrarse a diario, semanalmente o mensualmente o cualquier otra cantidad de tiempo entre éstas. Más habitualmente las dosis a las mucosas o locales varían desde aproximadamente 10 µg a 5 mg por administración, y lo más habitualmente de aproximadamente 100 µg a 1 mg, espaciando 2 - 4 administraciones unas horas, días o semanas. Más habitualmente, las dosis estimulantes inmunitarias varían de 1 µg a 10 mg por administración, y lo más habitualmente de 10 µg a 1 mg, con administraciones diarias o semanales. Las dosis por sujeto de los compuestos que se describen en el presente documento para la administración parenteral, en la que los compuestos se administran sin otro agente terapéutico son habitualmente 5 a 10.000 veces más que la dosis eficaz a la mucosa o para aplicaciones estimulantes de la inmunidad, y más habitualmente de 10 a 1.000 veces más, y lo más habitualmente 20 a 100 veces más. Más habitualmente las dosis parenterales para estos fines varían desde aproximadamente 10 µg a 5 mg por administración, y lo más habitualmente de aproximadamente 100 µg a 1 mg, espaciando 2 - 4 administraciones unas horas, días o semanas. En algunas

realizaciones, sin embargo, las dosis parenterales para estos fines pueden usarse en un intervalo de 5 a 10.000 veces superior a las dosis habituales descritas anteriormente.

5 Para cualquier compuesto que se describe en el presente documento, la cantidad terapéuticamente eficaz puede determinarse inicialmente a partir de modelos animales, por ejemplo, los modelos animales que se describen en el presente documento. Una dosis terapéuticamente eficaz también puede determinarse a partir de datos en seres humanos de ácidos nucleicos CpG que se han analizado en seres humanos (se han iniciado ensayos clínicos en seres humanos y los resultados se han hecho públicos) y para compuestos que se sabe que muestran actividades farmacológicas similares. Pueden ser necesarias dosis más altas para la administración parenteral, como se describe anteriormente. La dosis aplicada puede ajustarse basándose en la biodisponibilidad relativa y en la potencia del compuesto administrado. El ajuste de la dosis para lograr una eficacia máxima basándose en los procedimientos que se describen anteriormente y otros procedimientos como es notorio en la técnica está fácilmente dentro de las capacidades de la persona experta.

15 Las formulaciones de la invención se administran en soluciones farmacéuticamente aceptables, que pueden contener rutinariamente concentraciones farmacéuticamente aceptables de sal, agentes tamponadores, conservantes, vehículos compatibles, adyuvantes, y opcionalmente otros ingredientes terapéuticos.

20 Para usar en terapia, una cantidad eficaz del ácido nucleico puede administrarse a un sujeto de cualquier manera que administre el ácido nucleico a un sujeto. La “administración” de la composición farmacéutica de la presente invención puede lograrse por medios conocidos por el experto en la técnica. Algunas vías de administración incluyen pero sin limitación la oral, intranasal, intratraqueal, inhalación, ocular, vaginal, rectal, parenteral (por ejemplo, inyección intramuscular, intradérmica, intravenosa o subcutánea) y inyección directa.

25 Para la administración oral, los compuestos (es decir, los ácidos nucleicos y anticuerpos) pueden administrarse solos sin ningún vehículo farmacéutico o formularse fácilmente combinando los compuesto(s) activo(s) con vehículos farmacéuticamente aceptables notorios en la técnica. El término “vehículo farmacéuticamente aceptable” quiere decir una o más cargas, diluyentes o sustancias de encapsulado sólidos o líquidos compatibles que son adecuados para su administración a un ser humano u otro animal vertebrado. El término “vehículo” denota un ingrediente orgánico o inorgánico, natural o sintético, con el que se combina el principio activo para facilitar la aplicación. Los componentes de las composiciones farmacéuticas también pueden mezclarse con los compuestos de la presente invención, y entre sí, de forma tal que no haya interacción que perjudique sustancialmente la eficacia farmacéutica deseada.

30 Dichos vehículos permiten formular los compuestos de la invención en forma de comprimidos, píldoras, grageas, cápsulas, líquidos, geles, jarabes, suspensiones espesas, suspensiones y similares, para la ingestión oral para tratar a un sujeto. Las preparaciones farmacéuticas para uso oral pueden obtenerse en forma de excipiente sólido, opcionalmente moliendo una mezcla resultante, y procesando la mezcla de gránulos, después de añadir sustancias auxiliares adecuadas, si se desea, para obtener núcleos de comprimidos o grageas. Los excipientes adecuados son, en particular, cargas tales como azúcares, que incluyen lactosa, sacarosa, manitol, o sorbitol; preparaciones de celulosa tales como, por ejemplo, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de patata, gelatina, goma tragacanto, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, y/o polivinilpirrolidona (PVP). Si se desea, pueden añadirse agentes disgregantes, como por ejemplo la polivinilpirrolidona reticulada, agar o ácido algínico o una sal del mismo como por ejemplo alginato sódico. Opcionalmente las formulaciones orales también pueden formularse en solución salina o en tampones para neutralizar las condiciones ácidas internas.

35 Los núcleos de las grageas pueden proveerse de recubrimientos adecuados. Para este fin pueden usarse soluciones concentradas de azúcar, que opcionalmente pueden contener goma arábiga, talco, polivinilpirrolidona, gel carbopol, polietilenglicol, y/o dióxido de titanio, soluciones de lacas, y disolventes orgánicos o mezclas de disolventes adecuados. Pueden añadirse tintes o pigmentos a los comprimidos o recubrimientos de grageas para la identificación o para caracterizar las diferentes combinaciones de dosis de compuesto activo.

40 Las preparaciones farmacéuticas que pueden usarse oralmente incluyen cápsulas de ajuste por presión compuestas por gelatina, así como cápsulas blandas y selladas de gelatina y un plastificante, tal como glicerol o sorbitol. Las cápsulas de ajuste por presión pueden contener los ingredientes activos mezclados con una carga tal como lactosa, aglutinantes tales como almidones, y/o lubricantes tales como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizantes. En las cápsulas blandas, los compuestos activos pueden disolverse o suspenderse en líquidos adecuados, tales como aceites grasos, parafina líquida, o polietilenglicoles líquidos. Además, pueden añadirse estabilizantes. También pueden usarse microesferas formuladas para la administración oral. Dichas microesferas han sido bien definidas en la técnica. Todas las formulaciones para la administración oral deberían estar en dosis adecuadas para dicha administración.

45 Para la administración bucal, las composiciones pueden tomar forma de comprimidos o pastillas, formuladas de modo convencional.

50 Para la administración por inhalación, los compuestos para usar de acuerdo con la presente invención pueden administrarse convenientemente en forma de pulverizador en aerosol en envases presurizados o en un nebulizador, usando un propelente adecuado, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol presurizado, la dosis puede determinarse proporcionando una válvula que administre una cantidad dosificada. Pueden formularse cápsulas y cartuchos por ejemplo, de gelatina para usar en un inhalador o insuflador que contengan una mezcla en polvo del compuesto y una base de polvo adecuada tal como lactosa o almidón.

ES 2 332 444 T3

Los compuestos, cuando es deseable administrarlos por vía sistémica, pueden formularse para la administración parenteral por inyección, por ejemplo, mediante inyección embolada o infusión continua. Las formulaciones inyectables pueden presentarse en forma de monodosis, por ejemplo, en ampollas o en envases multidosis, con un conservante añadido. Las composiciones pueden tomar formas tales como suspensiones, soluciones, o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes.

Las formulaciones farmacéuticas para la administración parenteral incluyen soluciones acuosas de los compuestos activos en forma soluble en agua. Además, pueden prepararse suspensiones de los compuestos activos en forma de suspensiones inyectables oleosas apropiadas. Los disolventes o vehículos lipófilos adecuados incluyen aceites grasos tales como aceite de sésamo, o ésteres de ácidos grasos sintéticos, tales como oleato de etilo o triglicéridos, o liposomas. Las suspensiones inyectables acuosas pueden contener sustancias que aumentan la viscosidad de la suspensión, tales como carboximetilcelulosa sódica, sorbitol o dextrano. Opcionalmente, la suspensión también puede contener estabilizantes o agentes adecuados que aumentan la solubilidad de los compuestos para permitir preparar soluciones muy concentradas.

De forma alternativa, los compuestos activos pueden estar en forma de polvo para su reconstitución con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua estéril, apirógena, antes de usar.

Los compuestos también pueden formularse en composiciones rectales o vaginales tales como supositorios o enemas de retención, por ejemplo, que contienen bases de supositorio convencionales tales como manteca de cacao u otros glicéridos.

Además de las formulaciones que se describen anteriormente, los compuestos pueden formularse también en forma de preparación intramuscular de liberación lenta. Dichas formulaciones de acción prolongada pueden formularse con materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (por ejemplo en forma de una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico, o en forma de derivados escasamente solubles, por ejemplo, en forma de una sal escasamente soluble.

Las composiciones farmacéuticas también pueden comprender vehículos o excipientes en fase de gel adecuadas. Los ejemplos de dichos vehículos o excipientes incluyen pero sin limitación carbonato cálcico, fosfato cálcico, diversos azúcares, almidones, derivados de celulosa, gelatina, y polímeros tales como polietilenglicoles.

Las formas de preparaciones farmacéuticas líquidas o sólidas adecuadas son, por ejemplo, soluciones acuosas o salinas para inhalar, microencapsuladas, incluidas, recubiertas sobre partículas de oro microscópicas, contenidas en liposomas, nebulizadas, en aerosoles, gránulos para su implante en la piel, o secadas sobre un objeto afilado para arañar la piel. Las composiciones farmacéuticas también pueden incluir gránulos, polvos, comprimidos, comprimidos recubiertos, (micro)cápsulas, supositorios, jarabes, emulsiones, suspensiones, cremas, gotas o preparaciones con liberación prolongada de los compuestos activos, en cuya preparación se usan habitualmente excipientes y aditivos y/o auxiliares tales como disgregantes, aglutinantes, agentes de recubrimiento, agentes que se hinchan, lubricantes, aromas, edulcorantes o solubilizantes tal como se describe anteriormente. Las composiciones farmacéuticas son adecuadas para usar en una variedad de sistemas de administración de fármacos. Para una breve revisión de los presentes procedimientos para la administración de fármacos, véase Langer R, Science 249:1527-33, (1990), que se incorpora al presente documento por referencia.

Los ácidos nucleicos y/o anticuerpos pueden administrarse tal cual (puros) o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable. Cuando se usan en medicina, las sales deberían ser farmacéuticamente aceptables, pero las sales que no son farmacéuticamente aceptables pueden usarse convenientemente para preparar sales farmacéuticamente aceptables de las mismas. Dichas sales incluyen, pero sin limitación, las que se preparan a partir de los siguientes ácidos: clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico, maleico, acético, salicílico, p-toluenosulfónico, tartárico, cítrico, metanosulfónico, fórmico, malónico, succínico, naftaleno-2-sulfónico y bencenosulfónico. También, dichas sales pueden prepararse en forma de sales de metales alcalinos o de metales alcalinotérreos, tales como sales de sodio, potasio o calcio del grupo ácido carboxílico.

Los agentes tamponadores adecuados incluyen: ácido acético y una sal (1-2% p/v); ácido cítrico y una sal (1-3% p/v); ácido bórico y una sal (0,5-2,5% p/v); y ácido fosfórico y una sal (0,8-2% p/v). Los conservantes adecuados incluyen cloruro de benzalconio (0,003-0,03% p/v); clorobutanol (0,3-0,9% p/v); parabenos (0,01-0,25% p/v) y timerosal (0,004-0,02% p/v).

Los ácidos nucleicos u otros agentes terapéuticos de utilidad en la invención pueden administrarse en mezclas con anticuerpos adicionales. Una mezcla puede estar formada por varios anticuerpos además del ácido nucleico.

Hay disponible una variedad de vías de administración. El modo particular seleccionado dependerá, por supuesto, de los ácidos nucleicos o anticuerpos particulares seleccionados, de la afección particular que se esté tratando y de la dosis necesaria para la eficacia terapéutica. Los procedimientos de esta invención, hablando de forma general, pueden practicarse usando cualquier modo de administración que sea médicamente aceptable, lo que quiere decir cualquier modo que produzca niveles eficaces de una respuesta inmunitaria sin provocar efectos adversos clínicamente inaceptables. Los modos de administración preferidos se describen anteriormente.

Las composiciones pueden presentarse de forma conveniente en forma monodosis y pueden prepararse por cualquiera de los procedimientos notorios en la técnica farmacéutica. Todos los procedimientos incluyen la etapa de asociar los compuestos con un vehículo que constituye uno o más ingredientes accesorios. En general, las composiciones farmacéuticas se preparan asociando de forma uniforme e íntima los compuestos con un vehículo líquido, un vehículo sólido finamente fraccionado, o ambos, y después, si fuera necesario, dando forma al producto. Las unidades de administración líquidas son viales o ampollas. Las unidades de administración sólidas son comprimidos, cápsulas y supositorios.

Otros sistemas de administración pueden incluir sistemas de liberación programada, de liberación retardada o de liberación mantenida. Dichos sistemas pueden evitar las administraciones repetidas de los compuestos, aumentando así la conveniencia para el sujeto y el médico. Hay disponibles muchos sistemas de administración con liberación modificada y son conocidos por las personas de experiencia ordinaria en la técnica. Incluyen sistemas de base polimérica como por ejemplo poli(lactida-glicolida), copolioxalatos, policaprolactonas, poliesteramidas, poliortoésteres, ácido polihidroxibutírico, y polianhídridos. Las microcápsulas de los polímeros anteriores que contienen fármacos se describen, por ejemplo, en la patente de Estados Unidos n° 5.075.109. Los sistemas de administración también incluyen sistemas no poliméricos que son: lípidos que incluyen esteroides como por ejemplo colesterol, ésteres de colesterol y ácidos grasos o grasas neutras como por ejemplo monoglicéridos, diglicéridos, y triglicéridos; sistemas de liberación de hidrogel; sistemas silásticos; sistemas con base peptídica; recubrimientos de cera; comprimidos formados por compresión usando aglutinantes convencionales y excipientes; implantes parcialmente fusionados; y similares. Los ejemplos específicos incluyen, pero sin limitación: (a) sistemas erosionables en los que un agente de la invención está contenido en una forma en una matriz como por ejemplo los que se describen en las patentes de Estados Unidos n° 4.452.775, 4.675.189, y 5.736.152, y (b) sistemas por difusión en los que un componente activo se filtra a una velocidad controlada desde un polímero como se describe por ejemplo en las patentes de Estados Unidos n° 3.854.480, 5.133.974 y 5.407.686. Además, pueden usarse sistemas de administración con aparatos con bomba, algunos de los cuales están adaptados para su implante.

El ácido nucleico puede administrarse directamente al sujeto o puede administrarse junto con un vehículo o un vehículo de administración farmacéuticamente aceptable. El ácido nucleico y opcionalmente otros agentes terapéuticos pueden administrarse solos (por ejemplo, en solución salina o tampón) o usando cualquier vehículo de administración conocido en la técnica. Un tipo de vehículo de administración se denomina en el presente documento complejo de administración de ácidos nucleicos. Un "complejo de administración de ácidos nucleicos" querrá decir una molécula de ácido nucleico asociada (por ejemplo, de forma iónica o unido covalentemente; o encapsulado dentro) a un medio de dirección (por ejemplo, una molécula que provoca una mayor afinidad para unirse a una célula diana (por ejemplo, superficies celulares de dendritas y/o mayor captación celular por las células diana). Los ejemplos de complejos de administración de ácidos nucleicos incluyen ácidos nucleicos asociados a: un esteroide (por ejemplo, colesterol), un lípido (por ejemplo, un lípido catiónico, virosoma o liposoma), o un agente para la unión específica a una célula diana (por ejemplo, un ligando reconocido por el receptor específico de la célula diana). Los complejos pueden ser lo suficientemente estables *in vivo* como para reducir un desacoplamiento significativo antes de la interiorización por la célula diana. Sin embargo, el complejo puede ser escindible en condiciones apropiadas dentro de la célula, de forma que el ácido nucleico puede ser liberado en una forma funcional.

Los ácidos nucleicos pueden administrarse por procedimientos no invasivos como se describe anteriormente. La administración no invasiva de los compuestos es deseable para el tratamiento de niños, ancianos, animales, e incluso adultos y también para evitar el riesgo de lesiones por punción con agujas. Se han descrito vehículos de administración para administrar los compuestos a las superficies mucosas e incluyen pero sin limitación: Cocolatos (Gould-Fogerite *et al.*, 1994, 1996); Emulsomas (Vancott *et al.*, 1998, Lowell *et al.*, 1997); ISCOMs (Mowat *et al.*, 1993, Carlsson *et al.*, 1991, Hu *et al.*, 1998, Morein *et al.*, 1999); Liposomas (Childers *et al.*, 1999, Michalek *et al.*, 1989, 1992, de Haan 1995a, 1995b); Vectores bacterianos vivos (por ejemplo, *Salmonella*, *Escherichia coli*, *Bacillus Calmette-Guérin*, *Shigella*, *Lactobacillus*) (Hone *et al.*, 1996, Pouwels *et al.*, 1998, Chatfield *et al.*, 1993, Stover *et al.*, 1991, Nugent *et al.*, 1998); Vectores víricos vivos (por ejemplo, *Vaccinia*, *adenovirus*, *Herpes Simplex*) (Gallichan *et al.*, 1993, 1995, Moss *et al.*, 1996, Nugent *et al.*, 1998, Flexner *et al.*, 1988, Morrow *et al.*, 1999); Microesferas (Gupta *et al.*, 1998, Jones *et al.*, 1996, Maloy *et al.*, 1994, Moore *et al.*, 1995, O'Hagan *et al.*, 1994, Eldridge *et al.*, 1989); vacunas con ácidos nucleicos (Fynan *et al.*, 1993, Kuklin *et al.*, 1997, Sasaki *et al.*, 1998, Okada *et al.*, 1997, Ishii *et al.*, 1997); polímeros (por ejemplo, carboximetilcelulosa, quitosana) (Hamajima *et al.*, 1998, Jabbal-Gill *et al.*, 1998); anillos poliméricos (Wyatt *et al.*, 1998); Proteosomas (Vancott *et al.*, 1998, Lowell *et al.*, 1988, 1996, 1997); Fluoruro sódico (Hashi *et al.*, 1998); Plantas transgénicas (Tacket *et al.*, 1998, Mason *et al.*, 1998, Haq *et al.*, 1995); Virosomas (Gluck *et al.*, 1992, Mengiardi *et al.*, 1995, Cryz *et al.*, 1998); Partículas viroides (Jiang *et al.*, 1999, Leibl *et al.*, 1998).

La invención también incluye un kit como se define en las reivindicaciones. Los kits generalmente incluyen un paquete con una pluralidad de envases que albergan agentes activos e instrucciones para realizar los procedimientos de la invención. Los agentes activos incluyen pero sin limitación ácidos nucleicos inmunoestimuladores, anticuerpos como por ejemplo anticuerpos específicos para un antígeno de la superficie celular, y terapias contra el cáncer.

Los siguientes ejemplos se proporcionan para ilustrar casos específicos de la práctica de la presente invención y no deben interpretarse como que la presente invención se limita a estos ejemplos. Como será obvio para una persona de experiencia ordinaria en la técnica, la presente invención encontrará aplicación en una variedad de composiciones y procedimientos.

Ejemplos

Introducción

5 Existe una amplia comunicación entre los linfocitos B y los linfocitos T sanos. Hay indicios de que los linfocitos B malignos también se comunican con los linfocitos T. Sin embargo, las células malignas parecen diferir de sus compañeras normales en varias maneras, que incluyen una menor tendencia a sufrir apoptosis como respuesta a señales normales, expresión alterada de una variedad de marcadores superficiales, y capacidad alterada de funcionar como células presentadoras de antígeno eficaces. Lagneaux L *et al.*, Blood 91:2387-96 (1998); Gordon J *et al.*, Leukemia 7
10 Supl 2:55-9 (1993); Gordon J *et al.*, Adv Exp Med Biol 406:139-44 (1996); Chaperot L *et al.*, Exp Hematol 27:479-88 (1999). Recientemente las estrategias inmunoterapéuticas se han convertido en parte de la terapia de algunos subtipos enfermedad maligna de los linfocitos B. La inmunoterapia mejorada de la enfermedad maligna de los linfocitos B tendrá que diseñarse en base al creciente conocimiento de la inmunología celular de esta enfermedad. Schultze JL *et al.*, J Mol Med 77:322-32 (1999).

15 Una variedad de receptores y antígenos celulares están implicados en el desarrollo, la diferenciación y la apoptosis de las enfermedades malignas de los linfocitos B. Los anticuerpos o ligandos contra una variedad de antígenos puede provocar inhibición del crecimiento o incluso la apoptosis que incluye CD20, inmunoglobulinas superficiales, MHC II, CD80, CD86 y CD40. Maloney DG, Semin Oncol 26:74-8 (1999); McLaughlin P *et al.*, Semin Oncol 26:79-87 (1999); Shan D *et al.*, Blood 91:1644-52 (1998); Coiffier B *et al.*, Blood 92:1927-32 (1998); McLaughlin P *et al.*, Oncology (Huntingt) 12:1763-70, 1775-7 (1998); Tutt AL *et al.*, J Immunol 161:3176-85 (1998); Funakoshi S *et al.*, Blood 83:2787-94 (1994); Mayumi M *et al.*, J Allergy Clin Immunol 98:S238-47 (1996); Higaki Y *et al.*, Immunol Cell Biol 72:205-14 (1994); Elsasser D *et al.*, Blood 87:3803-12 (1996); Link BK *et al.*, Blood 81:3343-9 (1993); Link BK *et al.*, Int J Cancer 77:251-6 (1998). La contribución relativa de la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC) comparada con la señalización transmembrana mediada por los anticuerpos contra los linfocitos B sigue sin aclararse. En el presente estudio, los presentes inventores examinaron el impacto del ADN con CpG sobre el fenotipo, la apoptosis y la proliferación de diferentes tipos de enfermedades malignas de los linfocitos B que incluyen linfoma folicular de linfocitos B y B-CLL.

30 *Materiales y Métodos*

Cultivo celular: Se obtuvieron muestras recientes de nódulos linfáticos de los quirófanos y se trocearon con un escalpelo en condiciones asépticas. La suspensión resultante se pasó secuencialmente a través de un triturador de tejido con tamiz esterilizado que contenía un filtro de malla de nylon, con un tamaño de malla de 150 μm y un tamaño
35 de malla de 60 μm . De forma alternativa, se obtuvieron células mononucleares de la sangre periférica o de líquido pleural como se ha descrito. Hartmann G *et al.*, J Pharmacol Exp Ther 285:920-8 (1998). Se eliminaron los glóbulos rojos resuspendiendo las células en 5 ml de tampón de lisis ACK de acuerdo con procedimientos estándar. Las células se congelaron lentamente y se almacenaron en nitrógeno líquido. Para el análisis, las células se descongelaron y se resuspendieron en 10% (v/v) de FCS FCS (HyClone, Logan, UT) termoinactivado (56°C, 1 h), L-glutamina 1,5 mM (todo de Gibco BRL, Grand Island, NY) y se incubó sobre una placa de 96 pocillos (1 x 10⁶ células/ml) en presencia de ODN como se indica a continuación. No se realizaron todos los ensayos para todas las muestras debido al número limitado de células disponibles para algunas muestras.

Oligonucleótidos: se compraron oligodesoxinucleótidos (ODN) resistentes a nucleasas, modificados con fosforotioato de Operon Technologies (Alameda, CA) e Hybridon Specialty Products (Milford, MA). Las secuencias eran de la forma siguiente: ODN con CpG 2006: 5'-TCGTCGTTTTGTCGTTTTGTCGTT-3' (SEC. ID. N°: 729), y ODN de control 2017: 5'-CCCCCCCCCCCCCCCCCCCC-3' (SEC. ID. N°: 168). El ODN se diluyó en TE (Tris-HCl 10 mM, EDTA 1 mM, a pH 8) usando reactivos apirógenos. El ODN se añadió a una concentración final de 5 $\mu\text{g/ml}$.

Citometría de flujo: Las células se lavaron y resuspendieron en PBS helado o tampón de unión Annexin V (HEPES 10 mM/NaOH, NaCl 140 mM, CaCl₂ 2,5 mM, a pH 7,4). Se añadió suero murino o humano (concentración final de 1%) para bloquear la unión no específica de los anticuerpos. Se realizó una tinción de los antígenos superficiales como se ha descrito. Hartmann G *et al.*, J Pharmacol Exp Ther 285:920-8 (1998). En resumen, se tiñeron 1 x 10⁵ células por muestra con anticuerpos contra CD19 marcado con CyChrome y anticuerpos marcados con FITC o PE tal como se ha indicado durante 20 minutos sobre hielo. Después se lavaron y analizaron por citometría de flujo. Se compraron anticuerpos monoclonales contra CD40 (5C3), CD69 (FN50), CD80 (L307.4), CD86 (IT2.2), CD54 (HA58), MHC I (G46-2.6) y MHC II (TU39) así como controles de isotipos (IgG1, MOPC-21 y IgG2a, G155-178) de PharMingen, San Diego, CA. El policlonal marcado con FITC contra Ig humana se compró de Southern Biotech, Birmingham, AL. El 1D10, un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra una variante de HLA-DR se produjo en el laboratorio de los autores de la presente invención como se ha descrito anteriormente. Link BK *et al.*, Blood 81:3343-9 (1993). El C2B8, un anticuerpo monoclonal humanizado contra CD20, se compró en IDEC Pharmaceuticals, San Diego, CA. 1D10 y C2B8 se marcaron con FITC de acuerdo con protocolos estándar. La ventana de análisis se fijó en células viables identificadas de acuerdo con las características de FSC/SSC y la tinción con Annexin V (> 97% de células viables en la ventana de análisis). Las superposiciones espectrales se corrigieron mediante una compensación apropiada. Los datos de citometría de flujo de 1 x 10⁴ células por muestra se adquirieron en un FACScan (Beckton Dickinson Immunocytometry Systems, San Jose, CA). Los datos se analizaron usando el programa de ordenador FlowJo (versión 2.5.1, Tree Star, Inc., Stanford, CA).

Tinción con CFSE: éster succinimidílico de diacetato de CFSE 5- (y 6-) carboxifluoresceína, Molecular Probes, EE.UU., es un marcador fluorescente intracelular derivado de fluoresceína que se divide igualmente entre las células hija tras la división celular. La tinción de las células con CFSE permite tanto la cuantificación como el inmunotipado de las células en proliferación en una suspensión celular mezclada. La interferencia entre los productos de degradación de los oligonucleótidos y la captación de timidina (ensayo de proliferación estándar) se evita usando este procedimiento. La técnica se ha descrito en detalle anteriormente. Lyons AB *et al.*, J Immunol Methods 171:131-7 (1994). En resumen, las células se lavaron dos veces en PBS, se resuspendieron en PBS (1×10^7 células/ml) que contenían CFSE a una concentración final de $1 \mu\text{M}$, y se incubaron a 37°C durante 10 minutos. Las células se lavaron tres veces con PBS.

Ensayo TUNEL: Se usó el ensayo de marcado bicolor por separación de las hebras de ADN, basado en una modificación del ensayo que se describen Li *et al.* (Li X *et al.*, Exp Cell Res 222:28-37 (1996)) para evaluar la proliferación de linfocitos B como respuesta a los ODN con CpG. Este ensayo era de marcado del extremo libre con dUTP mediado por transferasa (TUNEL) antes y después de inducir los cortes en las hebras de ADN en las células marcadas con BrdU. En resumen, las células se cultivaron durante 3 días con y sin ODN. Después se incubaron durante 16 horas en BrdU $10 \mu\text{M}$ y se colocaron sobre portas mediante citospin. Después se introdujeron las células 1% de paraformaldehído en PBS durante 15 minutos seguido de 20 minutos en 70% de etanol. La escisión del ADN que indica las células que han sufrido apoptosis se detectó mediante el marcado con FITC-ddUTP del extremo 3' del ADN de las hebras fragmentadas (Boehringer-Mannheim). El uso de dideoxi-dUTP evitó que los extremos 3' sufrieran alargamiento en las etapas posteriores. Los portas después se colocaron boca abajo sobre un soporte de 2 mm en ambos extremos sobre un transiluminador UV y se expusieron durante 5 minutos. Las nuevas fragmentaciones de las hebras de ADN inducidas por la fotólisis en los sitios en los que se incorporaba el BrdU (es decir, en las células en proliferación) se detectaron mediante un segundo marcado con TUNEL usando tetrametilrodamina-dUTP (TMR-dUTP, Boehringer-Mannheim). Ambas etapas de tinción con TUNEL incluían la incubación de portas en $50 \mu\text{l}$ de mezcla de TdT ($34 \mu\text{l}$ de agua destilada, $10 \mu\text{l}$ de 5X tampón TdT, $5 \mu\text{l}$ de cloruro de cobalto 25 mM, 12,5 unidades de transferasa terminal y $0,5 \text{ nmol}$ de dUTP conjugado con fluorocromo) (Boehringer-Mannheim) bajo un cubre durante una hora a 37°C en una cámara humidificada. Los portas se lavaron después con 5 cambios rápidos de agua destilada seguido de 3 cambios de 2XSSC que contenía 30% de formamida durante 5 minutos cada uno a temperatura ambiente. Después de la segunda etapa de marcado con TUNEL, las células se sometieron a tinción de contraste para CD19, y también se tiñeron con solución Wright para la diferenciación de las células sanguíneas y se montaron en medio Vectashield que contenía tinción de contraste DAPI (Vector Laboratories, Burlingame, CA). La morfología y la tinción de las células se evaluó usando tanto microscopía con luz visible como con fluorescencia. Las células apoptóticas se identificaron mediante fluorescencia verde (marcado FITC), y las células en proliferación por fluorescencia roja (marcado TMR). El porcentaje de células apoptóticas y en proliferación se determinó contando al menos 200 células por muestra con tres observadores ciegos a si las células estaban tratadas con ODN. Se determinaron la media y el error típico para cada muestra basándose en estas tres lecturas.

Ejemplo 1

Los ácidos nucleicos inmunoestimuladores inducen cambios morfológicos y fenotípicos en los linfocitos B malignos

Los estudios anteriores de los presentes inventores demostraron que la activación de los linfocitos B humanos no expuestos mediante ODN con CpG provoca un mayor tamaño de las células (FSC) y granularidad (SSC). Hartmann G *et al.*, J Immunol 164:944-53 (2000). Los presentes inventores por lo tanto determinaron primero si dichos cambios también se producen en los linfocitos B malignos. Se obtuvieron linfocitos B malignos primarios de biopsias de nódulos linfáticos, sangre periférica, o líquido pleural de pacientes con diversos tipos de enfermedad maligna de los linfocitos B. Además, se estudiaron las células de los nódulos linfáticos de un paciente con hiperplasia folicular reactiva benigna. Se evaluaron nueve muestras en total (véase la Tabla 5). Las células se incubaron durante 72 horas en medio que contenía ODN con CpG 2006 ($5 \mu\text{g/ml}$) u ODN de control 2017. El FSC y la SSC se examinaron sobre células viables CD19+ (Figura 1). Se observaron grados variables de cambios en FSC y SSC como respuesta a los ODN con CpG 2006 comparados con un ODN 2017 de control o medio solo. No se encontraron cambios comparables en las células del paciente con hiperplasia folicular reactiva benigna.

La Figura 1 representa los cambios morfológicos en las células de linfoma de la zona marginal tras la estimulación con ODN con CpG. Los linfocitos B malignos de un paciente con linfoma de la zona marginal se estimularon con $5 \mu\text{g/ml}$ de sin ODN (A y D), ODN de control (B y E) u ODN con CpG (C y F) durante 72 horas y se analizaron por citometría de flujo. A, B, y C ilustran FSC (eje x) comparado con SSC (eje y). D, E y F ilustran la expresión de CD19 (eje x) en función de FSC (eje y), que permite separar los linfocitos B de otras poblaciones de leucocitos. Tras la estimulación con ODN con CpG, los linfocitos B se movieron arriba y a la derecha, lo que indicaba un aumento de granularidad y tamaño. No fue posible detectar cambios sin estimulación o con estimulación con ODN sin CpG.

La expresión de CD20, CD40, CD69, CD80, CD86, Ig superficial, CD54, MHC I, MHC II, y un antígeno variante de HLA-DR (moAb 1D10) se examinaron sobre células viables CD19+ después de incubar las células con ODN con CpG durante 72 horas. Cada uno de estos marcadores fue regulado por aumento en grados variables en respuesta al ODN con CpG 2006 comparado con el ODN de control 2017 (Fig. 2, Fig. 3).

La Figura 2 representa la expresión de antígenos superficiales sobre las células de linfoma de la zona marginal tras el tratamiento con ODN con CpG. El análisis por citometría de flujo de la expresión de los antígenos superficiales en

los linfocitos B de un paciente con linfoma de la zona marginal se realizó 72 horas después de la estimulación con 5 µg/ml o bien de ODN con CpG o bien ODN sin CpG. Tras la estimulación con ODN con CpG, la mediana de la intensidad de la fluorescencia para todos los marcadores analizados cambió a la derecha, lo que indicaba un aumento en la expresión superficial. Esta curva indica la incubación con medio solo, las curvas punteadas la incubación con ODN de control, y las curvas en negrita la incubación con ODN con CpG.

La Figura 3 representa la expresión de antígenos superficiales sobre las células primarias que representan diferentes enfermedades malignas de los linfocitos B y células de una hiperplasia folicular benigna tras el tratamiento con ODN con CpG. Las células de la biopsias de nódulos linfáticos, sangre periférica o líquido pleural de pacientes con diferentes enfermedades malignas de los linfocitos B se incubaron durante 72 horas o bien con medio solo, ODN de control u ODN con CpG. Cada panel representa un experimento.

Se expresó CD20 con grados variables en todas las muestras analizadas. Como es sabido, la expresión basal de CD20 fue menor en las muestras de B-CLL comparada con las enfermedades malignas de los linfocitos B de otras histologías. El ODN con CpG 2006, pero no el ODN de control 2017 aumentó la expresión de CD20 tanto en B-CLL como en los linfomas de las zonas marginales. Se observó ninguna o poca regulación por aumento en las otras muestras de linfoma. Ninguna de las células malignas CD19+ derivadas de la hiperplasia folicular reactiva disminuyó la expresión de CD20 como respuesta a CpG (Fig. 3). Estos datos demostraron una correlación inversa entre la expresión basal de CD20 y CD40, y la expresión de estos marcadores después de la incubación con ODN con CpG; así, cuanto menor fuera el nivel basal de CD20 y CD40, mayor era la capacidad de respuesta a ODN con CpG (r: -0,6; -0,4) (Fig. 4). Esta correlación era menos clara para los otros marcadores. Las células CD19+ derivadas de la hiperplasia folicular reactiva mostraron una expresión basal elevada de los marcadores de activación que no aumentó con CpG.

La Figura 4 muestra que el efecto de ODN con CpG sobre CD20 y CD40 depende del nivel de expresión inicial. Las células de la biopsias de nódulos linfáticos, sangre periférica o líquido pleural de pacientes con diferentes enfermedades malignas de los linfocitos B (véase Tabla 5) se incubaron con o sin ODN con CpG durante 72 horas. La expresión de CD20 y CD40 se midió mediante citometría de flujo. La expresión basal de CD20 y CD40 con medio solo se comparó con la expresión de CD20 y CD40 en presencia de ODN con CpG. Se indican los coeficientes de correlación.

TABLA 5

Porcentaje de células CD19+ en las muestras analizadas

Número de la muestra	Histología	Fuente	% de células CD19+
1	Leucemia linfocítica crónica 1	Sangre periférica	> 98 %
2	Leucemia linfocítica crónica 2	Sangre periférica	70%
3	Linfoma de células grandes 1	Líquido pleural	55%
4	Linfoma de células grandes 2	Nódulo linfático	75%
5	Linfoma de células de Mantle	Nódulo linfático	98%
6	Linfoma mixto difuso de células pequeñas y grandes	Nódulo linfático	50%
7	Linfoma de la zona marginal 1	Nódulo linfático	80%
8	Linfoma de la zona marginal 2	Sangre periférica	> 94 %
9	Hiperplasia folicular reactiva	Nódulo linfático	35%

Ejemplo 2

Los ácidos nucleicos inmunoestimuladores inducen proliferación y apoptosis de linfocitos B malignos

CpG induce una potente respuesta de proliferación de los linfocitos B humanos primarios. Hartmann G *et al.*, J Immunol 164: 944-53 (2000). Se usaron dos técnicas para evaluar si ODN con CpG es capaz de inducir la proliferación de las células de B-CLL. Para las muestras seleccionadas, las células se tiñeron con CFSE y se incubaron durante cuatro

ES 2 332 444 T3

días. La proliferación de las células viene indicada por una pérdida de la tinción con CFSE con cada división celular. En la B-CLL, puede usarse CD5 para identificar a los linfocitos B malignos entre las células CD19+. La proliferación de los linfocitos B malignos (CD5+ y CD19+) fue menor que la proliferación de los linfocitos B normales (CD5- y CD19+) (Fig. 5). Para el linfoma de la zona marginal, el ODN con CpG 2006 indujo la proliferación de la población de células CD 19+ (Fig. 5).

La Figura 5 muestra una comparación de la proliferación inducida por ODN con CpG de linfocitos B malignos y normales. Se incubaron las células mononucleares de sangre periférica de dos pacientes, uno con B-CLL y uno con linfoma de la zona marginal con células malignas en circulación, durante 72 horas con ODN con CpG o medio solo y se evaluaron por citometría de flujo bicolor. Se evaluó la fluorescencia por CFSE (eje x) y la expresión de CD5 (CLL) o CD19 (linfoma de la zona marginal) (eje y). En la CLL, el ODN con CpG potenció la proliferación tanto de las células CD5+ como de las CD5-. Sin embargo, el número relativo de células en proliferación y el número de divisiones es menor en el subconjunto de las CD5- que en el de las CD5+. En el linfoma de la zona marginal, el ODN con CpG potenció la proliferación en el subconjunto de células CD19+.

No se encontró ningún patrón uniforme sobre la determinación de si el ODN con CpG alteraba el porcentaje de células muertas según se determinó por criterios de morfología (véase Tabla 6).

TABLA 6

Porcentaje de células apoptóticas basándose en criterios morfológicos

Número de la muestra	Histología	Medio	ODN con CpG 2006
1	Leucemia linfocítica crónica 1	25,9	21,5
2	Leucemia linfocítica crónica 2	32,6	45,3
3	Linfoma de células grandes 1	33,9	26,2
4	Linfoma de células grandes 2	16,0	9,8
5	Linfoma de células de Mantle	55,1	60,0
6	Linfoma mixto difuso de células pequeñas y grandes	27,6	26,6
7	Linfoma de la zona marginal 1	32,9	32,8
8	Linfoma de la zona marginal 2	38,8	56,0
9	Hiperplasia folicular reactiva	8,6	18,0

Se utilizó un ensayo TUNEL para evaluar el efecto del ODN con CpG tanto sobre la proliferación como sobre la apoptosis. Los resultados se muestran en la Tabla 7.

TABLA 7

Apoptosis y proliferación determinada mediante TUNEL

Muestra	Inicial		ODN con CpG		ODN de control	
	Apop	Prolif	Apop	Prolif	Apop	Prolif
1663141	15	8	11	10	12	5
12142812	3	<1	1	10	2	12
12141811	<1	<1	<1	11	?	?

Ejemplo 3

ODN con CpG potencia el efecto terapéutico del anticuerpo antitumoral IgG2a murino (que está relacionado con la IgG1 humana) pero no del IgG1 murino (que está relacionado con la IgG2 humana)

5

El ODN con CpG cuando se combina con anticuerpo del subtipo IgG2a murino promueve espectacularmente la supervivencia en los ratones con tumores. Se inyectó a los ratones 5000 células T3C el día 0 por vía i.p. Después se les administraron 100 μ g de anticuerpo monoclonal contra idiotipo o bien en forma de IgG1 (MS5A10) o de IgG2a (MS11G6) los días 5, 7, y 10. En este modelo, el antígeno diana es del idiotipo expresado por las células de linfoma. Por lo tanto, los anticuerpos antitumorales son también “contra idiotipo.” Estos anticuerpos (MSSA10 y MS11G6) son de forma simultánea tanto anticuerpos antitumorales como anticuerpos contra idiotipo. Se administraron veinte microgramos de ODN con CpG 1826 (5' TCCATGACGTTCCCTGACGTT 3'; SEC. ID. N°: 560) al mismo tiempo. Los resultados se muestran en la Figura 6. Los controles sin tratar presentaban una mediana de tiempo de supervivencia (MST) de 17 días después de la inoculación con el tumor. Los ratones tratados con anticuerpo IgG1 murino más ODN con CpG presentaban una supervivencia que era similar a la de los tratados con anticuerpo IgG1 murino solo (MST 28 días y 27 días, respectivamente). Por el contrario, los ratones tratados con IgG2a murina más ODN con CpG presentaban una supervivencia que mejoraba significativamente comparada con los ratones tratados con IgG2a murina sola (MST 45 días y 37 días, respectivamente).

10

15

20

La memoria descriptiva anterior se considera suficiente para permitir a un experto en la técnica llevar a la práctica la invención. La presente invención no debe quedar limitada en su alcance por los ejemplos que se proporcionan, dado que se pretende que los ejemplos sean una mera ilustración de un aspecto de la invención y están dentro del alcance de la invención otras realizaciones funcionalmente equivalentes. Para los expertos en la técnica serán obvias diversas modificaciones de la invención además de las que se muestran y se describen en el presente documento y entran dentro del alcance de las reivindicaciones anexas. Las ventajas y objetos de la invención no quedan necesariamente englobados en cada realización de la invención.

25

30

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Un ácido nucleico inmunoestimulador que tiene un motivo CpG no metilado y una capacidad de regular hacia niveles mayores la expresión de un antígeno, y un anticuerpo específico para dicho antígeno, en el que el antígeno es un antígeno CD19, CD20, CD22 o CD40, para usar en el tratamiento o la prevención del cáncer.
2. Un ácido nucleico y un anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 1, en los que el cáncer es un linfoma.
3. Un ácido nucleico y un anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 2, en los que el linfoma es linfoma de linfocitos B asociado a bajos niveles de expresión de CD20.
4. Un ácido nucleico y un anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 2, en los que el linfoma es B-CLL o linfoma de la zona marginal.
5. Un ácido nucleico y un anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 2, en los que el linfoma es resistente al tratamiento con el anticuerpo.
6. Un ácido nucleico y un anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en los que el anticuerpo es un anticuerpo IgG1 humano o un anticuerpo IgG2a murino.
7. Un ácido nucleico y un anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 6, en los que el antígeno es CD22 y el anticuerpo es un anticuerpo IgG1 humano o IgG2a murino contra CD22.
8. Un ácido nucleico y un anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 6, en los que el antígeno es CD19 y el anticuerpo es un anticuerpo IgG1 humano o IgG2a murino contra CD19.
9. Un ácido nucleico y un anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en los que el antígeno es CD20 y el anticuerpo es C2B8 o Rituximab.
10. Un ácido nucleico y un anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en los que el ácido nucleico no se hibrida con el ADN o ARN genómico en condiciones restrictivas.
11. Un ácido nucleico y un anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en los que el ácido nucleico es:
- a) un ácido nucleico rico en T inmunoestimulador;
 - b) un ácido nucleico con poli-G inmunoestimulador; y/o
 - c) ADN bacteriano.
12. Un ácido nucleico y un anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en los que el ácido nucleico tiene un esqueleto modificado, que es preferiblemente una modificación de fosfato en el esqueleto y/o un esqueleto oligonucleotídico con péptidos modificados.
13. Un ácido nucleico y un anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en los que el ácido nucleico:
- a) tiene de 8 a 40 nucleótidos de longitud;
 - b) está aislado y/o;
 - c) es un ácido nucleico sintético.
14. Un ácido nucleico y un anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en los que el ácido nucleico y el anticuerpo se administran juntos o por separado.
15. Un ácido nucleico y un anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, para usar junto con una terapia anticancerosa preferiblemente un agente quimioterapéutico y/o una vacuna contra el cáncer.
16. Un ácido nucleico y un anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 15, en los que el agente quimioterapéutico se selecciona del grupo constituido por metotrexato, vincristina, adriamicina, cisplatino, mitomicina C, bleomicina, doxorubicina, dacarbazina, taxol, valrubicina, Novantrona/Mitroxantrona, Evacet/doxorubicina en liposomas, Yewtaxan/Paclitaxel, Taxol/Paclitaxel, Furtulon/Doxifluridina, Cyclopax/paclitaxel oral, SPU-077/cisplatino, HMR 1275/Flavopiridol, BMS-182751/platino oral, Leustatina/Cladribina, Paxex/Paclitaxel, Doxil/doxorubicina en liposomas, Caelyx/doxorubicina en liposomas, Fludara/Fludarabina, Farmorrubicina/Epirubicina, DepoCyt, Caetyx/doxorubicina en liposomas, Gemzar/Gemcitabina, Ifes/Mesnex/Ifosamida, Vumon/Tenipósido, Paraplatino/Carbo-

platino, Plantionol/cisplatino, Vepesida/Etopósido, Taxotere/Docetaxel, profármaco de guanina arabinosido, nitrosoureas, Asparraginasas, Busulfán, Carboplatino, Clorambucilo, Citarabina HCl, Daunorrubicina HCl, Etopósido (VP16-213), Hidroxiurea (hidroxicarbamida), Ifosfamida, Interferón Alfa-2a, Interferón Alfa-2b, Lomustina (CCNU), Mecloretamina HCl (mostaza de nitrógeno), Mercaptopurina, Mesna, Mitoxantrona HCl, Procarbazina HCl, Tioguanina, Tiotepa, Vinblastina sulfato, Azacitidina, Interleucina 2, Pentostatina (2'-desoxicoformicina), Tenipósido (VM-26), GM-CSF y Vindesina sulfato.

17. Un ácido nucleico y un anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 15, en los que el agente quimioterapéutico se selecciona del grupo constituido por metotrexato, vincristina, adriamicina, cisplatino, cloroetilnitrosoureas que no contienen azúcares, 5-fluorouracilo, mitomicina C, bleomicina, doxorubicina, dacarbazina, taxol, fragilina, meglamina GLA, valrubicina, carmustafina y poliferposán, MM1270, BAY 12-9566, Inhibidor de farnesil transferasa de RAS, inhibidor de farnesil transferasa, MMP, MTA/LT231514, LY264618/Lometexol, Glamotec, CI-994, TNP-470, Hycamtina/Topotecán, PKC412, Valspodar/PSC833, Novantrona/Mitroxantrona, Metaret/Suramina, Batimastat, E7070, BCH-4556, CS-682, 9-AC, AG3340, AG3433, Incel/VX-710, VX-853, ZD0101, ISI641, ODN 698, TA 2516/Marmistat, BB2516/Marmistat, CDP 845, D2613, PD183805, DX8951f, Lemonal DP 2202, FK 317, Picibanilo/OK-432, AD32/Valrubicina, metastrona/derivado de estroncio, Temodal/Temozolomida, Evacet/doxorubicina en liposomas, Yewtaxan/Paclitaxel, Taxol/Paclitaxel, Xeload/Capecitabina, Furtulon/Doxifluridina, Cyclopax/paclitaxel oral, Taxoide oral, SPU-077/cisplatino, HMR 1275/Flavopiridol, CP-358 (774)/EGFR, CP-609 (754)/inhibidor del oncogén RAS, BMS-182751/platino oral, UFT (Tegafur/Úracilo), Ergamisol/Levamisol, Eniluracilo/776C85/potenciador de 5FU, Campto/Levamisol, Camptosar/Irinotecán, Tumodex/Ralitrexed, Leustatina/Cladribina, Paxex/Paclitaxel, Doxil/doxorubicina en liposomas, Caelyx/doxorubicina en liposomas, Fludara/Fludarabina, Farmarubicina/Epirubicina, DepoCyt, ZD 1839, LU 79553/Bis-Naftalimida, LU 103793/Dolastafina, Caetyx/doxorubicina en liposomas, Gemzar/Gemcitabina, ZD 0473/Anormed, YM 116, Semillas de yodo, inhibidores de CDK4 y CDK2, inhibidores de PARP, D4809/Dexifosamida, Ifes/Mesnex/Ifosamida, Vumon/Tenipósido, Paraplatino/Carboplatino, Plantinol/cisplatino, Vepesida/Etopósido, ZD 9331, Taxotere/Docetaxel, profármaco de guanina arabinosido, análogo de taxano, nitrosoureas, agentes alquilantes como por ejemplo melfalán y ciclofosfamida, aminoglutetimida, asparraginasas, Busulfán, Carboplatino, Clorambucilo, Citarabina HCl, Dactinomicina, Daunorrubicina HCl, Estramustina fosfato sódico, Etopósido (VP 16-213), Floxuridina, Fluorouracilo (5-FU), Flutamida, Hidroxiurea (hidroxicarbamida), Ifosfamida, Interferón Alfa-2a, Interferón Alfa-2b, Leuprolida acetato (análogo del factor liberador de LHRH), Lomustina (CCNU), Mecloretamina HCl (mostaza de nitrógeno), Mercaptopurina, Mesna, Mitotano (o,p'-DDD), Mitoxantrona HCl, Octreotida, Plicamicina, Procarbazina HCl, Estreptozocina, Tamoxifeno citrato, Tioguanina, Tiotepa, Vinblastina sulfato, Amsacrina (m-AMSA), Azacitidina, Eritropoyetina, Hexametilmelamina (HMM), Interleucina 2, Mitoguazona (metil-GAG; metil glioxal bis-guanilhidrazona; MGBG), Pentostatina (2'-desoxicoformicina), Semustina (metil-CCNU), Tenipósido (VM-26), GM-CSF y Vindesina sulfato.

18. Un ácido nucleico y un anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 15, en los que el agente quimioterapéutico se selecciona del grupo constituido por metotrexato, vincristina, adriamicina, cisplatino, mitomicina C, bleomicina, doxorubicina, dacarbazina, taxol, valrubicina, Novantrona/Mitroxantrona, Evacet/doxorubicina en liposomas, Yewtaxan/Paclitaxel, Taxol/Paclitaxel, SPU-077/cisplatino, HMR 1275/Flavopiridol, BMS-182751/platino oral, Leustatina/Cladribina, Paxex/Paclitaxel, Doxil/doxorubicina en liposomas, Caelyx/doxorubicina en liposomas, Fludara/Fludarabina, Farmorubicina/Epirubicina, DepoCyt, Caetyx/doxorubicina en liposomas, Gemzar/Gemcitabina, Ifes/Mesnex/Ifosamida, Vumon/Tenipósido, Paraplatino/Carboplatino, Plantinol/cisplatino, Vepesida/Etopósido, Taxotere/Docetaxel, profármaco de guanina arabinosido, nitrosoureas, agentes alquilantes como por ejemplo melfalán y ciclofosfamida, Asparraginasas, Busulfán, Carboplatino, Clorambucilo, Citarabina HCl, Daunorrubicina HCl, Etopósido (VP16-213), Hidroxiurea (hidroxicarbamida), Ifosfamida, Interferón Alfa-2a, Interferón Alfa-2b, Lomustina (CCNU), Mecloretamina HCl (mostaza de nitrógeno), Mercaptopurina, Mitoxantrona HCl, Procarbazina HCl, Tioguanina, Tiotepa, Vinblastina sulfato, Azacitidina, Interleucina 2, Pentostatina (2'-desoxicoformicina), Tenipósido (VM-26), GM-CSF y Vindesina sulfato.

19. Un ácido nucleico y un anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 15, en los que la vacuna contra el cáncer se selecciona del grupo constituido por EGF, vacunas anticancerosas anti-idiotípicas, antígeno Gp75, vacuna contra el melanoma GMK, vacuna conjugada contra gangliósido MGv, Her2/neu, Ovatex, M-Vax, O-Vax, L-Vax, teratopo STn-KHL, BLP25 (MUC-1), vacuna idiotípica en liposomas, Melacina, vacunas contra antígenos peptídicos, vacunas contra toxinas/antígenos, vacuna a base de MVA, PACIS, vacuna contra BCG, TA-HPV, TA-CIN, virus DISC e ImmuCyst/TheraCys.

20. Uso de un ácido nucleico inmunoestimulador que tiene un motivo CpG no metilado y una capacidad de regular hacia niveles mayores la expresión de un antígeno para la fabricación de un medicamento, para usar, con un anticuerpo específico para dicho antígeno, en el tratamiento o la prevención del cáncer, en el que el antígeno es un antígeno CD19, CD20, CD22 o CD40.

21. Uso de un anticuerpo específico de antígeno para la fabricación de un medicamento para usar, junto con un ácido nucleico inmunoestimulador que tiene un motivo CpG no metilado y una capacidad de regular hacia niveles mayores la expresión de dicho antígeno, en el tratamiento o la prevención del cáncer, en el que el antígeno es un antígeno CD19, CD20, CD22 o CD40.

22. Un uso de acuerdo con la reivindicación 20 ó 21, como se define además en una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 19.

ES 2 332 444 T3

23. Una composición para el tratamiento o la prevención del cáncer, que comprende un ácido nucleico inmunoestimulador que tiene un motivo CpG no metilado y un anticuerpo específico de antígeno, en el que el antígeno es un antígeno CD19, CD20, CD22 o CD40 y el ácido nucleico inmunoestimulador es capaz de regular hacia niveles mayores la expresión de dicho antígeno.

5

24. Una composición de acuerdo con la reivindicación 23, en la que el anticuerpo es un anticuerpo IgG1 humano o un anticuerpo IgG2a murino.

25. Una composición de acuerdo con la reivindicación 23, en la que el antígeno es CD22 y el anticuerpo es un anticuerpo IgG1 humano o IgG2a murino contra CD22.

10

26. Una composición de acuerdo con la reivindicación 23, en la que el antígeno es CD19 y el anticuerpo es un anticuerpo IgG1 humano o IgG2a murino contra CD19.

15

27. Una composición de acuerdo con la reivindicación 23, en la que el antígeno es CD20 y el anticuerpo es C2B8 o Rituximab.

28. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 23 a 27, en la que el ácido nucleico no se hibrida con el ADN o ARN genómico en condiciones restrictivas.

20

29. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 23 a 28, en la que el ácido nucleico es:

- a) un ácido nucleico rico en T inmunoestimulador;
- b) un ácido nucleico con poli-G inmunoestimulador; y/o
- c) ADN bacteriano.

25

30. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 23 a 29, en la que el ácido nucleico tiene un esqueleto modificado, que es preferiblemente una modificación de fosfato en el esqueleto y/o un esqueleto oligonucleotídico con péptidos modificados.

30

31. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 23 a 30, en la que el ácido nucleico:

- a) tiene de 8 a 40 nucleótidos de longitud;
- b) está aislado y/o;
- c) es un ácido nucleico sintético.

35

40

32. Un kit que comprende un paquete que incluye al menos dos envases, donde el primer envase alberga un ácido nucleico inmunoestimulador que tiene un motivo CpG no metilado, el segundo envase alberga un anticuerpo específico para un antígeno de la superficie celular, e instrucciones para seleccionar una célula con el fin de determinar si el ácido nucleico inmunoestimulador regula hacia niveles mayores la expresión del antígeno de la superficie celular de la célula; en el que el antígeno es un antígeno CD19, CD20, CD22 o CD40 y el ácido nucleico inmunoestimulador es capaz de regular hacia niveles mayores la expresión de dicho antígeno.

45

50

55

60

65

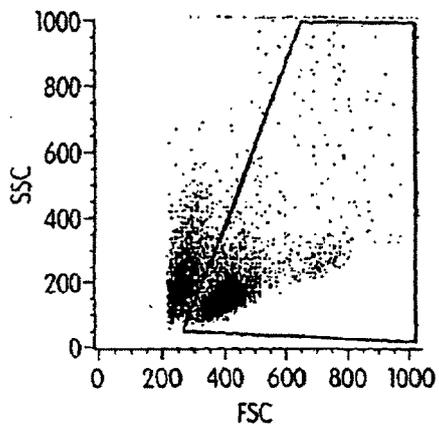


Fig. 1A

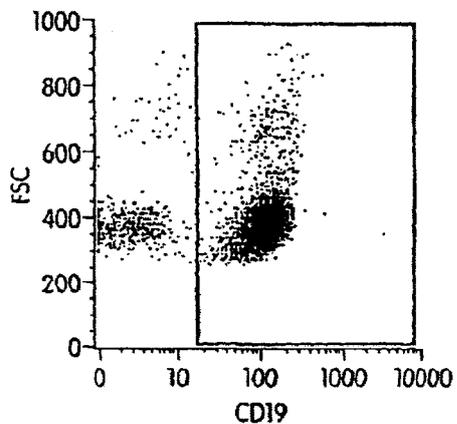


Fig. 1D

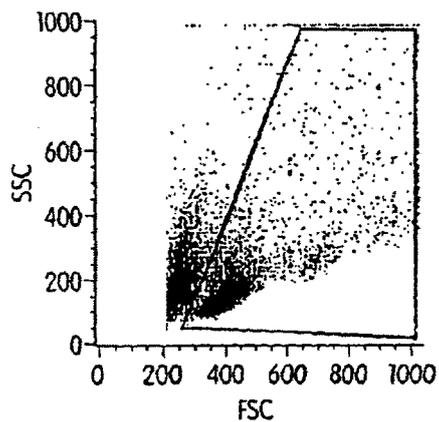


Fig. 1B

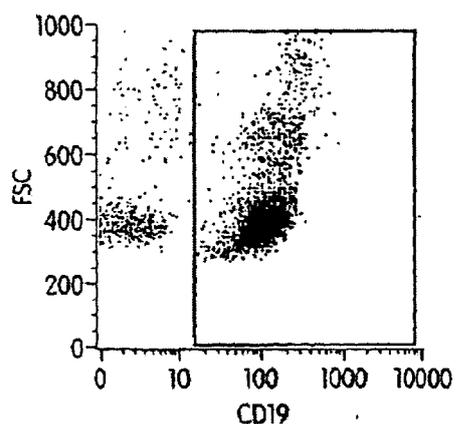


Fig. 1E

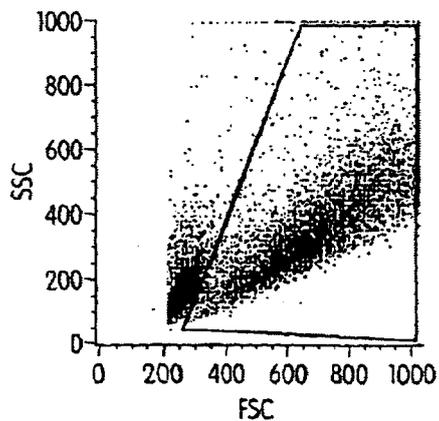


Fig. 1C

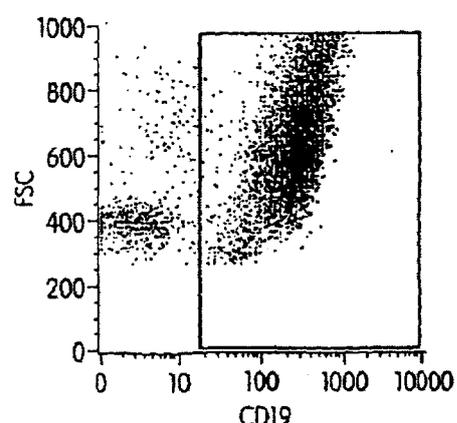


Fig. 1F

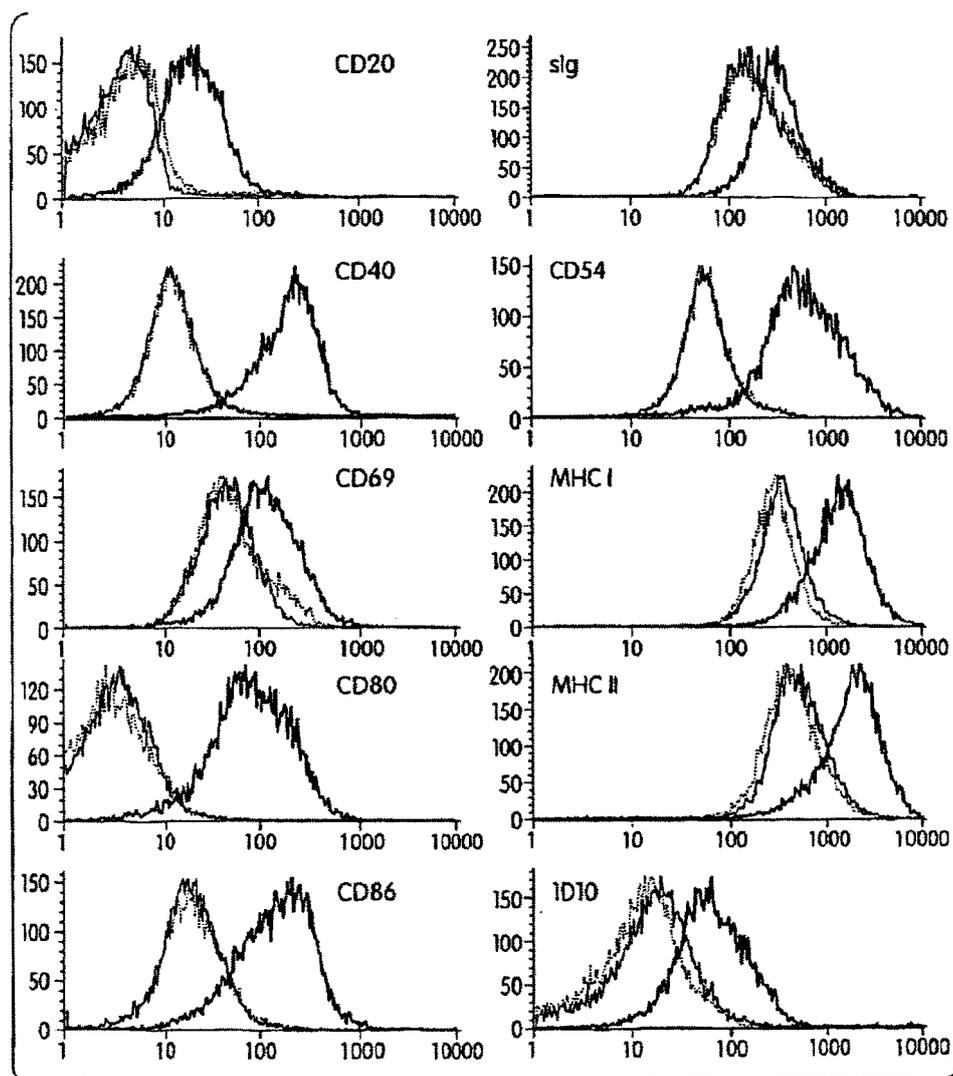


Fig. 2

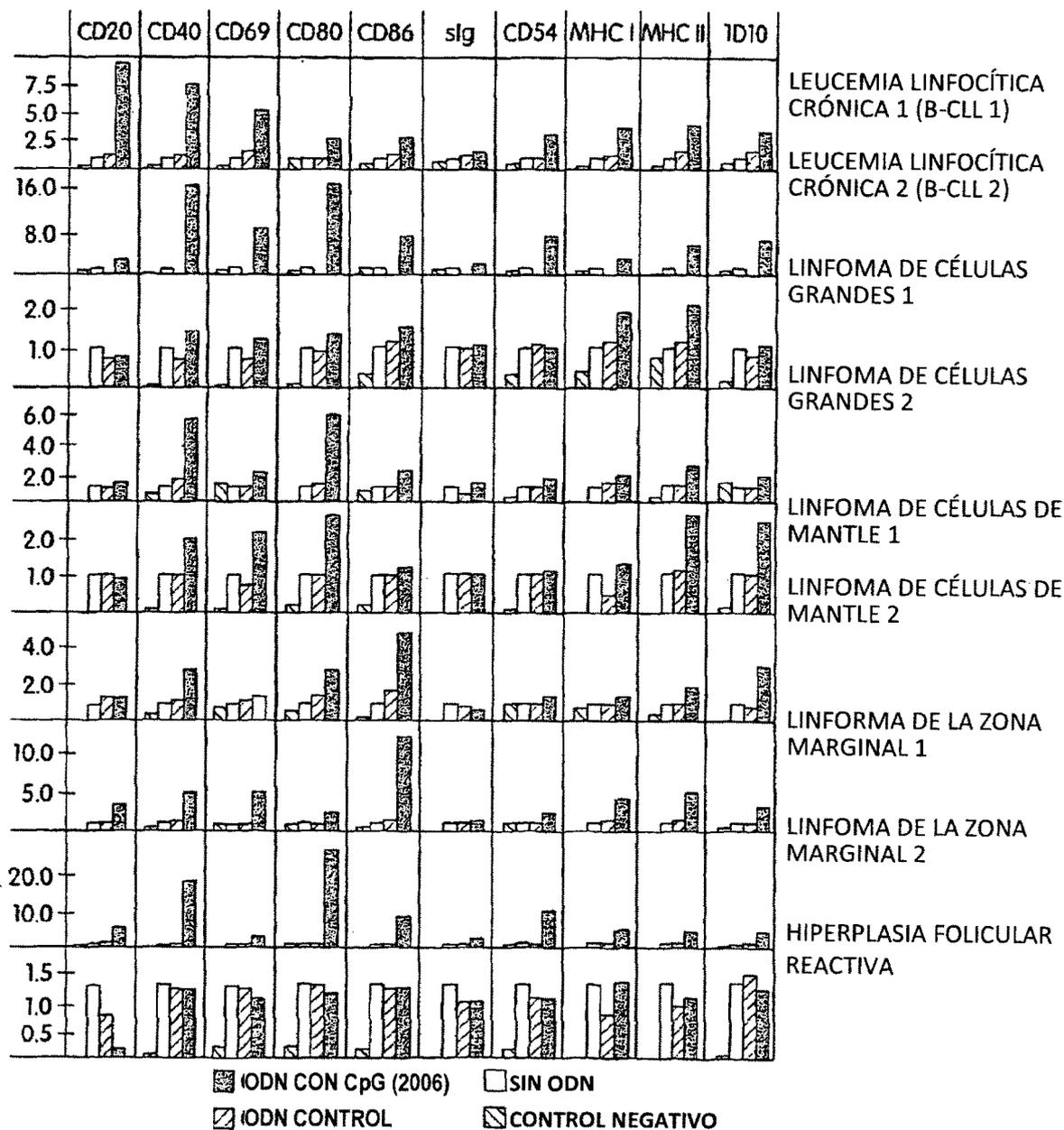


Fig. 3

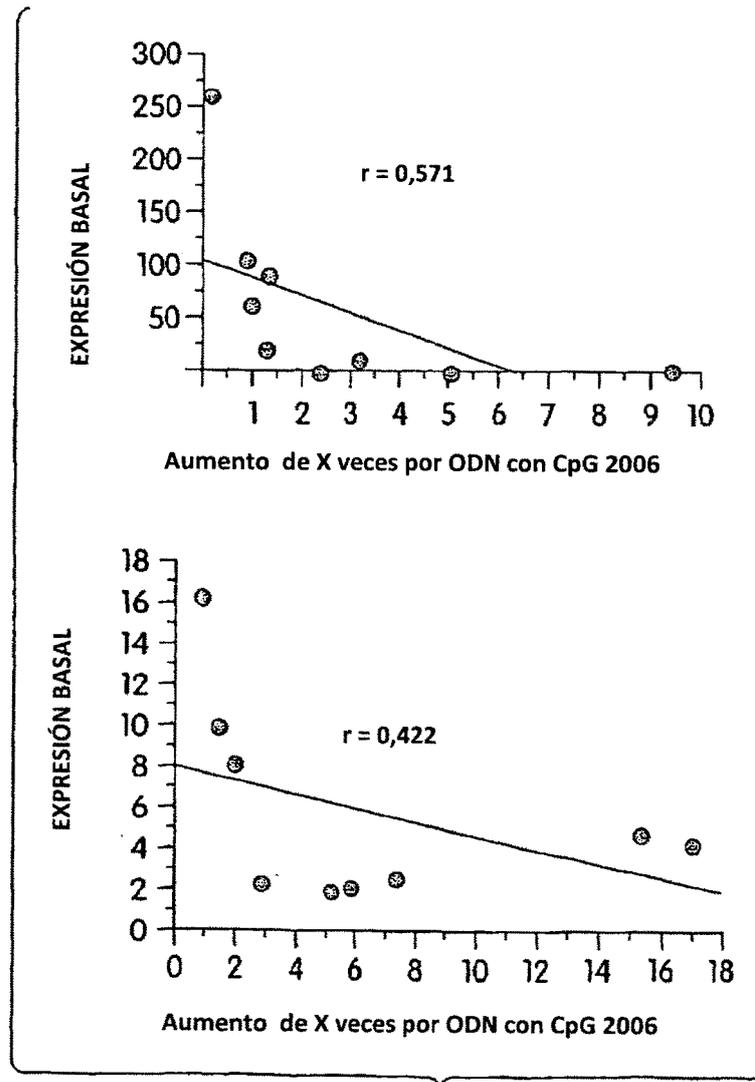


Fig. 4

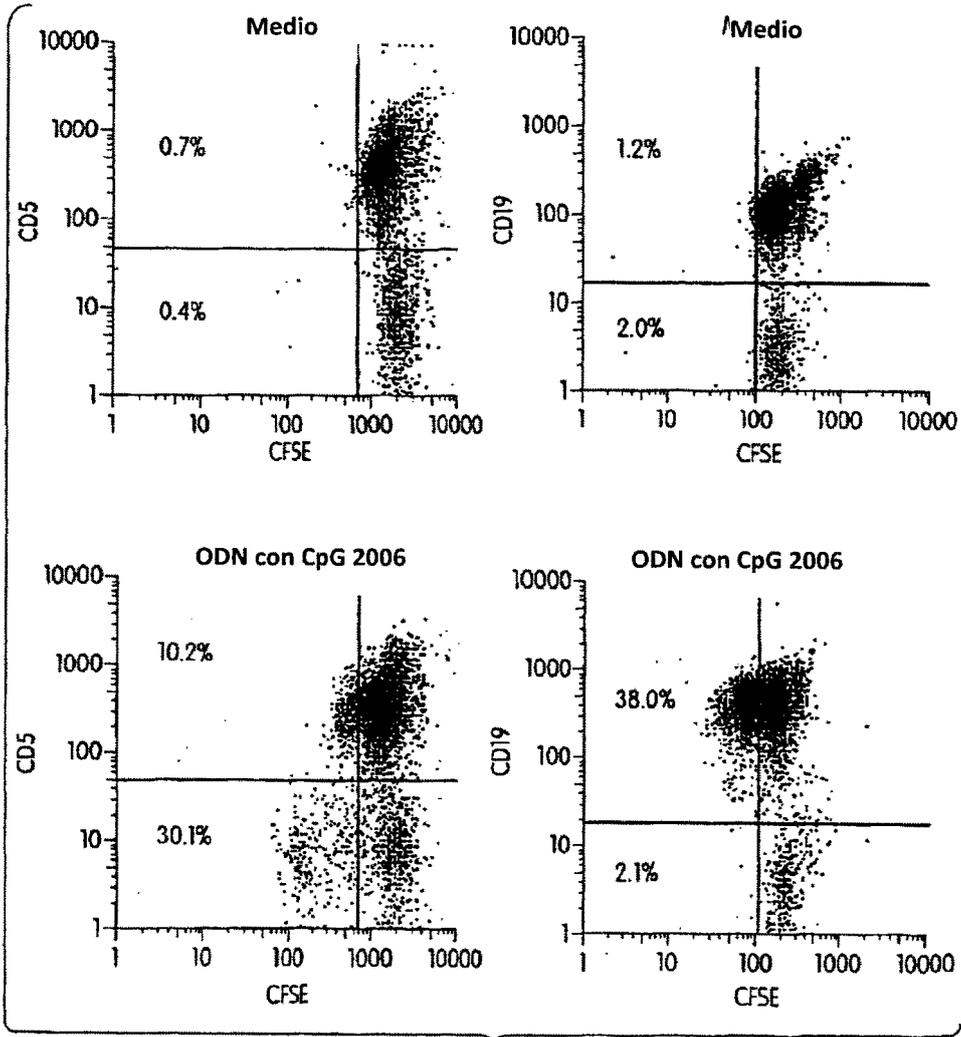


Fig. 5

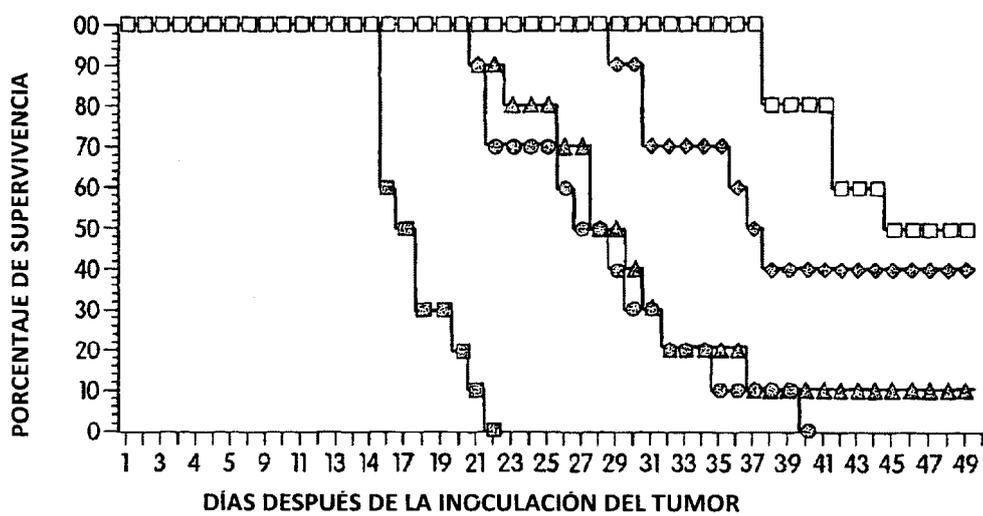


Fig. 6

ES 2 332 444 T3

LISTA DE SECUENCIAS

- <110> University of Iowa Research Foundation
- 5 <120> Métodos Para Potenciar la Lisis Celular Inducida Por Anticuerpos y Tratar el Cáncer
- <130> C1039/7052WO (AWS)
- 10 <150> US 60/213,346
- <151> 2000-06-22
- <160> 848
- 15 <170> FastSEQ para Windows Versión 3.0
- <210> 1
- 20 <211> 6
- <212> ADN
- <213> Secuencia Artificial
- 25 <220>
- <223> Oligonucleótido sintético
- <221> característica miscelánea
- 30 <222> (0)..(0)
- <223> cadena principal de fósforotioato
- <400> 1
- 35
- aaaaaa 6
- <210> 2
- 40 <211> 20
- <212> ADN
- <213> Secuencia Artificial
- 45 <220>
- <223> Oligonucleótido sintético
- <221> característica miscelánea
- 50 <222> (0)...(0)
- <223> cadena principal de fosfodiéster
- <400> 2
- 55
- aaaaaaaaa aaaaaaaaaa 20
- <210> 3
- 60 <211> 20
- <212> ADN
- <213> Secuencia Artificial
- 65 <220>
- <223> Oligonucleótido sintético

ES 2 332 444 T3

<221> característica miscelánea
<222> (0)...(0)
<223> cadena principal de fosfodiéster
5 <400> 3
aaaaaccccc ccccaaaaa 20
10 <210> 4
<211> 20
<212> ADN
15 <213> Secuencia Artificial
<220>
<223> Oligonucleótido sintético
20 <221> característica miscelánea
<222> (0) .. (0)
<223> Cadena principal de fosforodiéster/fósforotioato quimérica con fósforotioato en los extremos 5' y 3'
25 <400> 4
aaaacatgac gttcaaaaaa 20
30 <210> 5
<211> 20
<212> ADN
35 <213> Secuencia Artificial
<220>
40 <223> Oligonucleótido sintético
<221> característica miscelánea
<222> (0) ... (0)
45 <223> cadena principal de fósforoditioato
<400> 5
50 aaaacatgac gttcaaaaaa 20
<210> 6
<211> 20
<212> ADN
55 <213> Secuencia Artificial
<220>
60 <223> Oligonucleótido sintético
<221> característica miscelánea
<222> (0) ... (0)
65 <223> cadena principal de fosforodiéster/fósforotioato quimérica con fósforotioato en los extremos 5' y 3'

ES 2 332 444 T3

	<400> 6	
	aaaacatgac gttcgggggg	20
5	<210> 7	
	<211> 20	
	<212> ADN	
10	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
15	<221> característica miscelánea	
	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fósforoditioato	
20	<400> 7	
	aaaacatgac gttcgggggg	20
25	<210> 8	
	<211> 8	
	<212> ADN	
30	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
35	<221> característica miscelánea	
	<222> (0)...(0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
40	<400> 8	
	aaaacgtt	8
45	<210> 9	
	<211> 20	
	<212> ADN	
50	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
	<222> (0) ... (0)	
60	<223> cadena principal de fosforodiéster/fósforotioato química con fósforotioato en los extremos 5' y 3'	
	<400> 9	
	aaaatcaacg ttgaaaaaa	20
65	<210> 10	

ES 2 332 444 T3

- <211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial
5 <220>
<223> Oligonucleótido sintético
- 10 <221> característica miscelánea
<222> (0) ... (0)
<223> cadena principal de fosforodiéster/fósforotioato quimérica con fósforotioato en los extremos 5' y 3'
- 15 <400> 10
aaaatctgtg ctttaaaaa a 21
- 20 <210> 11
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial
25 <220>
<223> Oligonucleótido sintético
- 30 <221> característica miscelánea
<222> (0) ... (0)
<223> cadena principal de fosforodiéster/fósforotioato quimérica con fósforotioato en los extremos 5' y 3'
- 35 <400> 11
aaaattgacg ttttaaaaa 20
- 40 <210> 12
<211> 33
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial
45 <220>
<223> Oligonucleótido sintético
- 50 <221> característica miscelánea
<222> (0) ... (0)
<223> cadena principal de fosfodiéster
- 55 <400> 12
aaacattctg ggggaattt aagaagtaa cat 33
- 60 <210> 13
<211> 39
<212> ADN
65 <213> Secuencia Artificial
<220>

ES 2 332 444 T3

	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
5	<222> (0)...(0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
	<400> 13	
10	aaacattctg ggggaatttt aagaagttcc tcctcccc	39
	<210> 14	
15	<211> 33	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
20	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
25	<222> (0)...(0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
	<400> 14	
30	aaacattctg ggggaatttt gtctagtaaa cat	33
	<210> 15	
35	<211> 17	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
40	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
45	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
	<400> 15	
50	aacgctcgac ctctgat	17
	<210> 16	
55	<211> 17	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
60	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
65	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	

ES 2 332 444 T3

	<400> 16	
	aacgctggac cttccat	17
5	<210> 17	
	<211> 20	
	<212> ADN	
10	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
15	<221> característica miscelánea	
	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fosforodiéster/fósforotioato quimérica con fósforotioato en los extremos 5' y 3'	
20	<400> 17	
	aacgctggac cttccatgtc	20
25	<210> 18	
	<211> 6	
	<212> ADN	
30	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
35	<221> característica miscelánea	
	<222> (0)...(0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
40	<400> 18	
	aacgtt	6
45	<210> 19	
	<211> 8	
	<212> ADN	
50	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
	<222> (0) ... (0)	
60	<223> cadena principal de fosfodiéster	
	<400> 19	
	aacgttct	8
65	<210> 20	

ES 2 332 444 T3

	<211> 7	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
5	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
10	<221> característica miscelánea	
	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fósforotioato	
15	<400> 20	
	aacgttg	7
20	<210> 21	
	<211> 8	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
25	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
30	<221> característica miscelánea	
	<222> (0)...(0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
35	<400> 21	
	aacgttga	8
40	<210> 22	
	<211> 15	
	<212> ADN	
45	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
50	<221> característica miscelánea	
	<222> (0)...(0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
55	<400> 22	
	aacgttgagg ggcac	15
60	<210> 23	
	<211> 21	
	<212> ADN	
65	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	

ES 2 332 444 T3

	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 23	
5	aaggtggggc agtctcaggg a	21
	<210> 24	
10	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
15	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
20	<222> (0)...(0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
	<400> 24	
25	aatagtcgcc ataacaaaac	20
	<210> 25	
30	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
35	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
40	<222> (0)...(0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
	<400> 25	
45	aatagtcgcc atccccccc	20
	<210> 26	
50	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
55	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
60	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
65	<400> 26	
	aatagtcgcc atcccgggac	20

ES 2 332 444 T3

<210> 27
<211> 20
<212> ADN
5 <213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético
10
<221> característica miscelánea
<222> (0)...(0)
<223> cadena principal de fosfodiéster
15
<400> 27

aatagtcgcc atcgcgcgac 20

<210> 28
<211> 20
<212> ADN
25 <213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético
30
<221> característica miscelánea
<222> (0)...(0)
<223> cadena principal de fosfodiéster
35
<400> 28

aatagtcgcc atggcggggc 40

<210> 29
<211> 45
<212> ADN
45 <213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético
50
<221> característica miscelánea
<222> (0)...(0)
<223> cadena principal de fosfodiéster
55
<400> 29

aattctctat cggggcttct gtgtctgttg ctggtccgc ttat 60

<210> 30
<211> 20
65 <212> ADN
<213> Secuencia Artificial

ES 2 332 444 T3

	<220>		
	<223> Oligonucleótido sintético		
5	<400> 30		
	acaaccacga gaacgggaac		20
10	<210> 31		
	<211> 8		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia Artificial		
15	<220>		
	<223> Oligonucleótido sintético		
20	<221> característica miscelánea		
	<222> (0) ... (0)		
	<223> cadena principal de fosfodiéster		
25	<400> 31		
	acaacggtt		8
30	<210> 32		
	<211> 10		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia Artificial		
35	<220>		
	<223> Oligonucleótido sintético		
40	<221> característica miscelánea		
	<222> (0) ... (0)		
	<223> cadena principal de fosfodiéster		
45	<400> 32		
	acaacgttga		10
50	<210> 33		
	<211> 20		
	<212> ADN		
55	<213> Secuencia Artificial		
	<220>		
	<223> Oligonucleótido sintético		
60	<400> 33		
	accacaacga gaggaacgca		20
65	<210> 34		
	<211> 20		

ES 2 332 444 T3

	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
5	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 34	
10	accatcctga ggccattcgg	20
	<210> 35	
15	<211> 24	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
20	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
25	<222> (0)...(0)	
	<223> cadena principal de fósforotioato	
	<400> 35	
30	accatggacg aactgtttcc cctc	24
	<210> 36	
35	<211> 24	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
40	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
45	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fósforotioato	
	<400> 36	
50	accatggacg acctgtttcc cctc	24
	<210> 37	
55	<211> 24	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
60	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
65	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fósforotioato	

ES 2 332 444 T3

	<400> 37	
	accatggacg agctgtttcc cctc	24
5	<210> 38	
	<211> 24	
	<212> ADN	
10	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
15	<400> 38	
	accatggacg agctgtttcc cctc	24
20	<210> 39	
	<211> 24	
	<212> ADN	
25	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
30	<221> característica miscelánea	
	<222> (0)...(0)	
	<223> cadena principal de fósforotioato	
35	<400> 39	
	accatggacg atctgtttcc cctc	24
40	<210> 40	
	<211> 24	
	<212> ADN	
45	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
50	<221> característica miscelánea	
	<222> (0) ... (0)	
55	<223> cadena principal de fósforotioato	
	<400> 40	
	accatggacg gtctgtttcc cctc	24
60	<210> 41	
	<211> 24	
	<212> ADN	
65	<213> Secuencia Artificial	

ES 2 332 444 T3

- <220>
<223> Oligonucleótido sintético
- 5 <221> característica miscelánea
<222> (0) ... (0)
<223> cadena principal de fósforotioato
- 10 <400> 41

accatggacg tactgtttcc cctc 24
- 15 <210> 42
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial
- 20 <220>
<223> Oligonucleótido sintético
- 25 <221> característica miscelánea
<222> (0)...(0)
<223> cadena principal de fósforotioato
- 30 <400> 42

accatggacg ttctgtttcc cctc 24
- 35 <210> 43
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial
- 40 <220>
<223> Oligonucleótido sintético
- 45 <221> característica miscelánea
<222> (0) ... (0)
<223> cadena principal de fósforotioato
- 50 <400> 43

accatcaat agctctgtgc 20
- 55 <210> 44
<211> 25
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial
- 60 <220>
<223> Oligonucleótido sintético
- 65 <221> característica miscelánea
<222> (0) ... (0)

ES 2 332 444 T3

	<223> cadena principal de fosfodiéster	
	<400> 44	
5	accgctcgta attatagtaa aacc	25
	<210> 45	
10	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
15	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
20	<222> (0)...(0)	
	<223> cadena principal de fósforotioato	
	<400> 45	
25	accgcatgga ttctaggcca	20
	<210> 46	
30	<211> 45	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
35	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
40	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
	<400> 46	
45	acctattaa gattgtgcaa tgtgacgtcc ttagcatcg caaga	45
	<210> 47	
50	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
55	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 47	
60	acgtggacc tccat	16
	<210> 48	
65	<211> 20	
	<212> ADN	

ES 2 332 444 T3

	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
5	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
	<222> (0) ... (0)	
10	<223> cadena principal de fosfodiéster	
	<400> 48	
15	acgtcgttc cccccccc	20
	<210> 49	
	<211> 6	
20	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
25	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
	<222> (0) ... (0)	
30	<223> cadena principal de fósforoato	
	<400> 49	
35	acgtgt	6
	<210> 50	
	<211> 17	
40	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
45	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
	<222> (0) ... (0)	
50	<223> cadena principal de fosfodiéster	
	<400> 50	
55	actagacgtt agtgtga	17
	<210> 51	
	<211> 17	
60	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
65	<223> Oligonucleótido sintético	

ES 2 332 444 T3

	<221> característica miscelánea	
	<222> (0)...(0)	
	<223> cadena principal de fósforotioato	
5	<400> 51	
	actagacgtt agtgtga	17
10	<210> 52	
	<211> 17	
	<212> ADN	
15	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
20	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
	<222> (0) ... (0)	
25	<223> cadena principal de fosfodiéster	
	<400> 52	
	actggacgtt agcgtga	17
30	<210> 53	
	<211> 25	
	<212> ADN	
35	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
40	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
	<222> (0) ... (0)	
45	<223> cadena principal de fosfodiéster	
	<400> 53	
50	acttctcata gtcctttgg tccag	25
	<210> 54	
	<211> 8	
55	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
60	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
	<222> (0)...(0)	
65	<223> cadena principal de fosfodiéster	

ES 2 332 444 T3

	<400> 54	
	agaacgtt	8
5	<210> 55	
	<211> 20	
	<212> ADN	
10	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
15	<400> 55	
	agacagacac gaaacgaccg	20
20	<210> 56	
	<211> 27	
	<212> ADN	
25	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
30	<221> característica miscelánea	
	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
35	<400> 56	
	agactcatgg gaaaatccca catttga	27
40	<210> 57	
	<211> 20	
	<212> ADN	
45	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
50	<221> característica miscelánea	
	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
55	<400> 57	
	agatagcaaa tcggctgacg	20
60	<210> 58	
	<211> 24	
	<212> ADN	
65	<213> Secuencia Artificial	

ES 2 332 444 T3

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

5 <400> 58
agatggttct cagataaagc ggaa 24

10 <210> 59
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

15 <220>
<223> Oligonucleótido sintético

20 <221> característica miscelánea
<222> (0)...(0)
<223> cadena principal de fosfodiéster

25 <400> 59
agcaccgaac gtgagagg 18

30 <210> 60
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

35 <220>
<223> Oligonucleótido sintético

40 <400> 60
agcacggtag ccttcta 18

45 <210> 61
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

50 <220>
<223> Oligonucleótido sintético

55 <221> característica miscelánea
<222> (0) ... (0)
<223> cadena principal de fósforotioato

60 <400> 61
agcagcttta gagctttaga oct 24

65 <210> 62
<211> 20

ES 2 332 444 T3

	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
5	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
10	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
	<400> 62	
15	agcatcagga acgacatgga	20
	<210> 63	
20	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
25	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
30	<222> (0)...(0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
	<400> 63	
35	agcatcagga cgcacatgga	20
	<210> 64	
40	<211> 8	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
45	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
50	<222> (0)...(0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
	<400> 64	
55	agcgctga	8
	<210> 65	
60	<211> 15	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
65	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	

ES 2 332 444 T3

	<221> característica miscelánea	
	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
5	<400> 65	
	agctcaacgt catgc	15
10	<210> 66	
	<211> 19	
	<212> ADN	
15	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
20	<221> característica miscelánea	
	<222> (0)...(0)	
	<223> cadena principal de fósforotioato	
25	<400> 66	
	agctccatgg tgctcactg	19
30	<210> 67	
	<211> 8	
	<212> ADN	
35	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
40	<221> característica miscelánea	
	<222> (0)...(0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
45	<400> 67	
	aggatgc	8
50	<210> 68	
	<211> 20	
	<212> ADN	
55	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
60	<400> 68	
	aggtacagcc aggactacga	20
65	<210> 69	

ES 2 332 444 T3

	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
5	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
10	<221> característica miscelánea	
	<222> (0)...(0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
15	<221> base modificada	
	<222> (3) ... (3)	
	<223> I	
20	<221> base modificada	
	<222> (8)...(8)	
	<223> I	
25	<221> base modificada	
	<222> (14)...(14)	
	<223> I	
30	<400> 69	
	agncccgnga acgnattcac	20
35	<210> 70	
	<211> 20	
	<212> ADN	
40	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
45	<221> característica miscelánea	
	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
50	<400> 70	
	agtgactctc cagcgtctc	20
55	<210> 71	
	<211> 17	
	<212> ADN	
60	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
65	<221> característica miscelánea	
	<222> (0) ... (0)	

ES 2 332 444 T3

	<223> cadena principal de fosfodiéster	
	<400> 71	
5	agtgcgattc gagatcg	17
	<210> 72	
10	<211> 17	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
15	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
20	<222> (0)...(0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
	<400> 72	
25	agtgcgattg cagatcg	17
	<210> 73	
30	<211> 6	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
35	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<231> característica miscelánea	
40	<222> (0)...(0)	
	<223> cadena principal de fósforotioato	
	<400> 73	
45	agtgct	6
	<210> 74	
50	<211> 6	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
55	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
60	<222> (0)...(0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
65	<400> 74	
	agtgct	6

ES 2 332 444 T3

	<210> 75	
	<211> 10	
	<212> ADN	
5	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
10	<221> característica miscelánea	
	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
15	<400> 75	
	agttgcaact	10
20	<210> 76	
	<211> 25	
	<212> ADN	
25	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
30	<221> característica miscelánea	
	<222> (0)...(0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
35	<400> 76	
	ataaagcgaa actagcagca gtttc	25
40	<210> 77	
	<211> 8	
	<212> ADN	
45	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
50	<221> característica miscelánea	
	<222> (0)...(0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
55	<400> 77	
	ataacggt	8
60	<210> 78	
	<211> 20	
	<212> ADN	
65	<213> Secuencia Artificial	

ES 2 332 444 T3

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

5 <221> característica miscelánea
<222> (0) ... (0)
<223> cadena principal de fósforotioato

10 <400> 78

ataatagagc ttcaagcaag 20

15 <210> 79
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

20 <220>
<223> Oligonucleótido sintético

25 <221> característica miscelánea
<222> (0) ... (0)
<223> cadena principal de fósforotioato

30 <400> 79

ataatccagc ttgaaccaag 20

35 <210> 80
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

40 <220>
<223> Oligonucleótido sintético

45 <221> característica miscelánea
<222> (0)...(0)
<223> cadena principal de fósforotioato

50 <400> 80

ataatcgacg ttcaagcaag 20

55 <210> 81
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

60 <220>
<223> Oligonucleótido sintético

65 <221> característica miscelánea
<222> (0)...(0)

ES 2 332 444 T3

	<223> cadena principal de fósforotioato	
	<400> 81	
5	ataatcgacg tccccccc	20
	<210> 82	
10	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
15	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
20	<222> (0)...(0)	
	<223> cadena principal de fósforotioato	
	<400> 82	
25	ataatcgtcg ttcaagcaag	20
	<210> 83	
30	<211> 21	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
35	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
40	<222> (0)...(0)	
	<223> cadena principal de fósforotioato	
	<400> 83	
45	ataatcgtgc gtcaagaaa g	21
	<210> 84	
50	<211> 27	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
55	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
60	<222> (0)...(0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
65	<400> 84	
	atagacaaaa attcctccc cggagcc	27

ES 2 332 444 T3

	<210> 85	
	<211> 18	
	<212> ADN	
5	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
10	<221> característica miscelánea	
	<222> (0)...(0)	
	<223> cadena principal de fósforotioato	
15	<400> 85	
	atatatat atatat	18
20	<210> 86	
	<211> 24	
	<212> ADN	
25	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
30	<221> característica miscelánea	
	<222> (0)...(0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
35	<400> 86	
	atatctaac aaaacattaa caaa	24
40	<210> 87	
	<211> 21	
	<212> ADN	
45	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
50	<221> característica miscelánea	
	<222> (0)...(0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
55	<400> 87	
	atcaggaacg tcatgggaag c	21
60	<210> 88	
	<211> 20	
	<212> ADN	
65	<213> Secuencia Artificial	

ES 2 332 444 T3

- <220>
<223> Oligonucleótido sintético
- 5 <221> característica miscelánea
<222> (0)...(0)
<223> cadena principal de fosfodiéster
- 10 <400> 88

atcgacctac gtgcgttctc 20
- 15 <210> 89
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial
- 20 <220>
<223> Oligonucleótido sintético
- 25 <221> característica miscelánea
<222> (0)...(0)
<223> cadena principal de fosfodiéster
- 30 <221> base modificada
<222> (18)...(18)
<223> m5c
- 35 <400> 89

atcgacctac gtgcgttntc 20
- 40 <210> 90
<211> 18
<212> ADN
- 45 <213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético
- 50 <221> característica miscelánea.
<222> (0)...(0)
<223> cadena principal de fosfodiéster
- 55 <400> 90

atcgactcga gcgttctc 18
- 60 <210> 91
<211> 20
<212> ADN
- 65 <213> Secuencia Artificial

<220>

ES 2 332 444 T3

	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
5	<222> (0)...(0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
	<400> 91	
10	atcgactctc gagcgttctc	20
	<210> 92	
15	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
20	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
25	<222> (0)...(0)	
	<223> cadena principal de fosforodiéster/fósforotioato quimérica con fósforotioato en los extremos 5' y 3'	
	<400> 92	
30	atcgactctc gagcgttctc	20
	<210> 93	
35	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
40	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
45	<222> (0)...(0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
	<400> 93	
50	atcgactctc gagtgttctc	20
	<210> 94	
55	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
60	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
65	<222> (0)...(0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	

ES 2 332 444 T3

	<221> base_modificada	
	<222> (14)...(14)	
	<223> m5c	
5	<400> 94	
	atcgactctc gagngttctc	20
10	<210> 95	
	<211> 22	
	<212> ADN	
15	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
20	<221> característica miscelánea	
	<222> (0)...(0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
25	<400> 95	
	atcgactctc tcgagcgttc tc	22
30	<210> 96	
	<211> 19	
	<212> ADN	
35	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
40	<221> característica miscelánea	
	<222> (0)...(0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
45	<400> 96	
	atcgacttcg agcgttctc	19
50	<210> 97	
	<211> 17	
	<212> ADN	
55	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
60	<221> característica miscelánea	
	<222> (0)...(0)	
65	<223> cadena principal de fosfodiéster	

ES 2 332 444 T3

	<code><400> 97</code>		
	<code>atcgatcgag cgttctc</code>		17
5	<code><210> 98</code>		
	<code><211> 8</code>		
	<code><212> ADN</code>		
10	<code><213> Secuencia Artificial</code>		
	<code><220></code>		
	<code><223> Oligonucleótido sintético</code>		
15	<code><221> característica miscelánea</code>		
	<code><222> (0)...(0)</code>		
	<code><223> cadena principal de fosfodiéster</code>		
20	<code><400> 98</code>		
	<code>atcgatgt</code>		8
25	<code><210> 99</code>		
	<code><211> 20</code>		
	<code><212> ADN</code>		
30	<code><213> Secuencia Artificial</code>		
	<code><220></code>		
	<code><223> Oligonucleótido sintético</code>		
35	<code><400> 99</code>		
	<code>atcggaggac tggcgcgccg</code>		20
40	<code><210> 100</code>		
	<code><211> 21</code>		
	<code><212> ADN</code>		
45	<code><213> Secuencia Artificial</code>		
	<code><220></code>		
	<code><223> Oligonucleótido sintético</code>		
50	<code><221> característica miscelánea</code>		
	<code><222> (0)...(0)</code>		
	<code><223> cadena principal de fósforoato</code>		
55	<code><400> 100</code>		
	<code>atctggtgag ggcaagctat g</code>		21
60	<code><210> 101</code>		
	<code><211> 17</code>		
	<code><212> ADN</code>		
65	<code><213> Secuencia Artificial</code>		

ES 2 332 444 T3

	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
5	<221> característica miscelánea	
	<222> (0)...(0)	
	<223> cadena principal de fósforotioato	
10	<400> 101	
	atgacgttcc tgacgtt	17
15	<210> 102	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
20	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
25	<221> característica miscelánea	
	<222> (0)...(0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
30	<400> 102	
	atgcactctg cagcgttctc	20
35	<210> 103	
	<211> 8	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
40	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
45	<221> característica miscelánea	
	<222> (0)...(0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
50	<400> 103	
	atgcatgt	8
55	<210> 104	
	<211> 15	
	<212> ADN	
60	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
65	<221> característica miscelánea	
	<222> (0)...(0)	

ES 2 332 444 T3

	<223> cadena principal de fosfodiéster	
	<400> 104	
5	atgccctca acgtt	15
	<210> 105	
10	<211> 23	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
15	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
20	<222> (0)...(0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
	<400> 105	
25	atgctaaagg acgtcacatt gca	23
	<210> 106	
30	<211> 19	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
35	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
40	<222> (0)...(0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
	<400> 106	
45	atggaagtc cacgttctc	19
	<210> 107	
50	<211> 19	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
55	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
60	<222> (0)...(0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
	<400> 107	
65	atggaagtc cagcgttct	19

ES 2 332 444 T3

	<210> 108	
	<211> 20	
	<212> ADN	
5	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
10	<221> característica miscelánea	
	<222> (0)...(0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
15	<400> 108	
	atggaaggtc cagcgttctc	20
20	<210> 109	
	<211> 20	
	<212> ADN	
25	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
30	<221> característica miscelánea	
	<222> (0)...(0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
35	<400> 109	
	atggaaggtc cagtggtctc	20
40	<210> 110	
	<211> 20	
	<212> ADN	
45	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
50	<221> característica miscelánea	
	<222> (0)...(0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
55	<400> 110	
	atggaaggtc gacggttctc	20
60	<210> 111	
	<211> 20	
	<212> ADN	
65	<213> Secuencia Artificial	

ES 2 332 444 T3

- <220>
<223> Oligonucleótido sintético
- 5 <221> característica miscelánea
<222> (0)...(0)
<223> cadena principal de fosfodiéster
- 10 <400> 111

 atggactctc cagcgttctc 20
- 15 <210> 112
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial
- 20 <220>
<223> Oligonucleótido sintético
- 25 <221> característica miscelánea
<222> (0)...(0)
<223> cadena principal de fosfodiéster
- 30 <400> 112

 atgtcctcgg tctgatgct 20
- 35 <210> 113
<211> 33
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial
- 40 <220>
<223> Oligonucleótido sintético
- 45 <221> característica miscelánea
<222> (0)...(0)
<223> cadena principal de fosfodiéster
- 50 <400> 113

 atgtttacta gacaaaattc ccccagaatg ttt 33
- 55 <210> 114
<211> 33
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial
- 60 <220>
<223> Oligonucleótido sintético
- 65 <221> característica miscelánea
<222> (0)...(0)

ES 2 332 444 T3

	<223> cadena principal de fosfodiéster	
	<400> 114	
5	atgttactt cttaaaatc cccagaatg ttt	33
	<210> 115	
10	<211> 21	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
15	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
20	<222> (0)...(0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
	<400> 115	
25	attcgatcgg ggcggggcga g	21
	<210> 116	
30	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
35	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
40	<222> (0)...(0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
	<221> base modificada	
45	<222> (3)...(3)	
	<223> m5c	
	<400> 116	
50	atngacctac gtgcgttctc	20
	<210> 117	
55	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
60	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
65	<222> (0)...(0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	

ES 2 332 444 T3

	<221> base_modificada	
	<222> (3)...(3)	
	<223> m5c	
5	<221> base_modificada	
	<222> (10)...(10)	
	<223> m5c	
10	<221> base modificada	
	<222> (14)...(14)	
	<223> m5c	
15	<400> 117	
	atngactctn gagngttctc	20
20	<210> 118	
	<211> 20	
	<212> ADN	
25	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
30	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
	<222> (0)...(0)	
35	<223> cadena principal de fosfodiéster	
	<221> característica miscelánea	
	<222> (1)...(1)	
40	<223> biotilado en el extremo 5'	
	<400> 118	
45	atggaaggtc cagcgttctc	20
	<210> 119	
	<211> 20	
50	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
55	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
60	<222> (0)...(0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
	<221> característica miscelánea	
65	<222> (1)...(1)	
	<223> biotilado en el extremo 5'	

ES 2 332 444 T3

	<400> 119	
	gagaacgctc cagcactgat	20
5	<210> 120	
	<211> 20	
	<212> ADN	
10	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
15	<221> característica miscelánea	
	<222> (0)...(0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
20	<221> característica miscelánea	
	<222> (1)...(1)	
	<223> biotilado en el extremo 5'	
25	<400> 120	
	gagaacgctc gaccttcat	20
30	<210> 121	
	<211> 20	
	<213> ADN	
35	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
40	<221> característica miscelánea	
	<222> (0)...(0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
45	<221> característica miscelánea	
	<222> (1)...(1)	
	<223> biotilado en el extremo 5'	
50	<221> base_modificada	
	<222> (6)...(6)	
55	<223> m5c	
	<400> 121	
60	gagaangctc cagcactgat	20
	<210> 122	
	<211> 20	
65	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	

ES 2 332 444 T3

- <220>
<223> Oligonucleótido sintético
- 5 <221> característica miscelánea
<222> (0)...(0)
<223> cadena principal de fosfodiéster
- 10 <221> característica miscelánea
<222> (1)...(1)
<223> biotinilado en el extremo 5'
- 15 <221> base modificada
<222> (6)...(6)
<223> m5c
- 20 <400> 122

gagaangctc gaccttcgat 20
- 25 <210> 123
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial
- 30 <220>
<223> Oligonucleótido sintético
- 35 <221> característica miscelánea
<222> (0)...(0)
<223> cadena principal de fosfodiéster
- 40 <221> característica miscelánea
<222> (1)...(1)
<223> biotinilado en el extremo 5'
- 45 <400> 123

gagcaagctg gaccttccat 20
- 50 <210> 124
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial
- 55 <220>
<223> Oligonucleótido sintético
- 60 <221> característica miscelánea
<222> (0)...(0)
<223> cadena principal de fosfodiéster
- 65 <221> característica miscelánea
<222> (1)...(1)

ES 2 332 444 T3

	<223> biotilado en el extremo 5'	
	<221> base_modificada	
5	<222> (8)...(8)	
	<223> m5c	
	<400> 124	
10	gagcaagntg gaccttccat	20
	<210> 125	
15	<211> 17	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
20	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
25	<222> (0)...(0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
	<221> característica miscelánea	
30	<222> (1)...(1)	
	<223> biotilado en el extremo 5'	
	<400> 125	
35	gctagacgtt agcgtga	17
	<210> 126	
40	<211> 8	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
45	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
50	<222> (0)...(0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
	<221> característica miscelánea	
55	<222> (1)...(1)	
	<223> biotilado en el extremo 5'	
60	<400> 126	
	tcaacgtt	8
	<210> 127	
65	<211> 20	
	<212> ADN	

ES 2 332 444 T3

<213> Secuencia Artificial

<220>

5 <223> Oligonucleótido sintético

<221> característica miscelánea

<222> (0)...(0)

10 <223> cadena principal de fosfodiéster

<221> característica miscelánea

<222> (1)...(1)

15 <223> biotinilado en el extremo 5'

<400> 127

20 tccatgacgt tctgatgct 20

<210> 128

<211> 20

25 <212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

30 <223> Oligonucleótido sintético

<221> característica miscelánea

<222> (0)...(0)

35 <223> cadena principal de fosfodiéster

<221> característica miscelánea

<222> (1)...(1)

40 <223> biotinilado en el extremo 5'

<400> 128

45 tccatgagct tctgatgct 20

<210> 129

<211> 29

50 <212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

55 <223> Oligonucleótido sintético

<221> característica miscelánea

60 <222> (0)...(0)

<223> cadena principal de fosfodiéster/fósforotioato química con fosforodiéster en el extremo 5'

<221> característica miscelánea

65 <222> (1)...(1)

<223> biotinilado en el extremo 5'

ES 2 332 444 T3

<400> 129

tccattccat gacgttctcg atgcttcca

29

5

<210> 130

<211> 30

<212> ADN

10 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Oligonucleótido sintético

15

<221> característica miscelánea

<222> (0)...(0)

<223> cadena principal de fosfodiéster/fósforotioato quimérica con fosforodiéster en el extremo 5'

20

<221> característica miscelánea

<222> (1)...(1)

<223> biotilado en el extremo 5'

25

<400> 130

tccattccat tctaggcctg agtcttccat

30

30

<210> 131

<211> 29

<212> ADN

35 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Oligonucleótido sintético

40

<221> característica miscelánea

<222> (0)...(0)

<223> cadena principal de fosfodiéster/fósforotioato quimérica con fosforodiéster en el extremo 5'

45

<221> característica miscelánea

<222> (1)...(1)

<223> biotilado en el extremo 5'

50

<400> 131

tcgtcgttt gtcgtttgt cgtttttt

29

55

<210> 132

<211> 28

60 <212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

65 <223> Oligonucleótido sintético

<221> característica miscelánea

ES 2 332 444 T3

<222> (0)...(0)

<223> cadena principal de fosfodiéster/fósforotioato química con fosfodiéster en el extremo 5'

5 <221> característica miscelánea

<222> (1)...(1)

<223> biotinilado en el extremo 5'

10 <400> 132

ttttccatg tcgttcctga tgctttt

28

15 <210> 133

<211> 24

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

20

<220>

<223> Oligonucleótido sintético

25 <221> característica miscelánea

<222> (0)...(0)

<223> cadena principal de fosfodiéster/fósforotioato química con fosfodiéster en el extremo 5'

30 <221> característica miscelánea

<222> (1)...(1)

<223> biotinilado en el extremo 5'

35 <400> 133

ttttcgtcg ttccccccc cccc

24

40 <210> 134

<211> 8

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

45

<220>

<223> Oligonucleótido sintético

50 <221> característica miscelánea

<222> (0)...(0)

<223> cadena principal de fosfodiéster

55

<400> 134

caaacgtt

8

60 <210> 135

<211> 7

<212> ADN

65 <213> Secuencia Artificial

<220>

ES 2 332 444 T3

	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
5	<222> (0)...(0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
	<400> 135	
10	caacggt	7
	<210> 136	
15	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
20	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
25	<222> (0)...(0)	
	<223> cadena principal de fósforotioato	
	<400> 136	
30	caagagatgc taacaatgca	20
	<210> 137	
35	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
40	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 137	
45	caatcaatct gaggagacc	20
	<210> 138	
50	<211> 22	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
55	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
60	<222> (0)...(0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
	<400> 138	
65	cacacctgg tcaatgtcac gt	22

ES 2 332 444 T3

	<210> 139	
	<211> 23	
	<212> ADN	
5	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
10	<221> característica miscelánea	
	<222> (0)...(0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
15	<400> 139	
	caccaccttg gtcaatgca cgt	23
20	<210> 140	
	<211> 16	
	<212> ADN	
25	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
30	<400> 140	
	cacggtagcc ttctca	16
35	<210> 141	
	<211> 15	
	<212> ADN	
40	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
	<222> (0)...(0)	
50	<223> cadena principal de fósforotioato	
	<400> 141	
	cacgttgagg ggcac	15
55	<210> 142	
	<211> 16	
60	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
65	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	

ES 2 332 444 T3

	<222> (0)...(0)	
	<223> cadena principal de fosforodiéster/fósforotioato quimérica con fósforotioato en los extremos 5' y 3'	
5	<400> 142	
	cactgtcctt cgtcga	16
10	<210> 143	
	<211> 23	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
15	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
20	<400> 143	
	cagacacaga agcccgatag acg	23
25	<210> 144	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
30	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
35	<221> característica miscelánea	
	<222> (0)...(0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
40	<400> 144	
	cagattgtgc aatgtctcga	20
45	<210> 145	
	<211> 27	
	<212> ADN	
50	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
55	<221> característica miscelánea	
	<222> (0)...(0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
60	<400> 145	
	cataacatag gaatatttac tcctcgc	27
65	<210> 146	
	<211> 31	

ES 2 332 444 T3

	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
5	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
10	<222> (0)...(0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
	<400> 146	
15	cataggatct cgagctcgga aagtcacct c	31
	<210> 147	
20	<211> 24	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
25	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
30	<222> (0)...(0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
	<400> 147	
35	catgagctca tctggaggaa gcgg	24
	<210> 148	
40	<211> 18	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
45	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
50	<222> (0)...(0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
	<400> 148	
55	cattccacg atttcca	18
	<210> 149	
60	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
65	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	

ES 2 332 444 T3

	<400> 149	
	cattttacgg gcgggcgggc	20
5	<210> 150	
	<211> 22	
	<212> ADN	
10	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
15	<400> 150	
	ccaatatcg gttgtcaagc ac	22
20	<210> 151	
	<211> 8	
	<212> ADN	
25	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
30	<221> característica miscelánea	
	<222> (0)...(0)	
	<223> cadena principal de fósforotioato	
35	<400> 151	
	ccaacgtt	8
40	<210> 152	
	<211> 20	
	<212> ADN	
45	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
50	<221> característica miscelánea	
	<222> (0)...(0)	
	<223> cadena principal de fósforotioato	
55	<400> 152	
	ccacgtcgac cctcaggcga	20
60	<210> 153	
	<211> 17	
	<212> ADN	
65	<213> Secuencia Artificial	

ES 2 332 444 T3

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

5 <221> característica miscelánea
<222> (0)...(0)
<223> cadena principal de fosfodiéster

10 <400> 153

ccacgtggac ctctage 17

15 <210> 154
<211> 25
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

20 <220>
<223> Oligonucleótido sintético

25 <221> característica miscelánea
<222> (0)...(0)
<223> cadena principal de fosfodiéster

30 <400> 154

ccactcacat ctgctgctcc acaag 25

35 <210> 155
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

40 <220>
<223> Oligonucleótido sintético

45 <221> característica miscelánea
<222> (0)...(0)
<223> cadena principal de fosfodiéster

50 <400> 155

ccagatgagc tcatgggttt ctcc 24

55 <210> 156
<211> 26
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

60 <220>
<223> Oligonucleótido sintético

65 <221> característica miscelánea
<222> (0)...(0)

ES 2 332 444 T3

	<223> cadena principal de fosfodiéster	
	<400> 156	
5	ccaggttaag aggaaatgac ttcggg	26
	<210> 157	
10	<211> 17	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
15	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 157	
20	ccaggttgta tagaggc	17
	<210> 158	
25	<211> 35	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
30	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 158	
35	ccagtgctga tcaccgatat cctgttcggc agtcg	35
	<210> 159	
40	<211> 8	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
45	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
50	<222> (0)...(0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
	<400> 159	
55	ccatcgat	8
	<210> 160	
60	<211> 8	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
65	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	

ES 2 332 444 T3

	<221> característica miscelánea	
	<222> (0)...(0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
5	<400> 160	
	ccatgcat	8
10	<210> 161	
	<211> 17	
	<212> ADN	
15	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
20	<221> característica miscelánea	
	<222> (0)...(0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
25	<400> 161	
	ccatgctaac ctctagc	17
30	<210> 162	
	<211> 19	
	<212> ADN	
35	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
40	<221> característica miscelánea	
	<222> (0)...(0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
45	<400> 162	
	ccatgctcggc cctgatgct	19
50	<210> 163	
	<211> 20	
	<212> ADN	
55	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
60	<221> característica miscelánea	
	<222> (0)...(0)	
65	<223> cadena principal de fosfodiéster	

ES 2 332 444 T3

	<400> 163	
	ccccaaaggg atgagaagtt	20
5	<210> 164	
	<211> 20	
	<212> ADN	
10	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
15	<221> característica miscelánea	
	<222> (0)...(0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
20	<400> 164	
	cccccaaaaa aaaaaccccc	20
25	<210> 165	
	<211> 6	
	<212> ADN	
30	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
35	<221> característica miscelánea	
	<222> (0)...(0)	
	<223> cadena principal de fósforotioato	
40	<400> 165	
	cccccc	6
45	<210> 166	
	<211> 8	
	<212> ADN	
50	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
55	<221> característica miscelánea	
	<222> (0)...(0)	
	<223> cadena principal de fósforotioato	
60	<400> 166	
	cccccccc	8
65	<210> 167	

ES 2 332 444 T3

	<211> 12	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
5	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
10	<221> característica miscelánea	
	<222> (0)...(0)	
	<223> cadena principal de fósforotioato	
15	<400> 167	
	ccccccccc cc	12
20	<210> 168	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
25	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
30	<221> característica miscelánea	
	<222> (0)...(0)	
	<223> cadena principal de fósforotioato	
35	<400> 168	
	ccccccccc cccccccc	20
40	<210> 169	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
45	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
50	<221> característica miscelánea	
	<222> (0)...(0)	
55	<223> cadena principal de fosforodiéster/fósforotioato quimérica con fósforotioato en los extremos 5' y 3'	
	<400> 169	
60	ccccccccc cccccccc	20
	<210> 170	
	<211> 24	
	<212> ADN	
65	<213> Secuencia Artificial	

ES 2 332 444 T3

	<220>		
	<223> Oligonucleótido sintético		
5	<221> característica miscelánea		
	<222> (0)...(0)		
	<223> cadena principal de fósforotioato		
10	<400> 170		
	cccccccc cccccccc cccc		24
15	<210> 171		
	<211> 28		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia Artificial		
20	<220>		
	<223> Oligonucleótido sintético		
25	<221> característica miscelánea		
	<222> (0)...(0)		
	<223> cadena principal de fósforotioato		
30	<400> 171		
	cccccccc cccccccc ccccccc		28
35	<210> 172		
	<211> 35		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia Artificial		
40	<220>		
	<223> Oligonucleótido sintético		
45	<221> característica miscelánea		
	<222> (0)...(0)		
	<223> cadena principal de fósforotioato		
50	<400> 172		
	cccccccc cccccccc cccccccc ccccc		35
55	<210> 173		
	<211> 20		
	<212> ADN		
60	<213> Secuencia Artificial		
	<220>		
	<223> Oligonucleótido sintético		
65	<221> característica miscelánea		
	<222> (0)...(0)		

ES 2 332 444 T3

	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
5	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
	<222> (0)...(0)	
10	<223> cadena principal de fosfodiéster	
	<400> 177	
15	ccgcttctc cagatgagct catgggttc tccaccaag	39
	<210> 178	
	<211> 20	
20	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
25	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
	<222> (0)...(0)	
30	<223> cadena principal de fosfodiéster	
	<400> 178	
35	ccggccggcc ggccggccgg	20
	<210> 179	
	<211> 20	
40	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
45	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> diferencia_miscelánea	
	<222> (0)...(0)	
50	<223> cadena principal de fosfodiéster	
	<400> 179	
55	ccgtcgttc cccccccc	20
	<210> 180	
	<211> 22	
60	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
65	<223> Oligonucleótido sintético	

ES 2 332 444 T3

	<221> característica miscelánea	
	<222> (0)...(0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
5	<400> 180	
	cctacgttgt atgcgccag ct	22
10	<210> 181	
	<211> 20	
	<212> ADN	
15	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
20	<400> 181	
	ctccaaatg aaagaccccc	20
25	<210> 182	
	<211> 19	
	<212> ADN	
30	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
35	<400> 182	
	cctctataca acctgggac	19
40	<210> 183	
	<211> 20	
	<212> ADN	
45	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
50	<221> característica miscelánea	
	<222> (0)...(0)	
55	<223> cadena principal de fosforodiéster/fósforotioato quimérica con fósforotioato en los extremos 5' y 3'	
	<400> 183	
	cctccatgt cggctctgat	20
60	<210> 184	
	<211> 8	
	<212> ADN	
65	<213> Secuencia Artificial	

ES 2 332 444 T3

	<220>		
	<223> Oligonucleótido sintético		
5	<221> diferencia_misclánea		
	<222> (0)...(0)		
	<223> cadena principal de fosfodiéster		
10	<400> 184		
	ccttcgat		8
15	<210> 185		
	<211> 8		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia Artificial		
20	<220>		
	<223> Oligonucleótido sintético		
25	<221> característica miscelánea		
	<222> (0)...(0)		
	<223> cadena principal de fosfodiéster		
30	<400> 185		
	cgaacgtt		8
35	<210> 186		
	<211> 6		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia Artificial		
40	<220>		
	<223> Oligonucleótido sintético		
45	<221> característica miscelánea		
	<222> (0)...(0)		
	<223> cadena principal de fosfodiéster		
50	<400> 186		
	cgacga		6
55	<210> 187		
	<211> 6		
	<212> ADN		
60	<213> Secuencia Artificial		
	<220>		
	<223> Oligonucleótido sintético		
65	<221> característica miscelánea		
	<222> (0)...(0)		

ES 2 332 444 T3

	<223> cadena principal de fósforotioato	
	<400> 187	
5	cgacgt	6
	<210> 188	
10	<211> 18	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
15	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
20	<222> (0)...(0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
	<400> 188	
25	cgactctcga gcgttctc	18
	<210> 189	
30	<211> 35	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
35	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 189	
40	cgactgccga acaggatc ggtgacgc actgg	35
	<210> 190	
45	<211> 18	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
50	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
55	<222> (0)...(0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
	<400> 190	
60	cgccgtcgcg gcggttg	18
	<210> 191	
65	<211> 18	
	<212> ADN	

ES 2 332 444 T3

	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
5	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
	<222> (0)...(0)	
10	<223> cadena principal de fosfodiéster	
	<400> 191	
15	cgctggggc tggctgg	18
	<210> 192	
	<211> 20	
20	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
25	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
	<222> (0)...(0)	
30	<223> cadena principal de fósforoato	
	<400> 192	
35	cgcgcgcg cgcgcgcg	20
	<210> 193	
	<211> 20	
40	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
45	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
	<222> (0)...(0)	
50	<223> cadena principal de fosfodiéster	
	<400> 193	
55	cgcgcgcg cgcgcgcg	20
	<210> 194	
	<211> 6	
60	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
65	<223> Oligonucleótido sintético	

ES 2 332 444 T3

	<221> característica miscelánea	
	<222> (0)...(0)	
	<223> cadena principal de fósforotioato	
5	<400> 194	
	cgcgta	6
10	<210> 195	
	<211> 18	
	<212> ADN	
15	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
20	<221> característica miscelánea	
	<222> (0)...(0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
25	<400> 195	
	cgctagaggt tagcgtga	18
30	<210> 196	
	<211> 15	
	<212> ADN	
35	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
40	<221> característica miscelánea	
	<222> (0)...(0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
45	<400> 196	
	cgctggacct tccat	15
50	<210> 197	
	<211> 20	
	<212> ADN	
55	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
60	<221> característica miscelánea	
	<222> (0)...(0)	
65	<223> cadena principal de fosforodiéster/fósforotioato quimérica con fósforotioato en los extremos 5' y 3'	

ES 2 332 444 T3

	<400> 197	
	cgctggacct tccatgctgg	20
5	<210> 198	
	<211> 16	
	<212> ADN	
10	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
15	<221> característica miscelánea	
	<222> (0)...(0)	
	<223> cadena principal de fósforotioato	
20	<400> 198	
	cggtgacgt catcaa	16
25	<210> 199	
	<211> 20	
	<212> ADN	
30	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
35	<400> 199	
	cgggcgactc agtctatcgg	20
40	<210> 200	
	<211> 20	
	<212> ADN	
45	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
50	<400> 200	
	cgggcttacg gcgatgctg	20
55	<210> 201	
	<211> 14	
	<212> ADN	
60	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
65	<223> Oligonucleótido sintético	

ES 2 332 444 T3

	<400> 201	
	cggtagcctt ccta	14
5	<210> 202	
	<211> 15	
	<212> ADN	
10	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
15	<221> característica miscelánea	
	<222> (0)...(0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
20	<400> 202	
	cgtaccttac ggtga	15
25	<210> 203	
	<211> 6	
	<212> ADN	
30	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
35	<221> característica miscelánea	
	<222> (0)...(0)	
40	<223> cadena principal de fósforotioato	
	<400> 203	
45	cgtacg	6
	<210> 204	
	<211> 6	
	<212> ADN	
50	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
55	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
	<222> (0)...(0)	
60	<223> cadena principal de fósforotioato	
	<400> 204	
65	cgtcga	6
	<210> 205	

ES 2 332 444 T3

	<211> 6	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
5	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
10	<221> característica miscelánea	
	<222> (0)...(0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
15	<400> 205	
	cgtcga	6
20	<210> 206	
	<211> 6	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
25	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
30	<221> característica miscelánea	
	<222> (0)...(0)	
	<223> cadena principal de fósforotioato	
35	<400> 206	
	cgtcgt	6
40	<210> 207	
	<211> 9	
	<212> ADN	
45	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
50	<221> característica miscelánea	
	<222> (0)...(0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
55	<400> 207	
	cgtcgctgt	9
60	<210> 208	
	<211> 21	
	<212> ADN	
65	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	

ES 2 332 444 T3

	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
5	<222> (0)...(0)	
	<223> cadena principal de fósforotioato	
	<400> 208	
10	cgctcgcgtc gtcgctcgcg t	21
	<210> 209	
15	<211> 23	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
20	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 209	
25	cgtctatcgg gcttctgtgt ctg	23
	<210> 210	
30	<211> 6	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
35	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
40	<222> (0)...(0)	
	<223> cadena principal de fósforotioato	
	<400> 210	
45	cgttcg	6
	<210> 211	
50	<211> 8	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
55	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
60	<222> (0)...(0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
	<400> 211	
65	ctaacgtt	8

ES 2 332 444 T3

	<210> 212	
	<211> 24	
	<212> ADN	
5	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
10	<221> característica miscelánea	
	<222> (0)...(0)	
	<223> cadena principal de fósforotioato	
15	<400> 212	
	ctaattcttc taatttttt ctaa	24
20	<210> 213	
	<211> 45	
	<212> ADN	
25	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
30	<221> característica miscelánea	
	<222> (0)...(0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
35	<400> 213	
	ctagataaag cggaaccagc aacagacaca gaagccccga tagag	45
40	<210> 214	
	<211> 8	
	<212> ADN	
45	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
50	<221> característica miscelánea	
	<222> (0)...(0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
55	<400> 214	
	ctagcgct	8
60	<210> 215	
	<211> 26	
	<212> ADN	
65	<213> Secuencia Artificial	

ES 2 332 444 T3

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

5 <221> característica miscelánea
<222> (0)...(0)
<223> cadena principal de fósforotioato

10 <400> 215

ctagcggctg acgtcataaa gctagc 26

15 <210> 216
<211> 25
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

20 <220>
<223> Oligonucleótido sintético

25 <221> característica miscelánea
<222> (0)...(0)
<223> cadena principal de fosfodiéster

30 <400> 216

ctagcggctg acgtcatcaa gctag 25

35 <210> 217
<211> 25
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

40 <220>
<223> Oligonucleótido sintético

45 <221> característica miscelánea
<222> (0)...(0)
<223> cadena principal de fosfodiéster

50 <400> 217

ctagcggctg acgtcatcaa tctag 25

55 <210> 218
<211> 26
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

60 <220>
<223> Oligonucleótido sintético

65 <221> característica miscelánea
<222> (0)...(0)

ES 2 332 444 T3

	<223> cadena principal de fósforoato	
	<400> 218	
5	ctagcggctg agctcataaa gctagc	26
	<210> 219	
10	<211> 25	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
15	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
20	<222> (0)...(0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
	<400> 219	
25	ctagcttgat gacgtagcc gctag	25
	<210> 220	
30	<211> 25	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
35	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
40	<222> (0)...(0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
	<400> 220	
45	ctagcttgat gagctagcc gctag	25
	<210> 221	
50	<211> 26	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
55	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
60	<222> (0)...(0)	
	<223> cadena principal de fósforoato	
65	<400> 221	
	ctagcttat gacgtagcc gctagc	26

ES 2 332 444 T3

	<210> 222	
	<211> 24	
	<212> ADN	
5	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
10	<221> característica miscelánea	
	<222> (0)...(0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
15	<400> 222	
	ctaggetgac gtcacgaagc tagt	24
20	<210> 223	
	<211> 25	
	<212> ADN	
25	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
30	<221> característica miscelánea	
	<222> (0)...(0)	
	<223> cadena principal de fósforoato	
35	<400> 223	
	ctagtggctg acgcatcaa gctag	25
40	<210> 224	
	<211> 21	
	<212> ADN	
45	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
50	<400> 224	
	ctatcgagg actggcgcgc c	21
55	<210> 225	
	<211> 22	
	<212> ADN	
60	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
65		

ES 2 332 444 T3

	<400> 225	
	ctatcggagg actggcgcgc cg	22
5	<210> 226	
	<211> 20	
	<212> ADN	
10	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
15	<221> característica miscelánea	
	<222> (0)...(0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
20	<400> 226	
	ctcaacgctg gacctccat	20
25	<210> 227	
	<211> 21	
	<212> ADN	
30	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
35	<221> característica miscelánea	
	<222> (0)...(0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
40	<400> 227	
	ctcatgggtt tctccacaa g	21
45	<210> 228	
	<211> 21	
	<212> ADN	
50	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
55	<221> característica miscelánea	
	<222> (0)...(0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
60	<400> 228	
	ctccagctcc aagaaaggac g	21
65	<210> 229	

ES 2 332 444 T3

	<211> 21	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
5	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
10	<221> característica miscelánea	
	<222> (0)...(0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
15	<400> 229	
	ctgccccgc cccgatcgaa t	21
20	<210> 230	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
25	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
30	<400> 230	
	ctctccaagc tcacttacag	20
35	<210> 231	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
40	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
45	<221> característica miscelánea	
	<222> (0)...(0)	
	<223> cadena principal de fósforotioato	
50	<400> 231	
	ctctctgtag gcccgcttgg	20
55	<210> 232	
	<211> 20	
	<212> ADN	
60	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
65		

ES 2 332 444 T3

	<400> 232	
	ctcttgcgac ctggaaggta	20
5	<210> 233	
	<211> 10	
	<212> ADN	
10	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
15	<221> característica miscelánea	
	<222> (0)...(0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
20	<400> 233	
	ctgacgtcat	10
25	<210> 234	
	<211> 8	
	<212> ADN	
30	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
35	<221> característica miscelánea	
	<222> (0)...(0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
40	<400> 234	
	ctgacgtg	8
45	<210> 235	
	<211> 18	
	<212> ADN	
50	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
	<222> (0)...(0)	
60	<223> cadena principal de fosforodiéster/fósforotioato química con fósforotioato en los extremos 5' y 3'	
	<400> 235	
	ctgattgctc tctcgtga	18
65	<210> 236	

ES 2 332 444 T3

	<211> 18	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
5	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
10	<221> característica miscelánea	
	<222> (0)...(0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
15	<400> 236	
	ctgattgctc tctcgtga	18
20	<210> 237	
	<211> 14	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
25	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
30	<221> característica miscelánea	
	<222> (0)...(0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
35	<400> 237	
	ctgcagcctg ggac	14
40	<210> 238	
	<211> 22	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
45	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
50	<221> característica miscelánea	
	<222> (0)...(0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
55	<400> 238	
	ctgcgtagc aatttaactg tg	22
60	<210> 239	
	<211> 15	
	<212> ADN	
65	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	

ES 2 332 444 T3

	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
5	<222> (0)...(0)	
	<223> cadena principal de fósforotioato	
	<400> 239	
10	ctgctgagac tggag	15
	<210> 240	
15	<211> 21	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
20	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
25	<222> (0)...(0)	
	<223> cadena principal de fósforotioato	
	<400> 240	
30	ctgctgctgc tgctgctgct g	21
	<210> 241	
35	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
40	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
45	<222> (0)...(0)	
	<223> cadena principal de fosforodiéster/fósforotioato quimérica con fósforotioato en los extremos 5' y 3'	
	<400> 241	
50	ctggaccttc catgtc	16
	<210> 242	
55	<211> 18	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
60	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
65	<222> (0)...(0)	
	<223> cadena principal de fosforodiéster/fósforotioato quimérica con fósforotioato en los extremos 5' y 3'	

ES 2 332 444 T3

	<400> 242	
	ctggaccttc catgtcgg	18
5	<210> 243	
	<211> 24	
	<212> ADN	
10	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
15	<221> característica miscelánea	
	<222> (0)...(0)	
	<223> cadena principal de fósforotioato	
20	<400> 243	
	ctggctcttc tggtttttt ctgg	24
25	<210> 244	
	<211> 24	
	<212> ADN	
30	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
35	<221> característica miscelánea	
	<222> (0)...(0)	
40	<223> cadena principal de fosfodiéster	
	<400> 244	
45	ctggctcttc tggtttttt ctgg	24
	<210> 245	
	<211> 20	
	<212> ADN	
50	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
55	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 245	
60	ctgtaagtga gcttgagag	20
	<210> 246	
	<211> 30	
	<212> ADN	
65	<213> Secuencia Artificial	

ES 2 332 444 T3

	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
5	<221> característica miscelánea	
	<222> (0)...(0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
10	<400> 246	
	ctgtatgaaa caaattttcc tctttgggca	30
15	<210> 247	
	<211> 6	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
20	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
25	<221> característica miscelánea	
	<222> (0)...(0)	
	<223> cadena principal de fósforotioato	
30	<400> 247	
	ctgtca	6
35	<210> 248	
	<211> 22	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
40	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
45	<221> característica miscelánea	
	<222> (0)...(0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
50	<400> 248	
	ctgtcaggaa ctgcaggtaa gg	22
55	<210> 249	
	<211> 20	
	<212> ADN	
60	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
65		

ES 2 332 444 T3

	<400> 249	
	ctgtcccata ttttagaca	20
5	<210> 250	
	<211> 6	
	<212> ADN	
10	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
15	<221> característica miscelánea	
	<222> (0)...(0)	
	<223> cadena principal de fósforotioato	
20	<400> 250	
	ctgtcg	6
25	<210> 251	
	<211> 6	
	<212> ADN	
30	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
35	<221> característica miscelánea	
	<222> (0)...(0)	
40	<223> cadena principal de fosfodiéster	
	<400> 251	
45	ctgtcg	6
	<210> 252	
	<211> 20	
	<212> ADN	
50	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
55	<221> característica miscelánea	
	<222> (0)...(0)	
60	<223> cadena principal de fosfodiéster	
	<400> 252	
65	ctgtcgttcc ccccccccc	20
	<210> 253	

ES 2 332 444 T3

	<211> 24	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
5	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
10	<221> característica miscelánea	
	<222> (0)...(0)	
	<223> cadena principal de fósforotioato	
15	<400> 253	
	ctgtgctttc tgtgttttc tgtg	24
20	<210> 254	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
25	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
30	<400> 254	
	cttgaggggc ctcccggcgg	20
35	<210> 255	
	<211> 21	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
40	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
45	<221> característica miscelánea	
	<222> (0)...(0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
50	<400> 255	
	cttggtggag aaacctatga g	21
55	<210> 256	
	<211> 39	
	<212> ADN	
60	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
65	<221> característica miscelánea	
	<222> (0)...(0)	

ES 2 332 444 T3

<223> cadena principal de fosfodiéster

<400> 256

5

cttggtggag aaacctatga gctcatctgg aggaagcgg

39

<210> 257

10

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

15

<220>

<223> Oligonucleótido sintético

<221> característica miscelánea

20

<222> (0)...(0)

<223> cadena principal de fósforotioato

<400> 257

25

ctttccgttg gaccctggg

20

<210> 258

30

<211> 19

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

35

<220>

<223> Oligonucleótido sintético

<221> característica miscelánea

40

<222> (0)...(0)

<223> cadena principal de fosfodiéster

<221> base modificada

45

<222> (2)...(2)

<223> m5c

<221> base_modificada

50

<222> (6)...(6)

<223> m5c

<221> base_modificada

55

<222> (10)...(10)

<223> m5c

<221> base_modificada

60

<222> (15)...(15)

<223> m5c

65

<400> 258

cnggcnggcn gggcnccgg

19

ES 2 332 444 T3

<210> 259
<211> 8
<212> ADN
5 <213> Secuencia Artificial

<220>
10 <223> Oligonucleótido sintético

<221> característica miscelánea
<222> (0)...(0)
15 <223> cadena principal de fosfodiéster

<221> característica miscelánea
<222> (1)...(1)
20 <223> Etiquetado con FITC

<400> 259

25 aacgttga 8

<210> 260
<211> 12
<212> ADN
30 <213> Secuencia Artificial

<220>
35 <223> Oligonucleótido sintético

<221> característica miscelánea
<222> (0)...(0)
40 <223> cadena principal de fosfodiéster

<221> característica miscelánea
<222> (1)...(1)
45 <223> Etiquetado con FITC

<400> 260

50 cgcgaaatcg cg 12

<210> 261
<211> 8
55 <212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
60 <223> Oligonucleótido sintético

<221> característica miscelánea
<222> (0)...(0)
65 <223> cadena principal de fosfodiéster

<221> característica miscelánea

ES 2 332 444 T3

	<222> (1)...(1)	
	<223> Etiquetado con FITC	
5	<400> 261	
	tcaacggt	8
10	<210> 262	
	<211> 8	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
15	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
20	<221> característica miscelánea	
	<222> (0)...(0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
25	<400> 262	
	gaaacggt	8
30	<210> 263	
	<211> 25	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
35	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
40	<221> característica miscelánea	
	<222> (0)...(0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
45	<400> 263	
	gaaactgctg ctagtttcgc tttat	25
50	<210> 264	
	<211> 17	
	<212> ADN	
55	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
60	<400> 264	
	gaacctcca tgctggt	17
65	<210> 265	
	<211> 20	

ES 2 332 444 T3

	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
5	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 265	
10	gaacctcca tgctgtccg	20
	<210> 266	
15	<211> 18	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
20	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 266	
25	gaacgctgga cctccat	18
	<210> 267	
30	<211> 21	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
35	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
40	<222> (0)...(0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
	<400> 267	
45	gaagtcacg ttgagggca t	21
	<210> 268	
50	<211> 21	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
55	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
60	<222> (0)...(0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
	<400> 268	
65	gaagttctg gtaagtctc g	21

ES 2 332 444 T3

	<code><210> 269</code>		
	<code><211> 10</code>		
	<code><212> ADN</code>		
5	<code><213> Secuencia Artificial</code>		
	<code><220></code>		
10	<code><223> Oligonucleótido sintético</code>		
	<code><400> 269</code>		
	<code>gacctccat</code>		10
15	<code><210> 270</code>		
	<code><211> 22</code>		
	<code><212> ADN</code>		
20	<code><213> Secuencia Artificial</code>		
	<code><220></code>		
25	<code><223> Oligonucleótido sintético</code>		
	<code><400> 270</code>		
	<code>gacctccat gtcggtcctg at</code>		22
30	<code><210> 271</code>		
	<code><211> 20</code>		
	<code><212> ADN</code>		
35	<code><213> Secuencia Artificial</code>		
	<code><220></code>		
40	<code><223> Oligonucleótido sintético</code>		
	<code><400> 271</code>		
	<code>gaccttctat gtcggtcctg</code>		20
45	<code><210> 272</code>		
	<code><211> 8</code>		
	<code><212> ADN</code>		
50	<code><213> Secuencia Artificial</code>		
	<code><220></code>		
55	<code><223> Oligonucleótido sintético</code>		
	<code><221> característica miscelánea</code>		
	<code><222> (0)...(0)</code>		
60	<code><223> cadena principal de fosfodiéster</code>		
	<code><400> 272</code>		
	<code>gacgtcat</code>		8
65	<code><210> 273</code>		

ES 2 332 444 T3

	<211> 15	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
5	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
10	<221> característica miscelánea	
	<222> (0)...(0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
15	<400> 273	
	gactgacgtc agcgt	15
20	<210> 274	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
25	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
30	<221> característica miscelánea	
	<222> (0)...(0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
35	<400> 274	
	gagaacgatg gacctccat	20
40	<210> 275	
	<211> 20	
	<212> ADN	
45	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
50	<221> característica miscelánea	
	<222> (0)...(0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
55	<400> 275	
	gagaacgcta gacctctat	20
60	<210> 276	
	<211> 20	
	<212> ADN	
65	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	

ES 2 332 444 T3

<223> Oligonucleótido sintético

<221> característica miscelánea

5 <222> (0)...(0)

<223> cadena principal de fosfodiéster

<400> 276

10 gagaacgctc caccttccat 20

<210> 277

15 <211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

20 <220>

<223> Oligonucleótido sintético

<221> característica miscelánea

25 <222> (0)...(0)

<223> cadena principal de fosfodiéster

<400> 277

30 gagaacgctc cagcactgat 20

<210> 278

35 <211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

40 <220>

<223> Oligonucleótido sintético

<221> característica miscelánea

45 <222> (0)...(0)

<223> cadena principal de fosfodiéster

<400> 278

50 gagaacgctc cagcttcgat 20

<210> 279

55 <211> 21

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

60 <220>

<223> Oligonucleótido sintético

<221> característica miscelánea

65 <222> (0) ... (0)

<223> cadena principal de fósforotioato

ES 2 332 444 T3

	<400> 279	
	gagaacgctc cgaccttcca t	21
5	<210> 280	
	<211> 20	
	<212> ADN	
10	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
15	<221> característica miscelánea	
	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
20	<400> 280	
	gagaacgctc gaccttccat	20
25	<210> 281	
	<211> 20	
	<212> ADN	
30	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
35	<221> característica miscelánea	
	<222> (0) ... (0)	
40	<223> cadena principal de fósforotioato	
	<221> característica miscelánea	
	<222> (20) ... (20)	
45	<223> biotilado en el extremo 5'	
	<400> 281	
50	gagaacgctc gaccttcgat	20
	<210> 282	
	<211> 21	
55	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
60	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
	<222> (0) ... (0)	
65	<223> cadena principal de fosfodiéster	

ES 2 332 444 T3

	<code><400> 282</code>		
	<code>gagaacgctg gacctatcca t</code>		21
5	<code><210> 283</code>		
	<code><211> 25</code>		
	<code><212> ADN</code>		
10	<code><213> Secuencia Artificial</code>		
	<code><220></code>		
	<code><223> Oligonucleótido sintético</code>		
15	<code><221> característica miscelánea</code>		
	<code><222> (0) ... (0)</code>		
	<code><223> cadena principal de fosfodiéster</code>		
20	<code><400> 283</code>		
	<code>gagaacgctg gacctcatca tccat</code>		25
25	<code><210> 284</code>		
	<code><211> 22</code>		
	<code><212> ADN</code>		
30	<code><213> Secuencia Artificial</code>		
	<code><220></code>		
	<code><223> Oligonucleótido sintético</code>		
35	<code><221> característica miscelánea</code>		
	<code><222> (0) ... (0)</code>		
	<code><223> cadena principal de fosfodiéster</code>		
40	<code><400> 284</code>		
	<code>gagaacgctg gacctcatcc at</code>		22
45	<code><210> 285</code>		
	<code><211> 18</code>		
	<code><212> ADN</code>		
50	<code><213> Secuencia Artificial</code>		
	<code><220></code>		
55	<code><223> Oligonucleótido sintético</code>		
	<code><400> 285</code>		
	<code>gagaacgctg gaccttcc</code>		18
60	<code><210> 286</code>		
	<code><211> 20</code>		
	<code><212> ADN</code>		
65	<code><213> Secuencia Artificial</code>		

ES 2 332 444 T3

	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
5	<400> 286	
	gagaacgctg gacctccat	20
10	<210> 287	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
15	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
20	<221> característica miscelánea	
	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fósforotioato	
25	<400> 287	
	gagaacgctg gacctccat	20
30	<210> 288	
	<211> 22	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
35	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
40	<400> 288	
	gagaacgctg gacctccat gt	22
45	<210> 289	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
50	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
55	<221> característica miscelánea	
	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
60	<400> 289	
	gagaacgctg gacctcgat	20
65	<210> 290	
	<211> 20	

ES 2 332 444 T3

<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

5 <220>
<223> Oligonucleótido sintético

<221> característica miscelánea

10 <222> (0) ... (0)
<223> cadena principal de fosfodiéster

<400> 290

15
gagaacgctg gaccttcgta 20

<210> 291

20 <211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

25 <220>
<223> Oligonucleótido sintético

<221> característica miscelánea

30 <222> (0) ... (0)
<223> cadena principal de fosfodiéster

<400> 291

35
gagaacgctg gaccttgcac 20

<210> 292

40 <211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

45 <220>
<223> Oligonucleótido sintético

<221> característica miscelánea

50 <222> (0) ... (0)
<223> cadena principal de fosfodiéster

<400> 292

55
gagaacgctg gacgctcac cat 23

<210> 293

60 <211> 19
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

65 <220>
<223> Oligonucleótido sintético

ES 2 332 444 T3

	<221> característica miscelánea	
	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
5	<400> 293	
	gagaacgctg gacttccat	19
10	<210> 294	
	<211> 20	
	<212> ADN	
15	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
20	<221> característica miscelánea	
	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
25	<221> base modificada	
	<222> (14)...(14)	
	<223> m5c	
30	<400> 294	
	gagaacgctg gacnttccat	20
35	<210> 295	
	<211> 17	
	<212> ADN	
40	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
	<222> (0) ... (0)	
50	<223> cadena principal de fosfodiéster	
	<400> 295	
	gagaacgctg gatccat	17
55	<210> 296	
	<211> 20	
	<212> ADN	
60	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	

ES 2 332 444 T3

	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
5	<400> 296	
	gagaatgctg gaccttccat	20
10	<210> 297	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
15	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
20	<221> característica miscelánea	
	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
25	<221> base_modificada	
	<222> (6) ... (6)	
	<223> m5c	
30	<400> 297	
	gagaangctg gaccttccat	20
35	<210> 298	
	<211> 20	
	<212> ADN	
40	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
45	<400> 298	
	gagaccgctc gaccttcgat	20
50	<210> 299	
	<211> 20	
	<212> ADN	
55	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
60	<221> característica miscelánea	
	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fósforotioato	
65		

ES 2 332 444 T3

	<400> 299	
	gagcaagctg gaccttccat	20
5	<210> 300	
	<211> 20	
	<212> ADN	
10	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
15	<221> característica miscelánea	
	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fósforotioato	
20	<221> característica miscelánea	
	<222> (20) ... (20)	
	<223> biotilado en el extremo 3'	
25	<400> 300	
	gagcaagctg gaccttccat	20
30	<210> 301	
	<211> 45	
	<212> ADN	
35	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
40	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
	<222> (0) ... (0)	
45	<223> cadena principal de fosfodiéster	
	<400> 301	
50	gaggaacgtc atggagagga acgcatgga gaggaacgtc atgga	45
	<210> 302	
	<211> 20	
55	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
60	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
	<222> (0) ... (0)	
65	<223> cadena principal de fosfodiéster	

ES 2 332 444 T3

<p><221> base_modificada <222> (9)...(9) <223> I</p> <p>5 <221> base modificada <222> (11) ... (11) <223> I</p> <p>10 <221> base modificada <222> (15)...(15) <223> I</p> <p>15 <400> 302</p> <p style="padding-left: 40px;">gaggaaggng nggangacgt</p> <p>20 <210> 303 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia Artificial</p> <p>25 <220> <223> Oligonucleótido sintético</p> <p>30 <400> 303</p> <p style="padding-left: 40px;">gagggacca ttttacgggc</p> <p>35 <210> 304 <211> 33 <212> ADN <213> Secuencia Artificial</p> <p>40 <220> <223> Oligonucleótido sintético</p> <p>45 <221> característica miscelánea <222> (0) ... (0) <223> cadena principal de fosfodiéster</p> <p>50 <400> 304</p> <p style="padding-left: 40px;">gatccagatt ctgccaggtc actgtgactg gat</p> <p>55 <210> 305 <211> 33 <212> ADN <213> Secuencia Artificial</p> <p>60 <220> <223> Oligonucleótido sintético</p> <p>65 <221> característica miscelánea <222> (0) ... (0)</p>	<p>20</p> <p>20</p> <p>33</p>
--	-------------------------------

ES 2 332 444 T3

	<223> cadena principal de fosfodiéster	
	<400> 305	
5	gatccagatt ctgctgagtc actgtgactg gat	33
	<210> 306	
10	<211> 33	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
15	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
20	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
	<400> 306	
25	gatccagtca cagtgacctg gcagaatctg gat	33
	<210> 307	
30	<211> 33	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
35	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
40	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
	<400> 307	
45	gatccagtca cagtgactca gcagaatctg gat	33
	<210> 308	
50	<211> 25	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
55	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
60	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
65	<400> 308	
	gatccggctg actcatcact agatc	25

ES 2 332 444 T3

	<210> 309	
	<211> 20	
	<212> ADN	
5	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
10	<221> característica miscelánea	
	<222> (0) ... (0)	
15	<223> cadena principal de fosforodiéster/fósforotioato quimérica con fósforotioato en los extremos 5' y 3'	
	<400> 309	
	gatcgctgat ctaatgctcg	20
20	<210> 310	
	<211> 21	
	<212> ADN	
25	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
30	<400> 310	
	gatcggagga ctggcgcgcc g	21
35	<210> 311	
	<211> 25	
40	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
45	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
	<222> (0) ... (0)	
50	<223> cadena principal de fosfodiéster	
	<400> 311	
	gatctagtga tgagtcagcc ggatc	25
55	<210> 312	
	<211> 25	
60	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
65	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	

ES 2 332 444 T3

	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
5	<400> 312	
	gattcaactt gcgctcatct taggc	25
10	<210> 313	
	<211> 8	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
15	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
20	<221> característica miscelánea	
	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
25	<400> 313	
	gcaacgtt	8
30	<210> 314	
	<211> 10	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
35	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
40	<221> característica miscelánea	
	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
45	<221> característica miscelánea	
	<222> (10) ... (10)	
	<223> biotilado en el extremo 3'	
50	<400> 314	
	gcaatattgc	10
55	<210> 315	
	<211> 10	
	<212> ADN	
60	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
65	<221> característica miscelánea	
	<222> (0) ... (0)	

ES 2 332 444 T3

	<223> cadena principal de fosfodiéster	
	<221> característica miscelánea	
5	<222> (10) ... (10)	
	<223> Etiquetado con FITC	
	<400> 315	
10	gcaatattgc	10
	<210> 316	
15	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
20	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 316	
25	gcacatcgtc ccgcagccga	20
	<210> 317	
30	<211> 27	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
35	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 317	
40	gcagcctcta tacaacctgg gacggga	27
	<210> 318	
45	<211> 15	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
50	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
55	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fosforodiéster/fósforotioato quimérica con fósforotioato en los extremos 5' y 3'	
60	<400> 318	
	gcatagcgtt gagct	15
65	<210> 319	
	<211> 15	
	<212> ADN	

ES 2 332 444 T3

	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
5	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
	<222> (0) ... (0)	
10	<223> cadena principal de fósforotioato	
	<400> 319	
15	gcatgacgtt gagct	15
	<210> 320	
	<211> 15	
20	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
25	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
	<222> (0) ... (0)	
30	<223> cadena principal de fosforodiéster/fósforotioato química con fósforotioato en los extremos 5' y 3'	
	<400> 320	
35	gcatgacgtt gagct	15
	<210> 321	
	<211> 15	
40	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
45	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica_miscelánea	
	<222> (0) ... (0)	
50	<223> cadena principal de fosfodiéster	
	<400> 321	
55	gcatgacgtt gagct	15
	<210> 322	
	<211> 15	
60	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
65	<223> Oligonucleótido sintético	

ES 2 332 444 T3

	<221> característica miscelánea	
	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fósforotioato	
5	<400> 322	
	gcatgacggt gagct	15
10	<210> 323	
	<211> 17	
	<212> ADN	
15	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
20	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
	<222> (0) ... (0)	
25	<223> cadena principal de fosfodiéster	
	<400> 323	
	gcatgagctt gagctga	17
30	<210> 324	
	<211> 15	
	<212> ADN	
35	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
40	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
	<222> (0) ... (0)	
45	<223> cadena principal de fosfodiéster	
	<400> 324	
	gcatgatggt gagct	15
50	<210> 325	
	<211> 15	
	<212> ADN	
55	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
60	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
	<222> (0) ... (0)	
65	<223> cadena principal de fosfodiéster	
	<221> base_modificada	

ES 2 332 444 T3

	<222> (7) ... (7)	
	<223> m5c	
5	<400> 325	
	gcatgangtt gagct	15
10	<210> 326	
	<211> 15	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
15	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
20	<221> característica miscelánea	
	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fosforodiéster/fósforotioato quimérica con fósforotioato en los extremos 5' y 3'	
25	<400> 326	
	gcatggcgtt gagct	15
30	<210> 327	
	<211> 15	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
35	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
40	<221> característica miscelánea	
	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
45	<400> 327	
	gcatgtagct gagct	15
50	<210> 328	
	<211> 15	
	<212> ADN	
55	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
60	<221> característica miscelánea	
	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fosforodiéster/fósforotioato quimérica con fósforotioato en los extremos 5' y 3'	
65		

ES 2 332 444 T3

<400> 328

gcatgctggt gagct

15

5

<210> 329

<211> 23

<212> ADN

10 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Oligonucleótido sintético

15

<221> característica miscelánea

<222> (0) ... (0)

<223> cadena principal de fosfodiéster

20

<400> 329

gcattcatca ggcgggcaag aat

23

25

<210> 330

<211> 15

<212> ADN

30

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Oligonucleótido sintético

35

<221> característica miscelánea

<222> (0) ... (0)

<223> cadena principal de fosforodiéster/fósforotioato quimérica con fósforotioato en los extremos 5' y 3'

40

<400> 330

gcattgcgtt gagct

15

45

<210> 331

<211> 15

<212> ADN

50

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Oligonucleótido sintético

55

<221> característica miscelánea

<222> (0) ... (0)

<223> cadena principal de fosfodiéster

60

<400> 331

gcatttcgag gagct

15

65

<210> 332

ES 2 332 444 T3

	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
5	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
10	<400> 332	
	gccaccaaaa cttgtccatg	20
15	<210> 333	
	<211> 17	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
20	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
25	<221> característica miscelánea	
	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
30	<400> 333	
	gccagatggt agctgga	17
35	<210> 334	
	<211> 24	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
40	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
45	<221> característica miscelánea	
	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fósforotioato	
50	<400> 334	
	gccatggacg aactgttccc cctc	24
55	<210> 335	
	<211> 20	
	<212> ADN	
60	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
65	<221> característica miscelánea	
	<222> (0) ... (0)	

ES 2 332 444 T3

	<223> cadena principal de fósforotioato	
	<400> 335	
5	gcgacgggcg gcgcgcgcc	20
	<210> 336	
10	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
15	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
20	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fósforotioato	
	<400> 336	
25	gcgacggtcg gcgcgcgcc	20
	<210> 337	
30	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
35	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
40	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fósforotioato	
	<400> 337	
45	gcgacgtcg gcgcgcgcc	20
	<210> 338	
50	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
55	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
60	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fósforotioato	
65	<400> 338	
	gcgacgttcg gcgcgcgcc	20

ES 2 332 444 T3

	<p><210> 339</p>		
	<p><211> 20</p>		
	<p><212> ADN</p>		
5	<p><213> Secuencia Artificial</p>		
	<p><220></p>		
10	<p><223> Oligonucleótido sintético</p>		
	<p><221> característica miscelánea</p>		
	<p><222> (0) ... (0)</p>		
15	<p><223> cadena principal de fosfodiéster</p>		
	<p><400> 339</p>		
20	<p style="text-align: center;">gcgatgctgt tctgatgcg</p>		20
	<p><210> 340</p>		
	<p><211> 20</p>		
	<p><212> ADN</p>		
25	<p><213> Secuencia Artificial</p>		
	<p><220></p>		
30	<p><223> Oligonucleótido sintético</p>		
	<p><221> característica miscelánea</p>		
	<p><222> (0) ... (0)</p>		
35	<p><223> cadena principal de fosfodiéster</p>		
	<p><400> 340</p>		
40	<p style="text-align: center;">gcgatgctgt tctgatgct</p>		20
	<p><210> 341</p>		
	<p><211> 20</p>		
	<p><212> ADN</p>		
45	<p><213> Secuencia Artificial</p>		
	<p><220></p>		
50	<p><223> Oligonucleótido sintético</p>		
	<p><400> 341</p>		
55	<p style="text-align: center;">gcgccagtcc tccgatagac</p>		20
	<p><210> 342</p>		
	<p><211> 19</p>		
60	<p><212> ADN</p>		
	<p><213> Secuencia Artificial</p>		
	<p><220></p>		
65	<p><223> Oligonucleótido sintético</p>		
	<p><221> característica miscelánea</p>		

ES 2 332 444 T3

	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
5	<400> 342	
	gcgcgcgcgc gcgcgcgcg	19
10	<210> 343	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
15	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
20	<400> 343	
	gcgctaccgg tagcctgagt	20
25	<210> 344	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
30	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
35	<221> característica miscelánea	
	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
40	<400> 344	
	gcggcgggcg gcgcgcgcc	20
45	<210> 345	
	<211> 20	
	<212> ADN	
50	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
55	<221> característica miscelánea	
	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fósforotioato	
60	<400> 345	
	gcggcgggcg gcgcgcgcc	20
65	<210> 346	
	<211> 20	

ES 2 332 444 T3

	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
5	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
10	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fósforotioato	
	<400> 346	
15	gcggcggtcg gcgcgcgcc	20
	<210> 347	
20	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
25	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
30	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fósforotioato	
	<400> 347	
35	gcggcgtgcg gcgcgcgcc	20
	<210> 348	
40	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
45	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
50	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fósforotioato	
	<400> 348	
55	gcggcgttcg gcgcgcgcc	20
	<210> 349	
60	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
65	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	

ES 2 332 444 T3

	<221> característica miscelánea	
	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
5	<400> 349	
	gcgtcgttcc ccccccccc	20
10	<210> 350	
	<211> 21	
	<212> ADN	
15	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
20	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
	<222> (0) ... (0)	
25	<223> cadena principal de fósforotioato	
	<400> 350	
	gcgtgcgttg tcgttgctg t	21
30	<210> 351	
	<211> 15	
	<212> ADN	
35	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
40	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
	<222> (0) ... (0)	
45	<223> cadena principal de fósforotioato	
	<400> 351	
50	gcgtttttt ttgcg	15
	<210> 352	
	<211> 15	
55	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
60	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
	<222> (0) ... (0)	
65	<223> cadena principal de fosfodiéster	

ES 2 332 444 T3

	<400> 352	
	gctaaacggt agcgt	15
5	<210> 353	
	<211> 16	
	<212> ADN	
10	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
15	<221> característica miscelánea	
	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
20	<400> 353	
	gctaacgtta gcgtga	16
25	<210> 354	
	<211> 15	
	<212> ADN	
30	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
35	<221> característica miscelánea	
	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
40	<400> 354	
	gctaccttag cgtga	15
45	<210> 355	
	<211> 15	
	<212> ADN	
50	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
55	<221> característica miscelánea	
	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
60	<221> base_modificada	
	<222> (11) ... (11)	
65	<223> m5c	

ES 2 332 444 T3

<400> 355

gctaccttag ngtga

15

5

<210> 356

<211> 14

<212> ADN

10 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Oligonucleótido sintético

15

<221> característica miscelánea

<222> (0) ... (0)

<223> cadena principal de fosfodiéster

20

<400> 356

gctacttagc gtga

14

25

<210> 357

<211> 15

<212> ADN

30 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Oligonucleótido sintético

35

<221> característica miscelánea

<222> (0) ... (0)

<223> cadena principal de fosfodiéster

40

<400> 357

gctagacgat agcgt

15

45

<210> 358

<211> 17

<212> ADN

50 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Oligonucleótido sintético

55

<221> característica miscelánea

<222> (0) ... (0)

<223> cadena principal de fosfodiéster

60

<400> 358

gctagacgct agcgtga

17

65

<210> 359

ES 2 332 444 T3

	<211> 9	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
5	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
10	<221> característica miscelánea	
	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
15	<400> 359	
	gctagacgt	9
20	<210> 360	
	<211> 17	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
25	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
30	<221> característica miscelánea	
	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
35	<400> 360	
	gctagacgta agcgtga	17
40	<210> 361	
	<211> 14	
	<212> ADN	
45	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
50	<221> característica miscelánea	
	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
55	<400> 361	
	gctagacgtc tagc	14
60	<210> 362	
	<211> 13	
	<212> ADN	
65	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	

ES 2 332 444 T3

	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
5	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
	<400> 362	
10	gctagacggt agc	13
	<210> 363	
15	<211> 15	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
20	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
25	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
	<400> 363	
30	gctagacggt agcgt	15
	<210> 364	
35	<211> 17	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
40	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 364	
45	gctagacggt agcgtga	17
	<210> 365	
50	<211> 17	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
55	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
60	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
	<400> 365	
65	gctagacggt agctgga	17

ES 2 332 444 T3

	<210> 366	
	<211> 17	
	<212> ADN	
5	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
10	<221> característica miscelánea	
	<222> (0) ... (0)	
15	<223> cadena principal de fosforodiéster/fósforotioato quimérica con fósforotioato en los extremos 5' y 3'	
	<400> 366	
	gctagacgtt agctgga	17
20	<210> 367	
	<211> 17	
	<212> ADN	
25	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
30	<221> característica miscelánea	
	<222> (0) ... (0)	
35	<223> cadena principal de fosfodiéster	
	<400> 367	
40	gctagacgtt aggctga	17
	<210> 368	
	<211> 15	
45	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
50	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
	<222> (0) ... (0)	
55	<223> cadena principal de fosfodiéster	
	<400> 368	
60	gctagacgtt agtgt	15
	<210> 369	
	<211> 15	
65	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	

ES 2 332 444 T3

	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
5	<221> característica miscelánea	
	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
10	<221> base modificada	
	<222> (13)...(13)	
	<223> m5c	
15	<400> 369	
	gctagacggt agngt	15
20	<210> 370	
	<211> 14	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
25	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
30	<221> característica miscelánea	
	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
35	<400> 370	
	gctagacggt tagc	14
40	<210> 371	
	<211> 17	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
45	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
50	<221> característica miscelánea	
	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
55	<400> 371	
	gctagagctt agcgtga	17
60	<210> 372	
	<211> 17	
	<212> ADN	
65	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	

ES 2 332 444 T3

	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
5	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
	<400> 372	
10	gctagagggtt agcgtga	17
	<210> 373	
15	<211> 17	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
20	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
25	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fósforotioato	
	<400> 373	
30	gctagagggtt agcgtga	17
	<210> 374	
35	<211> 15	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
40	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
45	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
	<400> 374	
50	gctagatggtt aacgt	15
	<210> 375	
55	<211> 15	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
60	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
65	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	

ES 2 332 444 T3

<400> 375

gctagatggt agcgt

15

5

<210> 376

<211> 15

<212> ADN

10 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Oligonucleótido sintético

15

<221> característica miscelánea

<222> (0) ... (0)

<223> cadena principal de fósforotioato

20

<400> 376

gctagatggt agcgt

15

25

<210> 377

<211> 17

<212> ADN

30 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Oligonucleótido sintético

35

<221> característica miscelánea

<222> (0) ... (0)

<223> cadena principal de fosfodiéster

40

<400> 377

gctagatggt agcgtga

17

45

<210> 378

<211> 15

<212> ADN

50 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Oligonucleótido sintético

55

<221> característica miscelánea

<222> (0) ... (0)

<223> cadena principal de fosfodiéster

60

<221> base_modificada

<222> (7)...(7)

65 <223> m5c

ES 2 332 444 T3

	<400> 378	
	gctagangtt agcgt	15
5	<210> 379	
	<211> 15	
	<212> ADN	
10	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
15	<221> característica miscelánea	
	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
20	<221> base_modificada	
	<222> (7) ... (7)	
	<223> m5c	
25	<400> 379	
	gctagangtt agtgt	15
30	<210> 380	
	<211> 24	
	<212> ADN	
35	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
40	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
	<222> (0) ... (0)	
45	<223> cadena principal de fosfodiéster	
	<400> 380	
50	gctagcttta gagctttaga gctt	24
	<210> 381	
	<211> 15	
55	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
60	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
	<222> (0) ... (0)	
65	<223> cadena principal de fosfodiéster	

ES 2 332 444 T3

	<400> 381	
	gctaggcgtt agcgt	15
5	<210> 382	
	<211> 13	
	<212> ADN	
10	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
15	<221> característica miscelánea	
	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
20	<400> 382	
	gctagtcgat age	13
25	<210> 383	
	<211> 15	
	<212> ADN	
30	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
35	<221> característica miscelánea	
	<222> (0) ... (0)	
40	<223> cadena principal de fosfodiéster	
	<400> 383	
45	gctagtcgat agcgt	15
	<210> 384	
	<211> 13	
	<212> ADN	
50	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
55	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
	<222> (0) ... (0)	
60	<223> cadena principal de fosfodiéster	
	<400> 384	
65	gctagtcgct age	13
	<210> 385	

ES 2 332 444 T3

	<211> 13	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
5	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
10	<221> característica miscelánea	
	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
15	<400> 385	
	gctandcghh agc	13
20	<210> 386	
	<211> 18	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
25	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
30	<221> característica miscelánea	
	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fósforotioato	
35	<400> 386	
	gctatgacgt tccaagg	18
40	<210> 387	
	<211> 6	
	<212> ADN	
45	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
50	<221> diferencia_miscelánea	
	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fósforotioato	
55	<400> 387	
	gctcga	6
60	<210> 388	
	<211> 17	
	<212> ADN	
65	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	

ES 2 332 444 T3

	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
5	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fosforodiéster/fósforotioato quimérica con fósforotioato en los extremos 5' y 3'	
	<400> 388	
10	gctcgttcag cgcgtct	17
	<210> 389	
15	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
20	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 389	
25	gctgaacctt ccatgctgtt	20
	<210> 390	
30	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
35	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
40	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fosforodiéster/fósforotioato quimérica con fósforotioato en los extremos 5' y 3'	
	<400> 390	
45	gctgagctca tgccgtctgc	20
	<210> 391	
50	<211> 14	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
55	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 391	
60	gctggacctt ccat	14
	<210> 392	
65	<211> 14	
	<212> ADN	

ES 2 332 444 T3

	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
5	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
	<222> (0) ... (0)	
10	<223> cadena principal de fosfodiéster	
	<400> 392	
15	gctggacctt ccat	14
	<210> 393	
	<211> 20	
20	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
25	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 393	
30	gctggccagc ttacctcccg	20
	<210> 394	
	<211> 20	
35	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
40	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
	<222> (0) ... (0)	
45	<223> cadena principal de fosforodiéster/fósforotioato quimérica con fósforotioato en los extremos 5' y 3'	
	<400> 394	
50	gctgtaaaat gaatcggccg	20
	<210> 395	
	<211> 18	
55	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
60	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
65	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fósforotioato	

ES 2 332 444 T3

	<400> 395	
	gctgtggggc ggctcctg	18
5	<210> 396	
	<211> 14	
	<212> ADN	
10	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
15	<221> característica miscelánea	
	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
20	<400> 396	
	gcttgacgtc aagc	14
25	<210> 397	
	<211> 14	
	<212> ADN	
30	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
35	<221> característica miscelánea	
	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
40	<400> 397	
	gcttgacgtc tagc	14
45	<210> 398	
	<211> 14	
	<212> ADN	
50	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
55	<221> característica miscelánea	
	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
60	<400> 398	
	gcttgacgtt tagc	14
65	<210> 399	

ES 2 332 444 T3

	<211> 15	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
5	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
10	<221> característica miscelánea	
	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fosforodiéster/fósforotioato quimérica con fósforotioato en los extremos 5' y 3'	
15	<400> 399	
	gcttgcgttg cgttt	15
20	<210> 400	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
25	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
30	<400> 400	
	gcttggaggg cctgtaagtg	20
35	<210> 401	
	<211> 8	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
40	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
45	<221> característica miscelánea	
	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
50	<400> 401	
	ggaacgtt	8
55	<210> 402	
	<211> 13	
	<212> ADN	
60	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
65	<221> característica miscelánea	
	<222> (0) ... (0)	

ES 2 332 444 T3

	<p><223> cadena principal de fosfodiéster</p>	
	<p><400> 402</p>	
5	<p style="padding-left: 40px;">ggaagacggt aga</p>	13
	<p><210> 403</p>	
10	<p><211> 25</p>	
	<p><212> ADN</p>	
	<p><213> Secuencia Artificial</p>	
15	<p><220></p>	
	<p><223> Oligonucleótido sintético</p>	
	<p><221> característica miscelánea</p>	
20	<p><222> (0)... (0)</p>	
	<p><223> cadena principal de fosfodiéster</p>	
	<p><400> 403</p>	
25	<p style="padding-left: 40px;">ggaattagta atagatatag aagtt</p>	25
	<p><210> 404</p>	
30	<p><211> 24</p>	
	<p><212> ADN</p>	
	<p><213> Secuencia Artificial</p>	
35	<p><220></p>	
	<p><223> Oligonucleótido sintético</p>	
	<p><221> característica miscelánea</p>	
40	<p><222> (0) ... (0)</p>	
	<p><223> cadena principal de fosfodiéster</p>	
	<p><400> 404</p>	
45	<p style="padding-left: 40px;">ggagaaacc atgagctcat ctgg</p>	24
	<p><210> 405</p>	
50	<p><211> 20</p>	
	<p><212> ADN</p>	
	<p><213> Secuencia Artificial</p>	
55	<p><220></p>	
	<p><223> Oligonucleótido sintético</p>	
	<p><400> 405</p>	
60	<p style="padding-left: 40px;">ggagctcttc gaacgccata</p>	20
	<p><210> 406</p>	
65	<p><211> 20</p>	
	<p><212> ADN</p>	

ES 2 332 444 T3

	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
5	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 406	
10	ggcagtgcag gctcaccggg	20
	<210> 407	
	<211> 27	
15	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
20	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 407	
25	ggccaacttt caatgtggga tggcctc	27
	<210> 408	
	<211> 21	
30	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
35	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 408	
40	ggccatcca cattgaaagt t	21
	<210> 409	
	<211> 20	
45	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
50	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
	<222> (0) ... (0)	
55	<223> cadena principal de fosfodiéster	
	<400> 409	
60	ggccttttcc ccccccccc	20
	<210> 410	
	<211> 20	
65	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	

ES 2 332 444 T3

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

5 <221> característica miscelánea
<222> (0) ... (0)
<223> cadena principal de fosfodiéster

10 <400> 410

ggcggcggcg gcggcggcgg 20

15 <210> 411
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

20 <220>
<223> Oligonucleótido sintético

25 <221> característica miscelánea
<222> (0) ... (0)
<223> cadena principal de fosfodiéster

30 <400> 411

ggcgttattc ctgactcgcc 20

35 <210> 412
<211> 19
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

40 <220>
<223> Oligonucleótido sintético

45 <221> característica miscelánea
<222> (0) ... (0)
<223> cadena principal de fosfodiéster

50 <400> 412

ggctatgtcg atcctagcc 19

55 <210> 413
<211> 19
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

60 <220>
<223> Oligonucleótido sintético

65 <221> característica miscelánea
<222> (0) ... (0)

ES 2 332 444 T3

	<223> cadena principal de fosfodiéster	
	<400> 413	
5	ggctatgtcg tcctagcc	19
	<210> 414	
10	<211> 27	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
15	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
20	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
	<400> 414	
25	ggctccgggg agggaatttt tgtctat	27
	<210> 415	
30	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
35	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
40	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fósforotioato	
	<400> 415	
45	ggctgtattc ctgactgccc	20
	<210> 416	
50	<211> 24	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
55	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
60	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
65	<400> 416	
	gggaatgaaa gattttatta taag	24

ES 2 332 444 T3

- <210> 417
<211> 38
<212> ADN
5 <213> Secuencia Artificial
- <220>
<223> Oligonucleótido sintético
10
<221> característica miscelánea
<222> (0) ... (0)
15 <223> cadena principal de fosforodiéster/fósforotioato quimérica con fósforotioato en los extremos 5' y 3'
- <400> 417
20 ggggacttcc cgtctggggac ttccagggg gactttcc 38
- <210> 418
<211> 39
<212> ADN
25 <213> Secuencia Artificial
- <220>
30 <223> Oligonucleótido sintético
<221> característica miscelánea
<222> (0) ... (0)
35 <223> cadena principal de fosfodiéster
- <400> 418
40 ggggaggag gaacttctta aaattcccc agaatggtt 39
- <210> 419
<211> 9
<212> ADN
45 <213> Secuencia Artificial
- <220>
50 <223> Oligonucleótido sintético
<221> característica miscelánea
<222> (0) ... (0)
55 <223> cadena principal de fósforotioato
- <400> 419
60 ggggagggg 9
- <210> 420
<211> 9
65 <212> ADN
<213> Secuencia Artificial

ES 2 332 444 T3

	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
5	<221> característica miscelánea	
	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fósforotioato	
10	<400> 420	
	ggggagggt	9
15	<210> 421	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
20	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
25	<221> característica miscelánea	
	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fósforotioato	
30	<400> 421	
	ggggcatgac gttcaaaaaa	20
35	<210> 422	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
40	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
45	<221> característica miscelánea	
	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fosforodiéster/fósforotioato quimérica con fósforotioato en los extremos 5' y 3'	
50	<400> 422	
	ggggcatgac gttcaaaaaa	20
55	<210> 423	
	<211> 20	
	<212> ADN	
60	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
65	<221> característica miscelánea	
	<222> (0) ... (0)	

ES 2 332 444 T3

	<223> cadena principal de fósforoditioato	
	<400> 423	
5	ggggcatgac gttcgggggg	20
	<210> 424	
10	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
15	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
20	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fosforodiéster/fósforotioato quimérica con fósforotioato en los extremos 5' y 3'	
	<400> 424	
25	ggggcatgac gttcgggggg	20
	<210> 425	
30	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
35	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
40	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fósforotioato	
	<400> 425	
45	ggggcatgag cttcgggggg	20
	<210> 426	
50	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
55	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
60	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fosforodiéster/fósforotioato quimérica con fósforotioato en los extremos 5' y 3'	
65	<400> 426	
	ggggcatgag cttcgggggg	20

ES 2 332 444 T3

	<210> 427	
	<211> 21	
	<212> ADN	
5	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
10	<400> 427	
	ggggcctcta tacaacctgg g	21
15	<210> 428	
	<211> 15	
	<212> ADN	
20	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
25	<221> característica miscelánea	
	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
30	<400> 428	
	gggggacgtt ggggg	15
35	<210> 429	
	<211> 20	
	<212> ADN	
40	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
	<222> (0) ... (0)	
50	<223> cadena principal de fosforodiéster/fósforotioato quimérica con fósforotioato en los extremos 5' y 3'	
	<400> 429	
55	ggggggggggg gggggggggg	20
	<210> 430	
	<211> 20	
60	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
65	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	

ES 2 332 444 T3

	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
5	<400> 430	
	gggggggggg gggggggggg	20
10	<210> 431	
	<211> 31	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
15	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
20	<221> característica miscelánea	
	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
25	<400> 431	
	ggggggttgg ggaaaacccg gacttctgc a	31
30	<210> 432	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
35	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
40	<221> característica miscelánea	
	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
45	<400> 432	
	gggggttttt ttttggggg	20
50	<210> 433	
	<211> 20	
	<212> ADN	
55	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
60	<221> característica miscelánea	
	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fosforodiéster/fósforotioato quimérica con fósforotioato en los extremos 5' y 3'	
65		

ES 2 332 444 T3

	<400> 433	
	ggggtaatcg atcagggggg	20
5	<210> 434	
	<211> 20	
	<212> ADN	
10	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
15	<221> característica miscelánea	
	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
20	<400> 434	
	ggggtaatcg atgagggggg	20
25	<210> 435	
	<211> 20	
	<212> ADN	
30	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
35	<221> característica miscelánea	
	<222> (0) ... (0)	
40	<223> cadena principal de fosforodiéster/fósforotioato quimérica con fósforotioato en los extremos 5' y 3'	
	<400> 435	
45	ggggtaatgc atcagggggg	20
	<210> 436	
	<211> 20	
	<212> ADN	
50	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
55	<221> característica miscelánea	
	<222> (0) ... (0)	
60	<223> cadena principal de fosforodiéster/fósforotioato quimérica con fósforotioato en los extremos 5' y 3'	
	<400> 436	
65	ggggtaacg ttgagggggg	20
	<210> 437	

ES 2 332 444 T3

- <211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial
5 <220>
<223> Oligonucleótido sintético
- 10 <221> característica miscelánea
<222> (0) ... (0)
<223> cadena principal de fósforotioato
- 15 <400> 437

 ggggtcaacg ttgagggggg 20
- 20 <210> 438
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial
25 <220>
<223> Oligonucleótido sintético
- 30 <221> característica miscelánea
<222> (0) ... (0)
<223> cadena principal de fosforodiéster/fósforotioato quimérica con fósforotioato en los extremos 5' y 3'
- 35 <400> 438

 ggggtcaagc ttgagggggg 20
- 40 <210> 439
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial
45 <220>
<223> Oligonucleótido sintético
- 50 <221> característica miscelánea
<222> (0) ... (0)
<223> cadena principal de fosforodiéster/fósforotioato quimérica con fósforotioato en los extremos 5' y 3'
- 55 <400> 439

 ggggtcaagt ctgagggggg 20
- 60 <210> 440
<211> 24
<212> ADN
65 <213> Secuencia Artificial

<220>

ES 2 332 444 T3

	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
5	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fosforodiéster/fósforotioato quimérica con fósforotioato en los extremos 5' y 3'	
	<400> 440	
10	ggggtccagc gtgcgcatg gggg	24
	<210> 441	
15	<211> 18	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
20	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 441	
25	ggggtccctg agactgcc	18
	<210> 442	
30	<211> 21	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
35	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
40	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fosforodiéster/fósforotioato quimérica con fósforotioato en los extremos 5' y 3'	
	<400> 442	
45	ggggtcgacc ttgaggggg g	21
	<210> 443	
50	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
55	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
60	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fósforotioato	
	<400> 443	
65	ggggtcgacg tcgagggggg	20

ES 2 332 444 T3

	<210> 444	
	<211> 20	
	<212> ADN	
5	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
10	<400> 444	
	ggggtcgtcg ttttggggg	20
15	<210> 445	
	<211> 21	
	<212> ADN	
20	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
25	<221> característica miscelánea	
	<222> (0) ... (0)	
30	<223> cadena principal de fosfordiéster/fósforotioato quimérica con fósforotioato en los extremos 5' y 3'	
	<400> 445	
	ggggtcgtcg gttttggggg g	21
35	<210> 446	
	<211> 21	
	<212> ADN	
40	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
45	<221> característica miscelánea	
	<222> (0) ... (0)	
50	<223> cadena principal de fosfordiéster/fósforotioato quimérica con fósforotioato en los extremos 5' y 3'	
	<400> 446	
	ggggtcgtcg cttttggggg g	21
55	<210> 447	
	<211> 19	
60	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
65	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	

ES 2 332 444 T3

	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fosforodiéster/fósforotioato quimérica con fósforotioato en los extremos 5' y 3'	
5	<400> 447	
	ggggtgacgt tcagggggg	19
10	<210> 448	
	<211> 19	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
15	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
20	<221> característica miscelánea	
	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fosforodiéster/fósforotioato quimérica con fósforotioato en los extremos 5' y 3'	
25	<400> 448	
	ggggtgctgt tcagggggg	19
30	<210> 449	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
35	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
40	<221> característica miscelánea	
	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fosforodiéster/fósforotioato quimérica con fósforotioato en los extremos 5' y 3'	
45	<400> 449	
	ggggttgacg tttgggggg	20
50	<210> 450	
	<211> 13	
	<212> ADN	
55	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
60	<221> característica miscelánea	
	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fósforotioato	
65		

ES 2 332 444 T3

	<400> 450	
	ggggttgggg gtt	13
5	<210> 451	
	<211> 21	
	<212> ADN	
10	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
15	<221> característica miscelánea	
	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
20	<400> 451	
	ggtacctgtg gggacattgt g	21
25	<210> 452	
	<211> 9	
	<212> ADN	
30	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
35	<221> característica miscelánea	
	<222> (0) ... (0)	
40	<223> cadena principal de fósforotioato	
	<400> 452	
45	ggtgaggtg	9
	<210> 453	
	<211> 17	
	<212> ADN	
50	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
55	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
	<222> (0) ... (0)	
60	<223> cadena principal de fosfodiéster	
	<400> 453	
65	ggtggtgtag gttttg	17
	<210> 454	

ES 2 332 444 T3

	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
5	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
10	<400> 454	
	ggttacggtc tgcccatat	20
15	<210> 455	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
20	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
25	<221> característica miscelánea	
	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
30	<400> 455	
	ggttcacgtg ctcattggctg	20
35	<210> 456	
	<211> 8	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
40	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
45	<221> característica miscelánea	
	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
50	<400> 456	
	gtaacgtt	8
55	<210> 457	
	<211> 12	
	<212> ADN	
60	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
65		

ES 2 332 444 T3

	<code><400> 457</code>		
	<code>gtagccttcc ta</code>		12
5	<code><210> 458</code>		
	<code><211> 31</code>		
	<code><212> ADN</code>		
10	<code><213> Secuencia Artificial</code>		
	<code><220></code>		
	<code><223> Oligonucleótido sintético</code>		
15	<code><221> característica miscelánea</code>		
	<code><222> (0) ... (0)</code>		
	<code><223> cadena principal de fosfodiéster</code>		
20	<code><400> 458</code>		
	<code>gtaggggact ttccgagctc gagatcctat g</code>		31
25	<code><210> 459</code>		
	<code><211> 19</code>		
	<code><212> ADN</code>		
30	<code><213> Secuencia Artificial</code>		
	<code><220></code>		
	<code><223> Oligonucleótido sintético</code>		
35	<code><221> característica miscelánea</code>		
	<code><222> (0) ... (0)</code>		
40	<code><223> cadena principal de fósforotioato</code>		
	<code><400> 459</code>		
45	<code>gtcactcgtg gtacctcga</code>		19
	<code><210> 460</code>		
	<code><211> 20</code>		
	<code><212> ADN</code>		
50	<code><213> Secuencia Artificial</code>		
	<code><220></code>		
55	<code><223> Oligonucleótido sintético</code>		
	<code><400> 460</code>		
60	<code>gtccatggcg tgcgggatga</code>		20
	<code><210> 461</code>		
	<code><211> 23</code>		
	<code><212> ADN</code>		
65	<code><213> Secuencia Artificial</code>		

ES 2 332 444 T3

	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
5	<400> 461	
	gtcccaggtt gtatagaggc tgc	23
10	<210> 462	
	<211> 25	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
15	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
20	<221> característica miscelánea	
	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
25	<400> 462	
	gtccccattt cccagaggag gaaat	25
30	<210> 463	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
35	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
40	<221> característica miscelánea	
	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fósforotioato	
45	<400> 463	
	gtccgggcca ggccaaagtc	20
50	<210> 464	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
55	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
60	<221> característica miscelánea	
	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fosforodiéster/fósforotioato quimérica con fósforotioato en los extremos 5' y 3'	
65		

ES 2 332 444 T3

	<code><400> 464</code>			
		<code>gtcggctcctg atgctgttcc</code>		20
5	<code><210> 465</code>			
	<code><211> 20</code>			
	<code><212> ADN</code>			
10	<code><213> Secuencia Artificial</code>			
	<code><220></code>			
	<code><223> Oligonucleótido sintético</code>			
15	<code><400> 465</code>			
		<code>gtctatcggg ggactggcgc</code>		20
20	<code><210> 466</code>			
	<code><211> 20</code>			
	<code><212> ADN</code>			
25	<code><213> Secuencia Artificial</code>			
	<code><220></code>			
	<code><223> Oligonucleótido sintético</code>			
30	<code><400> 466</code>			
		<code>gtctgtccca tgatctcgaa</code>		20
35	<code><210> 467</code>			
	<code><211> 20</code>			
	<code><212> ADN</code>			
40	<code><213> Secuencia Artificial</code>			
	<code><220></code>			
	<code><223> Oligonucleótido sintético</code>			
45	<code><221> característica miscelánea</code>			
	<code><222> (0) ... (0)</code>			
50	<code><223> cadena principal de fosfodiéster</code>			
	<code><221> base modificada</code>			
	<code><222> (7)...(7)</code>			
55	<code><223> I</code>			
	<code><221> base_modificada</code>			
	<code><222> (13)...(13)</code>			
60	<code><223> I</code>			
	<code><221> base modificada</code>			
	<code><222> (18) ... (18)</code>			
65	<code><223> I</code>			

ES 2 332 444 T3

	<400> 467	
	gtgaatncgt tncgggnc	20
5	<210> 468	
	<211> 18	
	<212> ADN	
10	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
15	<221> característica miscelánea	
	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fósforotioato	
20	<400> 468	
	gtgccggggt ctccgggc	18
25	<210> 469	
	<211> 18	
	<212> ADN	
30	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
35	<221> característica miscelánea	
	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
40	<400> 469	
	gtgccggggt ctccgggc	18
45	<210> 470	
	<211> 20	
	<212> ADN	
50	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
55	<221> característica miscelánea	
	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fósforotioato	
60	<400> 470	
	gtgcgcgca gcccgaatc	20
65	<210> 471	

ES 2 332 444 T3

	<211> 26		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia Artificial		
5	<220>		
	<223> Oligonucleótido sintético		
10	<400> 471		
	gtgctgatca ccgatatacct gttcgg		26
15	<210> 472		
	<211> 22		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia Artificial		
20	<220>		
	<223> Oligonucleótido sintético		
25	<400> 472		
	gtgcttgacc accgatattt gg		22
30	<210> 473		
	<211> 20		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia Artificial		
35	<220>		
	<223> Oligonucleótido sintético		
40	<400> 473		
	gtggttacgg tcgtgcccat		20
45	<210> 474		
	<211> 18		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia Artificial		
50	<220>		
	<223> Oligonucleótido sintético		
55	<221> característica miscelánea		
	<222> (0) ... (0)		
	<223> cadena principal de fosfodiéster		
60	<400> 474		
	gtgtcggggt ctccgggc		18
65	<210> 475		
	<211> 37		

ES 2 332 444 T3

	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
5	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 475	
10	gttctcagat aaagcgaac cagcaacaga cacagaa	37
	<210> 476	
15	<211> 21	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
20	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
25	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fósforotioato	
	<400> 476	
30	gttgaaacc gagaacatca t	21
	<210> 477	
35	<211> 25	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
40	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> diferencia_miscelánea	
45	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
	<400> 477	
50	gttgatata gccagactt tgttg	25
	<210> 478	
55	<211> 18	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
60	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
65	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	

ES 2 332 444 T3

<400> 478

gttttatat aatttggg

18

5 <210> 479
<211> 10
<212> ADN
10 <213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético
15 <221> característica miscelánea
<222> (0) ... (0)
<223> cadena principal de fosfodiéster
20 <221> característica miscelánea
<222> (10) ... (10)
<223> biotilado en el extremo 3'
25 <221> base_modificada
<222> (2)...(2)
<223> m5c
30 <400> 479

gnaatattgc

10

35 <210> 480
<211> 20
<212> ADN
40 <213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<221> base_modificada
<222> (2) ... (2)
50 <223> m5c

<221> base_modificada
<222> (5) ... (5)
55 <223> m5c

<221> base_modificada
<222> (9) ... (9)
60 <223> m5c

<221> base modificada
<222> (12)...(12)
65 <223> m5c

<221> base_modificada

ES 2 332 444 T3

	<222> (14)...(14)	
	<223> m5c	
5	<221> base_modificada	
	<222> (16)...(16)	
	<223> m5c	
10	<400> 480	
	gngngggng gngnggcc	20
15	<210> 481	
	<211> 8	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
20	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
25	<221> característica miscelánea	
	<222> (0)...(0)	
	<223> cadena principal de fósforoato	
30	<400> 481	
	taaagtt	8
35	<210> 482	
	<211> 8	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
40	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
45	<221> característica miscelánea	
	<222> (0)...(0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
50	<400> 482	
	taagcgt	8
55	<210> 483	
	<211> 20	
	<212> ADN	
60	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
65		

ES 2 332 444 T3

	<code><400> 483</code>		
	<code>taagctctgt caacgccagg</code>		20
5	<code><210> 484</code>		
	<code><211> 23</code>		
	<code><212> ADN</code>		
10	<code><213> Secuencia Artificial</code>		
	<code><220></code>		
	<code><223> Oligonucleótido sintético</code>		
15	<code><221> característica miscelánea</code>		
	<code><222> (0)...(0)</code>		
	<code><223> cadena principal de fosfodiéster</code>		
20	<code><400> 484</code>		
	<code>taccgagctt cgacgagatt tca</code>		23
25	<code><210> 485</code>		
	<code><211> 18</code>		
	<code><212> ADN</code>		
30	<code><213> Secuencia Artificial</code>		
	<code><220></code>		
	<code><223> Oligonucleótido sintético</code>		
35	<code><221> característica miscelánea</code>		
	<code><222> (0)...(0)</code>		
	<code><223> cadena principal de fósforotioato</code>		
40	<code><400> 485</code>		
	<code>taccgctgc gaccctct</code>		18
45	<code><210> 486</code>		
	<code><211> 20</code>		
	<code><212> ADN</code>		
50	<code><213> Secuencia Artificial</code>		
	<code><220></code>		
	<code><223> Oligonucleótido sintético</code>		
55	<code><221> característica miscelánea</code>		
	<code><222> (0)...(0)</code>		
	<code><223> cadena principal de fosforodiéster/fósforotioato quimérica con fósforotioato en los extremos 5' y 3'</code>		
60	<code><400> 486</code>		
	<code>tactctcgg atcccttgcg</code>		20
65	<code><210> 487</code>		

ES 2 332 444 T3

	<211> 32	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
5	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
10	<400> 487	
	tagaacagc attctcttt tagggcagca ca	32
15	<210> 488	
	<211> 8	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
20	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
25	<221> característica miscelánea	
	<222> (0)...(0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
30	<400> 488	
	tagacgtc	8
35	<210> 489	
	<211> 15	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
40	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
45	<221> característica miscelánea	
	<222> (0)...(0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
50	<400> 489	
	tagacgttag cgtga	15
55	<210> 490	
	<211> 36	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
60	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
65		

ES 2 332 444 T3

	<code><400> 490</code>		
	<code>tatagtcct gagactgccc caccttctca acaacc</code>		36
5	<code><210> 491</code>		
	<code><211> 21</code>		
	<code><212> ADN</code>		
10	<code><213> Secuencia Artificial</code>		
	<code><220></code>		
	<code><223> Oligonucleótido sintético</code>		
15	<code><400> 491</code>		
	<code>tatcggagga ctggcgcgcc g</code>		21
20	<code><210> 492</code>		
	<code><211> 20</code>		
	<code><212> ADN</code>		
25	<code><213> Secuencia Artificial</code>		
	<code><220></code>		
	<code><223> Oligonucleótido sintético</code>		
30	<code><221> característica miscelánea</code>		
	<code><222> (0)...(0)</code>		
35	<code><223> cadena principal de fosforodiéster/fósforotioato quimérica con fósforotioato en los extremos 5' y 3'</code>		
	<code><400> 492</code>		
40	<code>tatgccgcgc ccggacttat</code>		20
	<code><210> 493</code>		
	<code><211> 27</code>		
	<code><212> ADN</code>		
45	<code><213> Secuencia Artificial</code>		
	<code><220></code>		
50	<code><223> Oligonucleótido sintético</code>		
	<code><221> característica miscelánea</code>		
	<code><222> (0)...(0)</code>		
55	<code><223> cadena principal de fosfodiéster</code>		
	<code><400> 493</code>		
60	<code>tcaaatgtgg gatttccca tgagtct</code>		27
	<code><210> 494</code>		
	<code><211> 7</code>		
	<code><212> ADN</code>		
65	<code><213> Secuencia Artificial</code>		

ES 2 332 444 T3

- <220>
<223> Oligonucleótido sintético
- 5 <221> característica miscelánea
<222> (0) ... (0)
<223> cadena principal de fósforotioato
- 10 <400> 494
tcaacgt 7
- 15 <210> 495
<211> 8
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial
- 20 <220>
<223> Oligonucleótido sintético
- 25 <221> característica miscelánea
<222> (0) ... (0)
<223> cadena principal de fosfodiéster
- 30 <400> 495
tcaacgtc 8
- 35 <210> 496
<211> 8
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial
- 40 <220>
<223> Oligonucleótido sintético
- 45 <221> característica miscelánea
<222> (0)...(0)
<223> cadena principal de p-etoxi
- 50 <400> 496
tcaacgtt 8
- 55 <210> 497
<211> 8
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial
- 60 <220>
<223> Oligonucleótido sintético
- 65 <221> característica miscelánea
<222> (0)...(0)

ES 2 332 444 T3

	<223> cadena principal de fósforotioato	
	<400> 497	
5	tcaacgtt	8
	<210> 498	
10	<211> 8	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
15	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
20	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
	<400> 498	
25	tcaacgtt	8
	<210> 499	
30	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
35	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
40	<222> (0)...(0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
	<400> 499	
45	tcaacgtaa cgtaacgtt	20
	<210> 500	
50	<211> 32	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
55	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
60	<222> (0)...(0)	
	<223> cadena principal de fósforotioato	
	<221> característica miscelánea	
65	<222> (32)...(32)	
	<223> biotinilado en el extremo 3'	

ES 2 332 444 T3

	<400> 500	
	tcaacgtaa cgttaacggtt aacgtaacg tt	32
5	<210> 501	
	<211> 10	
	<212> ADN	
10	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
15	<221> característica miscelánea	
	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fósforotioato	
20	<400> 501	
	tcaacgttga	10
25	<210> 502	
	<211> 10	
	<212> ADN	
30	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
35	<221> característica miscelánea	
	<222> (0)...(0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
40	<400> 502	
	tcaacgttga	10
45	<210> 503	
	<211> 10	
	<212> ADN	
50	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
55	<221> característica miscelánea	
	<222> (0)...(0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
60	<221> característica miscelánea	
	<222> (10) ... (10)	
65	<223> biotilado en el extremo 3'	

ES 2 332 444 T3

	<400> 503	
	tcaacgttga	10
5	<210> 504	
	<211> 10	
	<212> ADN	
10	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
15	<221> característica miscelánea	
	<222> (0)...(0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
20	<221> característica miscelánea	
	<222> (10) ... (10)	
	<223> Etiquetado con FITC	
25	<400> 504	
	tcaacgttga	10
30	<210> 505	
	<211> 8	
	<212> ADN	
35	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
40	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
	<222> (0) ... (0)	
45	<223> cadena principal de p-etoxi	
	<400> 505	
50	tcaagctt	8
	<210> 506	
	<211> 8	
55	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
60	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
	<222> (0)...(0)	
65	<223> cadena principal de fosfodiéster	

ES 2 332 444 T3

<400> 506
tcaagctt 8

5 <210> 507
<211> 10
<212> ADN
10 <213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

15 <221> característica miscelánea
<222> (0)...(0)
<223> cadena principal de fosfodiéster

20 <221> característica miscelánea
<222> (10)...(10)
<223> Etiquetado con FITC

25 <400> 507
tcaatgctga 10

30 <210> 508
<211> 8
<212> ADN
35 <213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

40 <221> característica miscelánea
<222> (0)...(0)
<223> cadena principal de fosfodiéster

45 <221> base_modificada
<222> (5)...(5)
50 <223> m5c

<400> 508
tcaangtt 8

55 <210> 509
<211> 10
60 <212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
65 <223> Oligonucleótido sintético

<221> característica miscelánea

ES 2 332 444 T3

	<222> (0)...(0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
5	<221> característica miscelánea	
	<222> (10)...(10)	
	<223> biotinilado en el extremo 3'	
10	<221> base modificada	
	<222> (5)...(5)	
	<223> m5c	
15	<400> 509	
	tcaangttga	10
20	<210> 510	
	<211> 8	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
25	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
30	<221> característica miscelánea	
	<222> (0)...(0)	
	<223> cadena principal de fósforotioato	
35	<400> 510	
	tcaccggt	8
40	<210> 511	
	<211> 17	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
45	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
50	<221> característica miscelánea	
	<222> (0)...(0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
55	<400> 511	
	tcacgtaac ctctagc	17
60	<210> 512	
	<211> 17	
	<212> ADN	
65	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	

ES 2 332 444 T3

	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
5	<222> (0)...(0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
	<400> 512	
10	tcacgtaac ctctgac	17
	<210> 513	
15	<211> 17	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
20	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
25	<222> (0)...(0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
	<400> 513	
30	tcacgtaac gtctagc	17
	<210> 514	
35	<211> 6	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
40	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
45	<222> (0)...(0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
	<400> 514	
50	tcacgt	6
	<210> 515	
55	<211> 27	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
60	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
65	<222> (0)...(0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	

ES 2 332 444 T3

	<400> 515	
	tcagaccacg tggtcgggtg ttctga	27
5	<210> 516	
	<211> 27	
	<212> ADN	
10	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
15	<221> característica miscelánea	
	<222> (0)...(0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
20	<400> 516	
	tcagaccacg tggtcgggtg ttctga	27
25	<210> 517	
	<211> 8	
	<212> ADN	
30	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
35	<221> característica miscelánea	
	<222> (0)...(0)	
40	<223> cadena principal de fosfodiéster	
	<400> 517	
45	tcagcgct	8
	<210> 518	
	<211> 12	
	<212> ADN	
50	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
55	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
	<222> (0) ... (0)	
60	<223> cadena principal de fósforotioato	
	<400> 518	
65	tcagcgtgcg cc	12
	<210> 519	

ES 2 332 444 T3

	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
5	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
10	<400> 519	
	tcagctctgg tacttttca	20
15	<210> 520	
	<211> 27	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
20	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
25	<221> característica miscelánea	
	<222> (0)...(0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
30	<400> 520	
	tcaggaacac cggaccacgt ggtctga	27
35	<210> 521	
	<211> 27	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
40	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
45	<221> característica miscelánea	
	<222> (0)...(0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
50	<400> 521	
	tcaggaacac cggaccagct ggtctga	27
55	<210> 522	
	<211> 20	
	<212> ADN	
60	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
65	<221> característica miscelánea	
	<222> (0)...(0)	

ES 2 332 444 T3

<223> cadena principal de fosforodiéster/fósforotioato quimérica con fósforotioato en los extremos 5' y 3'

<400> 522

5

tcaggggtgg ggggaacctt

20

<210> 523

10

<211> 8

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

15

<220>

<223> Oligonucleótido sintético

<221> característica miscelánea

20

<222> (0)...(0)

<223> cadena principal de fosfodiéster

<221> base modificada

25

<222> (5)...(5)

<223> m5c

<400> 523

30

tcagngct

8

<210> 524

35

<211> 8

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

40

<220>

<223> Oligonucleótido sintético

<221> característica miscelánea

45

<222> (0)...(0)

<223> cadena principal de fosfodiéster

<400> 524

50

tcatcgat

8

<210> 525

55

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

60

<220>

<223> Oligonucleótido sintético

<221> característica miscelánea

65

<222> (0) ... (0)

<223> cadena principal de fosfodiéster

ES 2 332 444 T3

	<400> 525	
	tccaagacgt tctgatgct	20
5	<210> 526	
	<211> 20	
	<212> ADN	
10	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
15	<221> característica miscelánea	
	<222> (0)...(0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
20	<400> 526	
	tccaagtagt tctagtct	20
25	<210> 527	
	<211> 20	
	<212> ADN	
30	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
35	<221> característica miscelánea	
	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
40	<400> 527	
	tccaccacgt ggctgatgct	20
45	<210> 528	
	<211> 20	
	<212> ADN	
50	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
55	<221> característica miscelánea	
	<222> (0)...(0)	
60	<223> cadena principal de fósforotioato	
	<400> 528	
	tccaccacgt ggtctatgct	20
65	<210> 529	

ES 2 332 444 T3

	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
5	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
10	<221> característica miscelánea	
	<222> (0)...(0)	
	<223> cadena principal de fósforotioato	
15	<400> 529	
	tccagacgt ttcgacgtt	20
20	<210> 530	
	<211> 15	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
25	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
30	<221> característica miscelánea	
	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
35	<400> 530	
	tccagacggt gaagt	15
40	<210> 531	
	<211> 15	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
45	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
50	<221> característica miscelánea	
	<222> (0)...(0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
55	<400> 531	
	tccagacggt gaagt	15
60	<210> 532	
	<211> 15	
	<212> ADN	
65	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	

ES 2 332 444 T3

	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
5	<222> (0)...(0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
	<400> 532	
10	tccagagctt gaagt	15
	<210> 533	
15	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
20	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
25	<222> (0)...(0)	
	<223> cadena principal de fosforodiéster/fósforotioato quimérica con fósforotioato en los extremos 5' y 3'	
	<400> 533	
30	tccagcgtgc gccata	16
	<210> 534	
35	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
40	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
45	<222> (0)...(0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
	<400> 534	
50	tccaggacgt tctagtct	20
	<210> 535	
55	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
60	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
65	<222> (0)...(0)	
	<223> cadena principal de fósforotioato	

ES 2 332 444 T3

	<code><400> 535</code>			
		<code>tccaggactt ctctcaggtt</code>		20
5	<code><210> 536</code>			
	<code><211> 20</code>			
	<code><212> ADN</code>			
10	<code><213> Secuencia Artificial</code>			
	<code><220></code>			
	<code><223> Oligonucleótido sintético</code>			
15	<code><221> característica miscelánea</code>			
	<code><222> (0)...(0)</code>			
	<code><223> cadena principal de fosforodiéster/fósforotioato quimérica con fósforotioato en los extremos 5' y 3'</code>			
20	<code><400> 536</code>			
		<code>tccaggactt ctctcaggtt</code>		20
25	<code><210> 537</code>			
	<code><211> 20</code>			
	<code><212> ADN</code>			
30	<code><213> Secuencia Artificial</code>			
	<code><220></code>			
	<code><223> Oligonucleótido sintético</code>			
35	<code><221> característica miscelánea</code>			
	<code><222> (0)...(0)</code>			
	<code><223> cadena principal de fósforotioato</code>			
40	<code><400> 537</code>			
		<code>tccaggactt tctcaggtt</code>		20
45	<code><210> 538</code>			
	<code><211> 20</code>			
	<code><212> ADN</code>			
50	<code><213> Secuencia Artificial</code>			
	<code><220></code>			
	<code><223> Oligonucleótido sintético</code>			
55	<code><221> característica miscelánea</code>			
	<code><222> (0)...(0)</code>			
	<code><223> cadena principal de fosfodiéster</code>			
60	<code><400> 538</code>			
		<code>tccaggactt tctcaggtt</code>		20
65	<code><210> 539</code>			

ES 2 332 444 T3

	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
5	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
10	<221> característica miscelánea	
	<222> (0)...(0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
15	<400> 539	
	tccaggagct tctagtct	20
20	<210> 540	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
25	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
30	<221> característica miscelánea	
	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
35	<400> 540	
	tccaggatgt tctagtct	20
40	<210> 541	
	<211> 20	
	<212> ADN	
45	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
50	<221> característica miscelánea	
	<222> (0)...(0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
55	<400> 541	
	tccagtctag gctagtct	20
60	<210> 542	
	<211> 20	
	<212> ADN	
65	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	

ES 2 332 444 T3

	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
5	<222> (0)...(0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
	<400> 542	
10	tcagttct tctcagttct	20
	<210> 543	
15	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
20	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
25	<222> (0)...(0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
	<400> 543	
30	tcagttcga gcctagttct	20
	<210> 544	
35	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
40	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
45	<222> (0)...(0)	
	<223> cadena principal de fosforodiéster/fósforotioato quimérica con fósforotioato en los extremos 5' y 3'	
	<400> 544	
50	tcataacgt tctgagttct	20
	<210> 545	
55	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
60	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
65	<222> (0)...(0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	

ES 2 332 444 T3

	<400> 545	
	tccataacgt tcctgatgct	20
5	<210> 546	
	<211> 20	
	<212> ADN	
10	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
15	<221> característica miscelánea	
	<222> (0)...(0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
20	<400> 546	
	tccatagcga tcctagegat	20
25	<210> 547	
	<211> 20	
	<212> ADN	
30	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
35	<221> característica miscelánea	
	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
40	<400> 547	
	tccatagcgg tcctagcgg	20
45	<210> 548	
	<211> 20	
	<212> ADN	
50	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
55	<221> característica miscelánea	
	<222> (0)...(0)	
60	<223> cadena principal de fósforotioato	
	<400> 548	
	tccatagcgt tcctagcgtt	20
65	<210> 549	

ES 2 332 444 T3

<p><211> 20 <212> ADN <213> Secuencia Artificial</p>	<p>5</p>	<p><220> <223> Oligonucleótido sintético</p>	
<p><221> característica miscelánea <222> (0)...(0) <223> cadena principal de fosfodiéster</p>	<p>10</p>		
<p><400> 549</p>	<p>15</p>		
		<p>tccatagcgt tcttagcggt</p>	<p>20</p>
<p><210> 550 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia Artificial</p>	<p>20</p>		
<p><220> <223> Oligonucleótido sintético</p>	<p>25</p>		
<p><221> característica miscelánea <222> (0) ... (0) <223> cadena principal de fosforodiéster/fósforotioato quimérica con fósforotioato en los extremos 5' y 3'</p>	<p>30</p>		
<p><400> 550</p>	<p>35</p>		
		<p>tccatcacgt gcctgagtct</p>	<p>20</p>
<p><210> 551 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia Artificial</p>	<p>40</p>		
<p><220> <223> Oligonucleótido sintético</p>	<p>45</p>		
<p><221> característica miscelánea <222> (0) ... (0) <223> cadena principal de fosfodiéster</p>	<p>50</p>		
<p><400> 551</p>	<p>55</p>		
		<p>tccatgacat tctgatgct</p>	<p>20</p>
<p><210> 552 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia Artificial</p>	<p>60</p>		
<p><220></p>	<p>65</p>		

ES 2 332 444 T3

	<p><223> Oligonucleótido sintético</p>		
	<p><221> característica miscelánea</p>		
5	<p><222> (0)...(0)</p>		
	<p><223> cadena principal de fósforotioato</p>		
	<p><400> 552</p>		
10	<p>tccatgacgg tctgacggt</p>		20
	<p><210> 553</p>		
15	<p><211> 20</p>		
	<p><212> ADN</p>		
	<p><213> Secuencia Artificial</p>		
20	<p><220></p>		
	<p><223> Oligonucleótido sintético</p>		
	<p><221> característica miscelánea</p>		
25	<p><222> (0) ... (0)</p>		
	<p><223> cadena principal de fosfodiéster</p>		
	<p><400> 553</p>		
30	<p>tccatgacgg tctgacggt</p>		20
	<p><210> 554</p>		
35	<p><211> 20</p>		
	<p><212> ADN</p>		
	<p><213> Secuencia Artificial</p>		
40	<p><220></p>		
	<p><223> Oligonucleótido sintético</p>		
	<p><221> característica miscelánea</p>		
45	<p><222> (0)...(0)</p>		
	<p><223> cadena principal de fosforodiéster/fósforotioato química con fósforotioato en los extremos 5' y 3'</p>		
	<p><400> 554</p>		
50	<p>tccatgacgg tctgagtct</p>		20
	<p><210> 555</p>		
55	<p><211> 20</p>		
	<p><212> ADN</p>		
	<p><213> Secuencia Artificial</p>		
60	<p><220></p>		
	<p><223> Oligonucleótido sintético</p>		
	<p><221> característica miscelánea</p>		
65	<p><222> (0) ... (0)</p>		
	<p><223> cadena principal de fosfodiéster</p>		

ES 2 332 444 T3

	<code><400> 555</code>			
		<code>tccatgacgg tcctgatgct</code>		20
5		<code><210> 556</code>		
		<code><211> 20</code>		
		<code><212> ADN</code>		
10		<code><213> Secuencia Artificial</code>		
		<code><220></code>		
		<code><223> Oligonucleótido sintético</code>		
15		<code><221> característica miscelánea</code>		
		<code><222> (0)...(0)</code>		
		<code><223> cadena principal de fosforodiéster/fósforotioato quimérica con fósforotioato en los extremos 5' y 3'</code>		
20		<code><400> 556</code>		
		<code>tccatgacgt ccctgagtct</code>		20
25		<code><210> 557</code>		
		<code><211> 20</code>		
		<code><212> ADN</code>		
30		<code><213> Secuencia Artificial</code>		
		<code><220></code>		
		<code><223> Oligonucleótido sintético</code>		
35		<code><221> característica miscelánea</code>		
		<code><222> (0)...(0)</code>		
		<code><223> cadena principal de fosfodiéster</code>		
40		<code><400> 557</code>		
		<code>tccatgacgt ccctgatgct</code>		20
45		<code><210> 558</code>		
		<code><211> 20</code>		
		<code><212> ADN</code>		
50		<code><213> Secuencia Artificial</code>		
		<code><220></code>		
		<code><223> Oligonucleótido sintético</code>		
55		<code><221> característica miscelánea</code>		
		<code><222> (0)...(0)</code>		
		<code><223> cadena principal de fosfodiéster</code>		
60		<code><400> 558</code>		
		<code>tccatgacgt tectagtctt</code>		20
65		<code><210> 559</code>		

ES 2 332 444 T3

	<211> 45	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
5	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
10	<221> característica miscelánea	
	<222> (0)...(0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
15	<400> 559	
	tccatgacgt tcctctccat gacgttctc tccatgacgt tcctc	45
20	<210> 560	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
25	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
30	<221> característica miscelánea	
	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fósforotioato	
35	<400> 560	
	tccatgacgt tcctgacgtt	20
40	<210> 561	
	<211> 20	
	<212> ADN	
45	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
50	<400> 561	
	tccatgacgt tcctgacgtt	20
55	<210> 562	
	<211> 20	
	<212> ADN	
60	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
65	<221> característica miscelánea	
	<222> (0)...(0)	

ES 2 332 444 T3

<223> cadena principal de fosforodiéster/fósforotioato quimérica con fósforotioato en los extremos 5' y 3'

<400> 562

5 tccatgacgt tctgacgtt 20

<210> 563

10 <211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

15 <220>

<223> Oligonucleótido sintético

<221> característica miscelánea

20 <222> (0)...(0)

<223> cadena principal de fosfodiéster

<400> 563

25 tccatgacgt tctgacgtt 20

<210> 564

30 <211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

35 <220>

<223> Oligonucleótido sintético

<221> característica miscelánea

40 <222> (0)...(0)

<223> cadena principal de fosforodiéster/fósforotioato quimérica con fósforotioato en los extremos 5' y 3'

<400> 564

45 tccatgacgt tctgagtct 20

<210> 565

50 <211> 19

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

55 <220>

<223> Oligonucleótido sintético

<400> 565

60 tccatgacgt tctgatcc 19

<210> 566

65 <211> 20

<212> ADN

ES 2 332 444 T3

	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
5	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
	<222> (0) ... (0)	
10	<223> cadena principal de fosfodiéster	
	<400> 566	
15	tccatgacgt tcctgatgct	20
	<210> 567	
	<211> 20	
20	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
25	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
	<222> (0)... (0)	
30	<223> cadena principal de fósforotioato	
	<400> 567	
35	tccatgacgt tcctgatgct	20
	<210> 568	
	<211> 29	
40	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
45	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
	<222> (0)...(0)	
50	<223> cadena principal de fósforotioato	
	<400> 568	
55	tccatgacgt tcctgcagtt cctgacgtt	29
	<210> 569	
	<211> 20	
60	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
65	<223> Oligonucleótido sintético	

ES 2 332 444 T3

	<221> característica miscelánea	
	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fósforotioato	
5	<400> 569	
	tccatgacgt tctgcccgtt	20
10	<210> 570	
	<211> 20	
	<212> ADN	
15	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
20	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
	<222> (0)...(0)	
25	<223> cadena principal de fósforotioato	
	<400> 570	
	tccatgacgt tctgcggtt	20
30	<210> 571	
	<211> 20	
	<212> ADN	
35	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
40	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
	<222> (0)...(0)	
45	<223> cadena principal de fósforotioato	
	<400> 571	
50	tccatgacgt tctggcggg	20
	<210> 572	
	<211> 20	
55	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
60	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
	<222> (0)...(0)	
65	<223> cadena principal de fosfodiéster	
	<221> base_modificada	

ES 2 332 444 T3

	<222> (13)...(13)	
	<223> m5c	
5	<400> 572	
	tccatgacgt tcntgatgct	20
10	<210> 573	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
15	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
20	<221> característica miscelánea	
	<222> (0)...(0)	
	<223> cadena principal de fósforotioato	
25	<400> 573	
	tccatgagct tcctgagctt	20
30	<210> 574	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
35	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
40	<221> característica miscelánea	
	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
45	<400> 574	
	tccatgagct tcctgagtct	20
50	<210> 575	
	<211> 20	
	<212> ADN	
55	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
60	<221> característica miscelánea	
	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de p-etoxi	
65		

ES 2 332 444 T3

	<400> 575		
	tccatgagct tctgagtct		20
5	<210> 576		
	<211> 20		
	<212> ADN		
10	<213> Secuencia Artificial		
	<220>		
	<223> Oligonucleótido sintético		
15	<221> característica miscelánea		
	<222> (0) ... (0)		
	<223> cadena principal de fósforotioato		
20	<400> 576		
	tccatgagct tctgagtct		20
25	<210> 577		
	<211> 20		
	<212> ADN		
30	<213> Secuencia Artificial		
	<220>		
	<223> Oligonucleótido sintético		
35	<221> característica miscelánea		
	<222> (0)...(0)		
	<223> cadena principal de fósforoditioato		
40	<400> 577		
	tccatgagct tctgatgct		20
45	<210> 578		
	<211> 21		
	<212> ADN		
50	<213> Secuencia Artificial		
	<220>		
	<223> Oligonucleótido sintético		
55	<400> 578		
	tccatgagct tcttgagtc t		21
60	<210> 579		
	<211> 20		
	<212> ADN		
65	<213> Secuencia Artificial		

ES 2 332 444 T3

- <220>
<223> Oligonucleótido sintético
- 5 <221> característica miscelánea
<222> (0)...(0)
<223> cadena principal de fósforotioato
- 10 <221> base_modificada
<222> (8) ... (8)
<223> I
- 15 <221> base_modificada
<222> (17) ... (17)
<223> I
- 20 <400> 579

tccatgangt tctgangt 20
- 25 <210> 580
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial
- 30 <220>
<223> Oligonucleótido sintético
- 35 <221> característica miscelánea
<222> (0)...(0)
<223> cadena principal de fosfodiéster
- 40 <400> 580

tccatgatgt tctagtct 20
- 45 <210> 581
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial
- 50 <220>
<223> Oligonucleótido sintético
- 55 <221> característica miscelánea
<222> (0)...(0)
<223> cadena principal de fosfodiéster
- 60 <221> base modificada
<222> (8)...(8)
<223> m5c
- 65

ES 2 332 444 T3

<400> 581

tccatgangt tctagtct

20

5

<210> 582

<211> 20

<212> ADN

10 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Oligonucleótido sintético

15

<221> característica miscelánea

<222> (0)...(0)

<223> cadena principal de fosfodiéster

20

<221> base modificada

<222> (8)...(8)

<223> m5c

25

<400> 582

tccatgangt tctgatgct

20

30

<210> 583

<211> 20

<212> ADN

35

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Oligonucleótido sintético

40

<221> característica miscelánea

<222> (0)...(0)

<223> cadena principal de fósforoato

45

<221> base modificada

<222> (8) ... (8)

<223> m5c

50

<221> base modificada

<222> (17)...(17)

<223> m5c

55

<400> 583

tccatgangt tctgangtt

20

60

<210> 584

<211> 20

65

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

ES 2 332 444 T3

- <220>
<223> Oligonucleótido sintético
- 5 <221> característica miscelánea
<222> (0) ... (0)
<223> cadena principal de fosforodiéster/fósforotioato quimérica con fósforotioato en los extremos 5' y 3'
- 10 <400> 584

tccatgccgg tctgagtct 20
- 15 <210> 585
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial
- 20 <220>
<223> Oligonucleótido sintético
- 25 <221> característica miscelánea
<222> (0) ... (0)
<223> cadena principal de fosfodiéster
- 30 <400> 585

tccatgccgg tctgatgct 20
- 35 <210> 586
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial
- 40 <220>
<223> Oligonucleótido sintético
- 45 <221> característica miscelánea
<222> (0) ... (0)
<223> cadena principal de fosfodiéster
- 50 <400> 586

tccatgccgg tctgccggt 20
- 55 <210> 587
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial
- 60 <220>
<223> Oligonucleótido sintético
- 65 <221> característica miscelánea
<222> (0)... (0)

ES 2 332 444 T3

	<223> cadena principal de fósforotioato	
	<400> 587	
5	tccatgccgt tctgccgtt	20
	<210> 588	
10	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
15	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
20	<222> (0)... (0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
	<400> 588	
25	tccatgccgt tctgccgtt	20
	<210> 589	
30	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
35	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
40	<222> (0)...(0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
	<400> 589	
45	tccatgcgcg tctgcgctt	20
	<210> 590	
50	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
55	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
60	<222> (0)... (0)	
	<223> cadena principal de fósforotioato	
	<400> 590	
65	tccatgcgtg cgtgcgtttt	20

ES 2 332 444 T3

	<210> 591	
	<211> 20	
	<212> ADN	
5	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
10	<221> característica miscelánea	
	<222> (0)...(0)	
	<223> cadena principal de fósforotioato	
15	<400> 591	
	tccatgcggtt gcgttgcgtt	20
20	<210> 592	
	<211> 20	
	<212> ADN	
25	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
30	<221> característica miscelánea	
	<222> (0)...(0)	
35	<223> cadena principal de fosforodiéster/fósforotioato química con fósforotioato en los extremos 5' y 3'	
	<400> 592	
	tccatgctgg tctgagtct	20
40	<210> 593	
	<211> 20	
	<212> ADN	
45	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
50	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
	<222> (0)...(0)	
55	<223> cadena principal de fosfodiéster	
	<400> 593	
	tccatgctgg tctgagtct	20
60	<210> 594	
	<211> 20	
65	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	

ES 2 332 444 T3

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

5 <221> característica miscelánea
<222> (0)...(0)
<223> cadena principal de fósforotioato

10 <400> 594

tccatggcgg gcctggcggg 20

15 <210> 595
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

20 <220>
<223> Oligonucleótido sintético

25 <221> característica miscelánea
<222> (0) ... (0)
<223> cadena principal de fosfodiéster

30 <400> 595

tccatggcgg tcctgatgct 20

35 <210> 596
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

40 <220>
<223> Oligonucleótido sintético

45 <221> característica miscelánea
<222> (0) ... (0)
<223> cadena principal de fosfodiéster

50 <400> 596

tccatgtagt tccatgttct 20

55 <210> 597
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

60 <220>
<223> Oligonucleótido sintético

65

ES 2 332 444 T3

	<code><400> 597</code>		
	<code>tccatgtcct tcctgatgct</code>		20
5	<code><210> 598</code>		
	<code><211> 20</code>		
	<code><212> ADN</code>		
10	<code><213> Secuencia Artificial</code>		
	<code><220></code>		
	<code><223> Oligonucleótido sintético</code>		
15	<code><221> característica miscelánea</code>		
	<code><222> (0) ... (0)</code>		
	<code><223> cadena principal de fosforodiéster/fósforotioato quimérica con fósforotioato en los extremos 5' y 3'</code>		
20	<code><400> 598</code>		
	<code>tccatgtcga tcctgagtct</code>		20
25	<code><210> 599</code>		
	<code><211> 20</code>		
	<code><212> ADN</code>		
30	<code><213> Secuencia Artificial</code>		
	<code><220></code>		
	<code><223> Oligonucleótido sintético</code>		
35	<code><221> característica miscelánea</code>		
	<code><222> (0)...(0)</code>		
	<code><223> cadena principal de fosfodiéster</code>		
40	<code><400> 599</code>		
	<code>tccatgtcga tcctgatgct</code>		20
45	<code><210> 600</code>		
	<code><211> 20</code>		
	<code><212> ADN</code>		
50	<code><213> Secuencia Artificial</code>		
	<code><220></code>		
	<code><223> Oligonucleótido sintético</code>		
55	<code><221> característica miscelánea</code>		
	<code><222> (0)...(0)</code>		
	<code><223> cadena principal de fosforodiéster/fósforotioato quimérica con fósforotioato en los extremos 5' y 3'</code>		
60	<code><400> 600</code>		
	<code>tccatgtcgc tcctgagtct</code>		20
65	<code><210> 601</code>		

ES 2 332 444 T3

	<code><211> 20</code>		
	<code><212> ADN</code>		
	<code><213> Secuencia Artificial</code>		
5	<code><220></code>		
	<code><223> Oligonucleótido sintético</code>		
10	<code><221> característica miscelánea</code>		
	<code><222> (0)...(0)</code>		
	<code><223> cadena principal de fosfodiéster</code>		
15	<code><400> 601</code>		
	<code>tccatgtcgc tctgatcct</code>		20
20	<code><210> 602</code>		
	<code><211> 20</code>		
	<code><212> ADN</code>		
	<code><213> Secuencia Artificial</code>		
25	<code><220></code>		
	<code><223> Oligonucleótido sintético</code>		
30	<code><221> característica miscelánea</code>		
	<code><222> (0)...(0)</code>		
	<code><223> cadena principal de fosforodiéster/fósforotioato quimérica con fósforotioato en los extremos 5' y 3'</code>		
35	<code><400> 602</code>		
	<code>tccatgtcgg tctgagtct</code>		20
40	<code><210> 603</code>		
	<code><211> 20</code>		
	<code><212> ADN</code>		
	<code><213> Secuencia Artificial</code>		
45	<code><220></code>		
	<code><223> Oligonucleótido sintético</code>		
50	<code><400> 603</code>		
	<code>tccatgtcgg tctgatgct</code>		20
55	<code><210> 604</code>		
	<code><211> 20</code>		
	<code><212> ADN</code>		
60	<code><213> Secuencia Artificial</code>		
	<code><220></code>		
	<code><223> Oligonucleótido sintético</code>		
65	<code><221> característica miscelánea</code>		
	<code><222> (0) ... (0)</code>		

ES 2 332 444 T3

	<223> cadena principal de fósforoato	
	<400> 604	
5	tccatgctgg tcctgatgct	20
	<210> 605	
10	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
15	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
20	<222> (0)...(0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
	<400> 605	
25	tccatgctgg tcctgctgat	20
	<210> 606	
30	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
35	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
40	<222> (0)...(0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
	<221> base_modificada	
45	<222> (12)...(12)	
	<223> m5c	
	<400> 606	
50	tccatgctgg tncctgatgct	20
	<210> 607	
55	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
60	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
65	<222> (0)...(0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	

ES 2 332 444 T3

	<400> 607	
	tccatgtcgt tccgcgcgcg	20
5	<210> 608	
	<211> 20	
	<212> ADN	
10	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
15	<400> 608	
	tccatgtcgt tccatgttct	20
20	<210> 609	
	<211> 20	
	<212> ADN	
25	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
30	<221> característica miscelánea	
	<222> (0)...(0)	
35	<223> cadena principal de fosforodiéster/fósforotioato quimérica con fósforotioato en los extremos 5' y 3'	
	<400> 609	
	tccatgtcgt tctgagtct	20
40	<210> 610	
	<211> 20	
	<212> ADN	
45	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
50	<221> característica miscelánea	
	<222> (0)...(0)	
55	<223> cadena principal de fosfodiéster	
	<400> 610	
	tccatgtcgt tctgatgcg	20
60	<210> 611	
	<211> 20	
	<212> ADN	
65	<213> Secuencia Artificial	

ES 2 332 444 T3

	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
5	<221> característica miscelánea	
	<222> (0)...(0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
10	<400> 611	
	tccatgctgt tcctgatgct	20
15	<210> 612	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
20	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
25	<221> característica miscelánea	
	<222> (0)...(0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
30	<400> 612	
	tccatgctgt tcctgccgct	20
35	<210> 613	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
40	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
45	<221> característica miscelánea	
	<222> (0)...(0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
50	<400> 613	
	tccatgctgt tcctgtagct	20
55	<210> 614	
	<211> 20	
	<212> ADN	
60	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
65	<221> característica miscelánea	
	<222> (0) ... (0)	

ES 2 332 444 T3

	<223> cadena principal de fósforotioato	
	<400> 614	
5	tccatgctgt tcctgctggt	20
	<210> 615	
10	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
15	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
20	<222> (0)...(0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
	<400> 615	
25	tccatgctgt tcctgctggt	20
	<210> 616	
30	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
35	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
40	<222> (0)...(0)	
	<223> cadena principal de fósforotioato	
	<400> 616	
45	tccatgctgt tttgctggt	20
	<210> 617	
50	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
55	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
60	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
	<400> 617	
65	tccatgtgct tcctgatgct	20

ES 2 332 444 T3

<210> 618
<211> 20
<212> ADN
5 <213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético
10

<221> característica miscelánea
<222> (0) ... (0)
<223> cadena principal de fosforodiéster/fósforotioato quimérica con fósforotioato en los extremos 5' y 3'
15

<221> base_modificada
<222> (8) ... (8)
<223> m5c
20

<400> 618
25 tccatgtnng tcctgagtct 20

<210> 619
<211> 20
<212> ADN
30 <213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético
35

<221> característica miscelánea
<222> (0)...(0)
<223> cadena principal de fosfodiéster
40

<221> base_modificada
<222> (8)...(8)
<223> m5c
45

<400> 619
50 tccatgtnng tcctgatgct 20

<210> 620
<211> 20
55 <212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
60 <223> Oligonucleótido sintético

<221> característica miscelánea
<222> (0)...(0)
65 <223> cadena principal de fosfodiéster

<221> base_modificada

ES 2 332 444 T3

	<222> (8)...(8)	
	<223> m5c	
5	<400> 620	
	tccatgtngt tctgatgct	20
10	<210> 621	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
15	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
20	<221> característica miscelánea	
	<222> (0)...(0)	
	<223> cadena principal de fósforotioato	
25	<221> base modificada	
	<222> (8)...(8)	
	<223> m5c	
30	<221> base_modificada	
	<222> (17)...(17)	
	<223> m5c	
35	<400> 621	
	tccatgtngt tctgtngtt	20
40	<210> 622	
	<211> 20	
	<212> ADN	
45	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
50	<221> característica miscelánea	
	<222> (0)...(0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
55	<400> 622	
	tccattgcgt tcttgcgtt	20
60	<210> 623	
	<211> 15	
	<212> ADN	
65	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	

ES 2 332 444 T3

	<code><223> Oligonucleótido sintético</code>		
	<code><221> característica miscelánea</code>		
5	<code><222> (0)...(0)</code>		
	<code><223> cadena principal de fosfodiéster</code>		
	<code><400> 623</code>		
10	<code>tcccgacggt gaagt</code>		15
	<code><210> 624</code>		
15	<code><211> 15</code>		
	<code><212> ADN</code>		
	<code><213> Secuencia Artificial</code>		
20	<code><220></code>		
	<code><223> Oligonucleótido sintético</code>		
	<code><221> característica miscelánea</code>		
25	<code><222> (0)...(0)</code>		
	<code><223> cadena principal de fosfodiéster</code>		
	<code><400> 624</code>		
30	<code>tcccgccgtt gaagt</code>		15
	<code><210> 625</code>		
35	<code><211> 20</code>		
	<code><212> ADN</code>		
	<code><213> Secuencia Artificial</code>		
40	<code><220></code>		
	<code><223> Oligonucleótido sintético</code>		
	<code><221> característica miscelánea</code>		
45	<code><222> (0)...(0)</code>		
	<code><223> cadena principal de fósforotioato</code>		
	<code><400> 625</code>		
50	<code>tccgcgcgt tccgcgctt</code>		20
	<code><210> 626</code>		
55	<code><211> 21</code>		
	<code><212> ADN</code>		
	<code><213> Secuencia Artificial</code>		
60	<code><220></code>		
	<code><223> Oligonucleótido sintético</code>		
	<code><400> 626</code>		
65	<code>tcctgagac tgccccacct t</code>		21

ES 2 332 444 T3

	<210> 627	
	<211> 8	
	<212> ADN	
5	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
10	<221> característica miscelánea	
	<222> (0)...(0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
15	<400> 627	
	tccgatcg	8
20	<210> 628	
	<211> 15	
	<212> ADN	
25	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
30	<221> característica miscelánea	
	<222> (0)...(0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
35	<400> 628	
	tccggacggt gaagt	15
40	<210> 629	
	<211> 15	
	<212> ADN	
45	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
50	<221> característica miscelánea	
	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
55	<400> 629	
	tccggccggtt gaagt	15
60	<210> 630	
	<211> 8	
	<212> ADN	
65	<213> Secuencia Artificial	

ES 2 332 444 T3

	<220>		
	<223> Oligonucleótido sintético		
5	<221> característica miscelánea		
	<222> (0)...(0)		
	<223> cadena principal de fosfodiéster		
10	<400> 630		
	tccgtacg		8
15	<210> 631		
	<211> 15		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia Artificial		
20	<220>		
	<223> Oligonucleótido sintético		
25	<221> característica miscelánea		
	<222> (0)...(0)		
	<223> cadena principal de fosfodiéster		
30	<400> 631		
	tcctaacggt gaagt		15
35	<210> 632		
	<211> 15		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia Artificial		
40	<220>		
	<223> Oligonucleótido sintético		
45	<221> característica miscelánea		
	<222> (0)...(0)		
	<223> cadena principal de fosfodiéster		
50	<400> 632		
	tcctagcgtt gaagt		15
55	<210> 633		
	<211> 15		
	<212> ADN		
60	<213> Secuencia Artificial		
	<220>		
	<223> Oligonucleótido sintético		
65	<221> característica miscelánea		
	<222> (0) ... (0)		

ES 2 332 444 T3

	<223> cadena principal de fosfodiéster	
	<400> 633	
5	tcctcacggt gaagt	15
	<210> 634	
10	<211> 6	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
15	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
20	<222> (0)...(0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
	<400> 634	
25	tcctga	6
	<210> 635	
30	<211> 15	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
35	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
40	<222> (0)...(0)	
	<223> cadena principal de fósforotioato	
	<400> 635	
45	tcctgaaaag gaagt	15
	<210> 636	
50	<211> 15	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
55	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
60	<222> (0)...(0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
65	<400> 636	
	tcctgacgat gaagt	15

ES 2 332 444 T3

	<210> 637	
	<211> 15	
	<212> ADN	
5	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
10	<221> característica miscelánea	
	<222> (0)...(0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
15	<400> 637	
	tcctgacgct gaagt	15
20	<210> 638	
	<211> 15	
	<212> ADN	
25	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
30	<221> característica miscelánea	
	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
35	<400> 638	
	tcctgacggg gaagt	15
40	<210> 639	
	<211> 15	
	<212> ADN	
45	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
50	<221> característica miscelánea	
	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fósforotioato	
55	<400> 639	
	tcctgacggg gaagt	15
60	<210> 640	
	<211> 14	
	<212> ADN	
65	<213> Secuencia Artificial	

ES 2 332 444 T3

- <220>
<223> Oligonucleótido sintético
- 5 <221> característica miscelánea
<222> (0) ... (0)
<223> cadena principal de fósforotioato
- 10 <400> 640
tctgacggg gagt 14
- 15 <210> 641
<211> 15
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial
- 20 <220>
<223> Oligonucleótido sintético
- 25 <221> característica miscelánea
<222> (0)...(0)
<223> cadena principal de fosfodiéster
- 30 <400> 641
tctgacggt gaagt 15
- 35 <210> 642
<211> 15
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial
- 40 <220>
<223> Oligonucleótido sintético
- 45 <221> característica miscelánea
<222> (0) ... (0)
<223> cadena principal de fósforotioato
- 50 <400> 642
tctgacggt gaagt 15
- 55 <210> 643
<211> 15
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial
- 60 <220>
<223> Oligonucleótido sintético
- 65 <221> característica miscelánea
<222> (0)...(0)

ES 2 332 444 T3

	<223> cadena principal de fosfodiéster	
	<400> 643	
5	tcctgacgta gaagt	15
	<210> 644	
10	<211> 15	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
15	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
20	<222> (0)...(0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
	<400> 644	
25	tcctgacgtc gaagt	15
	<210> 645	
30	<211> 15	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
35	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> diferencia_miscelánea	
40	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
	<400> 645	
45	tcctgacgtg gaagt	15
	<210> 646	
50	<211> 15	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
55	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
60	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fósforotioato	
	<400> 646	
65	tcctgacgtg gaagt	15

ES 2 332 444 T3

<p><210> 647 <211> 13 <212> ADN 5 <213> Secuencia Artificial</p> <p><220> <223> Oligonucleótido sintético 10 <221> característica miscelánea <222> (0)...(0) <223> cadena principal de fosfodiéster 15 <400> 647</p> <p style="text-align: center;">tctgacgtt aga</p> <p>20 <210> 648 <211> 13 <212> ADN 25 <213> Secuencia Artificial</p> <p><220> <223> Oligonucleótido sintético 30 <221> característica miscelánea <222> (0) ... (0) <223> cadena principal de fosfodiéster 35 <400> 648</p> <p style="text-align: center;">tctgacgtt ccc</p> <p>40 <210> 649 <211> 32 <212> ADN 45 <213> Secuencia Artificial</p> <p><220> <223> Oligonucleótido sintético 50 <221> característica miscelánea <222> (0)...(0) <223> cadena principal de fosfodiéster 55 <400> 649</p> <p style="text-align: center;">tctgacgtt ccctggcgg tcccgtgctg ct</p> <p>60 <210> 650 <211> 19 <212> ADN 65 <213> Secuencia Artificial</p>	<p>13</p> <p>13</p> <p>13</p> <p>32</p>
---	---

ES 2 332 444 T3

	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
5	<221> característica miscelánea	
	<222> (0)...(0)	
	<223> cadena principal de fósforotioato	
10	<400> 650	
	tcctgacggtt cctgacggtt	19
15	<210> 651	
	<211> 28	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
20	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
25	<221> característica miscelánea	
	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
30	<400> 651	
	tcctgacggtt cctggcggtc ctgtcgct	28
35	<210> 652	
	<211> 15	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
40	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
45	<221> característica miscelánea	
	<222> (0)...(0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
50	<400> 652	
	tcctgacggtt ccttc	15
55	<210> 653	
	<211> 22	
	<212> ADN	
60	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
65	<221> característica miscelánea	
	<222> (0)...(0)	

ES 2 332 444 T3

	<p><223> cadena principal de fósforotioato</p>	
	<p><400> 653</p>	
5	tctgacgtt cggcgcgcgc cc	22
	<p><210> 654</p>	
10	<211> 15 <212> ADN <213> Secuencia Artificial	
15	<220> <223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
20	<222> (0)...(0) <223> cadena principal de fosfodiéster	
	<p><400> 654</p>	
25	tctgacgtt gaagt	15
	<p><210> 655</p>	
30	<211> 15 <212> ADN <213> Secuencia Artificial	
35	<220> <223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
40	<222> (0)...(0) <223> cadena principal de fósforotioato	
	<p><400> 655</p>	
45	tctgacgtt gaagt	15
	<p><210> 656</p>	
50	<211> 15 <212> ADN <213> Secuencia Artificial	
55	<220> <223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
60	<222> (0)...(0) <223> cadena principal de fosfodiéster	
	<p><400> 656</p>	
65	tctgagctt gaagt	15

ES 2 332 444 T3

	<210> 657	
	<211> 15	
	<212> ADN	
5	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
10	<221> característica miscelánea	
	<222> (0)...(0)	
	<223> cadena principal de fósforotioato	
15	<400> 657	
	tcctgagctt gaagt	15
20	<210> 658	
	<211> 15	
	<212> ADN	
25	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
30	<221> característica miscelánea	
	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
35	<221> base modificada	
	<222> (7)...(7)	
40	<223> m5c	
	<400> 658	
45	tcctgangtt gaagt	15
	<210> 659	
	<211> 15	
50	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
55	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
	<222> (0)...(0)	
60	<223> cadena principal de fosfodiéster	
	<400> 659	
65	tcctgccgtt gaagt	15
	<210> 660	

ES 2 332 444 T3

	<211> 15	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
5	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
10	<221> característica miscelánea	
	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fósforotioato	
15	<400> 660	
	tctgccgtt gaagt	15
20	<210> 661	
	<211> 15	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
25	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
30	<221> característica miscelánea	
	<222> (0) ...(0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
35	<400> 661	
	tctggaggg gaagt	15
40	<210> 662	
	<211> 15	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
45	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
50	<221> característica miscelánea	
	<222> (0)...(0)	
	<223> cadena principal de fósforotioato	
55	<400> 662	
	tctggaggg gaagt	15
60	<210> 663	
	<211> 15	
	<212> ADN	
65	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	

ES 2 332 444 T3

	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
5	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
	<400> 663	
10	tcctggcggg gaagt	15
	<210> 664	
15	<211> 15	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
20	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
25	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fósforotioato	
	<400> 664	
30	tcctggcggg gaagt	15
	<210> 665	
35	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
40	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
45	<222> (0)...(0)	
	<223> cadena principal de fósforotioato	
	<400> 665	
50	tcctggcggg cctggcggtt	20
	<210> 666	
55	<211> 15	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
60	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
65	<222> (0)...(0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	

ES 2 332 444 T3

<400> 666

tcttggcggg gaagt

15

5

<210> 667

<211> 15

<212> ADN

10 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Oligonucleótido sintético

15

<221> característica miscelánea

<222> (0) ... (0)

<223> cadena principal de fósforotioato

20

<400> 667

tcttggcggg gaagt

15

25

<210> 668

<211> 15

<212> ADN

30 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Oligonucleótido sintético

35

<221> característica miscelánea

<222> (0) ... (0)

<223> cadena principal de fósforotioato

40

<400> 668

tcttggcgtg gaagt

15

45

<210> 669

<211> 15

<212> ADN

50 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Oligonucleótido sintético

55

<221> característica miscelánea

<222> (0)...(0)

<223> cadena principal de fosfodiéster

60

<400> 669

tcttggcgtt gaagt

15

65

<210> 670

ES 2 332 444 T3

	<211> 15	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
5	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
10	<221> característica miscelánea	
	<222> (0)...(0)	
	<223> cadena principal de fósforotioato	
15	<400> 670	
	tcctggcggt gaagt	15
20	<210> 671	
	<211> 15	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
25	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
30	<221> característica miscelánea	
	<222> (0)...(0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
35	<400> 671	
	tcctgggggg gaagt	15
40	<210> 672	
	<211> 15	
	<212> ADN	
45	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
50	<221> característica miscelánea	
	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
55	<400> 672	
	tcctggtggg gaagt	15
60	<210> 673	
	<211> 15	
	<212> ADN	
65	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	

ES 2 332 444 T3

	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
5	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
	<221> base modificada	
10	<222> (7)...(7)	
	<223> m5c	
	<400> 673	
15	tcttgnggg gaagt	15
	<210> 674	
20	<211> 19	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
25	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
30	<222> (0)...(0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
	<400> 674	
35	tctgtcgct cctgtcgct	19
	<210> 675	
40	<211> 28	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
45	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
50	<222> (0)...(0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
	<400> 675	
55	tctgtcgct cctgtcgctc ctgtcgct	28
	<210> 676	
60	<211> 19	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
65	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	

ES 2 332 444 T3

	<221> característica miscelánea	
	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fósforotioato	
5	<400> 676	
	tcctgctggt cctgctggt	19
10	<210> 677	
	<211> 30	
	<212> ADN	
15	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
20	<221> característica miscelánea	
	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
25	<400> 677	
	tcctgctggt cctgctgttg gaacgacagg	30
30	<210> 678	
	<211> 40	
	<212> ADN	
35	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
40	<221> característica miscelánea	
	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
45	<400> 678	
	tcctgctggt cctgctgttt caacgacagg aacgacagga	40
50	<210> 679	
	<211> 20	
	<212> ADN	
55	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
60	<221> característica miscelánea	
	<222> (0) ... (0)	
65	<223> cadena principal de fósforotioato	

ES 2 332 444 T3

	<code><400> 679</code>		
	<code>tctgtcggt cctgtcggt</code>		20
5	<code><210> 680</code>		
	<code><211> 15</code>		
	<code><212> ADN</code>		
10	<code><213> Secuencia Artificial</code>		
	<code><220></code>		
	<code><223> Oligonucleótido sintético</code>		
15	<code><221> característica miscelánea</code>		
	<code><222> (0) ... (0)</code>		
	<code><223> cadena principal de fosfodiéster</code>		
20	<code><400> 680</code>		
	<code>tctgtcggt gaagt</code>		15
25	<code><210> 681</code>		
	<code><211> 20</code>		
	<code><212> ADN</code>		
30	<code><213> Secuencia Artificial</code>		
	<code><220></code>		
	<code><223> Oligonucleótido sintético</code>		
35	<code><221> característica miscelánea</code>		
	<code><222> (0) ... (0)</code>		
	<code><223> cadena principal de fosfodiéster</code>		
40	<code><400> 681</code>		
	<code>tctgtcggt gaagttttt</code>		20
45	<code><210> 682</code>		
	<code><211> 20</code>		
	<code><212> ADN</code>		
50	<code><213> Secuencia Artificial</code>		
	<code><220></code>		
	<code><223> Oligonucleótido sintético</code>		
55	<code><221> característica miscelánea</code>		
	<code><222> (0) ... (0)</code>		
	<code><223> cadena principal de fósforotioato</code>		
60	<code><400> 682</code>		
	<code>tctgtcggt tttgtcggt</code>		20
65	<code><210> 683</code>		

ES 2 332 444 T3

	<211> 15	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
5	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
10	<221> característica miscelánea	
	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
15	<400> 683	
	tccttagctt gaagt	15
20	<210> 684	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
25	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
30	<221> característica miscelánea	
	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fósforotioato	
35	<400> 684	
	tccttgctg tctgctgctt	20
40	<210> 685	
	<211> 8	
	<212> ADN	
45	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
50	<221> característica miscelánea	
	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
55	<400> 685	
	tcgacgtc	8
60	<210> 686	
	<211> 20	
	<212> ADN	
65	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	

ES 2 332 444 T3

	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
5	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
	<400> 686	
10	tcgacgttcc ccccccccc	20
	<210> 687	
15	<211> 23	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
20	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
25	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
	<400> 687	
30	tcgagacatt gcacaatcat ctg	23
	<210> 688	
35	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
40	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
45	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
	<400> 688	
50	tcgccgttcc ccccccccc	20
	<210> 689	
55	<211> 27	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
60	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
65	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fósforotioato	

ES 2 332 444 T3

	<400> 689	
	tcgctgcgt tttgcgtt tgacgtt	27
5	<210> 690	
	<211> 5	
	<212> ADN	
10	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
15	<221> característica miscelánea	
	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
20	<400> 690	
	tcgga	5
25	<210> 691	
	<211> 20	
	<212> ADN	
30	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
35	<221> característica miscelánea	
	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
40	<400> 691	
	tcggcgttc cccccccc	20
45	<210> 692	
	<211> 6	
	<212> ADN	
50	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
55	<221> diferencia_miscelánea	
	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fósforotioato	
60	<400> 692	
	tcgtag	6
65	<210> 693	

ES 2 332 444 T3

	<211> 6	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
5	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
10	<221> característica miscelánea	
	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
15	<400> 693	
	tcgtca	6
20	<210> 694	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
25	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
30	<221> característica miscelánea	
	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
35	<400> 694	
	tcgtcattcc ccccccccc	20
40	<210> 695	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
45	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
50	<221> característica miscelánea	
	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
55	<400> 695	
	tcgtgatcc ccccccccc	20
60	<210> 696	
	<211> 20	
	<212> ADN	
65	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	

ES 2 332 444 T3

	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
5	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
	<400> 696	
10	tcgtcgctcc cccccccc	20
	<210> 697	
15	<211> 15	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
20	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
25	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fósforotioato	
	<400> 697	
30	tcgtcgctgt ctccg	15
	<210> 698	
35	<211> 21	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
40	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
45	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fósforotioato	
	<400> 698	
50	tcgtcgctgt ctccgcttct t	21
	<210> 699	
55	<211> 21	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
60	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
65	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster/fósforotioato química con fosfodiéster en el extremo 3'	

ES 2 332 444 T3

	<400> 699	
	tcgtcgctgt ctccgcttct t	21
5	<210> 700	
	<211> 21	
	<212> ADN	
10	<313> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
15	<221> característica miscelánea	
	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster/fósforoditioato quimérica con fosfodiéster en el extremo 3'	
20	<400> 700	
	tcgtcgctgt ctccgcttct t	21
25	<210> 701	
	<211> 27	
	<212> ADN	
30	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
35	<221> característica miscelánea	
	<222> (0) ... (0)	
40	<223> cadena principal de fósforotioato	
	<400> 701	
45	tcgtcgctgt ctccgcttct tcttgcc	27
	<210> 702	
	<211> 21	
	<212> ADN	
50	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
55	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
	<222> (0) ... (0)	
60	<223> cadena principal de fósforotioato	
	<400> 702	
65	tcgtcgctgt ctgcccttct t	21
	<210> 703	

ES 2 332 444 T3

- <211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial
5 <220>
<223> Oligonucleótido sintético
- 10 <221> característica miscelánea
<222> (0) ... (0)
<223> cadena principal de fósforotioato
- 15 <400> 703
tcgtcgctgt tgcgtttct t 21
- 20 <210> 704
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial
25 <220>
<223> Oligonucleótido sintético
- 30 <221> característica miscelánea
<222> (0) ... (0)
<223> cadena principal de fosfodiéster
- 35 <400> 704
tcgtcggtec cccccccc 20
- 40 <210> 705
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial
45 <220>
<223> Oligonucleótido sintético
- 50 <221> característica miscelánea
<222> (0) ... (0)
<223> cadena principal de fosforodiéster/fósforotioato quimérica con fósforotioato en los extremos 5' y 3'
- 55 <400> 705
tcgtcgtcag ttcgctgctg 20
- 60 <210> 706
<211> 23
<212> ADN
65 <213> Secuencia Artificial
<220>

ES 2 332 444 T3

	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
5	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fosforodiéster/fósforotioato quimérica con fósforotioato en los extremos 5' y 3'	
	<400> 706	
10	tcgtcgtcgt cgtcgctgctc gtt	23
	<210> 707	
15	<211> 14	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
20	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
25	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fósforotioato	
	<400> 707	
30	tcgtcgtcgt cgtt	14
	<210> 708	
35	<211> 14	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
40	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
45	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fósforoditioato	
	<400> 708	
50	tcgtcgtcgt cgtt	14
	<210> 709	
55	<211> 14	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
60	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
65	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster/fósforoditioato quimérica con fosfodiéster en el extremo 3'	

ES 2 332 444 T3

	<400> 709	
	tcgtcgtcgt cggt	14
5	<210> 710	
	<211> 14	
	<212> ADN	
10	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
15	<221> característica miscelánea	
	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster/fósforoditioato quimérica con fosfodiéster en el extremo 5'	
20	<400> 710	
	tcgtcgtcgt cggt	14
25	<210> 711	
	<211> 17	
	<212> ADN	
30	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
35	<221> característica miscelánea	
	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fósforotioato	
40	<400> 711	
	tcgtcgttcc ccccccc	17
45	<210> 712	
	<211> 20	
	<212> ADN	
50	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
55	<221> característica miscelánea	
	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
60	<400> 712	
	tcgtcgttcc cccccccccc	20
65	<210> 713	

ES 2 332 444 T3

- <211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial
- 5 <220>
<223> Oligonucleótido sintético
- 10 <221> característica miscelánea
<222> (0) ... (0)
<223> cadena principal de fosfodiéster
- 15 <221> característica miscelánea
<222> (20) ... (20)
<223> biotinilado en el extremo 3'
- 20 <400> 713

tcgtcgttcc cccccccc 20
- 25 <210> 714
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial
- 30 <220>
<223> Oligonucleótido sintético
- 35 <221> característica miscelánea
<222> (0) ... (0)
<223> cadena principal de fosfodiéster
- 40 <221> base modificada
<222> (16)...(16)
<223> m5c
- 45 <400> 714

tcgtcgttcc ccccccccc 20
- 50 <210> 715
<211> 26
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial
- 55 <220>
<223> Oligonucleótido sintético
- 60 <221> característica miscelánea
<222> (0) ... (0)
<223> cadena principal de fósforotioato
- 65

ES 2 332 444 T3

	<400> 715	
	tcgctggtgg tgcggtggt gtcggt	26
5	<210> 716	
	<211> 24	
	<212> ADN	
10	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
15	<221> característica miscelánea	
	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fósforotioato	
20	<400> 716	
	tcgctggtgg ttgctgtttt gggt	24
25	<210> 717	
	<211> 20	
	<212> ADN	
30	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
35	<221> característica miscelánea	
	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fósforotioato	
40	<400> 717	
	tcgctggtgt cgttgcggt	20
45	<210> 718	
	<211> 20	
	<212> ADN	
50	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
	<222> (0) ... (0)	
60	<223> cadena principal de fosforodiéster/fósforotioato quimérica con fósforotioato en los extremos 5' y 3'	
	<400> 718	
65	tcgctggtgt cgttgcggt	20
	<210> 719	

ES 2 332 444 T3

	<211> 22	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
5	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
10	<221> característica miscelánea	
	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fósforotioato	
15	<400> 719	
	tcgtcgttgt cgttttgtcg tt	22
20	<210> 720	
	<211> 22	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
25	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
30	<221> característica miscelánea	
	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fosforodiéster/fósforotioato quimérica con fósforotioato en los extremos 5' y 3'	
35	<400> 720	
	tcgtcgttgt cgttttgtcg tt	22
40	<210> 721	
	<211> 24	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
45	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
50	<221> característica miscelánea	
	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fósforotioato	
55	<400> 721	
	tcgtcgttgc gtcgtttga cgtt	24
60	<210> 722	
	<211> 26	
	<212> ADN	
65	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	

ES 2 332 444 T3

	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
5	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fósforotioato	
	<400> 722	
10	tcgtcgtttg cgtgcgtttc gtcgtt	26
	<210> 723	
15	<211> 23	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
20	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
25	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fósforotioato	
	<400> 723	
30	tcgtcgtttg tcgttttgc gtt	23
	<210> 724	
35	<211> 24	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
40	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
45	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fósforotioato	
	<400> 724	
50	tcgtcgtttt gacgttttga cgtt	24
	<210> 725	
55	<211> 24	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
60	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
65	<222> (0)... (0)	
	<223> cadena principal de fósforotioato	

ES 2 332 444 T3

	<code><400> 725</code>		
	<code>tcgtcgtttt gacgttttgt cggt</code>		24
5	<code><210> 726</code>		
	<code><211> 20</code>		
	<code><212> ADN</code>		
10	<code><213> Secuencia Artificial</code>		
	<code><220></code>		
	<code><223> Oligonucleótido sintético</code>		
15	<code><221> característica miscelánea</code>		
	<code><222> (0) ... (0)</code>		
	<code><223> cadena principal de fósforotioato</code>		
20	<code><400> 726</code>		
	<code>tcgtcgtttt gcgtgcgttt</code>		20
25	<code><210> 727</code>		
	<code><211> 24</code>		
	<code><212> ADN</code>		
30	<code><213> Secuencia Artificial</code>		
	<code><220></code>		
	<code><223> Oligonucleótido sintético</code>		
35	<code><400> 727</code>		
	<code>tcgtcgtttt gtcgttttgg gggg</code>		24
40	<code><210> 728</code>		
	<code><211> 23</code>		
	<code><212> ADN</code>		
45	<code><213> Secuencia Artificial</code>		
	<code><220></code>		
	<code><223> Oligonucleótido sintético</code>		
50	<code><221> característica miscelánea</code>		
	<code><222> (0) ... (0)</code>		
	<code><223> cadena principal de fósforoditioato</code>		
55	<code><400> 728</code>		
	<code>tcgtcgtttt gtcgttttgt cgt</code>		23
60	<code><210> 729</code>		
	<code><211> 24</code>		
	<code><212> ADN</code>		
65	<code><213> Secuencia Artificial</code>		

ES 2 332 444 T3

- <220>
<223> Oligonucleótido sintético
- 5 <221> característica miscelánea
<222> (0) ... (0)
<223> cadena principal de fósforotioato
- 10 <400> 729

tcgctgtttt gtcgttttgt cggt 24
- 15 <210> 730
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial
- 20 <220>
<223> Oligonucleótido sintético
- 25 <221> característica miscelánea
<222> (0) ... (0)
<223> cadena principal de fosforodiéster/fósforotioato quimérica con fósforotioato en los extremos 5' y 3'
- 30 <400> 730

tcgctgtttt gtcgttttgt cggt 24
- 35 <210> 731
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial
- 40 <220>
<223> Oligonucleótido sintético
- 45 <221> característica miscelánea
<222> (0) ... (0)
<223> cadena principal de fosfodiéster
- 50 <400> 731

tcgctgtttt gtcgttttgt cggt 24
- 55 <210> 732
<211> 24
<212> ADN
- 60 <213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético
- 65 <221> característica miscelánea
<222> (0) ... (0)

ES 2 332 444 T3

	<223> cadena principal de fósforoditioato	
	<400> 732	
5	tcgtcgtttt gtcgttttgt cggt	24
	<210> 733	
10	<211> 24	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
15	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
20	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
	<221> característica miscelánea	
25	<222> (24) ... (24)	
	<223> biotilado en el extremo 3'	
	<400> 733	
30	tcgtcgtttt gtcgttttgt cggt	24
	<210> 734	
35	<211> 32	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
40	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
45	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fósforotioato	
	<400> 734	
50	tcgtcgtttt gtcgttttgt cgttttgcg tt	32
	<210> 735	
55	<211> 24	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
60	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
65	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fósforotioato	

ES 2 332 444 T3

	<400> 735	
	tcgtcgTTTT gtggttttGt ggTt	24
5	<210> 736	
	<211> 28	
	<212> ADN	
10	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
15	<221> característica miscelánea	
	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fósforotioato	
20	<400> 736	
	tcgtcgTTTT ttGtcgTTTT ttGtcgTt	28
25	<210> 737	
	<211> 20	
	<212> ADN	
30	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
35	<221> característica miscelánea	
	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fósforotioato	
40	<400> 737	
	tcgtcgTTTT tttttttt	20
45	<210> 738	
	<211> 6	
	<212> ADN	
50	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
55	<221> característica miscelánea	
	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fósforotioato	
60	<400> 738	
	tcgtga	6
65	<210> 739	

ES 2 332 444 T3

	<211> 6	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
5	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
10	<221> característica miscelánea	
	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
15	<400> 739	
	tcgtga	6
20	<210> 740	
	<211> 6	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
25	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
30	<221> característica miscelánea	
	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fósforotioato	
35	<400> 740	
	tcgtgg	6
40	<210> 741	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
45	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
50	<221> característica miscelánea	
	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
55	<221> base modificada	
	<222> (5) ... (5)	
	<223> m5c	
60	<400> 741	
	tcgtngttcc cccccccc	20
65	<210> 742	
	<211> 24	

ES 2 332 444 T3

	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
5	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
10	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fósforotioato	
	<400> 742	
15	tctcgtntt ntcgtntnt cgtn	24
	<210> 743	
20	<211> 26	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
25	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
30	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
	<400> 743	
35	tctaaaaacc atctattctt aaccct	26
	<210> 744	
40	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
45	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
50	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fosforodiéster/fósforotioato quimérica con fósforotioato en los extremos 5' y 3'	
	<400> 744	
55	tctagcgttt ttagcgttcc	20
	<210> 745	
60	<211> 24	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
65	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	

ES 2 332 444 T3

	<221> característica miscelánea	
	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
5	<400> 745	
	tctatcccag gtggttcctg ttag	24
10	<210> 746	
	<211> 20	
	<212> ADN	
15	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
20	<221> característica miscelánea	
	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fósforotioato	
25	<400> 746	
	tctatcgacg ttaagcaag	20
30	<210> 747	
	<211> 22	
	<212> ADN	
35	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
40	<221> característica miscelánea	
	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
45	<400> 747	
	tctccatcct atggtttat cg	22
50	<210> 748	
	<211> 20	
	<212> ADN	
55	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
60	<400> 748	
	tctccatgat ggtttatcg	20
65	<210> 749	

ES 2 332 444 T3

	<211> 22	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
5	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
10	<221> característica miscelánea	
	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fósforotioato	
15	<400> 749	
	tctcccagcg agcgagcgcc at	22
20	<210> 750	
	<211> 18	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
25	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
30	<221> característica miscelánea	
	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fósforotioato	
35	<400> 750	
	tctcccagcg agcgccat	18
40	<210> 751	
	<211> 18	
	<212> ADN	
45	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
50	<221> característica miscelánea	
	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fósforotioato	
55	<400> 751	
	tctcccagcg cgcgccat	18
60	<210> 752	
	<211> 17	
	<212> ADN	
65	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	

ES 2 332 444 T3

	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
5	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fósforotioato	
	<400> 752	
10	tctcccagcg ggcgcat	17
	<210> 753	
15	<211> 18	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
20	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
25	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fósforotioato	
	<400> 753	
30	tctcccagcg tacgcat	18
	<210> 754	
35	<211> 17	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
40	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
45	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fósforotioato	
	<400> 754	
50	tctcccagcg tcgcat	17
	<210> 755	
55	<211> 18	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
60	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
65	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fósforotioato	

ES 2 332 444 T3

	<400> 755	
	tctcccagcg tgcgccat	18
5	<210> 756	
	<211> 18	
	<212> ADN	
10	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
15	<221> característica miscelánea	
	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
20	<400> 756	
	tctcccagcg tgcgccat	18
25	<210> 757	
	<211> 20	
	<212> ADN	
30	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
35	<221> característica miscelánea	
	<222> (0) ... (0)	
40	<223> cadena principal de fosforodiéster/fósforotioato quimérica con fósforotioato en los extremos 5' y 3'	
	<400> 757	
45	tctcccagcg tgcgccatat	20
	<210> 758	
	<211> 20	
	<212> ADN	
50	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
55	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
	<222> (0) ... (0)	
60	<223> cadena principal de fosforodiéster/fósforotioato quimérica con fósforotioato en los extremos 5' y 3'	
	<400> 758	
65	tctcccagcg tgcgcctttt	20
	<210> 759	

ES 2 332 444 T3

	<211> 22	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
5	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
10	<221> característica miscelánea	
	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fósforotioato	
15	<400> 759	
	tctccagcg tgcgtgcgcc at	22
20	<210> 760	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
25	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
30	<221> característica miscelánea	
	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster/fósforotioato quimérica con fósforotioato en los extremos 5' y 3'.	
35	<400> 760	
	tctccagcg tgcgttatat	20
40	<210> 761	
	<211> 18	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
45	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
50	<221> característica miscelánea	
	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fósforotioato	
55	<400> 761	
	tctccagcg tgcgtttt	18
60	<210> 762	
	<211> 21	
	<212> ADN	
65	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	

ES 2 332 444 T3

	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
5	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster/fósforotioato química con fósforotioato en los extremos 5' y 3'.	
	<400> 762	
10	tctcccagcg ttgcgcata t	21
	<210> 763	
15	<211> 17	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
20	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
25	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fósforotioato	
	<400> 763	
30	tctcccatcg tgcgcat	17
	<210> 764	
35	<211> 18	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
40	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
45	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fósforotioato	
	<400> 764	
50	tctcccgacg tgcgcat	18
	<210> 765	
55	<211> 18	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
60	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
65	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fósforotioato	

ES 2 332 444 T3

	<code><400> 765</code>			
		<code>tctcccgtcg tgcgccat</code>		18
5	<code><210> 766</code>			
	<code><211> 20</code>			
	<code><212> ADN</code>			
10	<code><213> Secuencia Artificial</code>			
	<code><220></code>			
	<code><223> Oligonucleótido sintético</code>			
15	<code><221> característica miscelánea</code>			
	<code><222> (0) ... (0)</code>			
	<code><223> cadena principal de fosfodiéster/fósforotioato quimérica con fósforotioato en los extremos 5' y 3'.</code>			
20	<code><400> 766</code>			
		<code>tctccctgcg tgcgccatat</code>		20
25	<code><210> 767</code>			
	<code><211> 20</code>			
	<code><212> ADN</code>			
30	<code><213> Secuencia Artificial</code>			
	<code><220></code>			
	<code><223> Oligonucleótido sintético</code>			
35	<code><221> característica miscelánea</code>			
	<code><222> (0) ... (0)</code>			
	<code><223> cadena principal de fosfodiéster/fósforotioato quimérica con fósforotioato en los extremos 5' y 3'.</code>			
40	<code><400> 767</code>			
		<code>tctcctagcg tgcgccatat</code>		20
45	<code><210> 768</code>			
	<code><211> 30</code>			
	<code><212> ADN</code>			
50	<code><213> Secuencia Artificial</code>			
	<code><220></code>			
	<code><223> Oligonucleótido sintético</code>			
55	<code><221> característica miscelánea</code>			
	<code><222> (0) ... (0)</code>			
	<code><223> cadena principal de fosfodiéster</code>			
60	<code><400> 768</code>			
		<code>tctgacgtca tctgacgttg gctgacgtct</code>		30
65	<code><210> 769</code>			

ES 2 332 444 T3

- <211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial
5
<220>
<223> Oligonucleótido sintético
- 10 <221> característica miscelánea
<222> (0) ... (0)
<223> cadena principal de fosfodiéster/fósforotioato quimérica con fósforotioato en los extremos 5' y 3'.
- 15 <400> 769

tctgctgctg tgcgcatat 20
- 20 <210> 770
<211> 8
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial
25
<220>
<223> Oligonucleótido sintético
- 30 <221> característica miscelánea
<222> (0) ... (0)
<223> cadena principal de fosfodiéster
- 35 <400> 770

tcttcgaa 8
- 40 <210> 771
<211> 45
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial
45
<220>
<223> Oligonucleótido sintético
- 50 <221> característica miscelánea
<222> (0) ... (0)
<223> cadena principal de fosfodiéster
- 55 <400> 771

tcttgcgatg ctaaaggacg tcacattgca caatcttaat aaggt 45
- 60 <210> 772
<211> 27
<212> ADN
65 <213> Secuencia Artificial

<220>

ES 2 332 444 T3

	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
5	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
	<400> 772	
10	tctttattag tgactcagca cttggca	27
	<210> 773	
15	<211> 15	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
20	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
25	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
	<221> base modificada	
30	<222> (3) ... (3)	
	<223> m5c	
	<400> 773	
35	tcntgacggt gaagt	15
	<210> 774	
40	<211> 8	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
45	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
50	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
55	<400> 774	
	tgaacggt	8
	<210> 775	
60	<211> 23	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
65	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	

ES 2 332 444 T3

	<221> característica miscelánea	
	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
5	<400> 775	
	tgcaatgtga cgtccttag cat	23
10	<210> 776	
	<211> 31	
	<212> ADN	
15	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
20	<221> característica miscelánea	
	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
25	<400> 776	
	tgcaggaagt ccgggttttc cccaaccccc c	31
30	<210> 777	
	<211> 12	
	<212> ADN	
35	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
40	<221> característica miscelánea	
	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fósforotioato	
45	<400> 777	
	tgcatcagct ct	12
50	<210> 778	
	<211> 12	
	<212> ADN	
55	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
60	<221> característica miscelánea	
	<222> (0) ... (0)	
65	<223> cadena principal de fosfodiéster/fósforotioato química con fósforotioato en los extremos 5' y 3'.	

ES 2 332 444 T3

	<code><400> 778</code>		
	<code>tgcatcagct ct</code>		12
5	<code><210> 779</code>		
	<code><211> 20</code>		
	<code><212> ADN</code>		
10	<code><213> Secuencia Artificial</code>		
	<code><220></code>		
	<code><223> Oligonucleótido sintético</code>		
15	<code><221> característica miscelánea</code>		
	<code><222> (0) ... (0)</code>		
	<code><223> cadena principal de fósforotioato</code>		
20	<code><400> 779</code>		
	<code>tgcatcccc aggccacat</code>		20
25	<code><210> 780</code>		
	<code><211> 20</code>		
	<code><212> ADN</code>		
30	<code><213> Secuencia Artificial</code>		
	<code><220></code>		
	<code><223> Oligonucleótido sintético</code>		
35	<code><221> característica miscelánea</code>		
	<code><222> (0) ... (0)</code>		
40	<code><223> cadena principal de fosfodiéster/fósforotioato química con fósforotioato en los extremos 5' y 3'.</code>		
	<code><400> 780</code>		
45	<code>tgcatgccgt acacagctct</code>		20
	<code><210> 781</code>		
	<code><211> 20</code>		
	<code><212> ADN</code>		
50	<code><213> Secuencia Artificial</code>		
	<code><220></code>		
55	<code><223> Oligonucleótido sintético</code>		
	<code><221> característica miscelánea</code>		
	<code><222> (0) ... (0)</code>		
60	<code><223> cadena principal de fósforotioato</code>		
	<code><400> 781</code>		
65	<code>tgcatgccgt acacagctct</code>		20
	<code><210> 782</code>		

ES 2 332 444 T3

	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
5	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
10	<221> característica miscelánea	
	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
15	<400> 782	
	tgcatgccgt acacagctct	20
20	<210> 783	
	<211> 28	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
25	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
30	<221> característica miscelánea	
	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fósforotioato	
35	<400> 783	
	tgcatgccgt gcatccgtac acagctct	28
40	<210> 784	
	<211> 27	
	<212> ADN	
45	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
50	<221> característica miscelánea	
	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
55	<400> 784	
	tgccaagtgc tgagtcacta ataaaga	27
60	<210> 785	
	<211> 30	
	<212> ADN	
65	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	

ES 2 332 444 T3

	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
5	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
	<400> 785	
10	tgcccaaaga ggaaaatttg ttccatacag	30
	<210> 786	
15	<211> 8	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
20	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
25	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fósforotioato	
	<400> 786	
30	tgcgctct	8
	<210> 787	
35	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
40	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 787	
45	tgctagctgt gcctgtacct	20
	<210> 788	
50	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
55	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
60	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fósforotioato	
	<400> 788	
65	tgctagctgt gcctgtacct	20

ES 2 332 444 T3

	<210> 789	
	<211> 20	
	<212> ADN	
5	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
10	<221> característica miscelánea	
	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
15	<400> 789	
	tgctgcttcc ccccccccc	20
20	<210> 790	
	<211> 20	
	<212> ADN	
25	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
30	<221> característica miscelánea	
	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fósforotioato	
35	<400> 790	
	tgctgcttcc ccccccccc	20
40	<210> 791	
	<211> 24	
	<212> ADN	
45	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
50	<221> característica miscelánea	
	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
55	<400> 791	
	tgctgctttt gtgcttttgt gctt	24
60	<210> 792	
	<211> 24	
65	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	

ES 2 332 444 T3

	<220>		
	<223> Oligonucleótido sintético		
5	<221> característica miscelánea		
	<222> (0) ... (0)		
	<223> cadena principal de fósforotioato		
10	<400> 792		
	tgctgctttt gtgcttttgt gctt		24
15	<210> 793		
	<211> 12		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia Artificial		
20	<220>		
	<223> Oligonucleótido sintético		
25	<400> 793		
	tggaccttcc at		12
30	<210> 794		
	<211> 20		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia Artificial		
35	<220>		
	<223> Oligonucleótido sintético		
40	<400> 794		
	tggaccttct atgtcggctcc		20
45	<210> 795		
	<211> 43		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia Artificial		
50	<220>		
	<223> Oligonucleótido sintético		
55	<221> característica miscelánea		
	<222> (0) ... (0)		
	<223> cadena principal de fosfodiéster		
60	<400> 795		
	tggagggtga ggggtggggcc agagcgggtg gggctgattg gaa		43
65	<210> 796		
	<211> 23		

ES 2 332 444 T3

	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
5	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
10	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
	<400> 796	
15	tggaggtccc accgagatcg gag	23
	<210> 797	
20	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
25	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 797	
30	tggttacggt ctgtcccatg	20
	<210> 798	
35	<211> 19	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
40	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
45	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
	<400> 798	
50	tgtatctctc tgaaggact	19
	<210> 799	
55	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
60	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 799	
65	tgtccagccg aggggacat	20

ES 2 332 444 T3

	<210> 800	
	<211> 20	
	<212> ADN	
5	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
10	<400> 800	
	tgccccatgt ttttagaagc	20
15	<210> 801	
	<211> 13	
	<212> ADN	
20	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
25	<221> característica miscelánea	
	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fósforotioato	
30	<400> 801	
	tgctggtgtc gtt	13
35	<210> 802	
	<211> 25	
	<212> ADN	
40	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
	<222> (0) ... (0)	
50	<223> cadena principal de fósforotioato	
	<400> 802	
	tgctggtgtc gttgctggtg tcggtt	25
55	<210> 803	
	<211> 21	
	<212> ADN	
60	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	

ES 2 332 444 T3

	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fósforotioato	
5	<400> 803	
	tgtcgtttgt cgttgtcgt t	21
10	<210> 804	
	<211> 24	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
15	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
20	<221> característica miscelánea	
	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
25	<400> 804	
	ttaacggtgg tagcgtatt ggtc	24
30	<210> 805	
	<211> 8	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
35	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
40	<221> característica miscelánea	
	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
45	<400> 805	
	ttaacggt	8
50	<210> 806	
	<211> 24	
	<212> ADN	
55	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
60	<221> característica miscelánea	
	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
65		

ES 2 332 444 T3

	<code><400> 806</code>		
	<code>ttaagaccaa taccgctacc accg</code>		24
5	<code><210> 807</code>		
	<code><211> 20</code>		
	<code><212> ADN</code>		
10	<code><213> Secuencia Artificial</code>		
	<code><220></code>		
	<code><223> Oligonucleótido sintético</code>		
15	<code><400> 807</code>		
	<code>ttaggacaag gtctagggtg</code>		20
20	<code><210> 808</code>		
	<code><211> 20</code>		
	<code><212> ADN</code>		
25	<code><213> Secuencia Artificial</code>		
	<code><220></code>		
	<code><223> Oligonucleótido sintético</code>		
30	<code><221> característica miscelánea</code>		
	<code><222> (0) ... (0)</code>		
	<code><223> cadena principal de fósforoditioato</code>		
35	<code><400> 808</code>		
	<code>ttagggtag ggtagggtt</code>		20
40	<code><210> 809</code>		
	<code><211> 25</code>		
	<code><212> ADN</code>		
45	<code><213> Secuencia Artificial</code>		
	<code><220></code>		
	<code><223> Oligonucleótido sintético</code>		
50	<code><221> característica miscelánea</code>		
	<code><222> (0) ... (0)</code>		
	<code><223> cadena principal de fosfodiéster</code>		
55	<code><400> 809</code>		
	<code>ttcagttgc ttgctgctta gctaa</code>		25
60	<code><210> 810</code>		
	<code><211> 21</code>		
	<code><212> ADN</code>		
65	<code><213> Secuencia Artificial</code>		

ES 2 332 444 T3

	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
5	<400> 810	
	ttcatgcctt gcaaaatggc g	21
10	<210> 811	
	<211> 43	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
15	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
20	<221> característica miscelánea	
	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
25	<400> 811	
	ttccaatcag ccccaccgc tctggcccca ccctcacct cca	43
30	<210> 812	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
35	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
40	<400> 812	
	ttccatgctg ttccggctgg	20
45	<210> 813	
	<211> 18	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
50	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
55	<221> característica miscelánea	
	<222> (0)... (0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster/fósforotioato quimérica con fósforotioato en los extremos 5' y 3'.	
60	<400> 813	
	ttccatgtcg gtcctgat	18
65	<210> 814	
	<211> 27	

ES 2 332 444 T3

	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
5	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 814	
10	ttccgccgaa tggcctcagg atgtac	27
	<210> 815	
15	<211> 24	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
20	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 815	
25	ttccgcttta tctgagaacc atct	24
	<210> 816	
30	<211> 19	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
35	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
40	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
	<400> 816	
45	ttcctctctg caagagact	19
	<210> 817	
50	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
55	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
60	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster/fósforotioato química con fósforotioato en los extremos 5' y 3'.	
	<400> 817	
65	ttcggcgga ctctccatt	20

ES 2 332 444 T3

	<210> 818	
	<211> 20	
	<212> ADN	
5	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
10	<221> característica miscelánea	
	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
15	<400> 818	
	ttcgggcgga ctctccatt	20
20	<210> 819	
	<211> 25	
	<212> ADN	
25	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
30	<221> característica miscelánea	
	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fósforotioato	
35	<400> 819	
	ttcgtcgttt tgctgtttg tcggt	25
40	<210> 820	
	<211> 37	
	<212> ADN	
45	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
50	<400> 820	
	ttctgtgtct gttgctggtt ccgctttatc tgagaac	37
55	<210> 821	
	<211> 18	
	<212> ADN	
60	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
65		

ES 2 332 444 T3

	<code><400> 821</code>			
	<code>ttgaaactga ggtgggac</code>			18
5	<code><210> 822</code>			
	<code><211> 20</code>			
	<code><212> ADN</code>			
10	<code><213> Secuencia Artificial</code>			
	<code><220></code>			
	<code><223> Oligonucleótido sintético</code>			
15	<code><400> 822</code>			
	<code>ttgccccata ttttagaac</code>			20
20	<code><210> 823</code>			
	<code><211> 12</code>			
	<code><212> ADN</code>			
25	<code><213> Secuencia Artificial</code>			
	<code><220></code>			
	<code><223> Oligonucleótido sintético</code>			
30	<code><221> característica miscelánea</code>			
	<code><222> (0) ... (0)</code>			
	<code><223> cadena principal de fósforotioato</code>			
35	<code><400> 823</code>			
	<code>ttgggggggg tt</code>			12
40	<code><210> 824</code>			
	<code><211> 20</code>			
	<code><212> ADN</code>			
45	<code><213> Secuencia Artificial</code>			
	<code><220></code>			
	<code><223> Oligonucleótido sintético</code>			
50	<code><400> 824</code>			
	<code>ttgtactctc catgatggtt</code>			20
55	<code><210> 825</code>			
	<code><211> 30</code>			
	<code><212> ADN</code>			
60	<code><213> Secuencia Artificial</code>			
	<code><220></code>			
	<code><223> Oligonucleótido sintético</code>			
65	<code><221> característica miscelánea</code>			

ES 2 332 444 T3

	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
5	<400> 825	
	tttacctttt ataacataa ctaaaca	30
10	<210> 826	
	<211> 27	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
15	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
20	<221> característica miscelánea	
	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
25	<400> 826	
	tttgaatcct cagcggctc cagtggc	27
30	<210> 827	
	<211> 27	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
35	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
40	<221> característica miscelánea	
	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
45	<400> 827	
	tttgaattca ggactggtga ggtgag	27
50	<210> 828	
	<211> 29	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
55	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
60	<221> característica miscelánea	
	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
65		

ES 2 332 444 T3

	<code><400> 828</code>		
	<code>tttgaattcc gtgtacagaa gcgagaagc</code>		29
5	<code><210> 829</code>		
	<code><211> 20</code>		
	<code><212> ADN</code>		
10	<code><213> Secuencia Artificial</code>		
	<code><220></code>		
	<code><223> Oligonucleótido sintético</code>		
15	<code><221> característica miscelánea</code>		
	<code><222> (0) ... (0)</code>		
	<code><223> cadena principal de fosfodiéster/fósforotioato química con fósforotioato en los extremos 5' y 3'.</code>		
20	<code><400> 829</code>		
	<code>tttgagaacg ctggacctc</code>		20
25	<code><210> 830</code>		
	<code><211> 31</code>		
	<code><212> ADN</code>		
30	<code><213> Secuencia Artificial</code>		
	<code><220></code>		
	<code><223> Oligonucleótido sintético</code>		
35	<code><221> característica miscelánea</code>		
	<code><222> (0) ... (0)</code>		
40	<code><223> cadena principal de fosfodiéster</code>		
	<code><400> 830</code>		
45	<code>tttgcggccg ctagacttaa cctgagagat a</code>		31
	<code><210> 831</code>		
	<code><211> 29</code>		
	<code><212> ADN</code>		
50	<code><213> Secuencia Artificial</code>		
	<code><220></code>		
55	<code><223> Oligonucleótido sintético</code>		
	<code><221> característica miscelánea</code>		
	<code><222> (0) ... (0)</code>		
60	<code><223> cadena principal de fosfodiéster</code>		
	<code><400> 831</code>		
65	<code>tttggccca cgagagacag agacacttc</code>		29
	<code><210> 832</code>		

ES 2 332 444 T3

	<211> 29	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
5	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
10	<221> característica miscelánea	
	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
15	<400> 832	
	tttggcccg cttctcgctt ctgtacag	29
20	<210> 833	
	<211> 28	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
25	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
30	<221> característica miscelánea	
	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
35	<400> 833	
	tttctagag aggtgcacaa tgctctgg	28
40	<210> 834	
	<211> 20	
	<212> ADN	
45	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
50	<221> característica miscelánea	
	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
55	<400> 834	
	ttttggggg gggggtttt	20
60	<210> 835	
	<211> 13	
	<212> ADN	
65	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	

ES 2 332 444 T3

	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
5	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
	<221> característica miscelánea	
10	<222> (13) ... (13)	
	<223> Etiquetado con FITC	
	<400> 835	
15	ttttttttt ttt	13
	<210> 836	
20	<211> 13	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
25	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
30	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster/fósforotioato química con fosfodiéster en el extremo 3'	
	<221> diferencia_miscelánea	
35	<222> (13) ... (13)	
	<223> Etiquetado con FITC	
	<400> 836	
40	ttttttttt ttt	13
	<210> 837	
45	<211> 18	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
50	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
55	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fósforotioato	
60	<400> 837	
	ttttttttt ttttttt	18
65	<210> 838	
	<211> 20	
	<212> ADN	

ES 2 332 444 T3

	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
5	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
	<222> (0) ... (0)	
10	<223> cadena principal de fósforotioato	
	<400> 838	
15	ttttttttt ttttttttt	20
	<210> 839	
	<211> 20	
20	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
25	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
	<222> (0) ... (0)	
30	<223> cadena principal de fosfodiéster	
	<400> 839	
35	ttttttttt ttttttttt	20
	<210> 840	
	<211> 21	
40	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
45	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	
	<222> (0) ... (0)	
50	<223> cadena principal de fósforotioato	
	<400> 840	
55	ttttttttt ttttttttt t	21
	<210> 841	
	<211> 24	
60	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
65	<223> Oligonucleótido sintético	

ES 2 332 444 T3

	<221> característica miscelánea	
	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fósforotioato	
5	<400> 841	
	ttttttttt ttttttttt tttt	24
10	<210> 842	
	<211> 27	
	<212> ADN	
15	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
20	<221> característica miscelánea	
	<222> (0)...(0)	
	<223> cadena principal de fósforotioato	
25	<400> 842	
	ttttttttt ttttttttt tttttt	27
30	<210> 843	
	<211> 8	
	<212> ADN	
35	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
40	<221> característica miscelánea	
	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
45	<221> base modificada	
	<222> (2) ... (2)	
50	<223> m5c	
	<400> 843	
55	tnaacgtt	8
	<210> 844	
	<211> 20	
60	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
65	<223> Oligonucleótido sintético	
	<221> característica miscelánea	

ES 2 332 444 T3

	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
5	<221> base modificada	
	<222> (2) ... (2)	
	<223> m5c	
10	<400> 844	
	tngtcgttc cccccccc	20
15	<210> 845	
	<211> 24	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
20	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
25	<221> característica miscelánea	
	<222> (0) .. (0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
30	<221> base modificada	
	<222> (2) ... (2)	
	<223> m5c	
35	<400> 845	
	tngtcgttt gtcgtttgt cgtt	24
40	<210> 846	
	<211> 20	
	<212> ADN	
45	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
50	<221> característica miscelánea	
	<222> (0) ... (0)	
	<223> cadena principal de fosfodiéster	
55	<221> base modificada	
	<222> (2)...(2)	
	<223> m5c	
60	<400> 846	
	tngtggttc cccccccc	20
65	<210> 847	
	<211> 24	

ES 2 332 444 T3

<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

5 <220>
<223> Oligonucleótido sintético

<221> característica miscelánea

10 <222> (0) ... (0)
<223> cadena principal de fosfodiéster

<221> base modificada

15 <222> (2)...(2)
<223> m5c

<221> base modificada

20 <222> (5)...(5)
<223> m5c

<221> base modificada

25 <222> (13)...(13)
<223> m5c

<221> base modificada

30 <222> (21)...(21)
<223> m5c

35 <400> 847

tngtgntttt gtngttttgt ngtt

<210> 848
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

45 <220>
<223> Oligonucleótido sintético

<221> característica miscelánea

50 <222> (0) ... (0)
<223> cadena principal de fósforotioato

<221> base_modificada

55 <222> (2) ... (2)
<223> m5c

<221> base_modificada

60 <222> (5)...(5)
<223> m5c

<221> base_modificada

65 <222> (13) ... (13)

24

ES 2 332 444 T3

<223> m5c

<221> base_modificada

5 <222> (21)...(21)

<223> m5c

<400> 848

10 tngtngtttt gtngttttgt ngtt

24

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65