

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 857 702**

51 Int. Cl.:

**C12N 15/113** (2010.01)  
**A61K 31/712** (2006.01)  
**A61K 31/7125** (2006.01)  
**A61K 47/50** (2007.01)  
**C07H 21/00** (2006.01)  
**A61P 37/04** (2006.01)  
**A61P 33/02** (2006.01)  
**A61P 31/00** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.03.2017** **PCT/EP2017/055925**  
87 Fecha y número de publicación internacional: **21.09.2017** **WO17157899**  
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.03.2017** **E 17710874 (3)**  
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.12.2020** **EP 3430141**

54 Título: **Oligonucleótidos para la reducción de la expresión de PD-L1**

30 Prioridad:

**14.03.2016 EP 16160149**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**29.09.2021**

73 Titular/es:

**F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)**  
**Grenzacherstrasse 124**  
**4070 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**PEDERSEN, LYKKE;**  
**JAVANBAKHT, HASSAN;**  
**JACKEROTT, MALENE;**  
**OTTOSEN, SØREN y**  
**LUANGSAY, SOUPHALONE**

74 Agente/Representante:

**LINAGE GONZÁLEZ, Rafael**

ES 2 857 702 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

Oligonucleótidos para la reducción de la expresión de PD-L1

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a oligonucleótidos (oligómeros) que son complementarios al ligando 1 de muerte programada (PD-L1), que dan lugar a la reducción de la expresión de PD-L1 el hígado. La presente invención también se refiere a un procedimiento para aliviar el agotamiento de los linfocitos T provocado por una infección del hígado o  
10 cáncer de hígado. Las infecciones pertinentes son las infecciones crónicas por el VHB, VHC y VHD y parasitosis como la malaria y la toxoplasmosis (por ejemplo, provocadas por protozoos de *Plasmodium*, en particular de las especies *P. vivax*, *P. malariae* y *P. falciparum*).

15 **Antecedentes**

La vía coestimuladora que consiste en el receptor de muerte programada 1 (PD-1) y su ligando, PD-L1 (o B7-H1 o CD274) es conocida por contribuir directamente al agotamiento de los linfocitos T, dando como resultado una falta de control vírico durante las infecciones crónicas del hígado. La vía PD-1 también desempeña un papel en la autoinmunidad, ya que los ratones con esta vía afectada desarrollan enfermedades autoinmunitarias.

20 Se ha demostrado que los anticuerpos que bloquean la interacción entre PD-1 y PD-L1 potencian las respuestas de los linfocitos T, en particular la respuesta de los linfocitos T citotóxicos CD8+ (véase Barber et al 2006 Nature Vol 439 p682 y Maier et al 2007 J. Immunol Vol. 178, pág. 2714).

25 El documento WO2006/042237 describe un procedimiento para diagnosticar cáncer mediante la evaluación de la expresión de PD-L1 (B7-H1) en tumores y sugiere administrar un agente, que interfiera en la interacción PD-1/PD-L1, a un paciente. Los agentes interferentes pueden ser anticuerpos, fragmentos de anticuerpos, ARNip u oligonucleótidos antisentido. No hay ejemplos específicos de dichos agentes interferentes ni hay mención alguna de infecciones crónicas del hígado.

30 La inhibición de PD-L1 mediada por la interferencia de ARN que usa moléculas de ARN bicatenario (ARNb, ARNi o ARNip) también se ha descrito, por ejemplo, en los documentos WO2005/007855, WO2007/084865 y US8.507.663. Ninguno de estos describe la administración dirigida al hígado.

35 Dolina et al. 2013 Molecular Therapy-Nucleic Acids, 2 e72 describen la administración in vivo de moléculas de ARNip dirigidas a PD-L1 a células de Kupffer, que potencian de este modo la eliminación de linfocitos T NK y CD8+ en ratones infectados por el CMVM. Este artículo llega a la conclusión de que las moléculas de ARNip dirigidas a PD-L1 que se administran a los hepatocitos no son eficaces en relación con la potenciación de la función efectora de los linfocitos T CD8+.

40 El enfoque de ARNip es significativamente diferente del enfoque de oligonucleótidos antisentido monocatenarios ya que la biodistribución y el modo de acción son muy diferentes. Como se describe en Xu et al 2003 Biochem. Biophys. Res. Comm. Vol 306, páginas 712-717, los oligonucleótidos antisentido y los ARNip tienen diferentes preferencias por los sitios diana en el ARNm.

45 El documento WO2016/138278 describe la inhibición de puntos de control inmunitarios, incluido el PD-L1, usando dos o más oligonucleótidos antisentido monocatenarios que están unidos en sus extremos 5'. La aplicación no menciona el VHB ni la administración dirigida al hígado.

50 **Objetivo de la invención**

La presente invención identifica novedosos oligonucleótidos y conjugados de oligonucleótidos que reducen el ARNm del PD-L1 de manera muy eficaz en las células del hígado, tanto en células parenquimatosas (por ejemplo, hepatocitos) como en células no parenquimatosas tales como las células de Kupffer y las células endoteliales  
55 sinusoidales hepáticas (CESH). Al reducir o silenciar el PD-L1, los oligonucleótidos y conjugados de oligonucleótidos disminuyen la inhibición mediada por PD-1 y, de este modo, promueven la inmunoestimulación de los linfocitos T agotados. El alivio del agotamiento de los linfocitos T en una infección patógena crónica del hígado dará como resultado la recuperación del control inmunitario y la reducción de los niveles de antígenos víricos en la sangre durante una infección patógena crónica del hígado. Los linfocitos citolíticos naturales (NK) y los linfocitos T citolíticos naturales (NKT) también se pueden activar por los oligonucleótidos y conjugados de oligonucleótidos de la presente invención.

60 Los conjugados de oligonucleótidos aseguran la reducción local de PD-L1 en las células del hígado y, por lo tanto, reducen el riesgo de efectos secundarios autoinmunitarios, tales como neumonitis, hepatitis no vírica y colitis asociada con la disminución sistémica del PD-L1.

65

**Sumario de la invención**

En un aspecto, la presente invención es un oligonucleótido antisentido de fórmula CCtatttaacatcAGAC, en el que las letras mayúsculas representan nucleósidos de beta-D-oxi LNA, las letras minúsculas representan nucleósidos de ADN, todos los LNA C son 5-metilcitosina y todos los enlaces internucleosídicos son enlaces internucleosídicos de fosforotioato.

En otro aspecto, la presente invención es un conjugado de oligonucleótidos antisentido que comprende el oligonucleótido de la presente invención y un resto de conjugado unido covalentemente a dicho oligonucleótido.

En otro aspecto, la presente invención es una composición farmacéutica que comprende el oligonucleótido antisentido de la presente invención o el conjugado de oligonucleótidos antisentido de la presente invención y un diluyente, disolvente, vehículo, sal y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto, la presente invención es un procedimiento *in vitro* para modular la expresión de PD-L1 en una célula diana que está expresando el PD-L1, comprendiendo dicho procedimiento administrar el oligonucleótido antisentido de la presente invención, el conjugado de oligonucleótidos antisentido de la presente invención o la composición farmacéutica de una cualquiera de la presente invención en una cantidad eficaz a dicha célula.

En otro aspecto, la presente invención es el oligonucleótido antisentido de la presente invención, el conjugado de oligonucleótidos antisentido de la presente invención o la composición farmacéutica de la presente invención para su uso en el restablecimiento de la respuesta inmunitaria contra un virus.

En otro aspecto, la presente invención es el oligonucleótido antisentido de la presente invención, el conjugado de oligonucleótidos antisentido de la presente invención o la composición farmacéutica de la presente invención para su uso en el restablecimiento de la respuesta inmunitaria contra un parásito.

En otro aspecto, la presente invención es el oligonucleótido antisentido de la presente invención, el conjugado de oligonucleótidos antisentido de la presente invención o la composición farmacéutica de la presente invención para su uso como medicamento.

En otro aspecto, la presente invención es el oligonucleótido antisentido de la presente invención, el conjugado de oligonucleótidos antisentido de la presente invención o la composición farmacéutica de la presente invención para su uso en el tratamiento de la infección por el VHB.

La presente invención se refiere a oligonucleótidos o conjugados de los mismos dirigidos a un ácido nucleico capaz de modular la expresión de PD-L1 y de tratar o prevenir enfermedades relacionadas con el funcionamiento del PD-L1. Los oligonucleótidos o conjugados de oligonucleótidos se pueden usar, en particular, para tratar enfermedades en las que se ha agotado la respuesta inmunitaria contra un agente infeccioso.

En consecuencia, en el presente documento se describen oligonucleótidos que comprenden una secuencia de nucleótidos contigua de 10 a 30 nucleótidos de longitud con al menos un 90 % de complementariedad con un ácido nucleico diana de PD-L1. El oligonucleótido puede ser un oligonucleótido antisentido, preferentemente con un diseño de gapmero. Preferentemente, el oligonucleótido es capaz de inhibir la expresión de PD-L1 mediante escisión de un ácido nucleico diana. La escisión se logra preferentemente mediante el reclutamiento de nucleasas.

En otro aspecto, el oligonucleótido de la presente invención se conjuga con al menos un resto de conjugado dirigido al receptor para la asialoglicoproteína, tal como un resto de conjugado que comprende al menos un resto de N-acetilgalactosamina (GalNAc). El resto de conjugación y el oligonucleótido se pueden unir mediante un conector, en particular un conector bioescindible.

En otro aspecto, la invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden los oligonucleótidos o conjugados de oligonucleótidos de la invención y diluyentes, vehículos, sales y/o adyuvantes farmacéuticamente aceptables.

En el presente documento se describen procedimientos para un procedimiento *in vivo* o *in vitro* para la reducción de la expresión de PD-L1 en una célula diana que esté expresando PD-L1, mediante la administración de un oligonucleótido o una composición de la invención en una cantidad eficaz a dicha célula.

En otro aspecto, la invención proporciona oligonucleótidos, conjugados de oligonucleótidos o composiciones farmacéuticas de la presente invención para su uso en el restablecimiento de la inmunidad contra un virus o un parásito.

En otro aspecto, la invención proporciona oligonucleótidos, conjugados de oligonucleótidos o composiciones farmacéuticas de la presente invención para su uso como un medicamento.

En el presente documento se describen procedimientos para tratar o prevenir una enfermedad, trastorno o disfunción

mediante la administración de una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz del oligonucleótido de la invención a un sujeto que padece o es susceptible a la enfermedad, trastorno o disfunción, en particular enfermedades seleccionadas de infecciones hepáticas víricas o parasitosis.

- 5 Como se describe en el presente documento, el oligonucleótido, los conjugados de oligonucleótidos o la composición farmacéutica de la invención se usa en el tratamiento o prevención de infecciones hepáticas víricas como las causadas por el VHB, el VHC y el VHD, o de las parasitosis como la malaria, la toxoplasmosis, la leishmaniosis y la tripanosomiasis, o del cáncer de hígado o las metástasis en el hígado.

## 10 Breve descripción de las figuras

**Figura 1:** Ilustra conjugados de oligonucleótidos antisentido ejemplares, en los que el oligonucleótido se representa como una línea ondulada (A-D) o bien como "oligonucleótido" (E-H) o como T<sub>2</sub> (I) y los restos de conjugado dirigido al receptor para la asialoglicoproteína son restos trivalentes de N-acetilgalactosamina. Los compuestos A a D comprenden una molécula ramificadora de di-lisina, un espaciador de PEG3 y tres restos de carbohidrato de GalNAc terminal. En el compuesto A y B, el oligonucleótido se une directamente al resto de conjugado dirigido al receptor para la asialoglicoproteína sin un conector. En el compuesto C y D, el oligonucleótido se une directamente al resto de conjugado dirigido al receptor para la asialoglicoproteína por medio de un conector C6. Los compuestos E-1 comprenden una molécula ramificadora triple y espaciadores de longitud y estructura variables y tres restos de carbohidrato de GalNAc terminal.

**Figura 2:** Gráfico que muestra la atenuación de CE50 (A) y PD-L1 como % de solución salina (B) para los compuestos sometidos a prueba en el ejemplo 2, en relación con su posición en el ácido nucleico diana. Las líneas celulares en la que se sometió a prueba el compuesto son THP1 (●) y Karpas (\*).

**Figura 3:** Fórmula estructural del clúster de GalNAc trivalente (GN2). GN2 es útil como resto de conjugación en la presente invención. La línea ondulada ilustra el sitio de conjugación del clúster con, por ejemplo, un conector amino C6 o directamente con el oligonucleótido.

**Figura 4:** Fórmula estructural de CMP ID NO766\_2.

**Figura 5:** Fórmula estructural de CMP ID NO767\_2.

**Figura 6:** Fórmula estructural de CMP ID NO768\_2.

**Figura 7:** Fórmula estructural de CMP ID NO769\_2.

**Figura 8:** Fórmula estructural de CMP ID NO770\_2.

**Figura 9:** Inmunoelctrotransferencia que detecta la expresión de la proteína PD-L1 en el hígado de animales inducidos con poli(IC) después del tratamiento con solución salina y los CMP ID NO indicados. Cada transferencia muestra un oligonucleótido no conjugado frente a una versión conjugada con GalNAc del mismo oligonucleótido, transferencia A) CMP ID NO 744\_1 y 755\_2, B) CMP ID NO 747\_1 y 758\_2, C) CMP ID NO 748\_1 y 759\_2, D) CMP ID NO 752\_1 y 763\_2 y E) CMP ID NO 753\_1 y 764\_2. La banda superior es el control de carga de vinculina, la banda inferior es la proteína PD-L1. El primer carril en cada transferencia muestra ratones tratados con solución salina sin inducción con poli(IC). Estos ratones expresan muy poca proteína PD-L.

**Figura 10:** Población de células mononucleares en el hígado después del tratamiento con ● vehículo (grupo 10 y 1), ♦ vacuna de ADN (grupo 11 y 2), ○ anticuerpo anti-PD-L1 (grupo 12), ▲ vacuna de PD-L1 ASO no conjugado + ADN (grupo 7) o vacuna de PD-L1 ASO conjugado con Δ GalNAc + ADN (grupo 8), para cada grupo se representan los animales individuales y el promedio está indicado por la línea vertical para cada grupo (véase la tabla 18). Se ha evaluado la significación estadística entre el grupo de la vacuna de ADN y los tres grupos de tratamiento y, si está presente, se indica con \* entre los grupos (\* = p < 0,05, \*\*\* = p < 0,001 y \*\*\*\* = p < 0,0001). A) Representa el número de linfocitos T en el hígado después del tratamiento. B) Representa la fracción de linfocitos T CD4+ y C) representa la fracción de linfocitos T CD8+.

**Figura 11:** Modulación de las células positivas para PD-L1 en el hígado después del tratamiento con ● vehículo (grupo 10 y 1), ♦ vacuna de ADN (grupo 11 y 2), ○ anticuerpo anti-PD-L1 (grupo 12), ▲ vacuna de PD-L1 ASO no conjugado + ADN (grupo 7) o vacuna de PD-L1 ASO conjugado con Δ GalNAc + ADN (grupo 8), para cada grupo se representan los animales individuales y el promedio está indicado por la línea vertical para cada grupo (véase la tabla 19). Se ha evaluado la significación estadística entre el grupo de la vacuna de ADN y los tres grupos de tratamiento y, si está presente, se indica con \* entre los grupos (\* = p < 0,05 y \*\*\*\* = p < 0,0001). A) Representa el porcentaje de linfocitos T CD8+ que expresan PD-L1 en el hígado después del tratamiento. B) Representa el porcentaje de linfocitos T CD4+ que expresan PD-L1 en el hígado después del tratamiento y C) representa el porcentaje de linfocitos B que expresan PD-L1 en el hígado después del tratamiento.



**Figura 12:** Células secretoras de citocinas CD8+ específicas del antígeno del VHB en el hígado después del tratamiento con ● vehículo (grupo 10 y 1), ♦ vacuna de ADN (grupo 11 y 2), ○ anticuerpo anti-PD-L1 (grupo 12), ▲ vacuna de PD-L1 ASO no conjugado + ADN (grupo 7) o vacuna de PD-L1 ASO conjugado con Δ GalNAc + ADN (grupo 8), para cada grupo se representan los animales individuales y el promedio está indicado por la línea vertical para cada grupo (véase la tabla 20). Se ha evaluado la significación estadística entre el grupo de la vacuna de ADN y los tres grupos de tratamiento y, si está presente, se indica con \* entre los grupos (\* = p < 0,05). A) Representa el porcentaje de linfocitos T CD8+ secretores de IFN-γ en el hígado que son específicos del antígeno PreS2+S del VHB después del tratamiento. B) Representa el porcentaje de linfocitos T CD8+ secretores de IFN-γ en el hígado que son específicos del antígeno central del VHB después del tratamiento y C) representa el porcentaje de linfocitos T CD8+ secretores de IFN-γ y TNF-α en el hígado que son específicos del antígeno PreS2+S del VHB después del tratamiento.

**Figura 13:** ADN del VHB, HBsAg y HBeAg en ratones VAA/VHB después del tratamiento con el antisentido de PD-L1 conjugado con GalNAc CMP NO: 759\_2 (▼) en comparación con el vehículo (■). La línea vertical indica el final del tratamiento.

## Definiciones

### Oligonucleótido

El término "oligonucleótido", como se usa en el presente documento, se define como lo entiende en general el experto en la técnica, como una molécula que comprende dos o más nucleósidos unidos covalentemente. Dichos nucleósidos unidos covalentemente también se pueden denominar moléculas de ácido nucleico u oligómeros. Los oligonucleótidos se preparan normalmente en el laboratorio mediante síntesis química en fase sólida seguida de purificación. Cuando se hace referencia a una secuencia del oligonucleótido, se hace referencia a la secuencia u orden de los restos de nucleobases, o modificaciones de los mismos, de los nucleótidos o nucleósidos unidos covalentemente. El oligonucleótido de la invención es artificial, y se sintetiza químicamente, y típicamente se purifica o se aísla. El oligonucleótido de la invención puede comprender uno o más nucleósidos o nucleótidos modificados.

### Oligonucleótidos antisentido

El término "oligonucleótido antisentido" como se usa en el presente documento se define como oligonucleótidos capaces de modular la expresión de un gen diana hibridando con un ácido nucleico diana, en particular con una secuencia contigua en un ácido nucleico diana. Los oligonucleótidos antisentido no son esencialmente bicatenarios y, por lo tanto, no son ARNip. Preferentemente, los oligonucleótidos antisentido de la presente invención son monocatenarios.

### Secuencia de nucleótidos contigua

El término "secuencia de nucleótidos contigua" se refiere a la región del oligonucleótido que es complementaria al ácido nucleico diana. El término se usa de manera intercambiable en el presente documento con el término "secuencia de nucleobases contigua" y el término "secuencia de motivos oligonucleotídicos". En algunos modos de realización, todos los nucleótidos del oligonucleótido constituyen la secuencia de nucleótidos contigua. En algunos modos de realización, el oligonucleótido comprende la secuencia de nucleótidos contigua y puede comprender opcionalmente otro(s) nucleótido(s), por ejemplo, una región conectora de nucleótidos que se puede usar para unir un grupo funcional a la secuencia de nucleótidos contigua. La región conectora de nucleótidos puede ser o no complementaria al ácido nucleico diana.

### Nucleótidos

Los nucleótidos son los componentes básicos de los oligonucleótidos y polinucleótidos y, para los fines de la presente invención, se incluyen nucleótidos tanto naturales como no naturales. En la naturaleza, los nucleótidos, tales como los nucleótidos de ADN y ARN, comprenden un resto glucídico de ribosa, un resto de nucleobase y uno o más grupos fosfato (que están ausentes en los nucleósidos). Los nucleósidos y nucleótidos también se pueden denominar de manera intercambiable "unidades" o "monómeros".

### Nucleósido modificado

El término "nucleósido modificado" o "modificación de nucleósido" como se usa en el presente documento se refiere a nucleósidos modificados en comparación con el nucleósido de ADN o ARN equivalente mediante la introducción de una o más modificaciones del resto glucídico o el resto de (nucleo)base. El nucleósido modificado comprende un resto glucídico modificado. El término nucleósido modificado también se puede usar en el presente documento de manera intercambiable con el término "análogo nucleosídico" o "unidades" modificadas o "monómeros" modificados.

### Enlaces internucleosídicos modificados

El término "enlace internucleosídico modificado" se define como lo entiende en general el experto en la técnica como

enlaces distintos de los enlaces fosfodiéster (PO), que acopla covalentemente dos nucleósidos conjuntamente. Los nucleótidos con enlace internucleosídico modificado también se denominan "nucleótidos modificados". En algunos modos de realización, el enlace internucleosídico modificado aumenta la resistencia a nucleasa del oligonucleótido en comparación con un enlace fosfodiéster. Para los oligonucleótidos naturales, el enlace internucleosídico incluye grupos

5 fosfato que crean un enlace fosfodiéster entre nucleósidos contiguos. Los enlaces internucleosídicos modificados son útiles en particular en la estabilización de los oligonucleótidos para su uso in vivo, y pueden servir para proteger contra la escisión de nucleasas en regiones de nucleósidos de ADN o ARN en el oligonucleótido de la invención, por ejemplo dentro de la región gap de un oligonucleótido gapmero, así como en regiones de nucleósidos modificados.

10 En un modo de realización, el oligonucleótido comprende uno o más enlaces internucleosídicos modificados del fosfodiéster natural a un enlace que es, por ejemplo, más resistente al ataque de nucleasas. La resistencia a nucleasas se puede determinar incubando el oligonucleótido en suero sanguíneo o usando un ensayo de resistencia a nucleasas (por ejemplo, fosfodiesterasa de veneno de serpiente (SVPD)), ambos son bien conocidos en la técnica. Los enlaces internucleosídicos que son capaces de potenciar la resistencia a nucleasas de un oligonucleótido se denominan

15 enlaces internucleosídicos resistentes a nucleasas. En algunos modos de realización, al menos un 50 % de los enlaces internucleosídicos en el oligonucleótido, o la secuencia de nucleótidos contigua del mismo, se modifican, tal como al menos un 60 %, tal como al menos un 70 %, tal como al menos un 80 o tal como al menos un 90 % de los enlaces internucleosídicos en el oligonucleótido, o la secuencia de nucleótidos contigua del mismo, se modifican. En algunos modos de realización, se modifican todos los enlaces internucleosídicos del oligonucleótido, o la secuencia de

20 nucleótidos contigua del mismo. Se reconocerá que, en algunos modos de realización, los nucleósidos que unen el oligonucleótido de la invención a un grupo funcional no nucleotídico, tal como un conjugado, pueden ser fosfodiéster. En algunos modos de realización, todos los enlaces internucleosídicos del oligonucleótido, o la secuencia de nucleótidos contigua del mismo, son enlaces internucleosídicos resistentes a nucleasas.

25 Los enlaces internucleosídicos modificados se pueden seleccionar del grupo que comprende fosforotioato, difosforotioato y boranofosfato. En algunos modos de realización, los enlaces internucleosídicos modificados son compatibles con el reclutamiento de la RNasaH del oligonucleótido de la invención, por ejemplo fosforotioato, difosforotioato o boranofosfato.

30 En algunos modos de realización, el enlace internucleosídico comprende azufre (S), tal como un enlace internucleosídico de fosforotioato.

Un enlace internucleosídico de fosforotioato es útil en particular debido a la resistencia a las nucleasas, la farmacocinética beneficiosa y la facilidad de fabricación. En algunos modos de realización, al menos un 50 % de los

35 enlaces internucleosídicos en el oligonucleótido, o la secuencia de nucleótidos contigua del mismo, son fosforotioato, tal como al menos un 60 %, tal como al menos un 70 %, tal como al menos un 80 o tal como al menos un 90 % de los enlaces internucleosídicos en el oligonucleótido, o la secuencia de nucleótidos contigua del mismo, son fosforotioato. En algunos modos de realización, todos los enlaces internucleosídicos del oligonucleótido, o la secuencia de nucleótidos contigua del mismo, son fosforotioato.

40 En algunos modos de realización, el oligonucleótido comprende uno o más enlaces internucleosídicos neutros, en particular un enlace internucleosídico seleccionado de fosfotriéster, metilfosfonato, MMI, amida-3, formacetal o tioformacetal.

45 En el documento WO2009/124238 se divulgan otros enlaces internucleosídicos. En un modo de realización, el enlace internucleosídico se selecciona de los conectores divulgados en el documento WO2007/031091. En particular, el enlace internucleosídico se puede seleccionar de  $-O-P(O)_2-O-$ ,  $-O-P(O,S)-O-$ ,  $-O-P(S)_2-O-$ ,  $-S-P(O)_2-O-$ ,  $-S-P(O,S)-O-$ ,  $-S-P(S)_2-O-$ ,  $-O-P(O)_2-S-$ ,  $-O-P(O,S)-S-$ ,  $-S-P(O)_2-S-$ ,  $-O-PO(R^H)-O-$ ,  $O-PO(OCH_3)-O-$ ,  $-O-PO(NR^H)-O-$ ,  $-O-PO(OCH_2CH_2S-R)-O-$ ,  $-O-PO(BH_3)-O-$ ,  $-O-PO(NHR^H)-O-$ ,  $-O-P(O)_2-NR^H-$ ,  $-NR^H-P(O)_2-O-$ ,  $-NR^H-CO-O-$ ,  $-NR^H-CO-NR^H-$ , y/o el conector internucleosídico se puede seleccionar del grupo que consiste en:  $-O-CO-O-$ ,  $-O-CO-NR^H-$ ,  $-NR^H-CO-CH_2-$ ,  $-O-CH_2-CO-NR^H-$ ,  $-O-CH_2-CH_2-NR^H-$ ,  $-CO-NR^H-CH_2-$ ,  $-CH_2-NR^H-CO-$ ,  $-O-CH_2-CH_2-S-$ ,  $-S-CH_2-CH_2-O-$ ,  $-S-CH_2-CH_2-S-$ ,  $-CH_2-SO_2-CH_2-$ ,  $-CH_2-CO-NR^H-$ ,  $-O-CH_2-CH_2-NR^H-CO-$ ,  $-CH_2-NCH_3-O-CH_2-$ , donde  $R^H$  se selecciona de hidrógeno y alquilo C1-4.

50

55 Los enlaces resistentes a nucleasas, tales como los enlaces de fosfotioato, son útiles en particular en las regiones de oligonucleótidos capaces de reclutar nucleasas cuando forman un dúplex con el ácido nucleico diana, tal como la región G para gapmeros, o la región de nucleósidos no modificada de los oligómeros de cabeza (headmers) y los oligómeros de cola (tailmers). Sin embargo, los enlaces de fosforotioato también pueden ser útiles en regiones que no reclutan nucleasas y/o regiones potenciadoras de la afinidad tales como las regiones F y F' para gapmeros, o la región de nucleósidos modificada de oligómeros de cabeza y oligómeros de cola.

60

Sin embargo, cada una de las regiones de diseño puede comprender enlaces internucleosídicos distintos de fosforotioato, tales como enlaces fosfodiéster, en particular en regiones donde los nucleósidos modificados, tales como LNA, protegen el enlace contra la degradación por nucleasas. La inclusión de enlaces fosfodiéster, tales como uno o

65 dos enlaces, en particular entre o adyacentes a unidades de nucleósidos modificados (típicamente en las regiones que no reclutan nucleasas) puede modificar la biodisponibilidad y/o biodistribución de un oligonucleótido - véase el

documento WO2008/113832.

Como se describe en el presente documento, todos los enlaces internucleosídicos en el oligonucleótido son enlaces fosforotioato y/o boranofosfato. Preferentemente, todos los enlaces internucleosídicos en el oligonucleótido son enlaces fosforotioato.

### **Nucleobase**

El término nucleobase incluye el resto purina (por ejemplo, adenina y guanina) y pirimidina (por ejemplo, uracilo, timina y citosina) presentes en nucleósidos y nucleótidos que forman enlaces de hidrógeno en la hibridación de ácidos nucleicos. En el contexto de la presente invención, el término nucleobase también engloba nucleobases modificadas que pueden diferir de las nucleobases naturales, pero que son funcionales durante la hibridación de ácidos nucleicos. En este contexto, "nucleobase" se refiere tanto a nucleobases naturales tales como adenina, guanina, citosina, timidina, uracilo, xantina e hipoxantina, como a variantes no naturales. Dichas variantes se describen, por ejemplo, en Hirao et al (2012) Accounts of Chemical Research vol 45 página 2055 y Bergstrom (2009) Current Protocols in Nucleic Acid Chemistry Suppl. 37 1.4.1.

En algunos modos de realización, el resto de nucleobase se modifica cambiando la purina o pirimidina a una purina o pirimidina modificada, tal como purina sustituida o pirimidina sustituida, tal como un nucleobasado seleccionado de isocitosina, pseudoisocitosina, 5-metil citosina, 5-tiozolo-citosina., 5-propinil-citosina, 5-propinil-uracilo, 5-bromouracilo 5-tiazolo-uracilo, 2-tio-uracilo, 2'tio-timina, inosina, diaminopurina, 6-aminopurina, 2-aminopurina, 2,6-diaminopurina y 2-cloro-6-aminopurina.

Los restos de nucleobase se pueden indicar mediante el código de letra para cada nucleobase correspondiente, por ejemplo, A, T, G, C o U, en el que cada letra puede incluir opcionalmente nucleobases modificadas de función equivalente. Por ejemplo, en los oligonucleótidos ejemplificados, los restos de nucleobase se seleccionan de A, T, G, C y 5-metil citosina. Opcionalmente, para los gapmeros de LNA, se pueden usar nucleósidos de LNA de 5-metilcitosina.

### **Oligonucleótido modificado**

El término oligonucleótido modificado describe un oligonucleótido que comprende uno o más nucleósidos modificados con glúcidos y/o enlaces internucleosídicos modificados. El término "oligonucleótido quimérico" es un término que se ha usado en la literatura para describir oligonucleótidos con nucleósidos modificados.

### **Complementariedad**

El término "complementariedad" describe la capacidad de emparejamiento de bases de Watson-Crick de nucleósidos/nucleótidos. Los pares de bases de Watson-Crick son guanina (G)-citosina (C) y adenina (A) - timina (T)/uracilo (U). Se entenderá que los oligonucleótidos pueden comprender nucleósidos con nucleobases modificadas, por ejemplo, la 5-metil citosina se usa a menudo en lugar de citosina y, como tal, el término complementariedad engloba el emparejamiento de bases de Watson Crick entre nucleobases no modificadas y modificadas (véase, por ejemplo, Hirao et al (2012) Accounts of Chemical Research vol 45 página 2055 y Bergstrom (2009) Current Protocols in Nucleic Acid Chemistry Suppl. 37 1.4.1).

El término "% complementario", como se usa en el presente documento, se refiere al número de nucleótidos en porcentaje de una secuencia de nucleótidos contigua en una molécula de ácido nucleico (por ejemplo, oligonucleótido) que, en una posición dada, son complementarios a (es decir, forman pares de bases de Watson Crick con) una secuencia de nucleótidos contigua, en una posición dada de una molécula de ácido nucleico separada (por ejemplo, el ácido nucleico diana). El porcentaje se calcula contando el número de bases alineadas que forman pares entre las dos secuencias (cuando se alinean con la secuencia diana 5'-3' y la secuencia de oligonucleótidos de 3'-5'), dividiendo entre el número total de nucleótidos en el oligonucleótido y multiplicando por 100. En dicha comparación, una nucleobase/nucleótido que no se alinea (forma un par de bases) se denomina emparejamiento erróneo.

El término "completamente complementario" se refiere a una complementariedad de un 100 %.

El siguiente es un ejemplo de un oligonucleótido (SEQ ID NO: 5) que es completamente complementario al ácido nucleico diana (SEQ ID NO: 772).

5'gcagtagagccaatta3' (SEQ ID NO:772)

3'cgtcatctcggttaat5' (SEQ ID NO: 5)

### **Identidad**

El término "identidad", como se usa en el presente documento, se refiere al número de nucleótidos en porcentaje de una secuencia de nucleótidos contigua en una molécula de ácido nucleico (por ejemplo, oligonucleótido) que, en una posición dada, son idénticos a (es decir, en su capacidad para formar pares de bases de Watson Crick con el

nucleósido complementario) una secuencia de nucleótidos contigua, en una posición dada de una molécula de ácido nucleico separada (por ejemplo, el ácido nucleico diana). El porcentaje se calcula contando el número de bases alineadas que son idénticas entre las dos secuencias, incluyendo los huecos, dividiendo entre el número total de nucleótidos en el oligonucleótido y multiplicando por 100. Porcentaje de identidad = (coincidencias x 100)/Longitud de la región alineada (con huecos).

### Hibridación

El término "hibridar" o "hibrida" como se usa en el presente documento se debe entender como dos cadenas de ácido nucleico (por ejemplo, un oligonucleótido y un ácido nucleico diana) que forman enlaces de hidrógeno entre pares de bases en cadenas opuestas formando de este modo un dúplex. La afinidad de la unión entre dos cadenas de ácido nucleico es la fuerza de la hibridación. A menudo se describe en términos de la temperatura de fusión ( $T_m$ ) definida como la temperatura a la que la mitad de los oligonucleótidos forman un dúplex con el ácido nucleico diana. En condiciones fisiológicas, la  $T_m$  no es estrictamente proporcional a la afinidad (Mergny y Lacroix, 2003, *Oligonucleotides* 13:515-537). La energía libre de Gibbs en estado estándar  $\Delta G^\circ$  es una representación más precisa de la afinidad de unión y está relacionada con la constante de disociación ( $K_d$ ) de la reacción por  $\Delta G^\circ = -RT \ln(K_d)$ , donde R es la constante de gas y T es la temperatura absoluta. Por lo tanto, una  $\Delta G^\circ$  muy baja de la reacción entre un oligonucleótido y el ácido nucleico diana refleja una fuerte hibridación entre el oligonucleótido y el ácido nucleico diana. La  $\Delta G^\circ$  es la energía asociada con una reacción donde las concentraciones acuosas son 1 M, el pH es 7 y la temperatura es 37 °C. La hibridación de oligonucleótidos con un ácido nucleico diana es una reacción espontánea y para reacciones espontáneas  $\Delta G^\circ$  es menor que cero. La  $\Delta G^\circ$  se puede medir experimentalmente, por ejemplo, mediante el uso del procedimiento de calorimetría de titulación isotérmica (ITC) como se describe en Hansen et al., 1965, *Chem. Comm.* 36-38 y Holdgate et al., 2005, *Drug Discov Today*. El experto en la técnica sabrá que hay equipo comercial disponible para mediciones de la  $\Delta G^\circ$ . La  $\Delta G^\circ$  también se puede estimar numéricamente usando el modelo de vecino más cercano como lo describe SantaLucia, 1998, *Proc Natl Acad Sci USA*. 95: 1460-1465 usando parámetros termodinámicos derivados apropiadamente descritos por Sugimoto et al., 1995, *Biochemistry* 34:11211-11216 y McTigue et al., 2004, *Biochemistry* 43:5388-5405. Para tener la posibilidad de modular su ácido nucleico diana pretendido por hibridación, los oligonucleótidos de la presente invención hibridan con un ácido nucleico diana con valores estimados de  $\Delta G^\circ$  por debajo de -10 kcal para oligonucleótidos que tienen una longitud de 10-30 nucleótidos. En algunos modos de realización, el grado o la fuerza de hibridación se mide mediante la energía libre de Gibbs en estado estándar  $\Delta G^\circ$ . Los oligonucleótidos pueden hibridar con un ácido nucleico diana con valores estimados de  $\Delta G^\circ$  por debajo del intervalo de -10 kcal, tal como por debajo de -15 kcal, tal como por debajo de -20 kcal y tal como por debajo de -25 kcal para oligonucleótidos que tienen una longitud de 8-30 nucleótidos. En algunos modos de realización, los oligonucleótidos hibridan con un ácido nucleico diana con un valor estimado de  $\Delta G^\circ$  de -10 a -60 kcal, tal como de -12 a -40, tal como de -15 a -30 kcal o de -16 a -27 kcal, tal como de -18 a -25 kcal.

### Ácido nucleico diana

De acuerdo con la presente invención, el ácido nucleico diana es un ácido nucleico que codifica PD-L1 de mamífero y puede ser, por ejemplo, un gen, un ARN, un ARNm y un preARNm, un ARNm maduro o una secuencia de ADNc. Por lo tanto, la diana se puede denominar ácido nucleico diana de PD-L1. El oligonucleótido como se describe en el presente documento se puede, por ejemplo, dirigir a regiones de exones de un PD-L1 de mamífero, o se puede, por ejemplo, dirigir a una región de intrones en el pre-ARNm de PD-L1 (véase la tabla 1).

Tabla 1: Exones e intrones de PD-L1 humano

Regiones exónicas en el preARNm de PD-L1 humano (SEQ ID NO 1)			Regiones intrónicas en el preARNm de PD-L1 humano (SEQ ID NO 1)		
ID	inicio	fin	ID	inicio	fin
e1	1	94	i1	95	5597
e2	5598	5663	i2	5664	6576
e3	6577	6918	i3	6919	12331
e4	12332	12736	i4	12737	14996
e5	14997	15410	i5	15411	16267
e6	16268	16327	i6	16328	17337
e7	17338	20064			

De forma adecuada, el ácido nucleico diana codifica una proteína PD-L1, en particular PD-L1 de mamífero, tal como PD-L1 humana (véase, por ejemplo, las tablas 2 y 3, que proporcionan referencia a las secuencias de ARNm y preARNm para PD-L1 de humano, mono y ratón). En el contexto de la presente invención, el preARNm también se considera un ácido nucleico que codifica una proteína.

En algunos modos de realización, el ácido nucleico diana se selecciona del grupo que consiste en SEQ ID NO: 1, 2 y 3 o variantes naturales del mismo (por ejemplo, secuencias que codifican una proteína PD-L1 de mamífero).

Si se emplea el oligonucleótido de la invención en investigación o diagnóstico, el ácido nucleico diana puede ser un ADNc o un ácido nucleico sintético derivado de ADN o ARN.

Para la aplicación *in vivo* o *in vitro*, el oligonucleótido de la invención es típicamente capaz de inhibir la expresión del ácido nucleico diana de PD-L1 en una célula que expresa el ácido nucleico diana de PD-L1. La secuencia contigua de nucleobases del oligonucleótido de la invención es típicamente complementaria al ácido nucleico diana de PD-L1, como se mide a lo largo de la longitud del oligonucleótido, opcionalmente con la excepción de uno o dos emparejamientos erróneos, y opcionalmente excluyendo las regiones conectoras basadas en nucleótidos que pueden unir el oligonucleótido con un grupo funcional opcional tal como un conjugado, u otros nucleótidos terminales no complementarios (por ejemplo, región D' o D"). El ácido nucleico diana, en algunos modos de realización, puede ser un ARN o ADN, tal como un ARN mensajero, tal como un ARNm maduro o un preARNm. En algunos modos de realización, el ácido nucleico diana es un ARN o ADN que codifica la proteína PD-L1 de mamífero, como PD-L1 humana, por ejemplo, la secuencia de preARNm de PD-L1 humana, tal como la divulgada como SEQ ID NO 1 o la secuencia de ARNm humano con el número de referencia de NCBI NM 014143. En las tablas 2 y 3 se proporciona más información sobre ácidos nucleicos diana ejemplares.

Tabla 2: Información sobre genoma y ensamblaje para PD-L1 en diversas especies.

Especie	Cr.	Hebra	Coordenadas genómicas		Ensamblaje	Secuencia de referencia de NCBI* número de acceso para ARNm
Humano	9	fwd	5450503	5470566	GRCh38:CM000671.2	NM_014143
Macaco cangrejero	15		73560846	73581371	GCF_000364345.1	XM_005581779
Ratón	19	fwd	29367455	29388095	GRCm38:CM001012.2	NM_021893

Fwd = hebra directa. Las coordenadas del genoma proporcionan la secuencia de pre-ARNm (secuencia genómica). La referencia de NCBI proporciona la secuencia de ARNm (secuencia de ADNc).

\*La base de datos de secuencias de referencia del Centro Nacional de Información Biotecnológica es un conjunto exhaustivo, integrado, no redundante y bien anotado de secuencias de referencia que incluyen genómica, transcrito y proteína. Está alojado en [www.ncbi.nlm.nih.gov/refseq](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/refseq).

Tabla 3: Detalles de la secuencia de PD-L1 en las diversas especies.

Especie	Tipo de ARN	Longitud (nt)	SEQ ID NO
Humano	preARNm	20064	1
Macaco cangrejero	preARNm GCF ref	20261	2
Macaco cangrejero	preARNm interno	20340	3
Ratón	preARNm	20641	4

### Secuencia diana

El término "secuencia diana" como se usa en el presente documento se refiere a una secuencia de nucleótidos presente en el ácido nucleico diana que comprende la secuencia de nucleobases que es complementaria al oligonucleótido de la invención. En algunos modos de realización, la secuencia diana consiste en una región del ácido nucleico diana que es complementaria a la secuencia de nucleótidos contigua del oligonucleótido de la invención. En algunos modos de realización, la secuencia diana es más larga que la secuencia complementaria a un único oligonucleótido y puede, por ejemplo, representar una región preferente del ácido nucleico diana al que se pueden dirigir varios oligonucleótidos de la invención.

La secuencia diana puede ser una subsecuencia del ácido nucleico diana.

En algunos modos de realización, la subsecuencia es una secuencia seleccionada del grupo que consiste en a1-a149 (véase las tablas 4). En algunos modos de realización, la subsecuencia es una secuencia seleccionada del grupo que consiste en un exón de ARNm de PD-L1 humano, tal como un exón de ARNm humano de PD-L1 seleccionado del grupo que consiste en e1, e2, e3, e4, e5, e6 y e7 (véase la tabla 1 anterior).

En algunos modos de realización, la subsecuencia es una secuencia seleccionada del grupo que consiste en un intrón de ARNm de PD-L1 humano, tal como un intrón de ARNm humano de PD-L1 seleccionado del grupo que consiste en i1, i2, i3, i4, i5 e i6 (véase la tabla 1 anterior).

El oligonucleótido como se describe en el presente documento comprende una secuencia de nucleótidos contigua que es complementaria a o se hibrida con el ácido nucleico diana, tal como una subsecuencia del ácido nucleico diana, tal como una secuencia diana descrita en el presente documento.

El oligonucleótido como se describe en el presente documento comprende una secuencia de nucleótidos contigua de al menos 8 nucleótidos que es complementaria a o se hibrida con una secuencia diana presente en la molécula de ácido nucleico diana. La secuencia de nucleótidos contigua (y, por lo tanto, la secuencia diana) comprende al menos 8 nucleótidos contiguos, tal como 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23., 24, 25, 26, 27, 28, 29 o 30 nucleótidos contiguos, tal como de 12-25, tal como de 14-18 nucleótidos contiguos.

#### **Célula diana**

El término "célula diana" como se usa en el presente documento se refiere a una célula que está expresando el ácido nucleico diana. Como se describe en el presente documento, la célula diana puede ser *in vivo* o *in vitro*. En algunos modos de realización, la célula diana es una célula de mamífero, tal como una célula de roedor, tal como una célula de ratón o una célula de rata, o una célula de primate, tal como una célula de mono o una célula de humano.

En modos de realización preferentes, la célula diana expresa ARNm de PD-L1, tal como preARNm de PD-L1 o ARNm maduro de PD-L1. La cola de poli(A) del ARNm de PD-L1 se descarta típicamente para dirigirse a oligonucleótidos antisentido.

#### **Variante natural**

El término "variante natural" se refiere a variantes o transcritos del gen PD-L1 que se originan en los mismos locus genéticos que el ácido nucleico diana, pero que pueden diferir, por ejemplo, en virtud de la degeneración del código genético, lo que provoca una multiplicidad de codones que codifican el mismo aminoácido, o debido a un corte y empalme alternativo del preARNm, o la presencia de polimorfismos, tales como polimorfismos de nucleótido único y variantes alélicas. En base a la presencia de la secuencia complementaria suficiente al oligonucleótido, el oligonucleótido de la invención se puede dirigir, por lo tanto, al ácido nucleico diana y las variantes naturales del mismo.

En algunos modos de realización, las variantes naturales tienen al menos un 95 %, tal como al menos un 98 % o al menos un 99 %, de homología con un ácido nucleico diana de PD-L1 de mamífero, tal como un ácido nucleico diana seleccionado del grupo que consiste en SEQ ID NO 1, 2 y 3.

Son conocidos numerosos polimorfismos de nucleótido único en el gen PD-L1, por ejemplo, los divulgados en la siguiente tabla (la secuencia de inicio/referencia de preARNm humano es SEQ ID NO 2)

Nombre de la variante	Alelos variantes	alelo secundario	Frecuencia de alelos secundarios	Inicio en SEQ ID NO: 1
rs73397192	G/A	A	0,10	2591
rs12342381	A/G	G	0,12	308
rs16923173	G/A	A	0,13	14760
rs2890658	C/A	A	0,16	14628
rs2890657	G/C	C	0,21	2058
rs3780395	A/G	A	0,21	14050
rs147367592	AG/-	-	0,21	13425
rs7023227	T/C	T	0,22	6048
rs2297137	G/A	A	0,23	15230
rs 1329946	G/A	A	0,23	2910
rs5896124	-/G	G	0,23	2420
rs61061063	T/C	C	0,23	11709

# ES 2 857 702 T3

Nombre de la variante	Alelos variantes	alelo secundario	Frecuencia de alelos secundarios	Inicio en SEQ ID NO: 1
rs1411263	T/C	C	0,23	8601
rs59906468	A/G	G	0,23	15583
rs6476976	T/C	T	0,24	21012
rs35744625	C/A	A	0,24	3557
rs17804441	T/C	C	0,24	7231
rs148602745	C/T	T	0,25	22548
rs4742099	G/A	A	0,25	20311
rs10815228	T/C	C	0,25	21877
rs58817806	A/G	G	0,26	20769
rs822342	T/C	T	0,27	3471
rs10481593	G/A	A	0,27	7593
rs822339	A/G	A	0,28	2670
rs860290	A/C	A	0,28	2696
rs822340	A/G	A	0,28	2758
rs822341	T/C	T	0,28	2894
rs12002985	C/G	C	0,28	6085
rs822338	C/T	C	0,28	1055
rs866066	C/T	T	0,28	451
rs6651524	A/T	T	0,28	8073
rs6415794	A/T	A	0,28	8200
rs4143815	G/C	C	0,28	17755
rs111423622	G/A	A	0,28	24096
rs6651525	C/A	A	0,29	8345
rs4742098	A/G	G	0,29	19995
rs10975123	C/T	T	0,30	10877
rs2282055	T/G	G	0,30	5230
rs4742100	A/C	C	0,30	20452
rs60520638	-/TC	TC	0,30	9502
rs17742278	T/C	C	0,30	6021
rs7048841	T/C	T	0,30	10299
rs10815229	T/G	G	0,31	22143
rs10122089	C/T	C	0,32	13278

Nombre de la variante	Alelos variantes	alelo secundario	Frecuencia de alelos secundarios	Inicio en SEQ ID NO: 1
rs1970000	C/A	C	0,32	14534
rs112071324	AGAGAG/-	AGAGAG	0,33	16701
rs2297136	G/A	G	0,33	17453
rs10815226	A/T	T	0,33	9203
rs10123377	A/G	A	0,36	10892
rs10123444	A/G	A	0,36	11139
rs7042084	G/T	G	0,36	7533
rs10114060	G/A	A	0,36	11227
rs7028894	G/A	G	0,36	10408
rs4742097	C/T	C	0,37	5130
rs1536926	G/T	G	0,37	13486
rs1411262	C/T	T	0,39	8917
rs7041009	G/A	A	0,45	12741

### **Modulación de la expresión**

El término "modulación de la expresión" como se usa en el presente documento se debe entender como un término general para la capacidad de un oligonucleótido para alterar la cantidad de PD-L1 en comparación con la cantidad de PD-L1 antes de la administración del oligonucleótido. De forma alternativa, la modulación de la expresión se puede determinar por referencia a un experimento de control. Se entiende, en general, que el control es un individuo o una célula diana tratada con una composición salina o un individuo o una célula diana tratada con un oligonucleótido no dirigido (simulado). Sin embargo, también puede ser un individuo tratado con el tratamiento de referencia.

Un tipo de modulación es la capacidad de un oligonucleótido para inhibir, regular por disminución, reducir, suprimir, eliminar, detener, bloquear, evitar, disminuir, bajar, impedir o terminar la expresión de PD-L1, por ejemplo, mediante degradación de ARNm o bloqueo de la transcripción. Otro tipo de modulación es la capacidad de un oligonucleótido para restablecer, aumentar o potenciar la expresión de PD-L1, por ejemplo, mediante la reparación de sitios de empalme o la prevención del empalme o la eliminación o bloqueo de mecanismos inhibidores tal como la represión de microARN.

### **Nucleósidos modificados de alta afinidad**

Un nucleósido modificado de alta afinidad es un nucleótido modificado que, cuando se incorpora en el oligonucleótido, potencia la afinidad del oligonucleótido por su diana complementaria, por ejemplo como se mide por la temperatura de fusión ( $T_m$ ). Un nucleósido modificado de alta afinidad de la presente invención preferentemente da como resultado un aumento en la temperatura de fusión entre +0,5 y +12 °C, más preferentemente entre +1,5 y +10 °C y lo más preferentemente entre +3 y +8 °C por nucleósido modificado. Son conocidos en la técnica numerosos nucleósidos modificados de alta afinidad e incluyen, por ejemplo, muchos nucleósidos sustituidos en 2' así como ácidos nucleicos bloqueados (LNA) (véase, por ejemplo, Freier y Altman; Nucl. Acid Res., 1997, 25, 4429-4443 y Uhlmann; Curr. Opinion in Drug Development, 2000, 3(2), 293-213).

### **Modificaciones de glúcidos**

El oligómero de la invención puede comprender uno o más nucleósidos que tienen un resto glucídico modificado, es decir, una modificación del resto glucídico en comparación con el resto glucídico de ribosa que se encuentra en el ADN y el ARN.

Se han elaborado numerosos nucleósidos con modificación del resto glucídico de ribosa, principalmente con el objetivo de mejorar determinadas propiedades de los oligonucleótidos, tales como la afinidad y/o la resistencia a las nucleasas.

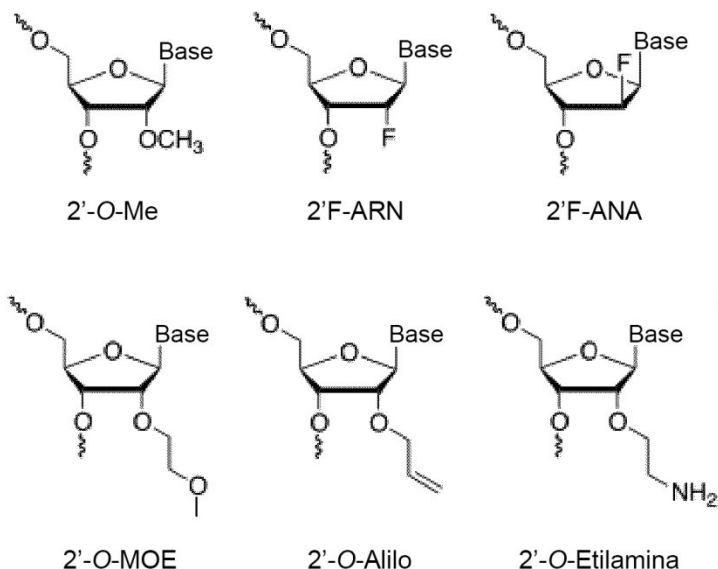


Dichas modificaciones incluyen aquellas donde se modifica la estructura del anillo de ribosa, por ejemplo, por reemplazo con un anillo de hexosa (HNA) o un anillo bicíclico, que típicamente tienen un puente birradical entre los carbonos C2 y C4 en el anillo de ribosa (LNA), o un anillo de ribosa no enlazado que típicamente carece de un enlace entre los carbonos C2 y C3 (por ejemplo, UNA). Otros nucleósidos modificados en el glúcido incluyen, por ejemplo,

Las modificaciones de glúcidos también incluyen modificaciones realizadas por medio de la alteración de los grupos sustituyentes en el anillo de ribosa a grupos distintos de hidrógeno, o el grupo 2'-OH que se encuentra naturalmente en los nucleósidos de ADN y ARN. Los sustituyentes se pueden introducir, por ejemplo, en las posiciones 2', 3', 4' o 5'. Los nucleósidos con restos glucídicos modificados también incluyen nucleósidos modificados en 2', tales como nucleósidos sustituidos en 2'. De hecho, se ha prestado mucha atención al desarrollo de nucleósidos sustituidos en 2' y se ha descubierto que numerosos nucleósidos sustituidos en 2' tienen propiedades beneficiosas cuando se incorporan en oligonucleótidos, tales como una resistencia potenciada de los nucleósidos y una afinidad potenciada.

#### **Nucleósidos modificados en 2'.**

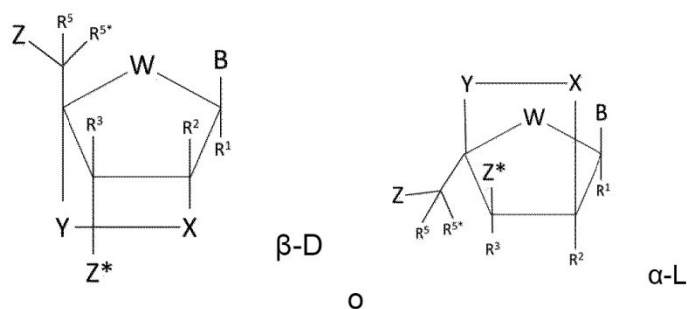
Un nucleósido modificado en el glúcido en 2' es un nucleósido que tiene un sustituyente distinto de H o -OH en la posición 2' (nucleósido sustituido en 2') o comprende un birradical enlazado en 2', e incluye nucleósidos sustituidos en 2' y nucleósidos de LNA (puente birradical en 2' - 4'). Por ejemplo, el glúcido modificado en 2' puede proporcionar una afinidad de unión potenciada y/o una resistencia incrementada de las nucleasas al oligonucleótido. Ejemplos de nucleósidos modificados sustituidos en 2' son 2'-O-alkil-ARN, 2'-O-metil-ARN, 2'-alcoxi-ARN, 2'-O-metoxietil-ARN (MOE), 2'-amino- ADN, 2'-fluoro-ARN y nucleósido 2'-F-ANA. Para otros ejemplos, véase, por ejemplo, Freier y Altmann; Nucl. Acid Res., 1997, 25, 4429-4443 y Uhlmann; Curr. Opinion in Drug Development, 2000, 3(2), 293-213, y Deleavey y Damha, Chemistry and Biology 2012, 19, 937. A continuación se presentan ilustraciones de algunos nucleósidos modificados sustituidos en 2'.



#### **Nucleósidos de ácidos nucleicos bloqueados (LNA).**

Los nucleósidos de LNA son nucleósidos modificados que comprenden un grupo conector (denominado birradical o puente) entre C2' y C4' del anillo glucídico de ribosa de un nucleótido. Estos nucleósidos también se denominan ácido nucleico con puente o ácido nucleico bicíclico (BNA) en la literatura.

Como se describe en el presente documento, el nucleósido modificado o los nucleósidos de LNA del oligómero de la invención tienen una estructura general de fórmula I o II:



Fórmula I

Fórmula II

en la que W se selecciona de -O-, -S-, -N(R<sup>a</sup>)-, -C(R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>)-, tal como, en algunos modos de realización -O-;

5 B designa una nucleobase o un resto de nucleobase modificado;

Z designa un enlace internucleosídico a un nucleósido contiguo, o un grupo terminal 5';

Z\* designa un enlace internucleosídico a un nucleósido contiguo, o un grupo terminal 3';

10 X designa un grupo seleccionado de la lista que consiste en -C(R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>)-, -C(R<sup>a</sup>)=C(R<sup>b</sup>)-, -C(R<sup>a</sup>)=N-, -O-, -Si(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>-, -S-, -SO<sub>2</sub>-, -N(R<sup>a</sup>)- y >C=Z

15 En algunos modos de realización, X se selecciona del grupo que consiste en: -O-, -S-, NH-, NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>-, -CH<sub>2</sub>-, CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>-, -C(=CH<sub>2</sub>)- y -C(=CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>)-

En algunos modos de realización, X es -O-

20 Y designa un grupo seleccionado del grupo que consiste en -C(R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>)-, -C(R<sup>a</sup>)=C(R<sup>b</sup>)-, -C(R<sup>a</sup>)=N-, -O-, -Si(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>-, -S-, -SO<sub>2</sub>-, -N(R<sup>a</sup>)- y >C=Z

En algunos modos de realización, Y se selecciona del grupo que consiste en: -CH<sub>2</sub>-, -C(R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>)-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -C(R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>)-C(R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>)-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -C(R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>)C(R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>)C(R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>)-, -C(R<sup>a</sup>)=C(R<sup>b</sup>)- y -C(R<sup>a</sup>)=N-

25 En algunos modos de realización, Y se selecciona del grupo que consiste en: -CH<sub>2</sub>-, -CHR<sup>a</sup>-, -CHCH<sub>3</sub>-, CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>-

o -X-Y- conjuntamente designan un grupo conector bivalente (también denominado radical) conjuntamente designan un grupo conector bivalente que consiste en 1, 2, 3 o 4 grupos/átomos seleccionados del grupo que consiste en -C(R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>)-, -C(R<sup>a</sup>)=C(R<sup>b</sup>)-, -C(R<sup>a</sup>)=N-, -O-, -Si(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>-, -S-, -SO<sub>2</sub>-, -N(R<sup>a</sup>)- y >C=Z,

30 En algunos modos de realización, -X-Y- designa un birradical seleccionado del grupo que consiste en: -X-CH<sub>2</sub>-, -X-CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>-, -X-CHR<sup>a</sup>-, -X-C(HCH<sub>3</sub>)-, -O-Y-, -O-CH<sub>2</sub>-, -S-CH<sub>2</sub>-, -NH-CH<sub>2</sub>-, -O-CHCH<sub>3</sub>-, -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-, -O-CH(CH<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>)-, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, OCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -O-CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>-, -O-NCH<sub>2</sub>-, -C(=CH<sub>2</sub>)-CH<sub>2</sub>-, -NR<sup>a</sup>-CH<sub>2</sub>-, N-O-CH<sub>2</sub>-, -S-CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>- y -S-CHR<sup>a</sup>-.

35 En algunos modos de realización -O-CH<sub>2</sub>- o -O-CH(CH<sub>3</sub>)-

en la que Z se selecciona -O-, -S- y -N(R<sup>a</sup>)-,

40 y R<sup>a</sup> y, cuando está presente R<sup>b</sup>, cada uno se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, alqueno C<sub>2-6</sub> opcionalmente sustituido, alquino C<sub>2-6</sub> opcionalmente sustituido, hidroxilo, alcoxi C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, alcóxialquilo C<sub>2-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, carboxi, alcóxicarbonilo C<sub>1-6</sub>, alquilcarbonilo C<sub>1-6</sub>, formilo, arilo, ariloxi-carbonilo, ariloxi, arilcarbonilo, heteroarilo, heteroariloxi-carbonilo, heteroariloxi, heteroarilcarbonilo, amino, mono- y di(alquilo C<sub>1-6</sub>)amino, carbamoilo, mono- y di(alquilo C<sub>1-6</sub>)aminocarbonilo, amino-alquilo C<sub>1-6</sub>-aminocarbonilo, mono- y di(alquilo C<sub>1-6</sub>) amino-alquilo C<sub>1-6</sub>-aminocarbonilo, alquilo C<sub>1-6</sub>-aminocarbonilo, carbamido, alcanilo C<sub>1-6</sub>, sulfono, alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, nitro, azido, sulfanilo, alquilitio C<sub>1-6</sub>, halógeno, donde arilo y heteroarilo puede estar opcionalmente sustituidos y donde dos sustituyentes geminales R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> conjuntamente pueden designar metileno opcionalmente sustituido (=CH<sub>2</sub>), en el que para todos los centros quirales, se pueden encontrar grupos asimétricos en orientación R o S.

50 en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>5\*</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, alqueno C<sub>2-6</sub> opcionalmente sustituido, alquino C<sub>2-6</sub> opcionalmente sustituido, hidroxilo,

- alcoxi C<sub>1-6</sub>, alcoxialquilo C<sub>2-6</sub>, alquenioloxi C<sub>2-6</sub>, carboxi, alcoxicarbonilo C<sub>1-6</sub>, alquilcarbonilo C<sub>1-6</sub>, formilo, arilo, ariloxi-carbonilo, ariloxi, arilcarbonilo, heteroarilo, heteroariloxi-carbonilo, heteroariloxi, heteroarilcarbonilo, amino, mono- y di(alquilo C<sub>1-6</sub>)amino, carbamoilo, mono- y di(alquilo C<sub>1-6</sub>)-aminocarbonilo, amino-alquilo C<sub>1-6</sub>-aminocarbonilo, mono- y di(alquilo C<sub>1-6</sub>) amino-alquilo C<sub>1-6</sub>-aminocarbonilo, alquilo C<sub>1-6</sub>-aminocarbonilo, carbamido, alcanilo C<sub>1-6</sub>, sulfono, alquilsulfoniloxi C<sub>1-6</sub>, nitro, azido, sulfanilo, alquiltio C<sub>1-6</sub>, halógeno, donde arilo y heteroarilo puede estar opcionalmente sustituidos y donde dos sustituyentes geminales conjuntamente pueden designar oxo, tioxo, imino o metileno opcionalmente sustituido.
- En algunos modos de realización, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>5\*</sup> se seleccionan independientemente de alquilo C<sub>1-6</sub>, tal como metilo, e hidrógeno.
- En algunos modos de realización, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>5\*</sup> son todos hidrógeno.
- En algunos modos de realización, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> son todos hidrógeno, y R<sup>5</sup> y R<sup>5\*</sup> también es hidrógeno y el otro de R<sup>5</sup> y R<sup>5\*</sup> es distinto de hidrógeno, tal como alquilo C<sub>1-6</sub> tal como metilo.
- En algunos modos de realización, R<sup>a</sup> es hidrógeno o bien metilo. En algunos modos de realización, cuando está presente, R<sup>b</sup> es hidrógeno o bien metilo.
- En algunos modos de realización, uno o ambos de R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> es hidrógeno
- En algunos modos de realización, uno de R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> es hidrógeno y el otro es distinto de hidrógeno
- En algunos modos de realización, uno de R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> es metilo y el otro es hidrógeno
- En algunos modos de realización, tanto R<sup>a</sup> como R<sup>b</sup> son metilo.
- En algunos modos de realización, el birradical -X-Y- es -O-CH<sub>2</sub>-, W es O, y todos de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>5\*</sup> son todos hidrógeno. Dichos nucleósidos de LNA se divulgan en los documentos WO99/014226, WO00/66604, WO98/039352 y WO2004/046160 e incluyen lo que se conoce comúnmente como nucleósidos de **beta-D-oxi LNA** y **alfa-L-oxi LNA**.
- En algunos modos de realización, el birradical -X-Y- es -S-CH<sub>2</sub>-, W es O, y todos de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>5\*</sup> son todos hidrógeno. Dichos nucleósidos de **tio LNA** se divulgan en los documentos WO99/014226 y WO2004/046160.
- En algunos modos de realización, el birradical -X-Y- es -IMH-CH<sub>2</sub>-, W es O, y todos de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>5\*</sup> son todos hidrógeno. Dichos nucleósidos de **amino LNA** se divulgan en los documentos WO99/014226 y WO2004/046160.
- En algunos modos de realización, el birradical -X-Y- es -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- o -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, W es O, y todos de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>5\*</sup> son todos hidrógeno. Dichos nucleósidos de LNA se divulgan en el documento WO00/047599 y en Morita et al, Bioorganic & Med. Chem. Lett. 12 73-76 e incluyen lo que se conoce comúnmente como ácidos nucleicos con puente de 2'-O-4'-etileno (ENA).
- En algunos modos de realización, el birradical -X-Y- es -O-CH<sub>2</sub>-, W es O, y todos de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y uno de R<sup>5</sup> y R<sup>5\*</sup> son hidrógeno, y el otro de R<sup>5</sup> y R<sup>5\*</sup> es distinto de hidrógeno, tal como alquilo C<sub>1-6</sub>, tal como metilo. Dichos nucleósidos de LNA **sustituidos en 5'** se divulgan en el documento WO2007/134181.
- En algunos modos de realización, el birradical -X-Y- es -O-CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>-, en el que uno o ambos de R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> son distintos de hidrógeno, tal como metilo, W es O, y todos de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, y uno de R<sup>5</sup> y R<sup>5\*</sup> son hidrógeno, y el otro de R<sup>5</sup> y R<sup>5\*</sup> es distinto de hidrógeno, tal como alquilo C<sub>1-6</sub>, tal como metilo. Dichos **nucleósidos de LNA bis modificados** se divulgan en el documento WO2010/077578.
- En algunos modos de realización, el birradical -X-Y- designa el grupo conector bivalente -O-CH(CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>)- (ácido nucleico bicíclico 2'-O-metoxietil - Seth et al., 2010, J. Org. Chem. Vol 75(5) págs. 1569-81). En algunos modos de realización, el birradical -X-Y- designa el grupo conector bivalente -O-CH(CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>)- (ácido nucleico bicíclico 2'-O-etil - Seth et al., 2010, J. Org. Chem. Vol 75(5) págs. 1569-81). En algunos modos de realización, el birradical -X-Y- es -O-CHR<sup>a</sup>-, W es O, y todos de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>5\*</sup> son todos hidrógeno. Dichos nucleósidos de LNA **sustituidos en 6'** se divulgan en los documentos WO10036698 y WO07090071.
- En algunos modos de realización, el birradical -X-Y- es -O-CH(CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>)-, W es O, y todos de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>5\*</sup> son todos hidrógeno. Dichos nucleósidos de LNA también son conocidos como **MOE cíclicos** en la técnica (cMOE) y se divulgan en el documento WO07090071.
- En algunos modos de realización, el birradical -X-Y- designa el grupo conector bivalente -O-CH(CH<sub>3</sub>)-. - en la configuración R- o bien S-. En algunos modos de realización, el birradical -X-Y- conjuntamente designan el grupo conector bivalente -O-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>- (Seth et al., 2010, J. Org. Chem). En algunos modos de realización, el birradical -X-Y- es -O-CH(CH<sub>3</sub>)-, W es O, y todos de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>5\*</sup> son todos hidrógeno. Dichos nucleósidos de LNA de 6'

metilo también son conocidos como **nucleósidos de cET** en la técnica y pueden ser estereoisómeros (S)cET o bien (R)cET, como se divulga en los documentos WO07090071 (beta-D) y WO2010/036698 (alfa-L).

5 En algunos modos de realización, el birradical -X-Y- es  $-O-CR^aR^b-$ , en el que en ni  $R^a$  ni  $R^b$  es hidrógeno, W es O, y todos de  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^5$  y  $R^{5*}$  son todos hidrógeno. En algunos modos de realización,  $R^a$  y  $R^b$  son ambos metilo. Dichos nucleósidos de LNA **disustituídos en 6'** se divulgan en el documento WO2009006478.

10 En algunos modos de realización, el birradical -X-Y- es  $-S-CHR^a-$ , W es O, y todos de  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^5$  y  $R^{5*}$  son todos hidrógeno. Dichos nucleósidos de **LNA tiosustituídos en 6'** se divulgan en el documento WO11156202. En algunos modos de realización de LNA tiosustituído en 6',  $R^a$  es metilo.

15 En algunos modos de realización, el birradical -X-Y- es  $-C(=CH_2)-C(R^aR^b)-$ , tal como  $-C(=CH_2)-CH_2-$ , o  $-C(=CH_2)-CH(CH_3)-$  W es O, y todos de  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^5$  y  $R^{5*}$  son todos hidrógeno. Dichos nucleósidos de LNA de **vinilo carbono** se divulgan en los documentos WO08154401 y WO09067647.

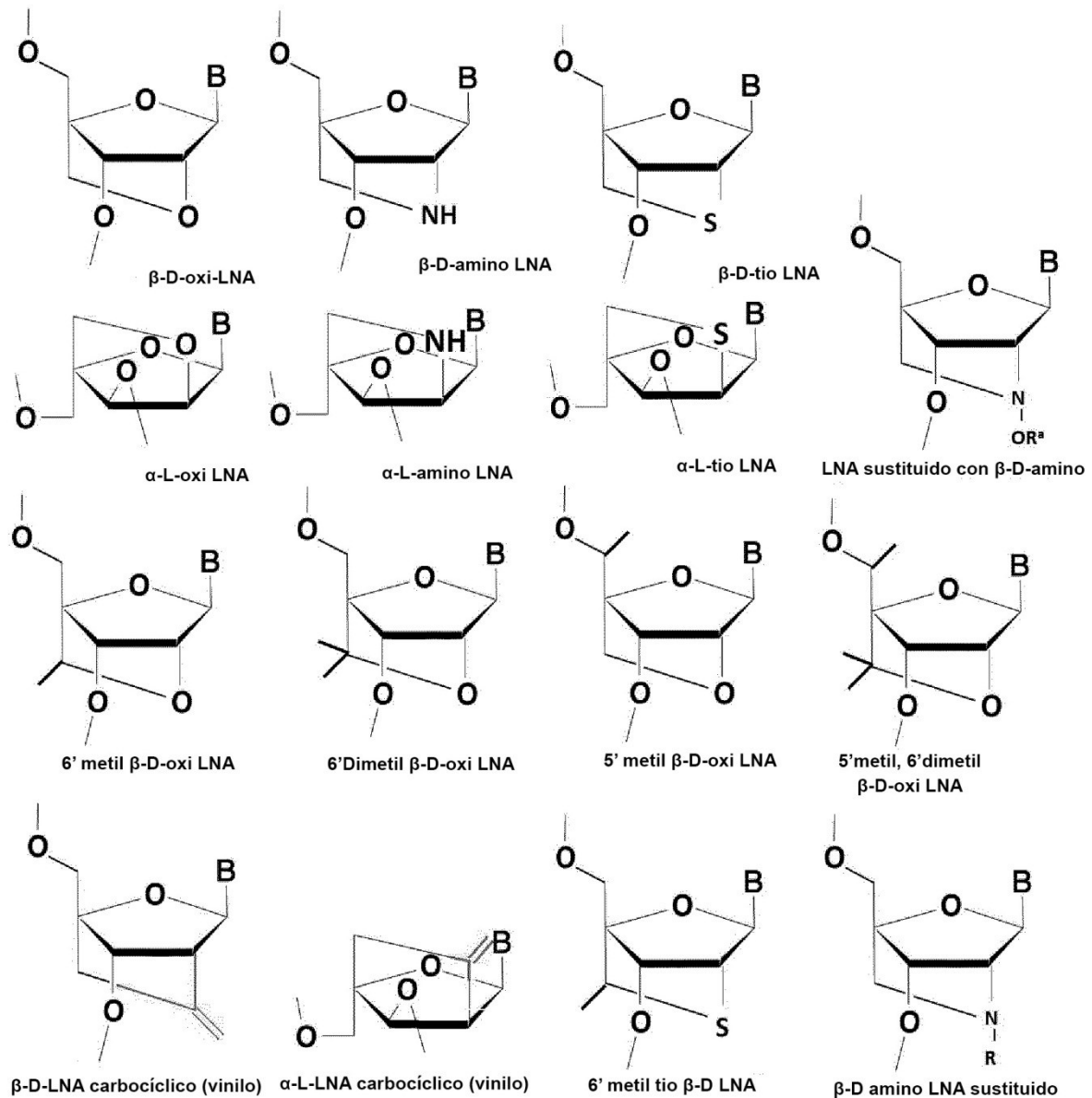
20 En algunos modos de realización, el birradical -X-Y- es  $-N(OR^a)-$ , W es O, y todos de  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^5$  y  $R^{5*}$  son todos hidrógeno. En algunos modos de realización  $R^a$  es alquilo  $C_{1-6}$  tal como metilo. Dichos nucleósidos de LNA también son conocidos como LNA N sustituidos y se divulgan en el documento WO2008/150729. En algunos modos de realización, el birradical -X-Y- conjuntamente designa el grupo conector bivalente  $-O-NR^a-CH_3-$  (Seth et al., 2010, J. Org. Chem). En algunos modos de realización, el birradical -X-Y- es  $-N(R^a)-$ , W es O, y todos de  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^5$  y  $R^{5*}$  son todos hidrógeno. En algunos modos de realización  $R^a$  es alquilo  $C_{1-6}$  tal como metilo.

25 En algunos modos de realización, uno o ambos de  $R^5$  y  $R^{5*}$  es hidrógeno y, cuando está sustituido, el otro de  $R^5$  y  $R^{5*}$  es alquilo  $C_{1-6}$  tal como metilo. En dicho modo de realización,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  pueden ser todos hidrógeno, y el birradical -X-Y- se puede seleccionar de  $-O-CH_2-$  o  $-OC(HCR^a)-$ , tal como  $-O-C(HCH_3)-$ .

30 En algunos modos de realización, el birradical es  $-CR^aR^b-O-CR^aR^b-$ , tal como  $CH_2-O-CH_2-$ , W es O y todos de  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^5$  y  $R^{5*}$  son todos hidrógeno. En algunos modos de realización  $R^a$  es alquilo  $C_{1-6}$  tal como metilo. Dichos nucleósidos de LNA también son conocidos como nucleótidos conformacionalmente restringidos (CRN) y se divulgan en el documento WO2013036868. En algunos modos de realización, el birradical es  $-O-CR^aR^b-O-CR^aR^b-$ , tal como  $O-CH_2-O-CH_2-$ , W es O y todos de  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^5$  y  $R^{5*}$  son todos hidrógeno. En algunos modos de realización  $R^a$  es alquilo  $C_{1-6}$  tal como metilo. Dichos nucleósidos de LNA también son conocidos como nucleótidos COC y se divulgan en Mitsuoka et al., Nucleic Acids Research 2009 37(4), 1225-1238.

35 En el esquema 1 se presentan algunos ejemplos de nucleósidos de LNA.

Esquema 1



Como se ilustra en los ejemplos, en algunos modos de realización de la invención los nucleósidos de LNA en los oligonucleótidos son nucleósidos de beta-D-oxi-LNA.

#### Degradación mediada por nucleasas

La degradación mediada por nucleasas se refiere a un oligonucleótido capaz de mediar la degradación de una secuencia de nucleótidos complementaria cuando forma un dúplex con dicha secuencia.

En algunos modos de realización, el oligonucleótido puede funcionar por medio de la degradación mediada por nucleasas del ácido nucleico diana, donde los oligonucleótidos de la invención son capaces de reclutar una nucleasa, en particular y endonucleasa, preferentemente endorribonucleasa (RNasa), como RNasa H. Ejemplos de diseños de oligonucleótidos que operan por medio de mecanismos mediados por nucleasas son oligonucleótidos que típicamente comprenden una región de al menos 5 o 6 nucleósidos de ADN y están flanqueados en un lateral o en ambos laterales por nucleósidos potenciadores de la afinidad, por ejemplo gapmeros, oligómeros de cabeza y oligómeros de cola.

#### Actividad y reclutamiento de RNase H

La actividad de RNasa H de un oligonucleótido antisentido se refiere a su capacidad para reclutar RNasa H cuando

está en un dúplex con una molécula de ARN complementario. El documento WO01/23613 proporciona procedimientos *in vitro* para determinar la actividad de RNasaH, que se pueden usar para determinar la capacidad para reclutar RNasaH. Típicamente, se considera que un oligonucleótido es capaz de reclutar RNasa H si, cuando se le proporciona una secuencia de ácido nucleico diana complementario, tiene una tasa inicial, medida en pmol/l/min, de al menos un 5 %, tal como al menos un 10 % o más que un 20 % de la tasa inicial determinada cuando se usa un oligonucleótido que tiene la misma secuencia de bases que el oligonucleótido modificado que se está sometiendo a prueba, pero que contiene solo monómeros de ADN con enlaces de fosforotioato entre todos los monómeros en el oligonucleótido, y usando la metodología proporcionada por el ejemplo 91-95 del documento WO01/23613.

## Gapmero

El término gapmero como se usa en el presente documento se refiere a un oligonucleótido antisentido que comprende una región de oligonucleótidos que reclutan RNasa H (hueco) que está flanqueada en 5' y 3' por regiones que comprenden uno o más nucleósidos modificados que potencian la afinidad (flancos o alas). En el presente documento se describen diversos diseños de gapmeros y se caracterizan por su capacidad para reclutar RNasa H. Los oligómeros de cabeza y los oligómeros de cola son oligonucleótidos capaces de reclutar RNasa H donde falta uno de los flancos, es decir, solo uno de los extremos del oligonucleótido comprende nucleósidos modificados que potencian la afinidad. Para los oligómeros de cabeza falta el flanco en 3' (es decir, el flanco en 5' comprende nucleósidos modificados que potencian la afinidad) y para los oligómeros de cola falta el flanco en 5' (es decir, el flanco en 3' comprende nucleósidos modificados que potencian la afinidad).

### Gapmero de LNA

El término gapmero de LNA es un oligonucleótido gapmero en el que al menos uno de los nucleósidos modificados que potencian la afinidad es un nucleósido de LNA.

### Gapmero con alas mixtas

El término gapmero con alas mixta o gapmero con flancos mixtos se refiere a un gapmero de LNA en el que al menos una de las regiones del flanco comprende al menos un nucleósido de LNA y al menos un nucleósido modificado distinto de LNA, tal como al menos un nucleósido modificado sustituido en 2', tal como, por ejemplo, nucleósido(s) de 2'-O-alquil-ARN, 2'-O-metil-ARN, 2'-alcoxi-ARN, 2'-O-metoxietil-ARN (MOE), 2'-amino-ADN, 2'-Fluoro-ARN y 2'-F-ANA. Como se describe en el presente documento, el gapmero con alas mixta tiene un flanco que comprende solo nucleósidos de LNA (por ejemplo, 5' o 3') y el otro flanco (3' o 5', respectivamente) comprende nucleósidos modificados sustituidos en 2' y opcionalmente nucleósidos de LNA.

### Interruptor de huecos

El término "oligonucleótido interruptor de huecos" se usa en relación con un gapmero capaz de mantener el reclutamiento de RNasa H aunque la región de hueco se interrumpa por un nucleósido que no reclute RNasa H (un nucleósido interruptor de huecos, E) de modo que la región de hueco comprenda menos de 5 nucleósidos de ADN consecutivos. Los nucleósidos que no reclutan RNasa H son, por ejemplo, nucleósidos en la conformación endo 3', tal como los LNA, donde el puente entre C2' y C4' del anillo glucídico de ribosa de un nucleósido está en la conformación beta, tal como beta-D-oxi LNA o nucleósido ScET. La capacidad del oligonucleótido interruptor de huecos para reclutar RNasa H es típicamente específica de secuencia o incluso de compuesto específico - véase Rukov et al. 2015 Nucl. Acids Res. Vol. 43 págs. 8476-8487, que divulga oligonucleótidos "interruptores de huecos" que reclutan RNasaH que en algunos casos proporcionan una escisión más específica del ARN diana.

El oligonucleótido de la invención descrito en el presente documento puede ser un oligonucleótido interruptor de huecos. Como se describe en el presente documento, el oligonucleótido interruptor de huecos puede comprender un flanco en 5' (F), un hueco (G) y un flanco en 3' (F'), en el que el hueco se interrumpe por un nucleósido que no recluta RNasaH (un nucleósido interruptor de huecos, E) de modo que el hueco contenga al menos 3 o 4 nucleósidos de ADN consecutivos. Como se describe en el presente documento, el nucleósido interruptor de huecos (E) puede ser un nucleósido de LNA donde el puente entre C2' y C4' del anillo glucídico de ribosa de un nucleósido está en la conformación beta y se coloca dentro de la región de hueco de modo que el nucleósido de LNA interruptor de huecos esté flanqueado en 5' y 3' por al menos 3 (5') y 3 (3') o al menos 3 (5') y 4 (3') o al menos 4 (5') y 3 (3') nucleósidos de ADN, y en el que el oligonucleótido es capaz de reclutar RNasaH.

El oligonucleótido interruptor de huecos se puede representar mediante las siguientes fórmulas:

F-G-E-G-F'; en particular F<sub>1-7</sub>-G<sub>3-4</sub>-E<sub>1</sub>-G<sub>3-4</sub>-F'<sub>1-7</sub>  
 D'-F-G-F', en particular D'<sub>1-3</sub>-F<sub>1-7</sub>-G<sub>3-4</sub>-E<sub>1</sub>-G<sub>3-4</sub>-F'<sub>1-7</sub>  
 F-G-F'-D'', en particular F<sub>1-7</sub>-G<sub>3-4</sub>-E<sub>1</sub>-G<sub>3-4</sub>-F'<sub>1-7</sub>-D''<sub>1-3</sub>  
 D'-F-G-F'-D'', en particular D'<sub>1-3</sub>-F<sub>1-7</sub>-G<sub>3-4</sub>-E<sub>1</sub>-G<sub>3-4</sub>-F'<sub>1-7</sub>-D''<sub>1-3</sub>

Donde la región D' y D'' son como se describe en la sección "Diseño de gapmeros".

Como se describe en el presente documento, el nucleósido interruptor de huecos (E) es un beta-D-oxi LNA o ScET u otros nucleósidos beta-LNA mostrados en el esquema 1).

## 5 **Conjugado**

El término conjugado como se usa en el presente documento se refiere a un oligonucleótido que está unido covalentemente a un resto no nucleotídico (resto de conjugado o región C o tercera región), también denominado conjugado de oligonucleótidos.

La conjugación de los oligonucleótidos de la invención con uno o más restos no nucleotídicos puede mejorar la farmacología del oligonucleótido, por ejemplo, afectando a la actividad, distribución celular, captación celular o estabilidad del oligonucleótido. En algunos modos de realización, el resto de conjugado dirige el oligonucleótido al hígado. Al mismo tiempo, el conjugado sirve para reducir la actividad del oligonucleótido en tipos de células, tejidos u órganos no diana, por ejemplo, actividad colateral o actividad en tipos de células, tejidos u órganos no diana. En un modo de realización de la invención, el conjugado de oligonucleótidos de la invención muestra una inhibición mejorada de PD-L1 en la célula diana en comparación con un oligonucleótido no conjugado. En otro modo de realización, el conjugado de oligonucleótidos de la invención tiene una distribución celular mejorada entre el hígado y otros órganos, tales como el bazo o el riñón (es decir, más oligonucleótidos conjugados van al hígado que al bazo o al riñón) en comparación con un oligonucleótido no conjugado. En otro modo de realización, el conjugado de oligonucleótidos de la invención muestra una captación celular mejorada en el hígado del oligonucleótido del conjugado en comparación con un oligonucleótido no conjugado.

Los documentos WO93/07883 y WO2013/033230 proporcionan restos de conjugados adecuados. Otros restos de conjugados adecuados son aquellos capaces de unirse al receptor para la asialoglicoproteína (ASGPr). En particular, los restos de conjugados de N-acetilgalactosamina trivalentes son adecuados para su unión al ASGPr; véase, por ejemplo, los documentos WO2014/076196, WO2014/207232 y WO2014/179620. El resto de conjugado es esencialmente la parte de los conjugados de oligonucleótidos antisentido que no está compuesta de ácidos nucleicos.

Los conjugados de oligonucleótidos y su síntesis también se han informado en revisiones exhaustivas de Manoharan en Antisense Drug Technology, Principles, Strategies, and Applications, S.T. Crooke, ed., Cap. 16, Marcel Dekker, Inc., 2001 y Manoharan, Antisense and Nucleic Acid Drug Development, 2002, 12, 103.

En un modo de realización, el resto no nucleotídico (resto de conjugado) se selecciona del grupo que consiste en carbohidratos, ligandos de receptores de superficie celular, sustancias farmacéuticas, hormonas, sustancias lipófilas, polímeros, proteínas, péptidos, toxinas (por ejemplo, toxinas bacterianas), vitaminas, proteínas víricas (por ejemplo, cápsides) o combinaciones de los mismos.

## **Conectores**

Un enlace o conector es una conexión entre dos átomos que enlaza un grupo químico o segmento de interés con otro grupo químico o segmento de interés por medio de uno o más enlaces covalentes. Se pueden unir restos de conjugados al oligonucleótido directamente o a través un resto enlazador (por ejemplo, conector o amarre). Los conectores sirven para conectar covalentemente una tercera región, por ejemplo, un resto de conjugado (Región C), a una primera región, por ejemplo, un oligonucleótido o secuencia de nucleótidos contigua complementaria al ácido nucleico diana (región A).

En algunos modos de realización de la invención, el conjugado o conjugado de oligonucleótidos de la invención puede comprender, opcionalmente, una región conectora (segunda región o región B y/o región Y) que se sitúa entre el oligonucleótido o la secuencia de nucleótidos contigua complementaria al ácido nucleico diana (región A o primera región) y el resto de conjugado (región C o tercera región).

La región B se refiere a conectores bioescindibles que comprenden o consisten en un enlace fisiológicamente lábil que se puede escindir en las condiciones normalmente encontradas o análogas a las encontradas dentro del cuerpo de un mamífero. Las condiciones en las cuales los conectores fisiológicamente lábiles experimentan una transformación química (por ejemplo, escisión) incluyen condiciones químicas tales como pH, temperatura, condiciones o agentes oxidantes o reductores, y concentración de sal encontrada o análoga a las encontradas en células de mamífero. Las afecciones intracelulares de mamíferos también incluyen la presencia de la actividad enzimática normalmente presente en una célula de mamífero tal como de enzimas proteolíticas o enzimas hidrolíticas o nucleasas. En un modo de realización, el conector bioescindible es susceptible de escisión por la nucleasa S1. En un modo de realización preferente, el conector susceptible a nucleasas comprende entre 1 y 10 nucleósidos, tales como 1,2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 nucleósidos, más preferentemente entre 2 y 6 nucleósidos y lo más preferentemente entre 2 y 4 nucleósidos enlazados que comprenden al menos dos enlaces fosfodiéster consecutivos, tales como al menos 3 o 4 o 5 enlaces fosfodiéster consecutivos. Preferentemente, los nucleósidos son ADN o ARN. Los conectores bioescindibles que contienen fosfodiéster se describen con más detalle en el documento WO2014/076195.

La región Y se refiere a conectores que no son necesariamente bioescindibles sino que sirven principalmente para conectar covalentemente un resto de conjugado (región C o tercera región), a un oligonucleótido o secuencia de nucleótidos contigua complementaria al ácido nucleico diana (región A o primera región). Los conectores de la región Y pueden comprender una estructura de cadena o un oligómero de unidades repetidas tales como etilenglicol, unidades de aminoácidos o grupos aminoalquilo. Los conjugados de oligonucleótidos de la presente invención se pueden construir con los siguientes elementos regionales A-C, A-B-C, A-B-Y-C, A-Y-B-C o A-Y-C. En algunos modos de realización, el conector (región Y) es un amino alquilo, tal como un grupo amino alquilo C2-C36, que incluye, por ejemplo, grupos amino alquilo C6 a C12. En un modo de realización preferente, el conector (región Y) es un grupo amino alquilo C6.

### **Tratamiento**

El término "tratamiento" como se usa en el presente documento se refiere tanto al tratamiento de una enfermedad existente (por ejemplo, una enfermedad o trastorno como al que se hace referencia en el presente documento), como a la prevención de una enfermedad, es decir, profilaxis. Por lo tanto, se reconocerá que el tratamiento como al que se hace referencia en el presente documento puede, en algunos modos de realización, ser profiláctico.

### **Restablecimiento de la respuesta inmunitaria frente a patógenos.**

La respuesta inmunitaria se divide en respuesta inmunitaria innata y adaptativa. El sistema inmunitario innato proporciona una respuesta inmediata, pero no específica. La respuesta inmunitaria adaptativa es activada por una respuesta inmunitaria innata y es altamente específica para un patógeno en particular. Tras la presentación de un antígeno derivado de un patógeno en la superficie de las células presentadoras de antígeno, las células inmunitarias de la respuesta inmunitaria adaptativa (es decir, los linfocitos T y B) se activan a través de sus receptores específicos de antígenos, lo que da lugar a una respuesta inmunitaria patógena específica y al desarrollo de una memoria inmunológica. Las infecciones víricas crónicas, tales como las causadas por el VHB y el VHC, se asocian con el agotamiento de los linfocitos T caracterizado por la falta de respuesta de los linfocitos T específicos del virus. El agotamiento de los linfocitos T está bien estudiado; para una revisión, véase, por ejemplo, Yi et al 2010 Immunology 129, 474-481. Las infecciones víricas crónicas también se asocian con una función reducida de los linfocitos NK que son células inmunitarias innatas. Potenciar la respuesta inmunitaria vírica es importante para la eliminación de la infección crónica. El restablecimiento de la respuesta inmunitaria frente a patógenos, mediada por linfocitos T y linfocitos NK, se puede evaluar mediante la medición de la proliferación, la secreción de citocinas y la función citolítica (Dolina et al. 2013 Molecular Therapy-Nucleic Acids, 2 e72 y ejemplo 6 en el presente documento).

### **Descripción detallada de la invención**

La presente invención se refiere al uso de oligonucleótidos antisentido y conjugados de los mismos y composiciones farmacéuticas que los comprenden para restablecer la respuesta inmunitaria frente a patógenos que han infectado a un animal, en particular a un ser humano. Los conjugados de oligonucleótidos antisentido de la presente invención son útiles en particular contra patógenos que han infectado el hígado, en particular infecciones hepáticas crónicas como la causada por el VHB. Los conjugados permiten la distribución dirigida de los oligonucleótidos y evitan la atenuación sistémica del ácido nucleico diana.

### **Los oligonucleótidos de la invención**

La invención se refiere a oligonucleótidos capaces de modular la expresión de PD-L1. La modulación se puede lograr mediante hibridación con un ácido nucleico diana que codifica PD-L1 o que está implicado en la regulación de PD-L1. El ácido nucleico diana puede ser una secuencia de PD-L1 de mamífero, tal como una secuencia seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 y/o SEQ ID NO: 3. El ácido nucleico diana puede ser un preARNm, un ARNm o cualquier secuencia de ARN expresada a partir de una célula de mamífero que soporta la expresión o regulación de PD-L1.

El oligonucleótido de la invención es un oligonucleótido antisentido que se dirige a PD-L1.

En un aspecto de la invención, el oligonucleótido de la invención se conjuga con un resto de conjugado, en particular un resto de conjugado dirigido al receptor para la asialoglicoproteína.

En algunos modos de realización, el oligonucleótido antisentido de la invención es capaz de modular la expresión de la diana inhibiéndola o regulándola por disminución. Preferentemente, dicha modulación produce una inhibición de la expresión de al menos un 20 % en comparación con el nivel de expresión normal de la diana, más preferentemente al menos un 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 % o 90 % de inhibición en comparación con el nivel de expresión normal de la diana. Preferentemente, dicha modulación produce una inhibición de la expresión de al menos un 20 % en comparación con el nivel de expresión cuando la célula u organismo es objeto de provocación por un agente infeccioso, o se trata con un agente que simula la provocación por un agente infeccioso (por ejemplo, poli I:C o LPS), más preferentemente al menos un 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 % o 90 % de inhibición en comparación con el nivel de expresión cuando la célula u organismo es objeto de provocación por un agente infeccioso o se trata con un agente



que simula la provocación por un agente infeccioso (por ejemplo, poli I:C o LPS). En algunos modos de realización, el oligonucleótido de la invención puede ser capaz de inhibir los niveles de expresión de ARNm de PD-L1 en al menos un 60 % o un 70 % in vitro usando células KARPAS-299 o THP1. En algunos modos de realización, los compuestos de la invención pueden ser capaces de inhibir los niveles de expresión de la proteína PD-L1 en al menos un 50 % in vitro usando células KARPAS-299 o THP1. De forma adecuada, los ejemplos proporcionan ensayos que se pueden usar para medir el ARN de PD-L1 (por ejemplo, ejemplo 1). La modulación de la diana se desencadena por la hibridación entre una secuencia de nucleótidos contigua del oligonucleótido y el ácido nucleico diana. En algunos modos de realización, el oligonucleótido de la invención comprende emparejamientos erróneos entre el oligonucleótido y el ácido nucleico diana. A pesar de los emparejamientos erróneos, la hibridación con el ácido nucleico diana todavía puede ser suficiente para mostrar una modulación deseada de la expresión de PD-L1. La afinidad de unión reducida resultante de los emparejamientos erróneos se puede compensar de forma ventajosa mediante un número incrementado de nucleótidos en el oligonucleótido y/o un número incrementado de nucleósidos modificados capaces de incrementar la afinidad de unión a la diana, tales como los nucleósidos modificados en 2', incluido el LNA, presentes dentro de la secuencia de oligonucleótidos.

En algunos modos de realización, el oligonucleótido antisentido de la invención es capaz de restablecer linfocitos T específicos de patógenos. En algunos modos de realización, el oligonucleótido de la invención es capaz de incrementar los linfocitos T específicos de patógenos en al menos un 40 %, 50 %, 60 % o 70 % en comparación con los controles no tratados o los controles tratados con el tratamiento de referencia. En un modo de realización, el oligonucleótido antisentido o conjugado de la invención es capaz de incrementar los linfocitos T específicas del VHB cuando se compara con controles no tratados o controles tratados con el tratamiento de referencia. De forma adecuada, los ejemplos proporcionan ensayos que se pueden usar para medir los linfocitos T específicos del VHB (por ejemplo, proliferación de linfocitos T, secreción de citocinas y actividad citolítica). En otro modo de realización, el oligonucleótido antisentido o conjugado de la invención es capaz de incrementar los linfocitos T específicas del VHC cuando se compara con controles no tratados o controles tratados con el tratamiento de referencia. En otro modo de realización, el oligonucleótido antisentido o conjugado de la invención es capaz de incrementar los linfocitos T específicas del VHD cuando se compara con controles no tratados o controles tratados con el tratamiento de referencia.

En algunos modos de realización, el oligonucleótido antisentido de la invención es capaz de reducir los niveles de HBsAg en un animal o un ser humano. En algunos modos de realización, el oligonucleótido de la invención es capaz de reducir los niveles de HBsAg en al menos un 40 %, 50 %, 60 % o 70 %, más preferentemente en al menos un 80 %, 90 % o 95 % en comparación con el nivel anterior al tratamiento. Lo más preferentemente, los oligonucleótidos de la invención son capaces de lograr la seroconversión del HBsAg en un animal o un humano infectado por el VHB.

En el presente documento se describe un oligonucleótido antisentido que comprende una secuencia de nucleótidos contigua de 10 a 30 nucleótidos de longitud con al menos un 90 % de complementariedad con un ácido nucleico diana de PD-L1.

Como se describe en el presente documento, el oligonucleótido comprende una secuencia contigua que es al menos un 90 % complementaria, tal como al menos un 91 %, tal como al menos un 92 %, tal como al menos un 93 %, tal como al menos un 94 %, tal como al menos un 95 %, tal como al menos un 96 %, tal como al menos un 97 %, tal como al menos un 98 %, o un 100 % complementaria con una región del ácido nucleico diana.

Como se describe en el presente documento, el oligonucleótido de la invención, o la secuencia de nucleótidos contigua del mismo, es completamente complementario (100 % complementario) a una región del ácido nucleico diana, o en algunos modos de realización puede comprender uno o dos emparejamientos erróneos entre el oligonucleótido y el ácido nucleico diana.

Como se describe en el presente documento, el oligonucleótido comprende una secuencia de nucleótidos contigua de 10 a 30 nucleótidos de longitud con al menos un 90 % de complementariedad, tal como completamente (o un 100 %) complementaria, con una región de ácido nucleico diana de la región presente en la SEQ ID NO: 1 o SEQ ID NO: 2. Como se describe en el presente documento, la secuencia de oligonucleótidos es un 100 % complementaria a una región de ácido nucleico diana correspondiente presente SEQ ID NO: 1 y SEQ ID NO: 2. Como se describe en el presente documento, la secuencia de oligonucleótidos es un 100 % complementaria a una región de ácido nucleico diana correspondiente presente SEQ ID NO: 1 y SEQ ID NO: 3.

Como se describe en el presente documento, el oligonucleótido o conjugado de oligonucleótidos comprende una secuencia de nucleótidos contigua de 10 a 30 nucleótidos de longitud con al menos un 90 % de complementariedad, tal como un 100 % de complementariedad, con una región de ácido nucleico diana correspondiente en la que la secuencia de nucleótidos contigua es complementaria a una subsecuencia del ácido nucleico diana seleccionado del grupo que consiste en la posición 371-3068, 5467-12107 y 15317-19511 en la SEQ ID NO: 1. Como se describe en el presente documento, la subsecuencia del ácido nucleico diana se selecciona del grupo que consiste en la posición 371-510, 822-1090, 1992-3068, 5467-5606, 6470-12107, 15317-15720, 15317-18083, 18881-19494 y 1881-19494 en la SEQ ID NO: 1. Como se describe en el presente documento, la subsecuencia del ácido nucleico diana se selecciona del grupo que consiste en la posición 7300-7333, 8028-8072, 9812-9859, 11787-11873 y 15690-15735 en la SEQ ID NO: 1.

Como se describe en el presente documento, el oligonucleótido o conjugado de oligonucleótidos comprende una secuencia de nucleótidos contigua de 10 a 30 nucleótidos de longitud con al menos un 90 % de complementariedad, tal como un 100 % de complementariedad, con una región de ácido nucleico diana correspondiente presente en la SEQ ID NO: 1, en la que la región de ácido nucleico diana se selecciona del grupo que consiste en la región a1 a a449 en la tabla 4.

Tabla 4: Regiones de la SEQ ID NO 1 contra las que es posible dirigirse usando oligonucleótidos como se describe en el presente documento

Reg. a	Posición en SEQ ID NO 1		Longitud	Reg. a	Posición en SEQ ID NO 1		Longitud	Reg. a	Posición en SEQ ID NO 1		Longitud
	de	a			de	a			de	a	
a1	51	82	32	a151	6994	7020	27	a301	13092	13115	24
a2	87	116	30	a152	7033	7048	16	a302	13117	13134	18
a3	118	133	16	a153	7050	7066	17	a303	13136	13169	34
a4	173	206	34	a154	7078	7094	17	a304	13229	13249	21
a5	221	287	67	a155	7106	7122	17	a305	13295	13328	34
a6	304	350	47	a156	7123	7144	22	a306	13330	13372	43
a7	354	387	34	a157	7146	7166	21	a307	13388	13406	19
a8	389	423	35	a158	7173	7193	21	a308	13408	13426	19
a9	425	440	16	a159	7233	7291	59	a309	13437	13453	17
a10	452	468	17	a160	7300	7333	34	a310	13455	13471	17
a11	470	484	15	a161	7336	7351	16	a311	13518	13547	30
a12	486	500	15	a162	7353	7373	21	a312	13565	13597	33
a13	503	529	27	a163	7375	7412	38	a313	13603	13620	18
a14	540	574	35	a164	7414	7429	16	a314	13630	13663	34
a15	576	649	74	a165	7431	7451	21	a315	13665	13679	15
a16	652	698	47	a166	7453	7472	20	a316	13706	13725	20
a17	700	750	51	a167	7474	7497	24	a317	13727	13774	48
a18	744	758	15	a168	7517	7532	16	a318	13784	13821	38
a19	774	801	28	a169	7547	7601	55	a319	13831	13878	48
a20	805	820	16	a170	7603	7617	15	a320	13881	13940	60
a21	827	891	65	a171	7632	7647	16	a321	13959	14013	55
a22	915	943	29	a172	7649	7666	18	a322	14015	14031	17
a23	950	982	33	a173	7668	7729	62	a323	14034	14049	16
a24	984	1000	17	a174	7731	7764	34	a324	14064	14114	51
a25	1002	1054	53	a175	7767	7817	51	a325	14116	14226	111
a26	1060	1118	59	a176	7838	7860	23	a326	14229	14276	48
a27	1124	1205	82	a177	7862	7876	15	a327	14292	14306	15
a28	1207	1255	49	a178	7880	7944	65	a328	14313	14384	72
a29	1334	1349	16	a179	7964	8012	49	a329	14386	14408	23
a30	1399	1425	27	a180	8028	8072	45	a330	14462	14481	20
a31	1437	1458	22	a181	8086	8100	15	a331	14494	14519	26

ES 2 857 702 T3

Reg. a	Posición en SEQ ID NO 1		Longitud	Reg. a	Posición en SEQ ID NO 1		Longitud	Reg. a	Posición en SEQ ID NO 1		Longitud
	de	a			de	a			de	a	
a32	1460	1504	45	a182	8102	8123	22	a332	14557	14577	21
a33	1548	1567	20	a183	8125	8149	25	a333	14608	14628	21
a34	1569	1586	18	a184	8151	8199	49	a334	14646	14668	23
a35	1608	1662	55	a185	8218	8235	18	a335	14680	14767	88
a36	1677	1700	24	a186	8237	8276	40	a336	14765	14779	15
a37	1702	1721	20	a187	8299	8344	46	a337	14815	14844	30
a38	1723	1745	23	a188	8346	8436	91	a338	14848	14925	78
a39	1768	1794	27	a189	8438	8470	33	a339	14934	14976	43
a40	1820	1835	16	a190	8472	8499	28	a340	14978	15009	32
a41	1842	1874	33	a191	8505	8529	25	a341	15013	15057	45
a42	1889	1979	91	a192	8538	8559	22	a342	15064	15091	28
a43	1991	2011	21	a193	8562	8579	18	a343	15094	15140	47
a44	2013	2038	26	a194	8581	8685	105	a344	15149	15165	17
a45	2044	2073	30	a195	8688	8729	42	a345	15162	15182	21
a46	2075	2155	81	a196	8730	8751	22	a346	15184	15198	15
a47	2205	2228	24	a197	8777	8800	24	a347	15200	15221	22
a48	2253	2273	21	a198	8825	8865	41	a348	15232	15247	16
a49	2275	2303	29	a199	8862	8894	33	a349	15250	15271	22
a50	2302	2333	32	a200	8896	8911	16	a350	15290	15334	45
a51	2335	2366	32	a201	8938	8982	45	a351	15336	15369	34
a52	2368	2392	25	a202	8996	9045	50	a352	15394	15416	23
a53	2394	2431	38	a203	9048	9070	23	a353	15433	15451	19
a54	2441	2455	15	a204	9072	9139	68	a354	15453	15491	39
a55	2457	2494	38	a205	9150	9168	19	a355	15496	15511	16
a56	2531	2579	49	a206	9170	9186	17	a356	15520	15553	34
a57	2711	2732	22	a207	9188	9202	15	a357	15555	15626	72
a58	2734	2757	24	a208	9204	9236	33	a358	15634	15652	19
a59	2772	2786	15	a209	9252	9283	32	a359	15655	15688	34
a60	2788	2819	32	a210	9300	9331	32	a360	15690	15735	46
a61	2835	2851	17	a211	9339	9354	16	a361	15734	15764	31
a62	2851	2879	29	a212	9370	9398	29	a362	15766	15787	22
a63	2896	2912	17	a213	9400	9488	89	a363	15803	15819	17
a64	2915	2940	26	a214	9490	9537	48	a364	15846	15899	54
a65	2944	2973	30	a215	9611	9695	85	a365	15901	15934	34
a66	2973	2992	20	a216	9706	9721	16	a366	15936	15962	27
a67	2998	3016	19	a217	9723	9746	24	a367	15964	15985	22
a68	3018	3033	16	a218	9748	9765	18	a368	15987	16023	37

ES 2 857 702 T3

Reg. a	Posición en SEQ ID NO 1		Longitud	Reg. a	Posición en SEQ ID NO 1		Longitud	Reg. a	Posición en SEQ ID NO 1		Longitud
	de	a			de	a			de	a	
a69	3036	3051	16	a219	9767	9788	22	a369	16025	16061	37
a70	3114	3139	26	a220	9794	9808	15	a370	16102	16122	21
a71	3152	3173	22	a221	9812	9859	48	a371	16134	16183	50
a72	3181	3203	23	a222	9880	9913	34	a372	16185	16281	97
a73	3250	3271	22	a223	9923	9955	33	a373	16283	16298	16
a74	3305	3335	31	a224	9966	10007	42	a374	16305	16323	19
a75	3346	3363	18	a225	10009	10051	43	a375	16325	16356	32
a76	3391	3446	56	a226	10053	10088	36	a376	16362	16404	43
a77	3448	3470	23	a227	10098	10119	22	a377	16406	16456	51
a78	3479	3497	19	a228	10133	10163	31	a378	16494	16523	30
a79	3538	3554	17	a229	10214	10240	27	a379	16536	16562	27
a80	3576	3597	22	a230	10257	10272	16	a380	16564	16580	17
a81	3603	3639	37	a231	10281	10298	18	a381	16582	16637	56
a82	3663	3679	17	a232	10300	10318	19	a382	16631	16649	19
a83	3727	3812	86	a233	10339	10363	25	a383	16655	16701	47
a84	3843	3869	27	a234	10409	10426	18	a384	16737	16781	45
a85	3874	3904	31	a235	10447	10497	51	a385	16783	16804	22
a86	3926	3955	30	a236	10499	10529	31	a386	16832	16907	76
a87	3974	3993	20	a237	10531	10546	16	a387	16934	16965	32
a88	3995	4042	48	a238	10560	10580	21	a388	16972	17035	64
a89	4053	4073	21	a239	10582	10596	15	a389	17039	17069	31
a90	4075	4123	49	a240	10600	10621	22	a390	17072	17109	38
a91	4133	4157	25	a241	10623	10664	42	a391	17135	17150	16
a92	4158	4188	31	a242	10666	10685	20	a392	17167	17209	43
a93	4218	4250	33	a243	10717	10773	57	a393	17211	17242	32
a94	4277	4336	60	a244	10775	10792	18	a394	17244	17299	56
a95	4353	4375	23	a245	10794	10858	65	a395	17304	17344	41
a96	4383	4398	16	a246	10874	10888	15	a396	17346	17400	55
a97	4405	4446	42	a247	10893	10972	80	a397	17447	17466	20
a98	4448	4464	17	a248	10974	10994	21	a398	17474	17539	66
a99	4466	4493	28	a249	10996	11012	17	a399	17561	17604	44
a100	4495	4558	64	a250	11075	11097	23	a400	17610	17663	54
a101	4571	4613	43	a251	11099	11124	26	a401	17681	17763	83
a102	4624	4683	60	a252	11140	11157	18	a402	17793	17810	18
a103	4743	4759	17	a253	11159	11192	34	a403	17812	17852	41
a104	4761	4785	25	a254	11195	11226	32	a404	17854	17928	75
a105	4811	4858	48	a255	11235	11261	27	a405	17941	18005	65

ES 2 857 702 T3

Reg. a	Posición en SEQ ID NO 1		Longitud	Reg. a	Posición en SEQ ID NO 1		Longitud	Reg. a	Posición en SEQ ID NO 1		Longitud
	de	a			de	a			de	a	
a106	4873	4932	60	a256	11279	11337	59	a406	18007	18035	29
a107	4934	4948	15	a257	11344	11381	38	a407	18041	18077	37
a108	4955	4974	20	a258	11387	11411	25	a408	18085	18146	62
a109	4979	5010	32	a259	11427	11494	68	a409	18163	18177	15
a110	5012	5052	41	a260	11496	11510	15	a410	18179	18207	29
a111	5055	5115	61	a261	11512	11526	15	a411	18209	18228	20
a112	5138	5166	29	a262	11528	11551	24	a412	18230	18266	37
a113	5168	5198	31	a263	11570	11592	23	a413	18268	18285	18
a114	5200	5222	23	a264	11594	11634	41	a414	18287	18351	65
a115	5224	5284	61	a265	11664	11684	21	a415	18365	18395	31
a116	5286	5302	17	a266	11699	11719	21	a416	18402	18432	31
a117	5317	5332	16	a267	11721	11746	26	a417	18434	18456	23
a118	5349	5436	88	a268	11753	11771	19	a418	18502	18530	29
a119	5460	5512	53	a269	11787	11873	87	a419	18545	18590	46
a120	5514	5534	21	a270	11873	11905	33	a420	18603	18621	19
a121	5548	5563	16	a271	11927	11942	16	a421	18623	18645	23
a122	5565	5579	15	a272	11946	11973	28	a422	18651	18708	58
a123	5581	5597	17	a273	11975	11993	19	a423	18710	18729	20
a124	5600	5639	40	a274	12019	12114	96	a424	18731	18758	28
a125	5644	5661	18	a275	12116	12135	20	a425	18760	18788	29
a126	5663	5735	73	a276	12137	12158	22	a426	18799	18859	61
a127	5737	5770	34	a277	12165	12192	28	a427	18861	18926	66
a128	5778	5801	24	a278	12194	12216	23	a428	18928	18980	53
a129	5852	5958	107	a279	12218	12246	29	a429	19001	19018	18
a130	6007	6041	35	a280	12262	12277	16	a430	19034	19054	21
a131	6049	6063	15	a281	12283	12319	37	a431	19070	19092	23
a132	6065	6084	20	a282	12334	12368	35	a432	19111	19154	44
a133	6086	6101	16	a283	12370	12395	26	a433	19191	19213	23
a134	6119	6186	68	a284	12397	12434	38	a434	19215	19240	26
a135	6189	6234	46	a285	12436	12509	74	a435	19255	19356	102
a136	6236	6278	43	a286	12511	12543	33	a436	19358	19446	89
a137	6291	6312	22	a287	12545	12565	21	a437	19450	19468	19
a138	6314	6373	60	a288	12567	12675	109	a438	19470	19512	43
a139	6404	6447	44	a289	12677	12706	30	a439	19514	19541	28
a140	6449	6482	34	a290	12708	12724	17	a440	19543	19568	26
a141	6533	6555	23	a291	12753	12768	16	a441	19570	19586	17
a142	6562	6622	61	a292	12785	12809	25	a442	19588	19619	32

Reg. a	Posición en SEQ ID NO 1		Longitud	Reg. a	Posición en SEQ ID NO 1		Longitud	Reg. a	Posición en SEQ ID NO 1		Longitud
	de	a			de	a			de	a	
a143	6624	6674	51	a293	12830	12859	30	a443	19683	19739	57
a144	6679	6762	84	a294	12864	12885	22	a444	19741	19777	37
a145	6764	6780	17	a295	12886	12916	31	a445	19779	19820	42
a146	6782	6822	41	a296	12922	12946	25	a446	19822	19836	15
a147	6824	6856	33	a297	12948	12970	23	a447	19838	19911	74
a148	6858	6898	41	a298	12983	13003	21	a448	19913	19966	54
a149	6906	6954	49	a299	13018	13051	34	a449	19968	20026	59
a150	6969	6992	24	a300	13070	13090	21				

Como se describe en el presente documento, el oligonucleótido o la secuencia de nucleótidos contigua es complementaria a una región del ácido nucleico diana, en el que la región de ácido nucleico diana se selecciona del grupo que consiste en a7, a26, a43, a119, a142, a159, a160, a163, a169, a178, a179, a180, a189, a201, a202, a204, a214, a221, a224, a226, a243, a254, a258, 269, a274, a350, a360, a364, a365, a370, a372, a381, a383, a386, a389, a400, a427, a435 y a438.

Como se describe en el presente documento, el oligonucleótido o la secuencia de nucleótidos contigua es complementaria a una región del ácido nucleico diana, en el que la región de ácido nucleico diana se selecciona del grupo que consiste en a160, a180, a221, a269 y a360.

Como se describe en el presente documento, el oligonucleótido de la invención comprende o consiste en 8 a 35 nucleótidos de longitud, tales como de 9 a 30, tales como de 10 a 22, tales como de 11 a 20, tales como de 12 a 18, tales como de 13 a 17 o de 14 a 16 nucleótidos contiguos de longitud. Como se describe en el presente documento, el oligonucleótido comprende o consiste en 16 a 20 nucleótidos de longitud. Se debe entender que cualquier intervalo dado en el presente documento incluye los puntos finales del intervalo. En consecuencia, si se dice que un oligonucleótido incluye de 10 a 30 nucleótidos, se incluyen tanto 10 como 30 nucleótidos.

Como se describe en el presente documento, la secuencia de nucleótidos contigua comprende o consiste en 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 o 30 nucleótidos de longitud. Como se describe en el presente documento, el oligonucleótido comprende o consiste en 16, 17, 18, 19 o 20 nucleótidos de longitud.

Como se describe en el presente documento, el oligonucleótido o la secuencia de nucleótidos contigua comprende o consiste en una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las secuencias enumeradas en la tabla 5.

Como se describe en el presente documento, el oligonucleótido antisentido o la secuencia de nucleótidos contigua comprende o consiste en 10 a 30 nucleótidos de longitud con al menos un 90 % de identidad, preferentemente un 100 % de identidad, con una secuencia seleccionada del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 5 a 743 (véase las secuencias de motivos enumeradas en la tabla 5).

Como se describe en el presente documento, el oligonucleótido antisentido o la secuencia de nucleótidos contigua comprende o consiste en 10 a 30 nucleótidos de longitud con al menos un 90 % de identidad, preferentemente un 100 % de identidad, con una secuencia seleccionada del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 5 a 743 y 771.

Como se describe en el presente documento, el oligonucleótido antisentido o la secuencia de nucleótidos contigua comprende o consiste en 10 a 30 nucleótidos de longitud con al menos un 90 % de identidad, preferentemente un 100 % de identidad, con una secuencia seleccionada del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 6, 8, 9, 13, 41, 42, 58, 77, 92, 111, 128, 151, 164, 166, 169, 171, 222, 233, 245, 246, 250, 251, 252, 256, 272, 273, 287, 292, 303, 314, 318, 320, 324, 336, 342, 343, 344, 345, 346, 349, 359, 360, 374, 408, 409, 415, 417, 424, 429, 430, 458, 464, 466, 474, 490, 493, 512, 519, 519, 529, 533, 534, 547, 566, 567, 578, 582, 601.619, 620, 636, 637, 638, 640, 645, 650, 651, 652, 653, 658, 659, 660, 665, 678, 679, 680, 682, 683, 684, 687, 694, 706, 716, 728, 733, 734 y 735.

Como se describe en el presente documento, el oligonucleótido antisentido o la secuencia de nucleótidos contigua comprende o consiste en 10 a 30 nucleótidos de longitud con al menos un 90 % de identidad, preferentemente un 100 % de identidad, con la SEQ ID NO: 287.

Como se describe en el presente documento, el oligonucleótido antisentido o la secuencia de nucleótidos contigua comprende o consiste en 10 a 30 nucleótidos de longitud con al menos un 90 % de identidad, preferentemente un 100 % de identidad, con la SEQ ID NO: 342.

Como se describe en el presente documento, el oligonucleótido antisentido o la secuencia de nucleótidos contigua comprende o consiste en 10 a 30 nucleótidos de longitud con al menos un 90 % de identidad, preferentemente un 100 % de identidad, con la SEQ ID NO: 640.

5 Como se describe en el presente documento, el oligonucleótido antisentido o la secuencia de nucleótidos contigua comprende o consiste en 10 a 30 nucleótidos de longitud con al menos un 90 % de identidad, preferentemente un 100 % de identidad, con la SEQ ID NO: 466.

10 Como se describe en el presente documento, el oligonucleótido antisentido o la secuencia de nucleótidos contigua comprende o consiste en 10 a 30 nucleótidos de longitud con al menos un 90 % de identidad, preferentemente un 100 % de identidad, con la SEQ ID NO: 566.

15 Como se describe en el presente documento, donde el oligonucleótido es más largo que la secuencia de nucleótidos contigua (que es complementaria al ácido nucleico diana), las secuencias de motivos en la tabla 5 forman la parte de la secuencia de nucleótidos contigua de los oligonucleótidos antisentido de la invención. Como se describe en el presente documento, la secuencia del oligonucleótido es equivalente a la secuencia de nucleótidos contigua (por ejemplo, si no se añaden conectores bioescindibles).

20 Se entiende que las secuencias de nucleobases contiguas (secuencia de motivos) se pueden modificar para, por ejemplo, incrementar la resistencia a las nucleasas y/o la afinidad de unión por el ácido nucleico diana. Las modificaciones se describen en las definiciones y en la sección "Diseño de oligonucleótidos". La tabla 5 enumera los diseños preferentes de cada secuencia de motivos.

## 25 **Diseño de oligonucleótidos**

El diseño de oligonucleótidos se refiere al patrón de modificaciones con glúcidos de los nucleósidos en la secuencia de oligonucleótidos. Los oligonucleótidos como se describen en el presente documento comprenden nucleósidos modificados con glúcidos y también pueden comprender nucleósidos de ADN o ARN. En algunos modos de realización, el oligonucleótido descrito en el presente documento comprende nucleósidos modificados con glúcidos y nucleósidos de ADN. La incorporación de nucleósidos modificados en el oligonucleótido descrito en el presente documento puede potenciar la afinidad del oligonucleótido por el ácido nucleico diana. En ese caso, los nucleósidos modificados se pueden denominar nucleótidos modificados potenciadores de la afinidad, los nucleósidos modificados también se pueden denominar unidades.

35 Como se describe en el presente documento, el oligonucleótido comprende al menos 1 nucleósido modificado, tal como al menos 2, al menos 3, al menos 4, al menos 5, al menos 6, al menos 7, al menos 8, al menos 9, al menos 10, al menos 11, al menos 12, al menos 13, al menos 14, al menos 15 o al menos 16 nucleósidos modificados. Como se describe en el presente documento, el oligonucleótido comprende de 1 a 10 nucleósidos modificados, tales como de 2 a 8 nucleósidos modificados, tales como de 3 a 7 nucleósidos modificados, tales como de 4 a 6 nucleósidos modificados, tales como 3, 4, 5, 6 o 7 nucleósidos modificados.

45 Como se describe en el presente documento, el oligonucleótido comprende uno o más nucleósidos modificados con glúcidos, tales como nucleósidos modificados con glúcidos en 2'. Preferentemente, el oligonucleótido descrito en el presente documento comprende uno o más nucleósidos modificados con glúcidos en 2' seleccionados independientemente del grupo que consiste en nucleósidos de 2'-O-alkil-ARN, 2'-O-metil-ARN, 2'-alcoxi-ARN, 2'-O-metoxietil-ARN, 2'-amino-ADN, 2'-fluoro-ADN, ácido arabinonucleico (ANA), 2'-fluoro-ANA y LNA. Incluso más preferentemente, el uno o más nucleósidos modificados es un ácido nucleico bloqueado (LNA).

50 Como se describe en el presente documento, el oligonucleótido comprende al menos un enlace internucleosídico modificado. Como se describe en el presente documento, todos los enlaces internucleosídicos dentro de la secuencia de nucleótidos contigua son enlaces internucleosídicos fosforotioato o boranofosfato. En algunos modos de realización, todos los enlaces internucleotídicos en la secuencia contigua del oligonucleótido son enlaces fosforotioato.

55 Como se describe en el presente documento, el oligonucleótido de la invención comprende al menos un nucleósido de LNA, tales como 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 nucleósidos de LNA, tales como de 2 a 6 nucleósidos de LNA, tales como de 3 a 7 nucleósidos LNA, de 4 a 6 nucleósidos de LNA o 3, 4, 5, 6 o 7 nucleósidos de LNA. Como se describe en el presente documento, al menos un 75 % de los nucleósidos modificados en el oligonucleótido son nucleósidos de LNA, tal como un 80 %, tal como un 85 %, tal como un 90 % de los nucleósidos modificados son nucleósidos de LNA. Como se describe en el presente documento, todos los nucleósidos modificados en el oligonucleótido son nucleósidos de LNA. Como se describe en el presente documento, el oligonucleótido puede comprender tanto beta-D-oxi-LNA como uno o más de los siguientes nucleósidos de LNA: tio-LNA, amino-LNA, oxi-LNA y/o ENA en las configuraciones beta-D o bien alfa-L o combinaciones de las mismas. En otro modo de realización, todas las unidades de citosina del LNA son 5-metil-citosina. Como se describe en el presente documento, el oligonucleótido o la secuencia de nucleótidos contigua tiene al menos 1 nucleósido de LNA en el extremo 5' y al menos 2 nucleósidos de LNA en el extremo 3' de la secuencia de nucleótidos.

Como se describe en el presente documento, el oligonucleótido de la invención comprende al menos un nucleósido modificado que es un nucleósido de 2'-MOE-ARN, tal como 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 nucleósidos de 2'-MOE-ARN. Como se describe en el presente documento, al menos uno de dichos nucleósidos modificados es 2'-fluoro ADN, tal como 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 nucleósidos de 2'-fluoro-ADN.

El oligonucleótido como se describe en el presente documento comprende al menos un nucleósido de LNA y al menos un nucleósido modificado sustituido en 2'.

Como se describe en el presente documento, el oligonucleótido comprende tanto nucleósidos modificados con glúcidos en 2' como unidades de ADN. Preferentemente, el oligonucleótido comprende nucleósidos (unidades) tanto de LNA como de ADN. Preferentemente, el total combinado de unidades de ADN y LNA es 8-30, tal como 10-25, preferentemente 12-22, tal como 12-18, incluso más preferentemente 11-16. Como se describe en el presente documento, la secuencia de nucleótidos del oligonucleótido, tal como la secuencia de nucleótidos contigua, consiste en al menos uno o dos nucleósidos de LNA y los nucleósidos restantes son unidades de ADN. Como se describe en el presente documento, el oligonucleótido comprende solo nucleósidos de LNA y nucleósidos naturales (tales como ARN o ADN, más preferentemente nucleósidos de ADN), opcionalmente con enlaces internucleosídicos modificados tales como fosforotioato.

En un modo de realización de la invención, el oligonucleótido de la invención es capaz de reclutar RNasa H.

El diseño estructural del oligonucleótido como se describe en el presente documento se puede seleccionar de gapmeros, interruptores de huecos, oligómeros de cabeza y oligómeros de cola.

### **Diseño de gapmeros**

En un modo de realización preferente, el oligonucleótido de la invención tiene un diseño o estructura de gapmero también denominado en el presente documento simplemente "gapmero". En una estructura de gapmero, el oligonucleótido comprende al menos tres regiones estructurales distintas: un flanco en 5', un hueco y un flanco en 3', F-G-F' en orientación '5 -> 3'. En este diseño, las regiones flanqueantes F y F' (también denominadas regiones de alas) comprenden un tramo contiguo de nucleósidos modificados, que son complementarios al ácido nucleico diana de PD-L1, mientras que la región de hueco, G, comprende un tramo contiguo de nucleótidos que son capaces de reclutar una nucleasa, preferentemente una endonucleasa tal como RNasa, por ejemplo RNasa H, cuando el oligonucleótido está en dúplex con el ácido nucleico diana. Los nucleósidos que son capaces de reclutar una nucleasa, en particular RNasa H, se pueden seleccionar del grupo que consiste en ADN, alfa-L-oxi-LNA, 2'-Fluoro-ANA y UNA. Las regiones F y F', que flanquean los extremos 5' y 3' de la región G, comprenden preferentemente nucleósidos que no reclutan nucleasas (nucleósidos con una estructura endo en 3'), más preferentemente uno o más nucleósidos modificados potenciadores de la afinidad. Como se describe en el presente documento, el flanco en 3' comprende al menos un nucleósido de LNA, preferentemente al menos 2 nucleósidos de LNA. Como se describe en el presente documento, el flanco en 5' comprende al menos un nucleósido de LNA. Como se describe en el presente documento, las regiones flanqueantes tanto 5' como 3' comprenden un nucleósido de LNA. Como se describe en el presente documento, todos los nucleósidos en las regiones flanqueantes son nucleósidos de LNA. Como se describe en el presente documento, las regiones flanqueantes pueden comprender tanto nucleósidos de LNA como otros nucleósidos (flancos mixtos), tales como nucleósidos de ADN y/o nucleósidos no modificados con LNA, tales como nucleósidos sustituidos en 2'. En este caso, el hueco se define como una secuencia contigua de al menos 5 nucleósidos que reclutan RNasa H (nucleósidos con una estructura endo en 2', preferentemente ADN) flanqueada en el extremo 5' y 3' por un nucleósido modificado potenciador de la afinidad, preferentemente LNA, tal como beta-D-oxi-LNA. En consecuencia, los nucleósidos de la región flanqueante en 5' y la región flanqueante en 3' que son contiguas a la región del hueco son nucleósidos modificados, preferentemente nucleósidos que no reclutan nucleasas.

### **Región F**

La región F (flanco en 5' o ala en 5') unida al extremo 5' de la región G comprende, contiene o consiste en al menos un nucleósido modificado tal como al menos 2, al menos 3, al menos 4, al menos 5, al menos al menos 6, al menos 7 nucleósidos modificados. Como se describe en el presente documento, la región F comprende o consiste en de 1 a 7 nucleósidos modificados, tales como de 2 a 6 nucleósidos modificados, tales como de 2 a 5 nucleósidos modificados, tales como de 2 a 4 nucleósidos modificados, tales como de 1 a 3 nucleósidos modificados nucleósidos, tales como 1, 2, 3 o 4 nucleósidos modificados. La región F se define por tener al menos un nucleósido modificado en el extremo 5' y en el extremo 3' de la región.

Como se describe en el presente documento, los nucleósidos modificados en la región F tienen una estructura endo en 3'.

Como se describe en el presente documento, uno o más de los nucleósidos modificados en la región F son nucleósidos modificados en 2'. Como se describe en el presente documento, todos los nucleósidos de la región F son nucleósidos modificados en 2'.



Como se describe en el presente documento, la región F comprende ADN y/o ARN además de los nucleósidos modificados en 2'. Los flancos que comprenden ADN y/o ARN se caracterizan por tener un nucleósido modificado en 2' en el extremo 5' y el extremo 3' (contiguo a la región G) de la región F. Como se describe en el presente documento, la región F comprende nucleósidos de ADN, tales como de 1 a 3 nucleósidos de ADN contiguos, tales como de 1 a 3 o de 1 a 2 nucleósidos de ADN contiguos. Los nucleósidos de ADN en los flancos preferentemente no deberían poder reclutar RNasa H. Como se describe en el presente documento, los nucleósidos modificados en 2' y los nucleósidos de ADN y/o ARN en la región F se alternan con 1 a 3 nucleósidos modificados en 2' y 1 a 3 nucleósidos de ADN y/o de ARN. Dichos flancos también se pueden denominar flancos alternos. La longitud del flanco en 5' (región F) en oligonucleótidos con flancos alternos puede ser de 4 a 10 nucleósidos, tal como de 4 a 8, tal como de 4 a 6 nucleósidos, tal como 4, 5, 6 o 7 nucleósidos modificados. Como se describe en el presente documento, solo se alterna el flanco en 5' del oligonucleótido. Ejemplos específicos de la región F con nucleósidos alternos son

2'1-3-N'1-4-2'1-3

2'1-2-N'1-2-2'1-2-N'1-2-2'1-2

Donde 2' indica un nucleósido modificado y N' es un ARN o ADN. Como se describe en el presente documento, todos los nucleósidos modificados en los flancos alternos son LNA y N' es ADN. En otro modo de realización, uno o más de los nucleósidos modificados en 2' en la región F se seleccionan de unidades de 2'-O-alkil-ARN, 2'-O-metil-ARN, unidades de 2'-amino-ADN, unidades de 2'-fluoro-ADN, 2'-alcoxi-ARN, unidades de MOE, unidades de LNA, unidades de ácido arabinonucleico (ANA) y unidades de 2'-fluoro-ANA.

Como se describe en el presente documento, la región F comprende tanto LNA como un nucleósido modificado sustituido en 2'. Estos a menudo se denominan oligonucleótidos de ala mixta o de flanco mixto.

Como se describe en el presente documento, todos los nucleósidos modificados en la región F son nucleósidos de LNA. En otro modo de realización, todos los nucleósidos en la Región F son nucleósidos de LNA. Como se describe en el presente documento, los nucleósidos de LNA en la región F se seleccionan independientemente del grupo que consiste en oxi-LNA, tio-LNA, amino-LNA, cET y/o ENA, en las configuraciones beta-D o bien alfa-L o combinaciones de las mismas. Como se describe en el presente documento, la región F comprende al menos 1 unidad de beta-D-oxi LNA, en el extremo 5' de la secuencia contigua.

### Región G

La región G (región de hueco) preferentemente comprende, contiene o consiste en al menos 4, tal como al menos 5, tal como al menos 6, al menos 7, al menos 8, al menos 9, al menos 10, al menos 11, al menos al menos 12, al menos 13, al menos 14, al menos 15 o al menos 16 nucleósidos consecutivos capaces de reclutar la nucleasa mencionada anteriormente, en particular RNasa H. Como se describe en el presente documento, la región G comprende, contiene o consiste en de 5 a 12, o de 6 a 10 o de 7 a 9, tales como 8 unidades de nucleótidos consecutivos capaces de reclutar la nucleasa mencionada anteriormente.

Las unidades de nucleósidos en la región G, que son capaces de reclutar nucleasa, son como se describe en el presente documento, seleccionadas del grupo que consiste en ADN, alfa-L-LNA, ADN alquilado en C4' (como se describe en PCT/EP2009/050349 y Vester *et al.*, Bioorg. Med. Chem. Lett. 18 (2008) 2296-2300), nucleósidos derivados de arabinosa como ANA y 2'-F-ANA (Mangos *et al.* 2003 J. AM. CHEM. SOC. 125, 654-661), UNA (ácido nucleico desbloqueado) (como se describe en Fluiter *et al.*, Mol. Biosyst., 2009, 10, 1039). UNA es un ácido nucleico desbloqueado, típicamente donde se ha eliminado el enlace entre C2 y C3 de la ribosa, formando un residuo "glucídico" desbloqueado.

Como se describe en el presente documento, al menos una unidad de nucleósido en la región G es una unidad de nucleósido de ADN, tal como de 1 a 18 unidades de ADN, tal como 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 o 17 unidades de ADN, preferentemente de 2 a 17 unidades de ADN, tal como de 3 a 16 unidades de ADN, tal como de 4 a 15 unidades de ADN, tal como de 5 a 14 unidades de ADN, tal como de 6 a 13 unidades de ADN, como de 7 a 12 unidades de ADN, tal como de 8 a 11 unidades de ADN, más preferentemente de 8 a 17 unidades de ADN, o de 9 a 16 unidades de ADN, de 10 a 15 unidades de ADN o de 11 a 13 unidades de ADN, tal como 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 unidades de ADN. En algunos modos de realización, la región G consiste en un 100 % de unidades de ADN.

Como se describe en el presente documento, la región G puede consistir en una mezcla de ADN y otros nucleósidos capaces de mediar en la escisión de la RNasa H. La región G puede consistir en al menos un 50 % de ADN, más preferentemente un 60 %, 70 % u 80 % de ADN, e incluso más preferentemente un 90 % o 95 % de ADN.

Como se describe en el presente documento, al menos una unidad de nucleósido en la región G es una unidad de nucleósido alfa-L-LNA, tal como al menos un alfa-L-LNA, tal como 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 alfa-L-LNA. Como se describe en el presente documento, la región G comprende al menos un alfa-L-LNA es alfa-L-oxi-LNA. Como se describe en el presente documento, la región G comprende una combinación de unidades de nucleósidos de ADN y alfa-L-LNA.

Como se describe en el presente documento, los nucleósidos en la región G tienen una estructura endo en 2'.

Como se describe en el presente documento, la región G puede comprender un nucleósido interruptor de huecos, que da lugar a un oligonucleótido interruptor de huecos, que es capaz de reclutar Rnasa H.

*Región F'*

La región F' (flanco en 3' o ala en 3') unida al extremo '3 de la región G comprende, contiene o consiste en al menos un nucleósido modificado tal como al menos 2, al menos 3, al menos 4, al menos 5, al menos al menos 6, al menos 7 nucleósidos modificados. Como se describe en el presente documento, F' comprende o consiste en de 1 a 7 nucleósidos modificados, tales como de 2 a 6 nucleósidos modificados, tales como de 2 a 4 nucleósidos modificados, tales como de 1 a 3 nucleósidos modificados, tales como 1, 2, 3 o 4 nucleósidos modificados. La región F' se define por tener al menos un nucleósido modificado en el extremo 5' y en el extremo 3' de la región.

Como se describe en el presente documento, los nucleósidos modificados en la región F' tienen una estructura endo en 3'.

Como se describe en el presente documento, uno o más de los nucleósidos modificados en la región F' son nucleósidos modificados en 2'. Como se describe en el presente documento, todos los nucleósidos de la región F' son nucleósidos modificados en 2'.

Como se describe en el presente documento, uno o más de los nucleósidos modificados en la región F' son nucleósidos modificados en 2'.

Como se describe en el presente documento, todos los nucleósidos de la región F' son nucleósidos modificados en 2'. Como se describe en el presente documento, la región F' comprende ADN o ARN además de los nucleósidos modificados en 2'. Los flancos que comprenden ADN o ARN se caracterizan por tener un nucleósido modificado en 2' en el extremo 5' (contiguo a la región G) y el extremo 3' de la región F'. Como se describe en el presente documento, la región F' comprende nucleósidos de ADN, tales como de 1 a 4 nucleósidos de ADN contiguos, tales como de 1 a 3 o de 1 a 2 nucleósidos de ADN contiguos. Los nucleósidos de ADN en los flancos preferentemente no deberían poder reclutar RNasa H. En algunos modos de realización, los nucleósidos modificados en 2' y los nucleósidos de ADN y/o ARN en la región F' se alternan con 1 a 3 nucleósidos modificados en 2' y 1 a 3 nucleósidos de ADN y/o de ARN, dichos flancos también se pueden denominar flancos alternos. La longitud del flanco en 3' (región F') en oligonucleótidos con flancos alternos puede ser de 4 a 10 nucleósidos, tal como de 4 a 8, tal como de 4 a 6 nucleósidos, tal como 4, 5, 6 o 7 nucleósidos modificados. Como se describe en el presente documento, solo se alterna el flanco en 3' del oligonucleótido. Ejemplos específicos de la región F' con nucleósidos alternos son

2'1-2-N'1-4-2'1-4

$$2'_{1-2}-N'_{1-2}-2'_{1-2}-N'_{1-2}-2'_{1-2}$$

Donde 2' indica un nucleósido modificado y N' es un ARN o ADN. Como se describe en el presente documento, todos los nucleósidos modificados en los flancos alternos son LNA y N' es ADN. Como se describe en el presente documento, los nucleósidos modificados en la región F se seleccionan de unidades de 2'-O-alkil-ARN, 2'-O-metil-ARN, unidades de 2'-amino-ADN, unidades de 2'-fluoro-ADN, 2'-alcoxi-ARN, unidades de MOE, unidades de LNA, unidades de ácido arabinonucleico (ANA) y unidades de 2'-fluoro-ANA.

Como se describe en el presente documento la región F' comprende tanto LNA como un nucleósido modificado sustituido en 2'. Estos a menudo se denominan oligonucleótidos de ala mixta o de flanco mixto.

Como se describe en el presente documento, todos los nucleósidos modificados en la región F' son nucleósidos de LNA. Como se describe en el presente documento, todos los nucleósidos de la región F' son nucleósidos de LNA. Como se describe en el presente documento, los nucleósidos de LNA en la región F' se seleccionan independientemente del grupo que consiste en oxi-LNA, tio-LNA, amino-LNA, cET y/o ENA, en las configuraciones beta-D o bien alfa-L o combinaciones de las mismas. Como se describe en el presente documento, la región F' tiene al menos 2 unidades de beta-D-oxi LNA, en el extremo 3' de la secuencia contigua.

*Región  $D'$  y  $D''$*

Las regiones D' y D'' se pueden unir al extremo 5' de la región F o al extremo 3' de la región F', respectivamente. Las regiones D' o D'' son opcionales.

La región D' o D'' puede comprender independientemente de 0 a 5, tal como de 1 a 5, tal como de 2 a 4, tal como 0, 1, 2, 3, 4 o 5 nucleótidos adicionales, que pueden ser complementarios o no complementarios al ácido nucleico diana. A este respecto, el oligonucleótido de la invención, en algunos modos de realización, puede comprender una secuencia

de nucleótidos contigua capaz de modular la diana que está flanqueada en el extremo 5' y/o 3' por nucleótidos adicionales. Dichos nucleótidos adicionales pueden servir como un conector bioescindible susceptible a las nucleasa (véase la definición de conectores). En algunos modos de realización, los nucleósidos en los extremos 5' y/o 3' adicionales están enlazados con enlaces fosfodiéster, y pueden ser ADN o ARN. En otro modo de realización, los nucleósidos en los extremos 5' y/o 3' adicionales son nucleósidos modificados que se pueden incluir, por ejemplo, para potenciar la estabilidad de las nucleasas o para facilitar la síntesis. En un modo de realización, el oligonucleótido de la invención comprende una región D' y/o D'' en el extremo 5' o 3' de la secuencia de nucleótidos contigua. En otro modo de realización, la región D' y/o D'' está compuesta por de 1 a 5 nucleósidos de ADN o ARN enlazados por fosfodiéster que no son complementarios al ácido nucleico diana.

El oligonucleótido gapmero de la presente invención se puede representar mediante las siguientes fórmulas:

5'-F-G-F'-3'; en particular F<sub>1-7</sub>-G<sub>4-12</sub>-F'<sub>1-7</sub>  
 5'-D'-F-G-F'-3', en particular D'<sub>1-3</sub>-F<sub>1-7</sub>-G<sub>4-12</sub>-F'<sub>1-7</sub>  
 5'-F-G-F'-D''-3', en particular F<sub>1-7</sub>-G<sub>4-12</sub>-F'<sub>1-7</sub>-D''<sub>1-3</sub>  
 5'-D'-F-G-F'-D''-3'', en particular D'<sub>1-3</sub>-F<sub>1-7</sub>-G<sub>4-12</sub>-F'<sub>1-7</sub>-D''<sub>1-3</sub>

El número y los tipos preferentes de nucleósidos en las regiones F, G y F', D' y D'' se han descrito anteriormente. Los conjugados de oligonucleótidos de la presente invención tienen una región C unida covalentemente al extremo 5' o 3' del oligonucleótido, en particular los oligonucleótidos gapmeros presentados anteriormente.

Como se describe en el presente documento, el conjugado de oligonucleótidos de la invención comprende un oligonucleótido con la fórmula 5'-D'-F-G-F'-3' o 5'-F-G-F'-D''-3', donde la región F y F' independientemente comprenden 1 - 7 nucleósidos modificados, G es una región entre 6 y 16 nucleósidos que son capaces de reclutar RNasaH y la región D' o D'' comprende 1 - 5 nucleósidos enlazados por fosfodiéster. Preferentemente, la región D' o D'' está presente en el extremo del oligonucleótido donde se contempla la conjugación con un resto de conjugado.

Los ejemplos de oligonucleótidos con flancos alternos se pueden representar mediante las siguientes fórmulas:

2'-1-3-N'-1-4-2'-1-3-G<sub>6-12</sub>-2'-1-2-N'-1-4-2'-1-4  
 2'-1-2-N'-1-2-2'-1-2-N'-1-2-2'-1-2-G<sub>6-12</sub>-2'-1-2-N'-1-2-2'-1-2-2'-1-2  
 F-G<sub>6-12</sub>-2'-1-2-N'-1-4-2'-1-4  
 F-G<sub>6-12</sub>-2'-1-2-N'-1-2-2'-1-2-N'-1-2-2'-1-2  
 2'-1-3-N'-1-4-2'-1-3-G<sub>6-12</sub>-F'  
 2'-1-2-N'-1-2-2'-1-2-N'-1-2-2'-1-2-G<sub>6-12</sub>-F'

Cuando un flanco está indicado por F o F', solo contiene nucleósidos modificados en 2', tal como nucleósidos de LNA. El número y los tipos preferentes de nucleósidos en las regiones alternas y la región F, G y F', D' y D'' se han descrito anteriormente.

Como se describe en el presente documento, el oligonucleótido es un gapmero que consiste en 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 nucleótidos de longitud, en el que cada una de las regiones F y F' consiste independientemente de 1, 2, 3 o 4 unidades de nucleósidos modificadas complementarias al ácido nucleico diana de PD-L1 y la región G consiste en 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 unidades de nucleósidos, capaces de reclutar nucleasa cuando están en dúplex con el ácido nucleico diana de PD-L1 y la región D' consiste en 2 ADN enlazados por fosfodiéster.

Como se describe en el presente documento, el oligonucleótido es un gapmero en el que cada una de las regiones F y F' consiste independientemente en 3, 4, 5 o 6 unidades de nucleósidos modificadas, tales como unidades de nucleósidos que contienen un glúcido de 2'-O-metoxietil-ribose (2'-MOE) o unidades de nucleósidos que contienen un glúcido de 2'-fluoro-desoxirribose y/o unidades de LNA, y la región G consiste en 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 o 17 unidades de nucleósidos, tales como unidades de ADN u otros nucleósidos que reclutan nucleasas tales como alfa-L-LNA o una mezcla de nucleósidos de ADN y que reclutan nucleasas.

Como se describe en el presente documento, el oligonucleótido es un gapmero en el que cada una de las regiones F y F' consiste en dos unidades de LNA cada una, y la región G consiste en 12, 13, 14 unidades de nucleósidos, preferentemente unidades de ADN. Los diseños específicos de gapmeros de esta naturaleza incluyen 2-12-2, 2-13-2 y 2-14-2.

Como se describe en el presente documento, el oligonucleótido es un gapmero en el que cada una de las regiones F y F' consiste independientemente en tres unidades de LNA, y la región G consiste en 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 unidades de nucleósidos, preferentemente unidades de ADN. Los diseños específicos de gapmeros de esta naturaleza incluyen 3-8-3, 3-9-3 3-10-3, 3-11-3, 3-12-3, 3-13-3 y 3-14-3.

Como se describe en el presente documento, el oligonucleótido es un gapmero en el que cada una de las regiones F y F' consiste en cuatro unidades de LNA cada una, y la región G consiste en 8 o 9, 10, 11 o 12 unidades de nucleósidos, preferentemente unidades de ADN. Los diseños específicos de gapmeros de esta naturaleza incluyen 4-8-4, 4-9-4, 4-

10-4, 4-11-4 y 4-12-4.

Los diseños específicos de gapmeros de esta naturaleza incluyen diseños F-G-F' seleccionados de un grupo que consiste en un hueco con 6 nucleósidos e independientemente de 1 a 4 nucleósidos modificados en las alas, incluyendo gapmeros 1-6-1, 1-6-2, 2-6-1, 1-6-3, 3-6-1, 1-6-4, 4-6-1, 2-6-2, 2-6-3, 3-6-2, 2-6-4, 4-6-2, 3-6-3, 3-6-4 y 4-6-3.

Los diseños específicos de gapmeros de esta naturaleza incluyen diseños F-G-F' seleccionados de un grupo que consiste en un hueco con 7 nucleósidos e independientemente de 1 a 4 nucleósidos modificados en las alas, incluyendo gapmeros 1-7-1, 2-7-1, 1-7-2, 1-7-3, 3-7-1, 1-7-4, 4-7-1, 2-7-2, 2-7-3, 3-7-2, 2-7-4, 4-7-2, 3-7-3, 3-7-4, 4-7-3 y 4-7-4.

Los diseños específicos de gapmeros de esta naturaleza incluyen diseños F-G-F' seleccionados de un grupo que consiste en un hueco con 8 nucleósidos e independientemente de 1 a 4 nucleósidos modificados en las alas, incluyendo gapmeros 1-8-1, 1-8-2, 1-8-3, 3-8-1, 1-8-4, 4-8-1, 2-8-1, 2-8-2, 2-8-3, 3-8-2, 2-8-4, 4-8-2, 3-8-3, 3-8-4, 4-8-3 y 4-8-4.

Los diseños específicos de gapmeros de esta naturaleza incluyen diseños F-G-F' seleccionados de un grupo que consiste en un hueco con 9 nucleósidos e independientemente de 1 a 4 nucleósidos modificados en las alas, incluyendo gapmeros 1-9-1, 2-9-1, 1-9-2, 1-9-3, 3-9-1, 1-9-4, 4-9-1, 2-9-2, 2-9-3, 3-9-2, 2-9-4, 4-9-2, 3-9-3, 3-9-4, 4-9-3 y 4-9-4.

Los diseños específicos de gapmeros de esta naturaleza incluyen diseños F-G-F' seleccionados de un grupo que consiste en un hueco con 10 nucleósidos, incluyendo gapmeros 1-10-1, 2-10-1, 1-10-2, 1-10-3, 3-10-1, 1-10-4, 4-10-1, 2-10-2, 2-10-3, 3-10-2, 2-10-4, 4-10-2, 3-10-3, 3-10-4, 4-10-3 y 4-10-4.

Los diseños específicos de gapmeros de esta naturaleza incluyen diseños F-G-F' seleccionados de un grupo que consiste en un hueco con 11 nucleósidos, incluyendo gapmeros 1-11-1, 2-11-1, 1-11-2, 1-11-3, 3-11-1, 1-11-4, 4-11-1, 2-11-2, 2-11-3, 3-11-2, 2-11-4, 4-11-2, 3-11-3, 3-11-4, 4-11-3 y 4-11-4.

Los diseños específicos de gapmeros de esta naturaleza incluyen diseños F-G-F' seleccionados de un grupo que consiste en un hueco con 12 nucleósidos, incluyendo gapmeros 1-12-1, 2-12-1, 1-12-2, 1-12-3, 3-12-1, 1-12-4, 4-12-1, 2-12-2, 2-12-3, 3-12-2, 2-12-4, 4-12-2, 3-12-3, 3-12-4, 4-12-3 y 4-12-4.

Los diseños específicos de gapmeros de esta naturaleza incluyen diseños F-G-F' seleccionados de un grupo que consiste en un hueco con 13 nucleósidos, incluyendo gapmeros 1-13-1, 2-13-1, 1-13-2, 1-13-3, 3-13-1, 1-13-4, 4-13-1, 2-13-2, 2-13-3, 3-13-2, 2-13-4, 4-13-2, 3-13-3, 3-13-4, 4-13-3 y 4-13-4.

Los diseños específicos de gapmeros de esta naturaleza incluyen diseños F-G-F' seleccionados de un grupo que consiste en un hueco con 14 nucleósidos, incluyendo gapmeros 1-14-1, 2-14-1, 1-14-2, 1-14-3, 3-14-1, 1-14-4, 4-14-1, 2-14-2, 2-14-3, 3-14-2, 2-14-4, 4-14-2, 3-14-3, 3-14-4, 4-14-3 y 4-14-4.

Los diseños específicos de gapmeros de esta naturaleza incluyen diseños F-G-F' seleccionados de un grupo que consiste en un hueco con 15 nucleósidos, incluyendo gapmeros 1-15-1, 2-15-1, 1-15-2, 1-15-3, 3-15-1, 1-15-4, 4-15-1, 2-15-2, 2-15-3, 3-15-2, 2-15-4, 4-15-2 y 3-15-3.

Los diseños específicos de gapmeros de esta naturaleza incluyen diseños F-G-F' seleccionados de un grupo que consiste en un hueco con 16 nucleósidos, incluyendo gapmeros 1-16-1, 2-16-1, 1-16-2, 1-16-3, 3-16-1, 1-16-4, 4-16-1, 2-16-2, 2-16-3, 3-16-2, 2-16-4, 4-16-2 y 3-16-3.

Los diseños específicos de gapmeros de esta naturaleza incluyen diseños F-G-F' seleccionados de un grupo que consiste en un hueco con 17 nucleósidos, incluyendo gapmeros 1-17-1, 2-17-1, 1-17-2, 1-17-3, 3-17-1, 1-17-4, 4-17-1, 2-17-2, 2-17-3 y 3-17-2.

En todos los casos, el diseño de F-G-F' puede incluir además la región D' y/o D'', que puede tener 1, 2 o 3 unidades de nucleósidos, tales como unidades de ADN, tales como 2 unidades de ADN enlazadas con fosfodiéster. Preferentemente, los nucleósidos en la región F y F' son nucleósidos modificados, mientras que los nucleótidos en la región G son preferentemente nucleósidos no modificados.

En cada diseño, el nucleósido modificado preferente es LNA.

Como se describe en el presente documento, todos los enlaces internucleosídicos en el hueco en un gapmero son enlaces fosforotioato y/o boranofosfato. Como se describe en el presente documento, todos los enlaces internucleosídicos en los flancos (región F y F') en un gapmero son enlaces fosforotioato y/o boranofosfato. Como se describe en el presente documento, todos los enlaces internucleosídicos en la región D' y D'' en un gapmero son enlaces fosfodiéster.

Para los gapmeros específicos como se divulgan en el presente documento, cuando los residuos de citosina (C) se anotan como 5-metil-citosina, como se describe en el presente documento, uno o más de los C presentes en el oligonucleótido pueden ser residuos de C no modificados.

Como se describe en el presente documento, el gapmero es lo que se denomina un oligómero con huecos cortos (shortmer) como se describe en el documento WO2008/113832.

En los documentos WO2004/046160, WO2007/146511 se divulgan otros diseños de gapmeros.

Como se describe en el presente documento, el oligonucleótido se selecciona del grupo de compuestos oligonucleotídicos con CMP-ID-NO: 5\_1 a 743\_1 y 771\_1.

Como se describe en el presente documento, el oligonucleótido se selecciona del grupo de compuestos oligonucleotídicos con CMP-ID-NO 6\_1, 8\_1, 9\_1, 13\_1, 41\_1, 42\_1, 58\_1, 77\_1, 92\_1, 111\_1, 128\_1, 151\_1, 164\_1, 166\_1, 169\_1, 171\_1, 222\_1, 233\_1, 245\_1, 246\_1, 250\_1, 251\_1, 252\_1, 256\_1, 272\_1, 273\_1, 287\_1, 292\_1, 303\_1, 314\_1, 318\_1, 320\_1, 324\_1, 336\_1, 342\_1, 343\_1, 344\_1, 345\_1, 346\_1, 349\_1, 359\_1, 360\_1, 374\_1, 408\_1, 409\_1, 415\_1, 417\_1, 424\_1, 429\_1, 430\_1, 458\_1, 464\_1, 466\_1, 474\_1, 490\_1, 493\_1, 512\_1, 519\_1, 519\_1, 529\_1, 533\_1, 534\_1, 547\_1, 566\_1, 567\_1, 578\_1, 582\_1, 601\_1, 619\_1, 620\_1, 636\_1, 637\_1, 638\_1, 640\_1, 645\_1, 650\_1, 651\_1, 652\_1, 653\_1, 658\_1, 659\_1, 660\_1, 665\_1, 678\_1, 679\_1, 680\_1, 682\_1, 683\_1, 684\_1, 687\_1, 694\_1, 706\_1, 716\_1, 728\_1, 733\_1, 734\_1 y 735\_1.

Como se describe en el presente documento, el oligonucleótido es CMP-ID-NO: 287\_1.

Como se describe en el presente documento, el oligonucleótido es CMP-ID-NO: 342\_1.

En otro modo de realización preferente de la invención, el oligonucleótido es CMP-ID-NO: 640\_1.

Como se describe en el presente documento, el oligonucleótido es CMP-ID-NO: 466\_1.

Como se describe en el presente documento, el oligonucleótido es CMP-ID-NO: 566\_1.

En otro modo de realización de la invención, la secuencia de nucleótidos contigua de los motivos oligonucleotídicos y los compuestos oligonucleotídicos de la invención comprenden de dos a cuatro nucleósidos adicionales enlazados por fosfodiéster en el extremo 5' de la secuencia de nucleótidos contigua (por ejemplo, región D'). En un modo de realización, los nucleósidos sirven como conector bioescindible (véase la sección sobre conectores bioescindibles). En un modo de realización preferente, un dinucleótido de ca (citidina-adenosina) se une al extremo 5' de la secuencia de nucleótidos contigua (es decir, una cualquiera de las secuencias de motivos o compuestos oligonucleotídicos enumerados en la tabla 5) por medio de un enlace fosfodiéster. En un modo de realización preferente, el dinucleótido ca no es complementario a la secuencia diana en la posición donde el recordatorio del nucleótido contigioso es complementario.

Como se describe en el presente documento, el oligonucleótido o la secuencia de nucleótidos contigua se selecciona del grupo que consiste en las secuencias de motivos nucleotídicos con SEQ ID NO: 766, 767, 768, 769 y 770.

Como se describe en el presente documento, el oligonucleótido se selecciona del grupo que consiste en los compuestos oligonucleotídicos con CMP-ID-NO 766\_1, 767\_1, 768\_1, 769\_1 y 770\_1.

#### Restos de conjugado de carbohidrato

Los restos de conjugado de carbohidrato incluyen galactosa, lactosa, n-acetilgalactosamina, manosa y manosa-6-fosfato. Se pueden usar conjugados de carbohidratos para potenciar la administración o la actividad en una gama de tejidos, tales como hígado y/o músculo. Véase, por ejemplo, el documento EP1495769, el documento WO99/65925, Yang et al., Bioconjug Chem (2009) 20 (2): 213-21. Zatsepin y Oretskaya Chem Biodivers. (2004) 1(10): 1401-17.

En algunos modos de realización, el resto de conjugado de carbohidrato es multivalente, tal como, por ejemplo, 2, 3 o 4 restos de carbohidrato idénticos o no idénticos se pueden unir covalentemente al oligonucleótido, opcionalmente por medio de un conector o conectores. En algunos modos de realización, la invención proporciona un conjugado que comprende el oligonucleótido de la invención y un resto de conjugado de carbohidrato.

En algunos modos de realización, el resto de conjugado es o puede comprender manosa o manosa-6-fosfato. Esto es útil en particular para dirigirse a células musculares, véase, por ejemplo, el documento US2012/122801.

Los restos de conjugado que se pueden unir al receptor para la asialoglicoproteína (ASGPr) son útiles en particular para dirigirse a los hepatocitos en el hígado. En algunos modos de realización, la invención proporciona un conjugado de oligonucleótidos que comprende el oligonucleótido de la invención y un resto de conjugado dirigido al receptor para

la asialoglicoproteína. El resto de conjugado dirigido al receptor para la asialoglicoproteína comprende uno o más restos de carbohidrato que se pueden unir al receptor para la asialoglicoproteína (restos de carbohidrato de unión a ASPGr) con una afinidad igual o mayor que la de la galactosa. Se han estudiado las afinidades de numerosos derivados de la galactosa por el receptor para la asialoglicoproteína (véase, por ejemplo: Jobst, S.T. Y Drickamer, K. JB.C. 1996, 271.6686) o se determinan fácilmente usando procedimientos típicos en la técnica.

En el presente documento se describe un conjugado de oligonucleótidos antisentido que comprende a) un oligonucleótido (región A) que comprende una secuencia de nucleótidos contigua de 10 a 30 nucleótidos de longitud con al menos un 90 % de complementariedad con un ácido nucleico diana de PD-L1; y b) al menos un resto de conjugado dirigido al receptor para la asialoglicoproteína (región C) unido covalentemente al oligonucleótido en a). El oligonucleótido o una secuencia de nucleótidos contigua puede ser como se describe en cualquiera de las secciones "oligonucleótidos de la invención", "diseño de oligonucleótidos y "diseño de gapmeros".

En algunos modos de realización, el resto de conjugado dirigido al receptor para la asialoglicoproteína comprende al menos un resto de carbohidrato de unión a ASPGr seleccionado del grupo que consiste en galactosa, galactosamina, N-formil-galactosamina, N-acetilgalactosamina, N-propionil-galactosamina, N-n-butanoil-galactosamina y N-isobutanoilgalactosamina. En algunos modos de realización, el resto de conjugado dirigido al receptor para la asialoglicoproteína es monovalente, divalente, trivalente o tetravalente (es decir, que contiene restos de carbohidrato 1,2, 3 o 4 terminal que se pueden unir al receptor para la asialoglicoproteína). Preferentemente, el resto de conjugado dirigido al receptor para la asialoglicoproteína es divalente, incluso más preferente es trivalente. En un modo de realización preferente, el resto de conjugado dirigido al receptor para asialoglicoproteína comprende de 1 a 3 restos de N-acetilgalactosamina (GalNAc) (también denominado conjugado de GalNAc). En algunos modos de realización, el conjugado de oligonucleótidos comprende un resto de conjugado dirigido al receptor para la asialoglicoproteína que es un resto de N-acetilgalactosamina trivalente (GalNAc). Se han usado conjugados de GalNAc con fosfodiéster, metilfosfonato y oligonucleótidos antisentido de PNA (por ejemplo, documento US5.994517 y Hangeland *et al.*, Bioconjug Chem. 1995 Nov-Dec; 6(6):695-701, Biessen et al 1999 Biochem J. 340, 783-792 y Maier et al 2003 Bioconjug Chem 14, 18-29) y ARNip (por ejemplo, documentos WO2009/126933, WO2012/089352 y WO2012/083046) y con nucleósidos de LNA y modificados en 2'-MOE documentos WO2014/076196 WO2014/207232 y WO2014/179620.

Para generar el resto de conjugado dirigido al receptor para la asialoglicoproteína, los restos de carbohidrato de unión a ASPGr (preferentemente GalNAc) se unen a una molécula ramificadora a través de los carbonos C-1 de los sacáridos. Los restos de carbohidrato de unión a ASPGr se unen preferentemente a la molécula ramificadora por medio de espaciadores. Un espaciador preferente es un espaciador hidrófilo flexible (patente de EE. UU. 5885968; Biessen et al. J. Med. Chem. 1995 Vol. 39 p. 1538-1546). Un espaciador hidrófilo flexible preferente es un espaciador de PEG. Un espaciador de PEG preferente es un espaciador de PEG3 (tres unidades de etileno). La molécula ramificadora puede ser cualquier molécula pequeña que permita la unión de dos o tres restos de carbohidrato de unión a ASPGr terminales y además permita la unión del punto de ramificación al oligonucleótido. Una molécula ramificadora ejemplar es una di-lisina. Una molécula de di-lisina contiene tres grupos amina a través de los cuales se pueden unir tres restos de carbohidrato de unión a ASPGr y un grupo reactivo con carboxilo a través del cual la di-lisina se puede unir al oligonucleótido. Las moléculas ramificadoras alternativas pueden ser un doblador o un triplicador como las suministradas por Glen Research. En algunos modos de realización, el ramificador se puede seleccionar del grupo que consiste en 1,3-bis-[5-(4,4'-dimetoxitritiloxi)pentilamido]propil-2-[(2-cianoetil)-(N,N-diisopropil)]fosforamidita (número de catálogo de Glen Research: 10-1920-xx), tris-2,2,2-[3-(4,4'-dimetoxitritiloxi)propiloximetil]etil-[(2-cianoetil)-(N,N-diisopropil)]-fosforamidita (número de catálogo de Glen Research: 10-1922-xx), tris-2,2,2-[3-(4,4'-dimetoxitritiloxi)propiloximetil]metilenohipropil-[(2-cianoetil)-(N,N-diisopropil)]-fosforamidita y 1-[5-(4,4'-dimetoxitritiloxi)pentilamido]-3-[5-fluorenometoxicarbonil-oxi-pentilamido]-propil-2-[(2-cianoetil)-(N,N-diisopropil)]-fosforamidita (número de catálogo de Glen Research: 10-1925-xx). El documento WO2014/179620 y la solicitud PCT n.º PCT/EP2015/073331 describen la generación de diversos restos de conjugado de GalNAc. Se pueden insertar uno o más conectores entre la molécula ramificadora y el oligonucleótido. En un modo de realización preferente, el conector es un conector bioescindible. El conector se puede seleccionar de los conectores descritos en la sección "Conectores" y sus subsecciones.

El resto de conjugado dirigido al receptor para la asialoglicoproteína, en particular el resto de conjugado de GalNAc, se puede unir al extremo 3' o 5' del oligonucleótido usando procedimientos conocidos en la técnica. En modos de realización preferentes, el resto de conjugado dirigido al receptor para la asialoglicoproteína se une al extremo 5' del oligonucleótido.

Los moduladores farmacocinéticos en relación con la administración de ARNip se han descrito en el documento WO2012/083046. En algunos modos de realización, el resto de conjugado de carbohidrato comprende un modulador farmacocinético seleccionado del grupo que consiste en un grupo hidrófobo que tiene 16 o más átomos de carbono, un grupo hidrófobo que tiene 16-20 átomos de carbono, palmitoilo, hexadec-8-enoilo, oleilo, (9E, 12E)-octadeca-9,12dienoilo, dioctanoilo y acilo C16-C20, y colesterol. En un modo de realización preferente, el modulador farmacocinético que contiene el resto de conjugado de carbohidrato es un conjugado de GalNAc.

Los restos de conjugado de carbohidrato preferentes comprenden de uno a tres restos de carbohidrato de unión a

ASPG<sub>r</sub> terminales, preferentemente resto(s) de N-acetilgalactosamina. En algunos modos de realización, el resto de conjugado de carbohidrato comprende tres restos de carbohidrato de unión a ASPG<sub>r</sub>, preferentemente restos de N-acetilgalactosamina, unidos por medio de un espaciador a una molécula ramificadora. La molécula espaciadora puede tener entre 8 y 30 átomos de longitud. Un resto de conjugado de carbohidrato preferente comprende tres restos de GalNAc terminales unidos por medio de un espaciador de PEG a una molécula ramificadora de di-lisina. Preferentemente, el espaciador de PEG es un espaciador de 3PEG. Se muestran en la figura 1 restos de conjugado dirigido al receptor para la asialoglicoproteína adecuados. Se muestra en la figura 3 un resto de conjugado dirigido al receptor para la asialoglicoproteína preferente.

Otros restos de conjugado de GalNAc pueden incluir, por ejemplo, pequeños péptidos con restos de GalNAc unidos tales como Tyr-Glu-Glu- (aminohexil GalNAc)<sub>3</sub> (YEE(ahGalNAc)<sub>3</sub>); un glicotripeptido que se une al receptor para la asialoglicoproteína en los hepatocitos, véase, por ejemplo, Duff et al., *Methods Enzymol.*, 2000, 313, 297); clústers de galactosa basados en lisina (por ejemplo, L3G4; Biessen, et al., *Cardiovasc. Med.*, 1999, 214); y clústers de galactosa basados en colano (por ejemplo, motivo de reconocimiento de carbohidratos para el receptor para la asialoglicoproteína).

Como se describe en el presente documento, el conjugado de oligonucleótidos antisentido se selecciona del grupo que consiste en los siguientes CPM ID NO: 766\_2, 767\_2, 768\_2, 769\_2 y 770\_2.

Como se describe en el presente documento, el conjugado de oligonucleótidos antisentido corresponde al compuesto representado en la figura 4.

Como se describe en el presente documento, el conjugado de oligonucleótidos antisentido corresponde al compuesto representado en la figura 5.

En otro modo de realización preferente, el conjugado de oligonucleótidos antisentido corresponde al compuesto representado en la figura 6.

Como se describe en el presente documento, el conjugado de oligonucleótidos antisentido corresponde al compuesto representado en la figura 7.

Como se describe en el presente documento, el conjugado de oligonucleótidos antisentido corresponde al compuesto representado en la figura 8.

## **Conectores**

### ***Conectores bioescindibles (región B)***

El uso de un conjugado a menudo se asocia con propiedades dinámicas farmacocinéticas o farmacodinámicas potenciadas. Sin embargo, la presencia de un resto de conjugado puede interferir en la actividad del oligonucleótido contra su diana pretendida, por ejemplo a través de un impedimento estérico que evita la hibridación o el reclutamiento de nucleasas (por ejemplo, RNasaH). El uso de un enlace fisiológicamente lábil (conector bioescindible) entre el oligonucleótido (región A o primera región) y el resto de conjugado (región C o tercera región) permite mejorar las propiedades debido a la presencia del resto de conjugado, al tiempo que garantiza que, una vez en el tejido diana, el grupo del conjugado no evita la actividad eficaz del oligonucleótido.

La escisión del enlace fisiológicamente lábil se produce espontáneamente cuando una molécula que contiene el enlace lábil alcanza un entorno intra y/o extracelular apropiado. Por ejemplo, un enlace lábil al pH se puede escindir cuando la molécula entra en un endosoma acidificado. Por tanto, un enlace lábil al pH se puede considerar un enlace escindible endosómico. Los enlaces escindibles por enzimas se pueden escindir cuando se exponen a enzimas tales como las presentes en un endosoma o lisosoma o en el citoplasma. Un enlace disulfuro se puede escindir cuando la molécula entra en el entorno más reductor del citoplasma celular. Por tanto, se puede considerar que un disulfuro es un enlace escindible citoplásmico. Como se usa en el presente documento, un enlace lábil al pH es un enlace lábil que se rompe selectivamente en condiciones ácidas (pH <7). Dichos enlaces también se pueden denominar enlaces endosómicamente lábiles, ya que los endosomas y lisosomas celulares tienen un pH inferior a 7.

Para conectores bioescindibles asociados con un resto de conjugado para administración dirigida, es preferente que la tasa de escisión observada en el tejido diana (por ejemplo, músculo, hígado, riñón o un tumor) sea mayor que la encontrada en el suero sanguíneo. Los métodos adecuados para determinar el nivel (%) de escisión en el tejido diana frente al suero o de escisión por la nucleasa S1 se describen en la sección "Materiales y procedimientos". En algunos modos de realización, el conector bioescindible (también denominado conector fisiológicamente lábil, o conector susceptible a nucleasas o región B), en un conjugado de la invención, se escinde al menos aproximadamente un 20 %, tal como al menos aproximadamente un 30 %, tal como al menos aproximadamente un 40 %, tal como al menos aproximadamente un 50 %, tal como al menos aproximadamente un 60 %, tal como al menos aproximadamente un 70 %, tal como al menos aproximadamente un 75 % en comparación con un estándar.

Como se describe en el presente documento, el conjugado de oligonucleótidos comprende tres regiones: i) una primera región (región A), que comprende 10-25 nucleótidos contiguos complementarios al ácido nucleico diana; ii) una segunda región (región B) que comprende un conector bioescindible y iii) una tercera región (región C) que comprende un resto de conjugado, tal como un resto de conjugado dirigido al receptor para la asialoglicoproteína, en el que la tercera región se une covalentemente a la segunda región que se une covalentemente a la primera región.

Como se describe en el presente documento, el conjugado de oligonucleótidos comprende un conector bioescindible (región B) entre la secuencia de nucleótidos contigua (región A) y el resto de conjugado dirigido al receptor para la asialoglicoproteína (región C).

En algunos modos de realización, el conector bioescindible puede estar situado en el extremo 5' y/o bien en el extremo 3' de los nucleótidos contiguos complementarios al ácido nucleico diana (región A). En un modo de realización preferente, el conector bioescindible está en el extremo 5'.

En algunos modos de realización, el conector escindible es susceptible a nucleasa(s) que, por ejemplo, se pueden expresar en la célula diana. En algunos modos de realización, el conector bioescindible se compone de 2 a 5 enlaces fosfodiéster consecutivos. El conector puede ser una región corta (por ejemplo, 1-10 como se detalla en la definición de conectores) nucleósidos enlazados por fosfodiéster. En algunos modos de realización, los nucleósidos en la región B del conector bioescindible se seleccionan (opcionalmente independientemente) del grupo que consiste en ADN y ARN o modificaciones de los mismos que no interfieren en la escisión por nucleasas. Las modificaciones de nucleósidos de ADN y ARN que no interfieren en la escisión por nucleasas pueden ser nucleobases no naturales. Determinados nucleósidos modificados con glúcidos también pueden permitir la escisión por nucleasas, tal como un alfa-L-oxi-LNA. En algunos modos de realización, todos los nucleósidos de la región B comprenden (opcionalmente independientemente) un glúcido 2'-OH ribosa (ARN) o un glúcido 2'-H, es decir, ARN o ADN. En un modo de realización preferente, al menos dos nucleósidos consecutivos de la región B son nucleósidos de ADN o ARN (tales como al menos 3 o 4 o 5 nucleósidos de ADN o ARN consecutivos). En un modo de realización aún más preferente, los nucleósidos de la región B son nucleósidos de ADN. Preferentemente, la región B consiste en entre 1 a 5, o 1 a 4, tales como 2, 3, 4 nucleósidos de ADN consecutivos enlazados por fosfodiéster. En modos de realización preferentes, la región B es tan corta que no recluta RNasa H. En algunos modos de realización, la región B comprende no más de 3 o no más de 4 nucleósidos consecutivos de ADN y/o ARN enlazados por fosfodiéster (tales como nucleósidos de ADN).

Cuando la región B está compuesta por nucleósidos enlazados por fosfodiéster, la región A y B pueden formar conjuntamente el oligonucleótido que se une a la región C. En este contexto, la región A se puede diferenciar de la región B en que la región A comienza con al menos uno, preferentemente al menos dos, nucleósidos modificados con una afinidad de unión incrementada al ácido nucleico diana (por ejemplo, LNA o nucleósidos con un resto glucídico sustituido en 2') y la región A por sí sola es capaz de modular la expresión del ácido nucleico diana en una línea celular pertinente. Además, si la región A comprende nucleósidos de ADN o ARN, estos se enlazan con un enlace internucleosídico resistente a nucleasas, como fosforotioato o boranofosfato. La región B, por otra parte, comprende enlaces fosfodiéster entre nucleósidos de ADN o ARN. En algunos modos de realización, la región B no es complementaria al ni comprende al menos un 50 % de emparejamientos erróneos con el ácido nucleico diana.

En algunos modos de realización, la región B no es complementaria a la secuencia de ácido nucleico diana ni a los nucleótidos contiguos complementarios al ácido nucleico diana en la región A.

En algunos modos de realización, la región B es complementaria con la secuencia de ácido nucleico diana. A este respecto, las regiones A y B conjuntamente pueden formar una única secuencia contigua que es complementaria a la secuencia diana.

En algunos aspectos de la invención, el enlace internucleosídico entre la primera (región A) y la segunda región (región B) se puede considerar parte de la segunda región.

En algunos modos de realización, la secuencia de bases en la región B se selecciona para proporcionar un sitio de escisión por las endonucleasas óptimo, basado en las enzimas predominantes de escisión por endonucleasas presentes en el tejido o célula diana o compartimento subcelular. A este respecto, aislando extractos celulares de tejidos diana y tejidos no diana, las secuencias de escisión por endonucleasas para su uso en la región B se pueden seleccionar en base a una actividad de escisión preferencial en la célula diana deseada (por ejemplo, hígado/hepatocitos) en comparación con una célula no diana (por ejemplo, riñón). A este respecto, la potencia del compuesto para la regulación por disminución de la diana se puede optimizar para el tejido/célula deseado.

En algunos modos de realización, la región B comprende un dinucleótido de secuencia AA, AT, AC, AG, TA, TT, TC, TG, CA, CT, CC, CG, GA, GT, GC o GG, en la que C puede ser 5-metilcitosina, y/o T se puede reemplazar con U. Preferentemente, el enlace internucleosídico es un enlace fosfodiéster. En algunos modos de realización, la región B comprende un trinucleótido de secuencia AAA, AAT, AAC, AAG, ATA, ATT, ATC, ATG, ACA, ACT, ACC, ACG, AGA, AGT, AGC, AGG, TAA, TAT, TAC, TAG, TTA, TTT, TTC, TAG, TCA, TCT, TCC, TCG, TGA, TGT, TGC, TGG, CAA, CAT, CAC, CAG, CTA, CTG, CTC, CTT, CCA, CCT, CCC, CCG, CGA, CGT, CGC, CGG, GAA, GAT, GAC, CAG,



GTA, GTT, GTC, GTG, GCA, GCT, GCC, GCG, GGA, GGT, GGC y GGG en la que C puede ser 5-metilcitosina y/o T se puede reemplazar con U. Preferentemente, los enlaces internucleósidos son enlaces fosfodiéster. En algunos modos de realización, la región B comprende un trinucleótido de secuencia AAAX, AATX, AACX, AAGX, ATAX, ATTX, ATCX, ATGX, ACAX, ACTX, ACCX, ACGX, AGAX, AGTX, AGCX, AGGX, TAAX, TATX, TACX, TAGX, TTAX, TTTX, TTCX, TAGX, TCAX, TCTX, TCCX, TCGX, TGAX, TGTX, TGCX, TGGX, CAAX, CATX, CACX, CAGX, CTAX, CTGX, CTCX, CTTX, CCAX, CCTX, CCCX, CCGX, CGAX CGTX, CGCX, CGGX, GAAX, GATX, GACX, CAGX, GTAX, GTTX, GTCX, GTGX, GCAX, GCTX, GCCX, GCGX, GGAX, GGTX, GGCX y GGGX, en la que X se puede seleccionar del grupo que consiste en A, T, U, G, C y análogos de los mismos, en la que C puede ser 5-metilcitosina y/o T se puede reemplazar con U. Preferentemente, los enlaces internucleosídicos son enlaces fosfodiéster. Se reconocerá que, cuando se hace referencia a las nucleobases (naturales) A, T, U, G, C, estas se pueden sustituir con análogos de nucleobases que funcionan como la nucleobase natural equivalente (por ejemplo, par de bases con el nucleósido complementario).

### Otros conectores (región Y)

El conector puede tener al menos dos funcionalidades, una para unirse al oligonucleótido y la otra para unirse al resto de conjugado. Las funcionalidades del conector de ejemplo pueden ser electrófilas para reaccionar con grupos nucleófilos en el oligonucleótido o resto de conjugado, o nucleófilas para reaccionar con grupos electrófilos. En algunos modos de realización, las funcionalidades del conector incluyen amino, hidroxilo, ácido carboxílico, tiol, fosforamidoato, fosforotioato, fosfato, fosfito, insaturaciones (por ejemplo, enlaces dobles o triples). Algunos conectores de ejemplo (región Y) incluyen ácido 8-amino-3,6-dioxaoctanoico (ADO), 4-(N-maleimidometil)ciclohexano-1-carboxilato de succinimidilo (SMCC), ácido 6-aminohexanoico (AHX o AHA), 6 aminohehexiloxi, ácido 4-aminobutírico, ácido 4-aminociclohexilcarboxílico, 4-(N-maleimidometil)ciclohexano-1-carboxi-(6-amido-caproato) de succinimidilo (LCSMCC), m-maleimido-benzoilato de succinimidilo (MBS), N-e-maleimido-caproilato de succinimidilo (EMCS), 6-(beta-maleimido-propionamido)hexanoato de succinimidilo (SMPH), N-(a-maleimido acetato) de succinimidilo (AMAS), 4-(p-maleimidofenil) butirato de succinimidilo (SMPB), beta-alanina (beta-ALA), fenilglicina (PHG), ácido 4-aminociclohexanoico (ACHC), beta-(ciclopropil)alanina (beta-CYPR), ácido aminododecanoico (ADC), alilen dioles, polietilenglicoles, aminoácidos. En algunos modos de realización, el conector (región Y) es un alquilamino, tal como un grupo amino alquilo C2-C36, que incluye, por ejemplo, grupos amino alquilo C6 a C12. En un modo de realización preferente, el conector (región Y) es un grupo amino alquilo C6. El grupo amino alquilo se puede añadir al oligonucleótido (región A o región A-B) como parte de la síntesis de oligonucleótidos estándar, por ejemplo usando una amino alquil fosforamidita (por ejemplo, protegida). El grupo de enlace entre el amino alquilo y el oligonucleótido puede ser, por ejemplo, un fosforotioato o un fosfodiéster, o uno de los otros grupos de enlace de nucleósidos a los que se hace referencia en el presente documento. El grupo amino alquilo se une covalentemente al extremo 5' o 3' del oligonucleótido. Los conectores amino alquilo disponibles comercialmente son, por ejemplo, el reactivo 3'-Amino-Modifier para el enlace en el extremo 3' del oligonucleótido y, para el enlace en el extremo 5', de un oligonucleótido está disponible 5'-Amino-Modifier C6. Estos reactivos están disponibles en Glen Research Corporation (Sterling, Va.). Estos compuestos u otros similares fueron utilizados por Krieg et al, Antisense Research and Development 1991, 1, 161 para unir la fluoresceína al extremo 5' de un oligonucleótido. Son conocidos en la técnica una amplia variedad de otros grupos conectores y pueden ser útiles en la unión de restos de conjugado a oligonucleótidos. Se puede encontrar una revisión de muchos de los grupos conectores útiles en, por ejemplo, Antisense Research and Applications, S. T. Crooke and B. Lebleu, Eds., CRC Press, Boca Raton, Fla., 1993, p. 303-350. Otros compuestos tales como acridina se han unido al grupo fosfato terminal 3' de un oligonucleótido por medio de un enlace de polimetileno (Asseline, et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1984, 81,3297). Cualquiera de los grupos anteriores se puede usar como un solo conector (región Y) o en combinación con uno o más conectores adicionales (región Y-Y' o región Y-B o B-Y).

Los conectores y su uso en la preparación de conjugados de oligonucleótidos se proporcionan a lo largo de la técnica tal como en los documentos WO96/11205 y WO98/52614 y las patentes de EE. UU. n.os 4.948.882; 5.525.465; 5.541.313; 5.545.730; 5.552.538; 5.580.731; 5.486.603; 5.608.046; 4.587.044; 4.667.025; 5.254.469; 5.245.022; 5.112.963; 5.391.723; 5.510.475; 5.512.667; 5.574.142; 5.684.142; 5.770.716; 6.096.875; 6.335.432; y 6.335.437, el documento WO2012/083046.

### Procedimiento de fabricación

En el presente documento se describen procedimientos para fabricar los oligonucleótidos de la invención que comprenden hacer reaccionar unidades de nucleótidos y de ese modo formar unidades de nucleótidos contiguas unidas covalentemente comprendidas en el oligonucleótido. Preferentemente, el procedimiento usa la química de la fosforamidita (véase, por ejemplo, Caruthers et al, 1987, Methods in Enzymology vol. 154, páginas 287-313). Como se describe en el presente documento, el procedimiento comprende además hacer reaccionar la secuencia de nucleótidos contigua con un resto de conjugación (ligando). En el presente documento se describe un procedimiento se proporciona para fabricar la composición de la invención, que comprende mezclar el oligonucleótido o el oligonucleótido conjugado de la invención con un diluyente, disolvente, vehículo, sal y/o adyuvante farmacéuticamente aceptables.

### Composición farmacéutica

Como se describe en el presente documento, la invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden cualquiera de los oligonucleótidos y/o conjugados de oligonucleótidos mencionados anteriormente y un diluyente, disolvente, vehículo, sal y/o adyuvante farmacéuticamente aceptables. Un diluyente farmacéuticamente aceptable incluye una solución salina tamponada con fosfato (PBS) y las sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de sodio y potasio. En algunos modos de realización, el diluyente farmacéuticamente aceptable es solución salina tamponada con fosfato estéril. En algunos modos de realización, el oligonucleótido se usa en el diluyente farmacéuticamente aceptable a una concentración de solución 50-300 µM.

Las formulaciones adecuadas para su uso en la presente invención se encuentran en Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Filadelfia, Pa., 17.<sup>a</sup> ed., 1985. Para una breve revisión de los procedimientos para la administración de fármacos, véase, por ejemplo, Langer (Science 249:1527-1533, 1990). El documento WO2007/031091 proporciona otros ejemplos adecuados y preferentes de diluyentes, vehículos y adyuvantes farmacéuticamente aceptables. En el documento WO2007/031091 también se proporcionan dosis, formulaciones, vías de administración, composiciones, formas farmacéuticas, combinaciones con otros agentes terapéuticos y formulaciones de profármacos adecuadas.

Los oligonucleótidos o conjugados de oligonucleótidos de la invención se pueden mezclar con sustancias activas o inertes farmacéuticamente aceptables para la preparación de composiciones o formulaciones farmacéuticas. Las composiciones y los procedimientos para la formulación de composiciones farmacéuticas dependen de varios criterios, que incluyen la vía de administración, el alcance de la enfermedad o la dosis que se va a administrar.

Estas composiciones se pueden esterilizar mediante técnicas de esterilización convencionales o se pueden esterilizar por filtración. Las soluciones acuosas resultantes se pueden envasar para su uso tal cual, o liofilizar, combinándose la preparación liofilizada con un vehículo acuoso estéril antes de la administración.

El pH de las preparaciones estará típicamente entre 3 y 11, más preferentemente entre 5 y 9 o entre 6 y 8, y lo más preferentemente entre 7 y 8, tal como 7 a 7,5. Las composiciones resultantes en forma sólida se pueden envasar en múltiples unidades de dosis única, cada una de las cuales contiene una cantidad fija del agente o agentes mencionados anteriormente, tal como en un envase sellado de comprimidos o cápsulas. La composición en forma sólida también se puede envasar en un recipiente para una cantidad flexible, tal como en un tubo comprimible diseñado para una crema o pomada de aplicación tópica.

En algunos modos de realización, el oligonucleótido o conjugado de oligonucleótido de la invención es un profármaco. En particular, con respecto a los conjugados de oligonucleótidos, el resto de conjugado se escinde del oligonucleótido una vez que el profármaco se administra al sitio de acción, por ejemplo, la célula diana.

### Aplicaciones

Los oligonucleótidos o conjugados de oligonucleótidos de la presente invención se pueden utilizar como reactivos de investigación para, por ejemplo, diagnóstico, tratamientos y profilaxis.

En investigación, dichos oligonucleótidos o conjugados de oligonucleótidos se pueden usar para modular específicamente la síntesis de la proteína PD-L1 en células (por ejemplo, cultivos *in vitro*) y animales de laboratorio, facilitando de este modo el análisis funcional de la diana o una valoración de su utilidad como diana para intervención terapéutica. Típicamente, la modulación de la diana se logra degradando o inhibiendo el ARNm que produce la proteína, evitando de ese modo la formación de proteínas o degradando o inhibiendo un modulador del gen o ARNm que produce la proteína.

Si se emplea el oligonucleótido de la invención en investigación o diagnóstico, el ácido nucleico diana puede ser un ADNc o un ácido nucleico sintético derivado de ADN o ARN.

En el presente documento se describe un procedimiento *in vivo* o *in vitro* para modular la expresión de PD-L1 en una célula diana que expresa PD-L1, comprendiendo dicho procedimiento administrar un oligonucleótido o conjugado de oligonucleótidos de la invención en una cantidad eficaz a dicha célula.

Como se describe en el presente documento, la célula diana es una célula de mamífero, en particular una célula humana. La célula diana puede ser un cultivo celular *in vitro* o una célula *in vivo* que forma parte de un tejido en un mamífero. Como se describe en el presente documento, la célula diana está presente en el hígado. La célula diana del hígado se puede seleccionar de células parenquimatosas (por ejemplo, hepatocitos) y células no parenquimatosas tales como células de Kupffer, LSEC, células estrelladas (o células Ito), colangiocitos y leucocitos asociados al hígado (incluyendo linfocitos T y linfocitos NK). Como se describe en el presente documento, la célula diana es una célula presentadora de antígeno. Las células presentadoras de antígenos presentan xenoantígenos que forman complejos con el complejo principal de histocompatibilidad (MHC) de clase I o clase II en sus superficies. En algunos modos de realización, la célula presentadora de antígeno expresa MHC de clase II (es decir, células presentadoras de antígenos profesionales tales como células dendríticas, macrófagos y linfocitos B).

En el diagnóstico, los oligonucleótidos se pueden usar para detectar y cuantificar la expresión de PD-L1 en células y tejidos mediante transferencia de tipo Northern, hibridación *in situ* o técnicas similares.

Para tratamientos, los oligonucleótidos o conjugados de oligonucleótidos de la presente invención o las composiciones farmacéuticas de los mismos se pueden administrar a un animal o un ser humano, sospechoso de tener una enfermedad o trastorno, que se puede aliviar o tratar mediante la reducción de la expresión de PD-L1, en particular por reducción de la expresión de PD-L1 en las células diana del hígado.

En el presente documento se describen procedimientos para tratar o evitar una enfermedad, que comprenden administrar una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz de un oligonucleótido, un conjugado de oligonucleótidos o una composición farmacéutica de la invención a un sujeto que padece o es susceptible a la enfermedad.

La invención también se refiere a un oligonucleótido, conjugado de oligonucleótidos o una composición farmacéutica de acuerdo con la invención para su uso como medicamento.

El oligonucleótido, el conjugado de oligonucleótidos o una composición farmacéutica de acuerdo con la invención se administra típicamente en una cantidad eficaz.

En el presente documento se describe el uso del oligonucleótido o conjugado de oligonucleótidos o composición farmacéutica de la invención como se describe para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o trastorno como se hace referencia en el presente documento. Como se describe en el presente documento, la enfermedad se selecciona de a) infecciones víricas del hígado tales como infecciones por el VHB, el VHC y el VHD; b) parasitosis tales como malaria, toxoplasmosis, leishmaniosis y tripanosomiasis y c) cáncer de hígado o metástasis en el hígado.

En el presente documento se describen oligonucleótidos, conjugados de oligonucleótidos o composiciones farmacéuticas para su uso en el tratamiento de enfermedades o trastornos seleccionados de infecciones víricas o parasitosis. Como se describe en el presente documento, la enfermedad se selecciona de a) infecciones víricas del hígado tales como infecciones por el VHB, el VHC y el VHD; b) parasitosis tales como malaria, toxoplasmosis, leishmaniosis y tripanosomiasis y c) cáncer de hígado o metástasis en el hígado.

La enfermedad o trastorno, como se hace referencia en el presente documento, se asocia con agotamiento inmunitario. En particular, la enfermedad o trastorno se asocia con el agotamiento de las respuestas de los linfocitos T específicos del virus. Como se describe en el presente documento, la enfermedad o trastorno se puede aliviar o tratar mediante la reducción de la expresión de PD-L1.

Los procedimientos de la invención se emplean preferentemente para el tratamiento o la profilaxis frente a enfermedades asociadas a agotamiento inmunitario.

Como se describe en el presente documento, el oligonucleótido, el conjugado de oligonucleótidos o las composiciones farmacéuticas de la invención se usan en el restablecimiento de la respuesta inmunitaria contra un cáncer de hígado o metástasis en el hígado.

Como se describe en el presente documento, el oligonucleótido, el conjugado de oligonucleótidos o las composiciones farmacéuticas de la invención se usan en el restablecimiento de la respuesta inmunitaria contra un patógeno. Como se describe en el presente documento, el patógeno se puede encontrar en el hígado. Los patógenos pueden ser un virus o un parásito, en particular los descritos en el presente documento. En un modo de realización preferente, la enfermedad es el VHB.

En el presente documento se describe el uso de un oligonucleótido, un conjugado de oligonucleótidos o una composición farmacéutica como se define en el presente documento para la fabricación de un medicamento para el restablecimiento de la inmunidad contra una infección vírica o una parasitosis como se menciona en el presente documento.

Los oligonucleótidos o conjugados de oligonucleótidos o las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden usar en el tratamiento de infecciones víricas, en particular infecciones víricas en el hígado donde la vía de PD-1 se ve afectada (véase, por ejemplo, Kapoor y Kottlilil 2014 Future Virol Vol. 9 págs. 565-585 y Salem y El-Badawy 2015 World J Hepatol Vol.7 págs. 2449-2458). Las infecciones víricas del hígado se pueden seleccionar del grupo que consiste en las infecciones por los virus de la hepatitis, en particular el VHB, el VHC y el VHD, en particular formas crónicas de estas infecciones. En un modo de realización, los oligonucleótidos o conjugados de oligonucleótidos o las composiciones farmacéuticas de la presente invención se usan para tratar la infección por el VHB, en particular la infección crónica por el VHB. Los indicadores de infecciones crónicas por el VHB son niveles altos de carga vírica (ADN del VHB) e incluso niveles mayores de partículas vacías de HBsAg (>100 veces más de viriones) en la circulación.

Los oligonucleótidos o conjugados de oligonucleótidos de la presente invención también se pueden usar para tratar

infecciones víricas del hígado que se producen como coinfecciones con el VIH. Otras infecciones víricas que se pueden tratar con oligonucleótidos o conjugados de oligonucleótidos o composiciones farmacéuticas de la presente invención son las infecciones por el VCML (virus de la coriomeningitis linfocítica) y por el VIH como mono infección, la infección por el HSV-1 y -2 y otros herpesvirus. Estos virus no son hepatotróficos; sin embargo, pueden ser sensibles a la regulación por disminución de PDL1.

En algunos modos de realización, el restablecimiento de la inmunidad o la respuesta inmunitaria implica la mejora de la respuesta de los linfocitos T y/o linfocitos NK y/o el alivio del agotamiento de los linfocitos T, en particular la respuesta de los linfocitos T específicos del VHB, la respuesta de los linfocitos T específicos del VHC o la respuesta de los linfocitos T específicos del VHD. Una mejora de la respuesta de los linfocitos T se puede evaluar, por ejemplo, como un incremento de los linfocitos T en el hígado, en particular un incremento de los linfocitos T CD8+ y/o CD4+ en comparación con un control (por ejemplo, el nivel antes del tratamiento o el nivel en un sujeto tratado con vehículo). En otro modo de realización, son los linfocitos T CD8+ específicos del virus los que se restablecen o incrementan en comparación con el control), en particular los linfocitos T CD8+ específicos del VHB o los linfocitos T CD8+ específicos del VHC o los linfocitos T CD8+ específicos del VHD se restablecen o incrementan en comparación con el control. En un modo de realización preferente, los linfocitos T CD8+ específicos para el antígeno s del VHB (HBsAg) y/o los linfocitos T CD8+específicos para el antígeno e del VHB (HBeAg) y/o los linfocitos T CD8+específicos para el antígeno central del VHB (HBcAg) se incrementan en sujetos tratados con un oligonucleótido, conjugado de oligonucleótidos o composición farmacéutica de la presente invención en comparación con el control. Preferentemente, los linfocitos T CD8+ específicos para el antígeno del VHB producen una o más citocinas, tales como interferón-gamma (IFN- $\gamma$ ) o factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ). El incremento de los linfocitos T CD8+ descrito anteriormente se observa en particular en el hígado. El incremento descrito en el presente documento debería ser estadísticamente significativo en comparación con un control. Preferentemente, el incremento es de al menos un 20 %, tal como un 25 %, tal como un 50 %, tal como un 75 % en comparación con el control. En otro modo de realización, los linfocitos citolíticos naturales (NK) y/o los linfocitos T citolíticos naturales (NKT) también se activan por los oligonucleótidos y conjugados de oligonucleótidos de la presente invención.

Los oligonucleótidos o conjugados de oligonucleótidos o las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden usar en el tratamiento de parasitosis, en particular parasitosis en las que la vía de PD-1 se ve afectada (véase, por ejemplo, Bhadra et al. 2012 J Infect Dis vol 206 págs. 125-134; Bhadra et al. 2011 Proc Natl Acad Sci USA Vol.108 págs. 9196-9201; Esch et al. J Immunol vol 191 págs. 5542-5550; Freeman y Sharpe 2012 Nat Immunol Vol 13 págs. 113-115; Gutierrez et al. 2011 Infect Immun Vol 79 págs. 1873-1881; Joshi et al. 2009 PLoS Pathog Vol 5 e1000431; Liang et al. 2006 Eur J Immunol Vol. 36 págs. 58-64; Wykes et al. 2014 Front Microbiol Vol 5 págs. 249). Las parasitosis se pueden seleccionar del grupo que consiste en malaria, toxoplasmosis, leishmaniosis y tripanosomiasis. La malaria está provocada por protozoos del género *Plasmodium*, en particular de las especies *P. vivax*, *P. malariae* y *P. falciparum*. La toxoplasmosis es una enfermedad parasitaria provocada por *Toxoplasma gondii*. La leishmaniosis es una enfermedad provocada por parásitos protozoarios del género *Leishmania*. La tripanosomiasis está provocada por el protozoo del género *Trypanosoma*. La enfermedad de Chagas, que es la forma tropical provocada por la especie *Trypanosoma cruzi*, y la enfermedad del sueño está provocada por la especie *Trypanosoma brucei*.

En algunos modos de realización, el restablecimiento de la inmunidad implica el restablecimiento de una respuesta de los linfocitos T y los linfocitos NK específicos del parásito, en particular una respuesta de los linfocitos T específicos de *Plasmodium*, una respuesta de los linfocitos T y los linfocitos NK específicos de *Toxoplasma gondii*, una respuesta de los linfocitos T y los linfocitos NK específicos de *Leishmania*, una respuesta de los linfocitos T y los linfocitos NK específicos de *Trypanosoma cruzi* o una respuesta de los linfocitos T y los linfocitos NK específicos de *Trypanosoma brucei*. En otro modo de realización, lo que se restablece es la respuesta de los linfocitos T CD8+ y los linfocitos NK específicos del parásito.

## Administración

Los oligonucleótidos o las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden administrar por vía tópica (tal como en la piel, por inhalación, oftálmica u ótica) o enteral (tal como por vía oral o a través del tubo gastrointestinal) o parenteral (tal como intravenosa, subcutánea, intramuscular, intracerebral, intracerebroventricular o intratecal).

En un modo de realización preferente, el oligonucleótido o las composiciones farmacéuticas de la presente invención se administran por vía parenteral que incluye inyección o infusión intravenosa, intrarterial, subcutánea, intraperitoneal o intramuscular, administración intratecal o intracraneal, por ejemplo intracerebral o intraventricular, intravítrea. En un modo de realización, el oligonucleótido o el conjugado de oligonucleótidos activo se administra por vía intravenosa. En otro modo de realización, el oligonucleótido o el conjugado de oligonucleótidos activo se administra por vía subcutánea.

En algunos modos de realización, el oligonucleótido, el conjugado de oligonucleótidos o la composición farmacéutica de la invención se administra a una dosis de 0,1 - 15 mg/kg, tal como de 0,1 - 10 mg/kg, tal como de 0,2-10 mg/kg, tal como de 0,25 - 10 mg/kg, tal como de 0,1 - 5 mg/kg, tal como de 0,2 - 5 mg/kg, tal como de 0,25 - 5 mg/kg. La administración puede ser una vez a la semana, cada 2.<sup>a</sup> semana, cada tercera semana o incluso una vez al mes.

## Politerapias

En algunos modos de realización, el oligonucleótido, el conjugado de oligonucleótidos o la composición farmacéutica de la invención es para su uso en un tratamiento de combinación con otro agente terapéutico. El agente terapéutico puede ser, por ejemplo, el tratamiento de referencia contra las enfermedades o trastornos descritos anteriormente.

Para el tratamiento de infecciones crónicas por el VHB, se recomienda una combinación de fármacos antivíricos y moduladores del sistema inmunitario como tratamiento de referencia. Los fármacos antivíricos eficaces contra el VHB son, por ejemplo, análogos nucleos(t)ídicos. Hay cinco análogos nucleos(t)ídicos autorizados para el tratamiento de la infección por el VHB, a saber, lamivudina (Epivir), adefovir (Hepsera), tenofovir (Viread), telbivudina (Tyzeka), entecavir (Baraclude), que son eficaces para inhibir la replicación vírica (ADN del VHB) pero no tienen ningún efecto sobre los niveles de HBsAg. Otros fármacos antivíricos incluyen ribavirina y un tratamiento con anticuerpos contra el VHB (monoclonales o policlonales). Los moduladores del sistema inmunitario pueden ser, por ejemplo, interferón alfa-2a e interferón PEGilado alfa-2a (Pegasys) o agonistas de TLR7 (por ejemplo, GS-9620) o vacunas terapéuticas. El tratamiento con IFN- $\alpha$  muestra solo un efecto muy modesto en la reducción de la carga vírica, pero da como resultado cierta disminución del HBsAg, aunque muy ineficazmente (<10 % después de 48 semanas de tratamiento).

Los oligonucleótidos o conjugados de oligonucleótidos de la presente invención también se pueden combinar con otros fármacos antivirales eficaces contra el VHB, tales como los oligonucleótidos antisentido descritos en los documentos WO2012/145697 y WO2014/179629 o las moléculas de ARNip descritas en los documentos WO2005/014806, WO2012/024170., WO2012/2055362, WO2013/003520 y WO2013/159109.

Cuando los oligonucleótidos o conjugados de oligonucleótidos de la presente invención se administran en politerapias con otros agentes, se pueden administrar de forma secuencial o concurrente a un individuo. De forma alternativa, las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención pueden estar compuestas por una combinación de un oligonucleótido o conjugado de oligonucleótidos de la presente invención en asociación con un excipiente farmacéuticamente aceptable, como se describe en el presente documento, y otro agente terapéutico o profiláctico conocido en la técnica.

## EJEMPLOS

### Materiales y procedimientos

#### Secuencias de motivos y compuestos oligonucleotídicos

Tabla 5: lista de secuencias de motivos de oligonucleótidos (indicadas por SEQ ID NO) dirigidos al transcrito del PD-L1 humano (SEQ ID NO: 1), diseños de estos, así como compuestos de oligonucleótidos antisentido específicos (indicados por CMP ID NO) diseñados en base a la secuencia de motivos.

SEQ ID NO	Secuencia de motivos	Diseño	Compuesto de oligonucleótidos	CMP ID NO	Inicio en ID NO: 1	dG
5	taattggctctactgc	2-11-3	TAattggctctacTGC	5_1	236	-20
6	tcgcataagaatgact	4-10-2	TGCGataagaatgaCT	6_1	371	-19
7	tgaacacacagtcgca	2-12-2	TGaacacacagtcgCA	7_1	382	-19
8	ctgaacacacagtcgc	3-10-3	CTGaacacacagtcGC	8_1	383	-22
9	tctgaacacacagtcg	3-11-2	TCTgaacacacagtcG	9_1	384	-19
10	ttctgaacacacagtc	3-11-2	TTCTgaacacacagtc	10_1	385	-17
11	acaagtcattgttacta	2-11-3	ACAagtcattgttACTA	11_1	463	-16
12	acacaagtcattgttac	2-12-2	ACacaagtcattgttAC	12_1	465	-14
13	cttacttagatgctgc	2-11-3	CTtacttagatgctTGC	13_1	495	-20
14	acttacttagatgctg	2-11-3	ACTtacttagatgctGTG	14_1	496	-18
15	gacttacttagatgct	3-11-2	GACTtacttagatgctCT	15_1	497	-19
16	agacttacttagatgc	2-11-3	AGacttacttagatgcTGC	16_1	498	-18
17	gcaggaagagacttac	3-10-3	GCAggaagagactTAC	17_1	506	-20
18	aataaattccgttcagg	4-9-4	AATAaattccgttCAGG	18_1	541	-22
19	gcaataaattccgtt	3-10-3	GCAaataaattccGTT	19_2	545	-18

SEQ ID NO	Secuencia de motivos	Diseño	Compuesto de oligonucleótidos	CMP ID NO	Inicio en ID NO: 1	dG
19	gcaaataaattccgtt	4-8-4	GCAAataaattcCGTT	19_1	545	-20
20	agcaaataaattccgt	4-9-3	AGCAataaattcCGT	20_1	546	-20
21	cagagcaaataaattcc	4-10-3	CAGAgcaaataaattCC	21_1	548	-21
22	tggacagagcaaataaat	4-11-3	TGGAcagagcaaataAAT	22_1	551	-19
23	atggacagagcaaata	4-8-4	ATGAcagagcaAATA	23_1	554	-20
24	cagaatggacagagca	2-11-3	CAgaatggacagaGCA	24_1	558	-21
25	ttctcagaatggacag	3-11-2	TTctcagaatggacAG	25_1	562	-17
26	ctgaactttgacatag	4-8-4	CTGAactttgacATAG	26_1	663	-20
27	aagacaaacccagactga	2-13-3	AAgacaaacccagacTGA	27_1	675	-21
28	tataagacaaacccagac	4-10-4	TATAagacaaacccAGAC	28_1	678	-22
29	ttataagacaaacccaga	4-10-4	TTATAagacaaaccCAGA	29_1	679	-23
30	tgttataagacaaaccc	4-10-3	TGTTataagacaaaCCC	30_1	682	-22
31	tagaacaatggtacttt	4-9-4	TAGAacaatggtactTTT	31_1	708	-20
32	gtagaacaatggtact	4-10-2	GTAGaacaatggtactCT	32_1	710	-19
33	aggtagaacaatggtta	3-10-3	AGGtagaacaatgGTA	33_1	712	-19
34	aagaggtagaacaatgg	4-9-4	AAGAggtagaacaATGG	34_1	714	-21
35	gcatccacagtaaatt	2-12-2	GcatccacagtaaaTT	35_1	749	-17
36	gaagggtattttaattc	2-11-3	GAagggtattttaTTC	36_1	773	-13
37	ctaatcgaatgcagca	4-9-3	CTAatcgaatgcaGCA	37_1	805	-22
38	tacccaatctaataga	3-10-3	TACccaatctaataCGA	38_1	813	-20
39	tagttacccaatctaa	3-10-3	TAGttacccaatcTAA	39_1	817	-19
40	catttagttacccaat	3-10-3	CATtagttacccaAAT	40_1	821	-18
41	tcatttagttacccaa	3-10-3	TCatttagttaccCAA	41_1	822	-19
42	ttcatttagttaccca	2-10-4	TTcatttagttaCCCA	42_1	823	-22
43	gaattaatttcatttagt	4-10-4	GAATtaatttcattTAGT	43_1	829	-19
44	cagttaggaattaattt	4-9-4	CAGTgaggaattaATTT	44_1	837	-20
45	ccaacagttaggaatt	4-8-4	CCAacagttaggAATT	45_1	842	-21
46	ccaacagttaggaat	3-10-3	CCAacagttaggAAT	46_1	843	-22
47	tataccaacagttagg	2-12-3	TAtaccaacagtAGG	47_1	846	-21
48	ttataccaacagttag	2-11-4	TTataccaacagTGAG	48_1	847	-21
49	tttataccaacagtga	3-11-3	TTTataccaacagTGA	49_1	848	-21
50	cctttataccaacag	3-10-3	CCTttataccaaCAG	50_1	851	-23
51	taacctttatacccaa	4-8-4	TAACctttataCCAA	51_1	854	-22
52	aataacctttataccca	3-10-4	AATAacctttataCCCA	52_1	855	-23
53	gtaaataacctttata	3-11-2	GTAaataacctttaTA	53_1	859	-14
54	actgtaaataacctttat	4-10-4	ACTGtaaataacctTTAT	54_1	860	-20
55	atatatatgcaatgag	3-11-2	ATAtatatgcaatgAG	55_1	903	-14
56	agatatatatgcaatg	2-12-2	AGatatatatgcaaTG	56_1	905	-12
57	gagatatatatgcaat	3-10-3	GAGatatatatgcAAT	57_1	906	-15
58	ccagagatatatatgc	2-11-3	CCaagatatataTGC	58_1	909	-19
59	caatatccagagatat	4-9-4	CAATattccagagATAT	59_1	915	-20
60	gcaatatccagagata	4-10-3	GCAAtattccagagATA	60_1	916	-22

SEQ ID NO	Secuencia de motivos	Diseño	Compuesto de oligonucleótidos	CMP ID NO	Inicio en ID NO: 1	dG
61	agcaatattccagagat	3-11-3	AGCaatattccagaGAT	61_1	917	-22
62	cagcaatattccagag	3-9-4	CAGcaatattccAGAG	62_1	919	-22
63	aatcagcaatattccag	4-9-4	AATCagcaatattCCAG	63_1	921	-23
64	acaatcagcaatattcc	4-9-4	ACAAtcagcaataTTCC	64_1	923	-21
65	actaagtagttacacttct	2-14-3	ACtaagtagttacactTCT	65_1	957	-20
66	ctaagtagttacacttc	4-11-2	CTAagtagttacactTC	66_1	958	-18
67	gactaagtagttacactt	3-12-3	GACtaagtagttacaCTT	67_1	959	-20
68	tgactaagtagttaca	3-9-4	TGActaagtagtTACA	68_1	962	-19
69	ctttgactaagtagtta	4-10-3	CTTTgactaagtagTTA	69_1	964	-19
70	ctctttgactaagtag	3-10-3	CTCtttgactaagTAG	70_1	967	-19
71	gctctttgactaagta	4-10-2	GCTCtttgactaagTA	71_1	968	-21
72	ccttaaatactgttgac	2-11-4	CCttaaatactgtTGAC	72_1	1060	-20
73	cttaaatactgttgac	2-12-2	CTtaaatactgttgAC	73_1	1060	-13
74	tccttaaatactgttg	3-10-3	TCCttaaatactgTTG	74_1	1062	-18
75	tctccttaaatactggt	4-11-2	TCTCcttaaatactgTT	75_1	1063	-19
76	tatcatagttctcctt	2-10-4	TAtcatagttctCCTT	76_1	1073	-21
77	agtatcatagttctcc	3-10-3	AGTatcatagttcTCC	77_1	1075	-22
78	gagtatcatagttctc	2-11-3	GAGtatcatagttCTC	78_1	1076	-18
79	agagtatcatagttct	2-10-4	AGagtatcatagTTCT	79_1	1077	-18
79	agagtatcatagttct	3-10-3	AGAgtagtatcatagTCT	79_2	1077	-19
80	cagagtatcatagttc	3-10-3	CAGagtatcatagTTC	80_1	1078	-18
81	ttcagagtagcatag	4-10-2	TTCAgagtagcataGT	81_1	1080	-18
82	cttcagagtagcatag	3-9-4	CTTcagagtagcATAG	82_1	1081	-19
83	ttcttcagagtagcata	4-11-2	TTCTcagagtagcaTA	83_1	1082	-19
84	tttcttcagagtagcat	3-10-4	TTTcttcagagtagTCAT	84_1	1083	-20
85	gagaaaggctaagttt	4-9-3	GAGAAaggctaagTTT	85_1	1099	-19
86	gacactcttgtagatt	2-10-4	GAcactcttgtagCATT	86_1	1213	-19
87	tgagacactcttgtaga	2-13-2	TGagacactcttgtagCA	87_1	1215	-18
88	tgagacactcttgtag	2-11-3	TGagacactcttgTAC	88_1	1216	-18
89	ctttattaaactccat	2-10-4	CTttattaaactCCAT	89_1	1266	-18
90	accaaactttattaaa	4-10-2	ACCAaactttattAA	90_1	1272	-14
91	aaacctctactaagtg	4-10-2	AAACctctactaagTG	91_1	1288	-16
92	agattaagacagttga	2-11-3	AGattaagacagtTGA	92_1	1310	-16
93	aagtaggagcaagaggg	2-12-3	AAgtaggagcaagaGGC	93_1	1475	-22
94	aaagtaggagcaagagg	4-10-3	AAAGtaggagcaagAGG	94_1	1476	-20
95	gttaagcagccaggag	2-12-2	GTtaagcagccaggAG	95_1	1806	-20
96	agggtaggatgggttag	2-12-2	AGggtaggatgggtTAG	96_1	1842	-20
97	aagggtaggatgggtta	3-11-2	AAGggtaggatgggtTA	97_1	1843	-20
98	caagggtaggatgggt	2-12-2	CAagggtaggatggGT	98_2	1844	-20
98	caagggtaggatgggt	3-11-2	CAAgggtaggatggGT	98_1	1844	-21
99	ccaagggtaggatggg	2-12-2	CCaagggtaggatgGG	99_1	1845	-22
100	tccaagggtaggatgg	2-12-2	TCcaagggtaggatGG	100_1	1846	-20

SEQ ID NO	Secuencia de motivos	Diseño	Compuesto de oligonucleótidos	CMP ID NO	Inicio en ID NO: 1	dG
101	cttccaagggtaggat	4-10-2	CTTCcaagggtaggAT	101_1	1848	-21
102	atcttccaagggtagga	3-12-2	ATCttccaagggtagGA	102_1	1849	-22
103	agaagtgatggctcatt	2-11-4	AGaagtgatggcIcATT	103_1	1936	-21
104	aagaagtgatggctcat	3-10-4	AAGaagtgatggcTCAT	104_1	1937	-21
105	gaagaagtgatggctca	3-11-3	GAAgaagtgatggcTCA	105_1	1938	-21
106	atgaaatgtaaactggg	4-9-4	ATGAaatgtaaacTGGG	106_1	1955	-21
107	caatgaaatgtaaactgg	4-10-4	CAATgaaatgtaaaCTGG	107_1	1956	-20
108	gcaatgaaatgtaaactg	4-10-4	GCAATgaaatgtaaACTG	108_1	1957	-20
109	agcaatgaaatgtaaact	4-10-4	AGCAatgaaatgtaAACT	109_1	1958	-20
110	gagcaatgaaatgtaaact	4-10-4	GAGCaatgaaatgtAAAC	110_1	1959	-19
111	tgaattcccatatccga	2-12-3	TGaattcccatatcCGA	111_1	1992	-22
112	agaattatgaccatal	2-11-3	AGAattatgaccaTAT	112_1	2010	-15
113	aggtaagaattatgacc	3-10-4	AGGtaagaattatGACC	113_1	2014	-21
114	tcaggtaagaattatgac	4-10-4	TCAGgtaagaattaTGAC	114_1	2015	-22
115	cttcaggtaagaattatg	4-10-4	CTTCaggtaagaatTATG	115_1	2017	-21
116	tcttcaggtaagaatta	4-9-4	TCTTcaggtaagaATTA	116_1	2019	-20
117	cttcttcaggtaagaat	4-9-4	CTTcttcaggtaaGAAT	117_1	2021	-21
118	tcttcttcaggtaagaa	4-10-3	TCTTcttcaggtaaGAA	118_1	2022	-20
119	tcttcttcaggtaaga	3-10-3	TCTtcttcaggtaAGA	119_1	2023	-20
120	tggctaaagagaagaag	3-10-4	TGGtctaaagagaaGAAG	120_1	2046	-20
121	gttggctaaagagaag	4-9-3	GTTGgtctaaagagAAG	121_1	2049	-19
123	cagttggctaaagagaa	2-11-4	CAGttggctaaagAGAA	123_1	2050	-20
124	gcagttggctaaagagaa	3-13-2	GcAGttggctaaagAGAA	124_1	2050	-22
122	agttggctaaagagaa	3-9-4	AGTtggctaaagAGAA	122_1	2050	-20
126	gcagttggctaaagaga	2-13-2	GcagttggctaaagaGA	126_1	2051	-21
125	cagttggctaaagaga	4-10-2	CAGTtggctaaagaGA	125_1	2051	-21
127	gcagttggctaaagag	2-11-3	GcagttggctaaGAG	127_1	2052	-21
128	ctcatatcagggcagt	2-10-4	CTcatatcagggcAGT	128_1	2063	-24
129	cacacatgttcttaac	4-11-2	CACAcatgttcttaAC	129_1	2087	-18
130	taaatacacacatgttct	3-11-4	TAAatacacacatgTTCT	130_1	2092	-19
131	gtaaatacacacatgttc	4-11-3	GTAAatacacacatgTTC	131_1	2093	-19
132	tgtaaatacacacatgtt	4-10-4	TGTAAatacacacaTGTT	132_1	2094	-22
133	gatcatgtaaatacacac	4-10-4	GATCatgtaaataCACAC	133_1	2099	-20
134	agatcatgtaaatacacac	4-10-4	AGATcatgtaaataCACA	134_1	2100	-21
135	caaagatcatgtaaatacac	4-12-4	CAAagatcatgtaaatACAC	135_1	2101	-19
136	acaaagatcatgtaaatacac	4-12-4	ACAAagatcatgtaaaTACA	136_1	2102	-20
137	gaatacaaaagatcatgta	4-10-4	GAATacaaagatcaTGTA	137_1	2108	-20
138	agaatacaaaagatcatgt	4-10-4	AGAAatacaaaagatCATGT	138_1	2109	-20
139	cagaatacaaaagatcatg	4-10-4	CAGAatacaaaagatCATG	139_1	2110	-21
140	gcagaatacaaaagatca	4-9-4	GCAGaatacaaaagATCA	140_1	2112	-22
141	aggcagaatacaaaagat	4-11-2	AGGCagaatacaaaagAT	141_1	2114	-19
142	aaggcagaatacaaaaga	4-10-3	AAGGcagaatacaaaAGA	142_1	2115	-19



SEQ ID NO	Secuencia de motivos	Diseño	Compuesto de oligonucleótidos	CMP ID NO	Inicio en ID NO: 1	dG
143	attagtgagggacgaa	3-10-3	ATTagtgagggacGAA	143_1	2132	-18
144	cattagtgagggacga	2-11-3	CAttagtgagggacGA	144_1	2133	-20
145	gagggatgattgattag	2-11-3	GAgggatgattgattAG	145_1	2218	-19
146	ttaggagtaataaagg	2-10-4	TTaggagtaataAAGG	146_1	2241	-14
147	ttaatgaatttggtg	3-11-2	TTAatgaatttggtTG	147_1	2263	-13
148	ctttaatgaatttggt	2-12-2	CTttaatgaatttgGT	148_1	2265	-14
149	catggattacaactaa	4-10-2	CATGgattacaactAA	149_1	2322	-16
150	tcatggattacaacta	2-11-3	TCatggattacaactA	150_1	2323	-16
151	gtcatggattacaact	3-11-2	GTcatggattacaactCT	151_1	2324	-18
152	cattaaatctagtc	2-10-4	CAttaaatctagTCAT	152_1	2335	-16
153	gacattaaatctagtc	4-10-3	GACAttaaatctagTCA	153_1	2336	-19
154	agggacattaaatcta	4-10-2	AGGGacattaaatcTA	154_1	2340	-18
155	caaagcattataacca	4-9-3	CAAAgcattataaCCA	155_1	2372	-18
156	acttactaggcagaag	2-10-4	ACttactaggcagaAG	156_1	2415	-19
157	cagagttaactgtaca	4-10-2	CAGAgttaactgtCA	157_1	2545	-20
158	ccagagttaactgtac	4-10-2	CCAGagttaactgtAC	158_1	2546	-20
159	gccagagttaactgta	2-12-2	GCCagagttaactgTA	159_1	2547	-20
160	tgggccagagttaact	2-12-2	TGggccagagttaaCT	160_1	2550	-21
161	cagcatctatcagact	2-12-2	CAGcatctatcagaCT	161_1	2576	-19
162	tgaataacatgagtc	3-11-4	TGAataacatgagTCAT	162_1	2711	-19
163	gtgaaataacatgagtc	3-10-4	GTGaaataacatgAGTC	163_1	2713	-19
164	tctgtttatgtactg	4-10-2	TCTGtttatgtactTG	164_1	2781	-20
165	gtctgtttatgtact	4-10-2	GTCTgtttatgtactCT	165_1	2782	-22
166	tggctgtttatgtca	2-10-4	TGgctgtttatGTCA	166_1	2784	-21
167	ttggtctgtttatgtc	4-10-2	TTGGtctgtttatgTC	167_1	2785	-20
168	tcacccattgtttaa	2-12-2	TCacccattgtttaaAA	168_1	2842	-15
169	tcagcaaataatcgt	2-10-4	TCagcaaataatTCGT	169_1	2995	-17
170	gtgtgttcagcaaata	3-10-4	GTGgttcagcaaATAT	170_1	2999	-21
171	tctattgttaggtatc	3-10-3	TCTattgttaggtATC	171_1	3053	-18
172	attgcccattctactg	2-12-2	ATtgcccattctactTG	172_1	3118	-19
173	tattgcccattctact	3-11-2	TATtgcccattctactCT	173_1	3119	-21
174	aaatattgcccattct	2-11-3	AAatattgcccattCTT	174_1	3122	-17
175	ataaccttatcataca	3-11-2	ATAaccttatcataCA	175_1	3174	-16
176	tataaccttatcatcac	2-11-3	TAtaaccttatcatTAC	176_1	3175	-14
177	ttataaccttatcata	3-11-2	TTAtaaccttatcatTA	177_1	3176	-14
178	ttataaccttatcat	3-10-3	TTTataaccttatCAT	178_1	3177	-16
179	actgctattgctatct	2-11-3	ACTgctattgctatTCT	179_1	3375	-19
180	aggactgctattgcta	2-11-3	AGgactgctattgCTA	180_1	3378	-21
181	gaggactgctattgct	3-11-2	GAGgactgctattgCT	181_1	3379	-22
182	acgtagaataataaca	2-12-2	ACgtagaataataaCA	182_1	3561	-11
183	ccaagtgatataatgg	2-10-4	CCAagtgatataATGG	183_1	3613	-19

SEQ ID NO	Secuencia de motivos	Diseño	Compuesto de oligonucleótidos	CMP ID NO	Inicio en ID NO: 1	dG
184	ttagcagaccaagtga	2-10-4	TTagcagaccaaGTGA	184_1	3621	-21
185	gttagcagaccaagt	2-12-2	GTtagcagaccaaGT	185_1	3623	-19
186	tgacagtgattataatt	2-12-2	TGacagtgattataTT	186_1	3856	-13
187	tgccaagatattgac	4-10-2	TGTCcaagatattgAC	187_1	3868	-18
188	gaatatcctagattgt	3-10-3	GAAtatcctagattTGT	188_1	4066	-18
189	caaactgagaatatcc	2-11-3	CAaactgagaataTCC	189_1	4074	-16
190	gcaaactgagaatatc	3-11-2	GCAaactgagaataTC	190_1	4075	-16
191	tcctattacaatcgta	3-11-2	TCCtattacaatcgTA	191_1	4214	-19
192	ttcctattacaatcgt	4-10-2	TTCCtattacaatcGT	192_1	4215	-19
193	actaatgggaggattt	2-12-2	ACtaatgggaggattTT	193_1	4256	-15
194	tagttcagagaataag	2-12-2	TAgttcagagaataAG	194_1	4429	-13
195	taacatatagttcaga	2-11-3	TAacatatagttcAGA	195_1	4436	-15
196	ataacatatagttcag	3-11-2	ATAacatatagttcAG	196_1	4437	-14
197	cataacatatagttca	2-12-2	CAtaacatatagttCA	197_1	4438	-13
198	tcataacatatagttc	2-12-2	TCataacatatagtTC	198_1	4439	-12
199	tagctcctaacaatca	4-10-2	TAGCtctaacaatCA	199_1	4507	-22
200	ctccaatctttgtata	4-10-2	CTCCaatctttgtATA	200_1	4602	-20
201	tctccaatctttgtat	4-10-2	TCTCcaatctttgtAT	201_1	4603	-19
202	tctatttcagccaatc	2-12-2	TCtatttcagccaaTC	202_1	4708	-17
203	cggagagtcagagtga	3-10-3	CGGaagtcagagtGAA	203_1	4782	-19
204	ttaagcatgaggaaata	4-10-2	TTAagcatgaggaaTA	204_1	4798	-16
205	tgattgagcacctctt	3-10-3	TGAttgagcacctCTT	205_1	4831	-22
206	gactaattatttcgtt	3-11-2	GACtaattatttcgTT	206_1	4857	-15
207	tgactaattatttcgt	3-10-3	TGActaattatttcCGT	207_1	4858	-17
208	gtgactaattatttcg	3-10-3	GTGactaattattTCG	208_1	4859	-17
209	ctgcttgaaatgtgac	4-10-2	CTGcttgaaatgtgAC	209_1	4870	-20
210	cctgcttgaaatgtga	2-11-3	CCtgcttgaaatgTGA	210_1	4871	-21
211	atcctgcttgaaatgt	2-10-4	ATcctgcttgaaATGT	211_1	4873	-20
212	attataaatctattct	3-10-3	ATTataaatctatTCT	212_1	5027	-13
213	gctaaatactttcatc	2-11-3	GCtaaatactttcATC	213_1	5151	-16
214	cattgtaacataccta	2-10-4	CAttgtaacataCCTA	214_1	5251	-19
215	gcattgtaacatacct	2-12-2	GCattgtaacatacCT	215_1	5252	-18
216	taatatgacaccaa	2-12-2	TAatatgacaccaaAT	216_1	5295	-13
217	gataaatattgcacaa	2-11-3	GAtaatattgcacCAA	217_1	5297	-16
218	agataaatattgcacca	2-12-2	AGataaatattgcacCA	218_1	5298	-16
219	gccagaagataaatat	2-10-4	GCcaagaagataATAT	219_1	5305	-17
220	cacagccacataaaact	4-10-2	CACagccacataaaaCT	220_1	5406	-21
221	ttgtaattgtggaaac	2-12-2	TTgtaattgtggaaAC	221_1	5463	-12
222	tgacttgtaattgtgg	2-11-3	TGacttgtaattgtGG	222_1	5467	-18
223	tctaactgaaatagtc	2-12-2	TCtaactgaaatagTC	223_1	5503	-13
224	gtgggttctaactgaaa	3-11-2	GTGgttctaactgaAA	224_1	5508	-16
225	caatatgggacttggt	2-12-2	CAatatgggacttgGT	225_1	5522	-18

SEQ ID NO	Secuencia de motivos	Diseño	Compuesto de oligonucleótidos	CMP ID NO	Inicio en ID NO: 1	dG
226	atgacaatatgggact	3-11-2	ATGacaatatgggaCT	226_1	5526	-17
227	tatgacaatatgggac	4-10-2	TATGacaatatgggAC	227_1	5527	-17
228	atatgacaatatggga	4-10-2	ATATgacaatatggGA	228_1	5528	-17
229	cttcacttaataatta	2-11-3	CTtcacttaataTTA	229_1	5552	-13
230	ctgcttcacttaataa	4-10-2	CTGcttcacttaataAA	230_1	5555	-18
231	aagactgcttcactta	2-11-3	AAGactgcttcacTTA	231_1	5559	-17
232	gaatgccctaattaatg	4-10-2	GAATgccctaattaTG	232_1	5589	-19
233	tggaatgccctaatta	3-11-2	TGGAatgccctaataTA	233_1	5591	-19
234	gcaaatgccagtaggt	3-11-2	GCAaatgccagtagGT	234_1	5642	-23
235	ctaattggaaggatttg	3-11-2	CTAattggaaggattTG	235_1	5673	-15
236	aatatagaacctaatg	2-12-2	AATatagaacctaaTG	236_1	5683	-10
237	gaaagaatagaatglt	3-10-3	GAAagaatagaatGTT	237_1	5769	-12
238	atgggtaatatagattat	3-11-2	ATGggtaatatagattAT	238_1	5893	-15
239	gaaagagcacaggggtg	2-12-2	GAAagagcacagggTG	239_1	6103	-18
240	ctacatagagggaatg	4-10-2	CTACatagagggaatTG	240_1	6202	-18
241	gcttctacatagagg	2-10-4	GCTtctacataGAGG	241_1	6207	-24
242	tgcttctacatagag	4-10-2	TGCTtctacatagAG	242_1	6208	-22
243	tgggcttgaaatatgt	2-11-3	TGggcttgaaataTGT	243_1	6417	-19
244	cattatatttaagaac	3-11-2	CATTatatttaagaAC	244_1	6457	-11
245	tcggttatgtatcat	2-10-4	TCggttatgtatTCAT	245_1	6470	-19
246	cactttatctggtcgg	2-10-4	CActttatctggTCGG	246_1	6482	-22
247	aaattggcacagcggt	3-10-3	AAAttggcacagcGTT	247_1	6505	-18
248	accgtgacagtaaatg	4-9-3	ACCGtgacagtaaATG	248_1	6577	-20
249	tggaaccgtgacagta	2-13-2	TGggaaccgtgacagTA	249_1	6581	-22
250	ccacatataggctctt	2-11-3	CCacatataggctCTT	250_1	6597	-21
251	catattgctaccatac	2-11-3	CATattgctaccaTAC	251_1	6617	-18
252	tcatattgctaccata	3-10-3	TCATattgctaccATA	252_1	6618	-19
253	caattgtcatattgct	4-8-4	CAATgtcatatTGCT	253_1	6624	-21
254	catcaattgtcatattg	3-12-3	CATcaattgtcataTTG	254_1	6626	-18
255	tttctactgggaatttg	4-9-4	TTTctactgggaattTTG	255_1	6644	-20
256	caattagtcagccag	3-10-3	CAAttagtcagcCAG	256_1	6672	-21
257	gaataatgttctatcc	4-10-3	GAATaatgttctatTCC	257_1	6704	-20
258	cacaaattgaataatgtct	4-13-3	CACAAattgaataatgtTCT	258_1	6709	-20
259	catgcacaaattgaataat	4-11-4	CATGcacaaattgaaTAAT	259_1	6714	-20
260	atcctgcaatttcatat	3-11-3	ATCctgcaatttcaCAT	260_1	6832	-22
261	ccaccatagctgatca	2-12-2	CCaccatagctgatCA	261_1	6868	-22
262	accaccatagctgatca	2-12-3	ACcaccatagctgaTCA	262_1	6868	-23
263	caccaccatagctgatc	2-13-2	CACCaccatagctgaTC	263_1	6869	-21
264	tagtcggcaccaccat	2-12-2	TAGtcggcaccaccAT	264_1	6877	-22
265	ctgttagtcggcaccac	1-14-2	CttgttagtcggcaccAC	265_1	6880	-21
266	ctgttagtcggcacca	1-13-2	CttgttagtcggcacCA	266_1	6881	-21
267	cgctttagtcggcac	2-12-2	CGctttagtcggcAC	267_1	6883	-21
268	tcaataaagatcaggc	3-11-2	TCAataaagatcagGC	268_1	6942	-17

SEQ ID NO	Secuencia de motivos	Diseño	Compuesto de oligonucleótidos	CMP ID NO	Inicio en ID NO: 1	dG
269	tggacttacaagaatg	2-12-2	TGgacttacaagaaTG	269_1	6986	-14
270	atggacttacaagaat	3-11-2	ATGgacttacaagaAT	270_1	6987	-15
271	gctcaagaaattggat	4-10-2	GCTCaagaaattggAT	271_1	7073	-19
272	tactgtagaacatggc	4-10-2	TACTgtagaacatgGC	272_1	7133	-21
273	gcaattcatttgatct	4-9-3	GCAAttcatttgaTCT	273_1	7239	-20
274	tgaagggaggaggacac	2-14-2	TGaagggaggaggacAC	274_1	7259	-20
275	agtgggaagggaggag	2-13-2	AGtggtgaagggaggAG	275_1	7265	-21
276	tagtgggaagggaggag	2-14-2	TAgtggtgaagggaggAG	276_1	7265	-21
277	atagtgggaagggaggag	1-16-2	AtagtgggaagggaggAG	277_1	7265	-20
278	tagtgggaagggaggga	2-13-2	TAgtggtgaagggaggGA	278_1	7266	-21
279	atagtgggaagggaggga	2-14-2	ATagtgggaagggaggGA	279_1	7266	-21
280	tagtgggaagggagg	3-11-2	TAGtggtgaaggggaGG	280_1	7267	-21
281	atagtgggaagggagg	3-12-2	ATAgtggtgaaggggaGG	281_1	7267	-22
282	gatatgggaagggagg	2-14-2	GAtagtgggaaggggaGG	282_1	7267	-21
283	atagtgggaagggagg	4-10-2	ATAGtggtgaagggAG	283_1	7268	-20
284	gatatgggaagggagg	2-12-3	GAtagtgggaaggGAG	284_1	7268	-21
285	gagatagtgggaagg	2-10-4	GAgatagtgggaAAGG	285_1	7271	-20
286	catgggagatagtgt	4-10-2	CATGggagatagtGT	286_1	7276	-22
287	acaaataatggtactct	4-10-4	ACAAataatggttaCTCT	287_1	7302	-20
288	acacacaaataatggtta	4-10-4	ACACacaaataatgGTTA	288_1	7306	-20
289	gagggaacacacaaataat	3-11-4	GAGggacacacaaaTAAT	289_1	7311	-21
290	atatagagaggctcaa	4-8-4	ATATagagaggcTCAA	290_1	7390	-21
291	ttgatatagagaggct	2-10-4	TTgatatagagaGGCT	291_1	7393	-20
292	gcatttgatatagaga	4-9-3	GCATItgatatagAGA	292_1	7397	-20
293	tttgatttgatatag	2-11-3	TTtgatttgataTAG	293_1	7400	-15
294	ctggaagaatagggtc	3-11-2	CTGgaagaataggTC	294_1	7512	-17
295	actggaagaatagggt	4-10-2	ACTGgaagaataggTT	295_1	7513	-18
296	tactggaagaatagggt	4-10-2	TACTggaagaataggGT	296_1	7514	-18
297	tggcttatcctgtact	4-10-2	TGGCttatcctgtACT	297_1	7526	-25
298	atggcttatcctgtac	2-10-4	ATggcttatcctGTAC	298_1	7527	-22
299	tatggcttatcctgta	4-10-2	TATGgcttatcctgTA	299_1	7528	-22
300	gtatggcttatcctgt	3-10-3	GTAtggcttatccTGT	300_1	7529	-23
301	atgaatatatgccagt	2-11-4	ATgaatatatgccCAGT	301_1	7547	-22
302	gatgaatatatgccca	2-10-4	GATgaatatatgCCCA	302_1	7549	-22
303	caagatgaatatatgcc	3-10-4	CAAgatgaatataTGCC	303_1	7551	-21
304	gacaacatcagtataga	4-9-4	GACAacatcagtaTAGA	304_1	7572	-22
305	caagacaacatcagta	4-8-4	CAAGacaacatcAGTA	305_1	7576	-20
306	cactcctagttcctt	3-10-3	CACtctagttccTTT	306_1	7601	-22
307	aacactcctagttcct	3-10-3	AACactcctagttCCT	307_1	7603	-22
308	taacactcctagttcc	2-11-3	TAacactcctagtTCC	308_1	7604	-20
309	ctaacactcctagttc	2-12-2	CTaacactcctagtTC	309_1	7605	-18
310	tgataacataactgtg	2-12-2	TGataacataactGTG	310_1	7637	-13

SEQ ID NO	Secuencia de motivos	Diseño	Compuesto de oligonucleótidos	CMP ID NO	Inicio en ID NO: 1	dG
311	ctgataacataactgt	2-10-4	CTgataacataaCTGT	311_1	7638	-18
312	tttgaactcaagtgac	4-10-2	TTTGaactcaagtgAC	312_1	7654	-16
313	tcctttacttagctag	4-9-3	TCCTttacttagcTAG	313_1	7684	-23
314	gagtttggatttagctg	2-11-3	GAgtttggatttagCTG	314_1	7764	-20
315	tgggatatgacagggga	2-11-3	TGggatagacagGGA	315_1	7838	-21
316	tgtgggatatgacagg	4-10-2	TGTGggatatgacaGG	316_1	7840	-22
317	atatggaagggatatac	4-10-2	ATATggaagggataTC	317_1	7875	-17
318	acaggatatggaaggg	3-10-3	ACAggatatggaaGGG	318_1	7880	-21
319	atttcaacaggatatgg	4-9-4	ATTTcaacaggatATGG	319_1	7885	-20
320	gagtaatttcaacagg	2-11-3	GAgtaatttcaacAGG	320_1	7891	-17
321	aggggagtaatttcaaca	4-9-4	AGGGagtaatttcaACA	321_1	7893	-22
322	attagggagtaatttca	4-9-4	ATTAgggagtaattTCA	322_1	7896	-21
323	cttactattaggaggt	2-10-4	CTtactattaggGAGT	323_1	7903	-20
324	cagcttactattagg	2-11-3	CAGcttactattaGGG	324_1	7906	-20
326	attcagcttactattag	3-11-4	ATTcagcttactaTTAG	326_1	7908	-20
325	tcagcttactattagg	3-10-3	TCAgcttactattAGG	325_1	7907	-20
327	ttcagcttactattag	2-10-4	TTcagcttactaTTAG	327_1	7908	-17
328	cagatttcagcttact	4-10-2	CAGAtttcagcttaCT	328_1	7913	-21
329	gactacaactagaggg	3-11-2	GACTacaactagagGG	329_1	7930	-19
330	agactacaactagagg	4-10-2	AGACTacaactagaGG	330_1	7931	-19
331	aagactacaactagag	2-12-2	AAGactacaactagAG	331_1	7932	-13
332	atgatttaatttctagtcaaa	4-12-4	ATGAtttaatttctagtCAAA	332_1	7982	-20
333	tttaatttctagtc	3-10-3	TTTaatttctagtcAAA	333_1	7982	-12
334	gatttaatttctagtc	4-8-4	GATTtaatttctagTCA	334_1	7984	-20
771	tgatttaatttctagtc	3-10-4	TGAtttaatttctagTCA	771_1	7984	-20
335	atgatttaatttctagtc	4-11-3	ATGAtttaatttctagTCA	335_1	7984	-20
336	gatgatttaatttctagtc	4-13-2	GATGatttaatttctagTCA	336_1	7984	-20
337	gatttaatttctagtc	2-10-4	GAtttaatttctagTCA	337_1	7984	-18
338	gatgatttaatttctagtc	4-11-3	GATGatttaatttctagTCT	338_1	7985	-20
339	tgatttaatttctagtc	2-12-2	TGatttaatttctagTCT	339_1	7985	-13
340	gagatgatttaatttct	4-9-4	GAGAtgatttaattTCTA	340_1	7988	-20
341	gagatgatttaatttct	3-10-3	GAGatgatttaattTCT	341_1	7989	-16
342	cagattgatggttagt	4-10-2	CAGAttgatggttagTT	342_1	8030	-19
343	ctcagattgatggttag	2-10-4	CTcagattgatgGTAG	343_1	8032	-20
344	gttagccctcagattg	3-10-3	GTTagccctcagaTTG	344_1	8039	-23
345	tgtattgttagccctc	2-10-4	TGtattgttagcCCTC	345_1	8045	-24
346	acttgtattgttagcc	2-10-4	ACTtgtattgttagGCC	346_1	8048	-22
347	agccagtatcagggac	3-11-2	AGCcagtatcagggAC	347_1	8191	-23
348	ttgacaatagtgcat	2-10-4	TTgacaatagtgGCAT	348_1	8213	-20
349	acaagtggatcttct	3-10-3	ACAagtggatctTCT	349_1	8228	-19
350	aattctactttacaagt	4-10-2	AATCtactttacaaGT	350_1	8238	-16
351	cacagtagatgcctgata	2-12-4	CACagtagatgcctGATA	351_1	8351	-24

SEQ ID NO	Secuencia de motivos	Diseño	Compuesto de oligonucleótidos	CMP ID NO	Inicio en ID NO: 1	dG
352	gaacacagtagatgcc	2-11-3	GAacacagtagatGCC	352_1	8356	-21
353	cttgaacacagtagat	4-11-2	CTTGaacacagtagAT	353_1	8359	-20
354	atatcttgaacacag	3-10-3	ATAtcttgaacaCAG	354_1	8364	-18
355	tctttaatatcttgaac	3-11-4	TCTttaatatcttGAAC	355_1	8368	-19
356	tgatttctttaatatcttg	2-13-4	TGatttctttaatatCTTG	356_1	8372	-19
357	tgatgatttctttaatatc	2-13-4	TGatgatttctttaTATC	357_1	8375	-18
358	aggctaagtcagatg	3-11-2	AGGctaagtcagTG	358_1	8389	-19
359	ttgatgaggctaagtc	4-10-2	TTGAtgaggctaagTC	359_1	8395	-19
360	ccaggattatactctt	3-11-2	CCAggattatactcTT	360_1	8439	-20
361	gccaggattatactct	2-10-4	GCCaggattataCTCT	361_1	8440	-23
362	ctgccaggattatact	3-11-2	CTGccaggattataCT	362_1	8442	-21
363	cagaaacttatactttatg	4-13-2	CAGAaacttatactttaTG	363_1	8473	-19
364	aagcagaaacttatact	4-9-4	AAGCagaaacttaTACT	364_1	8478	-20
365	gaagcagaaacttatact	3-11-4	GAAgcagaaacttaTACT	365_1	8478	-20
366	tggaagcagaaacttatact	3-15-2	TGGAagcagaaacttataCT	366_1	8478	-21
367	tggaagcagaaacttatac	3-13-3	TGGAagcagaaacttaTAC	367_1	8479	-20
368	aagcagaaacttatac	2-11-3	AAGcagaaacttaTAC	368_1	8479	-13
369	tggaagcagaaacttata	3-11-4	TGGAagcagaaactTATA	369_1	8480	-21
370	aagggatattatggag	4-10-2	AAGGgatattatggAG	370_1	8587	-18
371	tgccggaagatttctt	2-12-2	TGccggaagatttcCT	371_1	8641	-21
372	atggattgggagtaga	4-10-2	ATGgattgggagtaGA	372_1	8772	-21
373	agatggattgggagta	2-12-2	AGatggattgggagTA	373_1	8774	-18
374	aagatggattgggagt	3-11-2	AAGatggattgggaGT	374_1	8775	-18
375	acaagatggattggga	2-10-4	ACaagatggattGGGA	375_1	8777	-20
375	acaagatggattggga	2-12-2	ACaagatggattggGA	375_2	8777	-17
376	agaaggttcagacttt	3-9-4	AGAaggttcagaCTTT	376_1	8835	-20
377	gcagaaggttcagact	2-11-3	GCagaaggttcagACT	377_1	8837	-21
377	gcagaaggttcagact	3-11-2	GCAGaaggttcagaCT	377_2	8837	-22
378	tcagaaggttcagac	4-10-2	TGCAGaaggttcagAC	378_1	8838	-22
379	agtcagaaggttcag	2-11-3	AGtcagaaggttCAG	379_1	8840	-20
379	agtcagaaggttcag	4-10-2	AGTGCagaaggttcAG	379_2	8840	-21
380	aagtcagaaggttca	4-10-2	AAGTgcagaaggttCA	380_1	8841	-20
381	taagtcagaaggttc	2-10-4	TAagtcagaagGTTC	381_1	8842	-19
382	tctaagtcagaaggt	2-10-4	TCtaagtcagaAGGT	382_1	8844	-21
383	ctcaggagtctacttc	3-12-2	CTCaggagtctactTC	383_1	8948	-20
384	ctcaggagtctactt	3-10-3	CTCaggagtcttaCTT	384_1	8949	-21
385	atggaggtgactcaggag	1-15-2	AtggaggtgactcaggAG	385_1	8957	-20
386	atggaggtgactcagga	2-13-2	ATggaggtgactcagGA	386_1	8958	-21
387	atggaggtgactcagg	2-11-3	ATggaggtgactcAGG	387_1	8959	-21
388	tatggaggtgactcagg	2-12-3	TAtggaggtgactcAGG	388_1	8959	-21
389	atatggaggtgactcagg	2-14-2	ATatggaggtgactcaGG	389_1	8959	-21
390	tatggaggtgactcag	4-10-2	TATGgaggtgactcAG	390_1	8960	-21

SEQ ID NO	Secuencia de motivos	Diseño	Compuesto de oligonucleótidos	CMP ID NO	Inicio en ID NO: 1	dG
391	atatggaggtgactcag	2-11-4	ATatggaggtgacTCAG	391_1	8960	-22
392	catatggaggtgactcag	2-14-2	CAtatggaggtgactcAG	392_1	8960	-20
393	atatggaggtgactca	3-10-3	ATAtggaggtgacTCA	393_1	8961	-20
394	catatggaggtgactca	2-12-3	CAtatggaggtgacTCA	394_1	8961	-21
395	catatggaggtgactc	2-10-4	CAtatggaggtgACTC	395_1	8962	-20
396	gcatatggaggtgactc	2-13-2	GCatatggaggtgacTC	396_1	8962	-21
397	tgcatatggaggtgactc	2-14-2	TGcatatggaggtgacTC	397_1	8962	-21
398	ttgcatatggaggtgactc	1-16-2	TtgcatatggaggtgacTC	398_1	8962	-20
399	tttgcataatggaggtgactc	1-17-2	TttgcataatggaggtgacTC	399_1	8962	-21
400	gcatatggaggtgact	2-12-2	GCatatggaggtgaCT	400_1	8963	-20
401	tgcatatggaggtgact	2-13-2	TGcatatggaggtgaCT	401_1	8963	-20
402	ttgcatatggaggtgact	3-13-2	TTGcatatggaggtgaCT	402_1	8963	-22
403	tttgcataatggaggtgact	1-16-2	TttgcataatggaggtgaCT	403_1	8963	-20
404	tgcatatggaggtgac	3-11-2	TGcatatggaggtgAC	404_1	8964	-20
405	ttgcatatggaggtgac	3-11-3	TTGcatatggaggtGAC	405_1	8964	-21
406	tttgcataatggaggtgac	4-12-2	TTTgcataatggaggtgAC	406_1	8964	-21
407	tttgcataatggaggtga	4-11-2	TTTgcataatggaggtGA	407_1	8965	-21
408	tttgcataatggaggtg	2-10-4	TTtgcataatggaGGTG	408_1	8966	-21
409	aagtgaagttcaacagc	2-11-4	AAgtgaagttcaaCAGC	409_1	8997	-20
410	tgggaagtgaagttca	2-10-4	TGggaagtgaagTTCA	410_1	9002	-20
411	atgggaagtgaagttc	2-11-3	ATgggaagtgaagTTC	411_1	9003	-17
412	gatgggaagtgaagtt	4-9-3	GATGggaagtgaagGTT	412_1	9004	-21
413	ctgtgatgggaagtga	3-11-3	CTGtgatgggaagtGAA	413_1	9007	-20
414	attgagtgaatccaaa	3-10-3	ATTgagtgaatccAAA	414_1	9119	-14
415	aattgagtgaatccaa	2-10-4	AAttgagtgaatCCAA	415_1	9120	-16
416	gataattgagtgaatcc	4-10-3	GATAattgagtgaatTCC	416_1	9122	-20
417	gtgataattgagtga	3-10-3	GTGataattgagtGAA	417_1	9125	-16
418	aagaaaggtgcaataa	3-10-3	AAGaaaggtgcaaTAA	418_1	9155	-14
419	caagaaaggtgcaata	2-10-4	CAagaaaggtgcaATA	419_1	9156	-15
420	acaagaaaggtgcaat	4-10-2	ACAagaaaggtgcaAT	420_1	9157	-16
421	atttaaactcacaac	2-12-2	ATtaaactcacaacAC	421_1	9171	-10
422	cgttaggttcagcga	2-10-4	CTgttaggttcacGCGA	422_1	9235	-24
423	tctgaatgaacattcg	4-9-4	TCTGaatgaacatTTCG	423_1	9260	-20
424	ctcattgaaggttctg	2-10-4	CTcattgaaggtTCTG	424_1	9281	-20
425	ctaattcattgaagg	3-11-2	CTAattcattgaagG	425_1	9286	-17
426	cctaattcattgaag	2-12-2	CCtaattcattgaAG	426_1	9287	-16
427	acttgatctttcagc	3-10-3	ACTtgatctttcAGC	427_1	9305	-20
428	actatgcaacacttg	2-12-2	ACtatgcaacactTG	428_1	9315	-15
429	caaataagctttatcg	3-10-3	CAAataagctttatCGG	429_1	9335	-17
430	ccaaataagctttatcg	2-10-4	CCaaataagctttATCG	430_1	9336	-19
431	tccaaataagctttatc	4-10-2	TCCaaataagctttaTC	431_1	9337	-18
432	gatccaaataagcttta	4-10-2	GATCcaaataagcttTA	432_1	9339	-18

SEQ ID NO	Secuencia de motivos	Diseño	Compuesto de oligonucleótidos	CMP ID NO	Inicio en ID NO: 1	dG
433	atgatccaaatagctt	2-10-4	ATgatccaaataGCTT	433_1	9341	-19
434	tatgatccaaatagct	4-10-2	TATGatccaaatagCT	434_1	9342	-18
435	taaacagggctgggaat	4-9-4	TAAAcagggctggGAAT	435_1	9408	-22
436	acttaaacagggctgg	2-10-4	ACttaaacagggCTGG	436_1	9412	-21
437	acacttaaacagggct	2-10-4	ACacttaaacagGGCT	437_1	9414	-22
438	gaacacttaaacaggg	4-8-4	GAACacitaaacAGGG	438_1	9416	-20
439	agagaacacttaaacag	4-9-4	AGAGaacacttaaACAG	439_1	9418	-20
440	ctacagagaacactta	4-8-4	CTACagagaacaCTTA	440_1	9423	-20
441	atgctacagagaacact	3-10-4	ATGctacagagaaCACT	441_1	9425	-22
442	ataaatgctacagagaaca	4-11-4	ATAAatgctacagagACA	442_1	9427	-20
443	agataaatgctacagaga	2-12-4	AGataaatgctacaGAGA	443_1	9430	-20
444	tagagataaatgctaca	4-9-4	TAGAgataaatgcTACA	444_1	9434	-21
445	tagatagagataaatgct	4-11-3	TAGAtagagataaatGCT	445_1	9437	-20
446	caatatactagatagaga	4-10-4	CAATatactagataGAGA	446_1	9445	-21
447	tacacaatatactagatag	4-11-4	TACAcaatatactagATAG	447_1	9448	-21
448	ctacacaatatactag	3-10-3	CTAcacaatatacTAG	448_1	9452	-16
449	gctacacaatatacta	4-8-4	GCTAcacaatataCTA	449_1	9453	-21
450	atatgctacacaatatac	4-10-4	ATATgctacacaatATAC	450_1	9455	-20
451	tgatatgctacacaat	4-8-4	TGATatgctacaCAAT	451_1	9459	-20
452	atgatatgatatgctac	4-9-4	ATGAtatgatatgCTAC	452_1	9464	-21
453	gaggagagagacaataaa	4-10-4	GAGGagagagacaaTAAA	453_1	9495	-20
454	ctaggaggagagagaca	3-11-3	CTAggaggagagagACA	454_1	9500	-22
455	tattctaggaggagaga	4-10-3	TATTctaggaggagAGA	455_1	9504	-21
456	ttatattctaggaggag	4-10-3	TTATattctaggagGAG	456_1	9507	-21
457	gtttatattctaggag	3-9-4	GTTtatattctaGGAG	457_1	9510	-20
458	tggagtttatattctagg	2-12-4	TGgagtttatattcTAGG	458_1	9512	-22
459	cgtaccaccactctgc	2-11-3	CGtaccaccactcTGC	459_1	9590	-25
460	tgaggaaatcattcattc	4-10-4	TGAGgaaatcattcATTC	460_1	9641	-22
461	tttgaggaaatcattcat	4-10-4	TTTGaggaaatcatTCAT	461_1	9643	-20
462	aggctaalcctatttg	4-10-2	AGGctaalcctatTG	462_1	9657	-22
463	tttaggctaalcctat	4-8-4	TTTAggctaalcCTAT	463_1	9660	-22
464	tgtccagtgtagccct	3-11-2	TGtccagtgtagccCT	464_1	9755	-27
465	tagtagtactcgatag	2-10-4	TAgtagtactcgATAG	465_1	9813	-18
466	ctaattgtagtagtactc	3-12-3	CTAattgtagtagtaCTC	466_1	9818	-20
467	tgctaattgtagtagt	2-10-4	TGctaattgtagTAGT	467_1	9822	-19
468	agtgtctaattgtagta	4-10-2	AGTgtctaattgtagTA	468_1	9824	-19
469	gcaagtgtctaattgta	4-10-2	GCAAggtctaattgTA	469_1	9827	-20
470	gaggaaatgaactaattta	4-13-2	GAGGaaatgaactaattTA	470_1	9881	-18
471	caggaggaaatgaacta	4-11-2	CAGGaggaaatgaacTA	471_1	9886	-19
472	ccctagagtcatttcc	2-11-3	CCctagagtcattTCC	472_1	9902	-24
473	atcttacatgatgaagc	3-11-3	ATCttacatgatgaAGC	473_1	9925	-20
475	agacacactcagatttcag	2-15-2	AGacacactcagatttcAG	475_1	9967	-20



SEQ ID NO	Secuencia de motivos	Diseño	Compuesto de oligonucleótidos	CMP ID NO	Inicio en ID NO: 1	dG
474	gacacactcagatttcag	3-13-2	GACacactcagatttcAG	474_1	9967	-20
476	aagacacactcagatttcag	3-15-2	AAGacacactcagatttcAG	476_1	9967	-21
477	agacacactcagatttca	2-13-3	AGacacactcagattTCA	477_1	9968	-20
478	aagacacactcagatttca	3-13-3	AAGacacactcagattTCA	478_1	9968	-21
479	aaagacacactcagatttca	2-14-4	AAagacacactcagatTTCA	479_1	9968	-20
480	gaaagacacactcagatttc	3-14-3	GAAagacacactcagatTTC	480_1	9969	-20
481	aagacacactcagatttc	4-11-3	AAGAcacactcagatTTC	481_1	9969	-21
482	aaagacacactcagatttc	4-11-4	AAAGacacactcagaTTTC	482_1	9969	-20
483	tgaaagacacactcagattt	4-14-2	TGAAagacacactcagatTT	483_1	9970	-20
484	tgaaagacacactcagatt	2-13-4	TGaaagacacactcaGATT	484_1	9971	-21
485	tgaaagacacactcagat	3-12-3	TGAAagacacactcaGAT	485_1	9972	-20
486	attgaaagacacactca	4-10-3	ATTGaaagacacacTCA	486_1	9975	-19
487	tcattgaaagacacact	2-11-4	TCattgaaagacaCACT	487_1	9977	-18
488	ttccatcattgaaaga	3-9-4	TTccatcattgaAAGA	488_1	9983	-18
489	ataataccacttatcat	4-9-4	ATAataccacttaTCAT	489_1	10010	-20
490	ttacttaatttcttggga	2-12-4	TTacttaatttctTGGGA	490_1	10055	-20
491	ttagaactagctttatca	3-12-3	TTAgaactagctttaTCA	491_1	10101	-20
492	gaggtacaaatatagg	3-10-3	GAGgtacaaatatAGG	492_1	10171	-18
493	cttatgatacaactta	3-10-3	CTTatgatacaacTTA	493_1	10384	-15
494	tcctatgatacaactt	2-11-3	TCctatgatacaaCTT	494_1	10385	-15
495	ttctatgatacaact	3-11-2	TTctatgatacaaCT	495_1	10386	-15
496	cagtttcttatgatac	2-11-3	CAGtttcttatgaTAC	496_1	10390	-16
497	gcagtttcttatgata	3-11-2	GcAgtttcttatgaTA	497_1	10391	-19
498	tacaaatgtctattaggt	4-12-3	TACaaatgtctattagGTT	498_1	10457	-21
499	tgtacaaatgtctattag	4-11-3	TGTAc aaatgtctatTAG	499_1	10460	-20
500	agcatcacaaattagta	3-11-2	AGCatcacaaattagTA	500_1	10535	-18
501	ctaagatagtgaaagc	3-11-2	CTAagatagtgaaGC	501_1	10548	-17
502	agctaagatagtgaa	3-11-2	AGCtaagatagtgAA	502_1	10550	-16
503	atgccttgacataa	4-10-2	ATGCcttgacataTA	503_1	10565	-20
504	ctcaagattattgacac	4-9-4	CTCAagattattgACAC	504_1	10623	-20
505	acctcaagattattga	2-10-4	ACctcaagattaTTGA	505_2	10626	-18
505	acctcaagattattga	3-9-4	ACCtcaagattaTTGA	505_1	10626	-20
506	aacctcaagattattg	4-10-2	AACCtcaagattatTG	506_1	10627	-17
507	cacaaacctcaagattatt	4-13-2	CACAAacctcaagattaTT	507_1	10628	-20
508	gtacttaattagacct	3-9-4	GTActtaattagACCT	508_1	10667	-21
509	agtacttaattagacc	4-9-3	AGTActtaattagACC	509_1	10668	-20
510	gtatgagggtggtaaac	4-10-2	GTATgagggtggtaaAC	510_1	10688	-18
511	aggaaacagcagaagtg	2-11-4	AGgaaacagcagaAGTG	511_1	10723	-21
512	gcacaacccagaggaa	2-12-2	GCacaacccagaggAA	512_1	10735	-20
513	caagcacaaacccagag	3-11-2	CAAGcacaaacccagAG	513_1	10738	-20
514	ttcaagcacaaacccag	3-10-3	TTCaagcacaaacccAG	514_1	10740	-21
515	aattcaagcacaaaccc	2-10-4	AAttcaagcacaaACCC	515_1	10742	-20

SEQ ID NO	Secuencia de motivos	Diseño	Compuesto de oligonucleótidos	CMP ID NO	Inicio en ID NO: 1	dG
516	taataattcaagcacacc	4-13-2	TAATaattcaagcacaaCC	516_1	10743	-20
517	actaataattcaagcac	4-9-4	ACTAataattcaaGCAC	517_1	10747	-20
518	ataataactaataattcaagc	4-12-4	ATAataactaataattcAAGC	518_1	10749	-19
519	tagatttgtgaggttaa	2-10-4	TAgatttgtgagGTAA	519_1	11055	-18
520	agccttaattctccat	4-10-2	AGCCttaattctccAT	520_1	11091	-24
521	aattgatctagagcctta	4-9-4	AATGatctagagcCTTA	521_1	11100	-22
522	ctaattgatctagagcc	3-10-3	CTAatgatctagaGCC	522_1	11103	-22
523	actaatgatctagagc	3-9-4	ACTaatgatctaGAGC	523_1	11104	-21
524	cattaacatgttcttatt	3-11-4	CATtaacatgttctTATT	524_1	11165	-19
525	acaagtacattaacatgttc	4-12-4	ACAagtacattaacatGTTC	525_1	11170	-22
526	ttacaagtacattaacatg	4-11-4	TTACaagtacattaacCATG	526_1	11173	-20
527	gctttattcatgtttat	4-9-4	GCTTtattcatgtTTAT	527_1	11195	-22
528	gctttattcatgttta	3-11-2	GCTTtattcatgttTA	528_1	11196	-18
529	agagctttattcatgttt	3-13-2	AGAgctttattcatgtTT	529_1	11197	-20
530	ataagagctttattcatg	4-10-4	ATAagagctttattCATG	530_1	11200	-21
531	cataagagctttattca	4-9-4	CATAagagctttaTTCA	531_1	11202	-21
532	agcataagagctttat	4-8-4	AGCataagagctTTAT	532_1	11205	-22
533	tagattgttttagtgca	3-10-3	TAgattgttttagtGCA	533_1	11228	-20
534	gtagattgttttagtgc	2-10-4	GTagattgtttaGTGC	534_1	11229	-21
535	gacaattctagtagatt	4-9-4	GACAattctagtaGATT	535_1	11238	-21
536	ctgacaattctagtag	3-9-4	CTGacaattctaGTAG	536_1	11241	-20
537	gctgacaattctagta	4-10-2	GCTGacaattctagTA	537_1	11242	-21
538	aggattaagatacgta	2-12-2	AGgattaagatacgTA	538_1	11262	-15
539	caggattaagatacgt	2-11-3	CAggattaagataCGT	539_1	11263	-17
540	tcaggattaagatacg	3-11-2	TCaggattaagataCG	540_1	11264	-16
541	ttcaggattaagatac	2-10-4	TTcaggattaagATAC	541_1	11265	-15
542	aggaagaaagtttgattc	4-10-4	AGGAagaaagtttgATTC	542_1	11308	-21
543	tcaaggaagaaagttga	4-10-4	TCAaggaagaaagtTTGA	543_1	11311	-20
544	ctcaaggaagaaagtttg	4-10-4	CTCAaggaagaaagtTTG	544_1	11312	-20
545	tgctcaaggaagaaagt	3-10-4	TGCTcaaggaagaAAGT	545_1	11315	-21
546	aattatgctcaaggaaga	4-11-3	AATTatgctcaaggaAGA	546_1	11319	-20
547	taggataccacattatga	4-12-2	TAGGataccacattatGA	547_1	11389	-22
548	cataatttattccattctc	2-15-3	CAtaatttattccattcCTC	548_1	11449	-22
549	tgcataatttattccat	4-10-3	TGCataatttattcCAT	549_1	11454	-22
550	actgcataatttattcc	4-10-3	ACTGcataatttattTCC	550_1	11456	-21
551	ctaaactgcataatttatt	4-11-4	CTAAactgcataattTATT	551_1	11458	-20
552	ataactaaactgcata	2-10-4	ATAactaaactgCATA	552_1	11465	-16
553	ttattaataactaaactgc	3-12-4	TTAttaataactaaaCTGC	553_1	11468	-19
554	tagtacattattaataact	4-13-2	TAGTactattattaataaCT	554_1	11475	-18
555	cataactaaggacgtt	4-10-2	CATAactaaggacgTT	555_1	11493	-17
556	tcataactaaggacgt	2-11-3	TCataactaaggacGT	556_1	11494	-16
557	cgtcataactaaggac	4-10-2	CGTCataactaaggAC	557_1	11496	-17
558	tcgtcataactaagga	2-12-2	TCgtcataactaagGA	558_1	11497	-16

SEQ ID NO	Secuencia de motivos	Diseño	Compuesto de oligonucleótidos	CMP ID NO	Inicio en ID NO: 1	dG
559	atcgtcataactaagg	2-10-4	ATcgtcataactAAGG	559_1	11498	-17
560	gtagtatcttacatt	2-11-3	GtagtatcttacATT	560_1	11525	-15
561	ctctattgtagtattc	3-10-3	CTCtattgtagtATC	561_1	11532	-17
562	agtatagagttactgt	3-10-3	AGTatagagttacTGT	562_1	11567	-19
563	ttcctgggtgatacttt	4-10-2	TTCCtgggtgatactTT	563_1	11644	-21
564	gttctgggtgatactt	4-10-2	GTTCCtgggtgatactTT	564_1	11645	-21
565	tgttctgggtgatact	2-12-2	TGttctgggtgataCT	565_1	11646	-20
566	ataaacatgaatctctcc	2-12-4	ATAaacatgaatctCTCC	566_1	11801	-20
567	ctttataaacatgaatctc	3-12-4	CTTtataaacatgaTCTC	567_1	11804	-19
568	ctgtctttataaacatg	3-10-4	CTGtctttataaaaCATG	568_1	11810	-19
569	ttgttataaaatctgtctt	2-12-4	TTgttataaaatctGTCTT	569_1	11820	-18
570	ttaaatttattcttgata	3-12-4	TTAaatttattcttgGATA	570_1	11849	-19
571	cttaaatttattcttgga	2-12-4	CTtaaatttattctTGGA	571_1	11851	-19
572	cttcttaaatttattcttg	4-13-2	CTTCtaaatttattctTG	572_1	11853	-18
573	tatgtttctcagtaaag	4-9-4	TATGtttctcagtAAAG	573_1	11877	-19
574	gaattatctttaaacca	3-10-4	GAAttatctttaaACCA	574_1	11947	-18
575	cccttaaatttctaca	3-11-2	CCCTtaaatttctaCA	575_1	11980	-20
576	acactgctcttgtaacc	4-10-2	ACACtgctcttgtaCC	576_1	11995	-23
577	tgacaacactgctctt	3-10-3	TGAcaacactgctCTT	577_1	12000	-21
578	tacatttattgggctc	4-10-2	TACAttattgggcTC	578_1	12081	-19
579	gtacatttattgggct	2-10-4	GTacatttattgGGCT	579_1	12082	-23
580	ttggtacatttattgg	3-10-3	TTGgtacatttatTGG	580_1	12085	-18
581	catgttggtacatttat	4-10-3	CATGttggtacattTAT	581_1	12088	-21
582	aatcatgttggtacat	4-10-2	AATCatgttggtacAT	582_1	12092	-16
583	aaatcatgttggtaca	2-12-2	AAatcatgttggtaca	583_1	12093	-14
584	gacaagtttggaataa	3-11-2	GACAagtttggaataA	584_1	12132	-14
585	aatgttcagatgctc	2-10-4	AAgttcagatgCCTC	585_1	12197	-21
586	gcttaatgttcagatg	2-12-2	GCTtaatgttcagaTG	586_1	12201	-17
587	cgtacatagcttgatg	4-10-2	CGTAcatagcttgaTG	587_1	12267	-20
588	gtgaggaattaggata	3-11-2	GTGaggaattaggaTA	588_1	12753	-17
589	gtaacaatatggtttg	3-11-2	GTAacaatatggttTG	589_1	12780	-15
590	gaaatattgttagacta	2-11-3	GAaatattgtagaCTA	590_1	13151	-14
591	ttgaaatattgttagac	3-11-2	TTGaaatattgttagAC	591_1	13153	-12
592	aagtctagtaattgc	2-10-4	AAgtctagtaatTTGC	592_1	13217	-17
593	gctcagtagattataa	4-10-2	GCTCagtagattatAA	593_1	13259	-17
594	catacactgttgctaa	3-10-3	CATacactgttgctTAA	594_1	13296	-19
595	atggtctcaaatcatt	3-10-3	ATGgtctcaaatcATT	595_1	13314	-17
596	caatggtctcaaatca	4-10-2	CAATggtctcaaatCA	596_1	13316	-18
597	ttcctattgattgact	4-10-2	TTCCtattgattgaCT	597_1	13568	-20
598	tttctgttcacaacac	4-10-2	TTTCTgttcacaacAC	598_1	13600	-17
599	aggaaccactaatct	2-11-3	AGGaaccactaaTCT	599_1	13702	-20
600	taaatggcaggaaccc	3-11-2	TAAatggcaggaacCC	600_1	13710	-19

SEQ ID NO	Secuencia de motivos	Diseño	Compuesto de oligonucleótidos	CMP ID NO	Inicio en ID NO: 1	dG
601	gtaaatggcaggaacc	4-10-2	GTAAatggcaggaCC	601_1	13711	-20
602	ttgtaaattggcaggaa	2-11-3	TTgtaaatggcagGAA	602_1	13713	-16
603	ttatgagttaggcatg	2-10-4	TTatgagttaggCATG	603_1	13835	-19
604	ccaggtgaaacttta	3-11-2	CCAggtgaaacttAA	604_1	13935	-17
605	cccttagtcagctcct	3-10-3	CCcttagtcagctCCT	605_1	13997	-30
606	acccttagtcagctcc	2-10-4	ACccttagtcagCTCC	606_1	13998	-27
607	cacccttagtcagctc	2-11-3	CACccttagtcagCTC	607_1	13999	-24
608	tctcttactaggctcc	3-10-3	TCTcttactaggcTCC	608_1	14091	-24
609	cctatctgtcatcatg	2-11-3	CCtatctgtcatCATG	609_1	14178	-20
610	tcctatctgtcatcat	3-11-2	TCctatctgtcatCAT	610_1	14179	-20
611	gagaagtgtgagaagc	3-11-2	GAGAagtgtgagaaGC	611_1	14808	-19
612	catcctgaagtttag	4-10-2	CATCctgaagttTAG	612_1	14908	-19
613	taataagatggctccc	3-10-3	TAAtaagatggctCCC	613_1	15046	-21
614	caaggcataataagat	3-11-2	CAAggcataataagAT	614_1	15053	-14
615	ccaaggcataataaga	2-10-4	CCaaggcataatAAGA	615_1	15054	-18
616	tgatccaattctcacc	2-12-2	TGatccaattctcaCC	616_1	15151	-19
617	atgatccaattctcac	3-10-3	ATGatccaattctCAC	617_1	15152	-19
618	cgcttcaccttcaccc	3-11-2	CGCttcaccttcacCC	618_1	15260	-26
619	tatgacactgcatctt	2-10-4	TATgacactgcaTCTT	619_1	15317	-19
620	gtatgacactgcatct	3-10-3	GTATgacactgcaTCT	620_1	15318	-21
621	tgtatgacactgcatc	2-10-4	TGtatgacactgCATC	621_1	15319	-20
622	ttctctctgtaagtc	4-10-2	TTCTctctgtaagTC	622_1	15363	-19
623	ttctacagaggaacta	2-10-4	TTctacagaggaACTA	623_1	15467	-17
624	actacagttctacaga	3-10-3	ACTacagttctacAGA	624_1	15474	-19
625	ttcccacaggtaaag	4-10-2	TTCCcacaggtaaaTG	625_1	15561	-21
626	attatttgaatatactcatt	4-12-4	ATTAtttgaatatactCATT	626_1	15594	-20
627	tgggaggaaattatttg	4-10-3	TGGGaggaaattatTTG	627_1	15606	-20
628	tgactcatctttaaag	4-10-2	TGACtcatctttaaTG	628_1	15621	-17
629	ctgactcatctttaa	3-11-2	CTGactcatcttaaAT	629_1	15622	-16
630	tttactctgactcatc	3-10-3	TTTactctgactcATC	630_1	15628	-17
631	tattggaggaattatt	3-11-2	TATtggaggaattaTT	631_1	15642	-14
632	gtattggaggaattat	3-11-2	GTAttggaggaattAT	632_1	15643	-16
633	tggatacttctctaagtat	2-15-3	TGgtatacttctctaagTAT	633_1	15655	-22
634	gatctcttggtatact	4-10-2	GATCtcttggtataCT	634_1	15666	-20
635	cagacaactctatacc	2-12-2	CAGacaactctataCC	635_1	15689	-18
636	aacatcagacaactcta	4-9-4	AACAtcagacaacTCTA	636_1	15693	-21
637	taacatcagacaactc	4-10-2	TAACatcagacaacTC	637_1	15695	-16
638	tttaacatcagacaactc	4-10-4	TTTAacatcagacaACTC	638_1	15695	-20
639	atttaacatcagacaa	2-12-2	ATttaacatcagacAA	639_1	15698	-11
640	cctatttaacatcagac	2-11-4	CCtatttaacatcAGAC	640_1	15700	-20
641	tcctatttaacatca	3-10-3	TCCctatttaacaTCA	641_1	15703	-21
642	tcaacgactattggaat	4-9-4	TCAAcgactattgGAAT	642_1	15737	-20

SEQ ID NO	Secuencia de motivos	Diseño	Compuesto de oligonucleótidos	CMP ID NO	Inicio en ID NO: 1	dG
643	cttatattctggctat	4-9-3	CTTAtattctggcTAT	643_1	15850	-20
644	atccttatattctggc	4-10-2	ATCCttatattctgGC	644_1	15853	-23
645	gatccttatattctgg	2-10-4	GATccttatattCTGG	645_1	15854	-21
646	tgatccttatattctg	3-10-3	TGATccttatattCTG	646_1	15855	-19
647	attgaaacttgatcct	4-8-4	ATTGaaacttgaTCCT	647_1	15864	-21
648	actgtcattgaaactt	2-10-4	ACtgtcattgaaACTT	648_1	15870	-16
649	tcttactgtcattgaa	3-11-2	TCTtactgtcattgAA	649_1	15874	-16
650	aggatcttactgtcatt	2-11-4	AGgatcttactgtCATT	650_1	15877	-21
651	gcaaatcaactccalc	3-10-3	GCAaatcaactccATC	651_1	15896	-20
652	gtgcaaatcaactcca	3-10-3	GTGcaaatcaactCCA	652_1	15898	-22
653	caattatttcttggc	4-10-3	CAATtatttcttTGC	653_1	15910	-21
654	tggcaacaattatttctt	3-11-4	TGGcaacaattattTCTT	654_1	15915	-21
655	gctggcaacaattatt	3-9-4	GCTggcaacaatTATT	655_1	15919	-21
656	atccatttctactgcc	4-10-2	ATCCatttctactgCC	656_1	15973	-24
657	taatatctattgattcta	4-11-4	TAATatctattgattTCTA	657_1	15988	-20
658	tcaatagtgtagggca	2-12-2	TCaatagtgtagggCA	658_1	16093	-18
659	ttcaatagtgtagggc	3-11-2	TTCaatagttaggGC	659_1	16094	-19
660	aggtaattaattcaatag	4-11-4	AGGTaattaattcaATAG	660_1	16102	-21
661	catttgtaatccctag	3-10-3	CATttgtaatcccTAG	661_2	16163	-20
661	catttgtaatccctag	3-9-4	CATttgtaatccCTAG	661_1	16163	-22
662	acatttgtaatcccta	3-10-3	ACAtttgtaatccCTA	662_1	16164	-20
663	aacatttgtaatccct	2-10-4	AACatttgtaatCCCT	663_2	16165	-21
663	aacatttgtaatccct	3-9-4	AACatttgtaatCCCT	663_1	16165	-22
664	taaatttcaagttctg	2-11-3	TAAatttcaagttCTG	664_1	16184	-14
665	gtttaaatttcaagttct	3-11-4	GTTtaaatttcaagTTCT	665_1	16185	-19
666	ccaagtttaaatttcaag	4-10-4	CCAagtttaaatttCAAG	666_1	16189	-21
667	acccaagtttaaatttc	4-9-4	ACCCaagttttaaTTTC	667_1	16192	-22
668	catacagtgacccaagttt	2-14-3	CATacagtgacccaagTTT	668_1	16199	-23
669	acatcccatacagtga	2-11-3	ACatcccatacagTGA	669_1	16208	-21
670	agcacagctctacatc	2-10-4	AGcacagctctaCATC	670_1	16219	-22
671	atatagcacagctcta	3-9-4	ATAtagcacagcTCTA	671_1	16223	-21
672	tccatatagcacagct	3-11-2	TCCatatagcacagCT	672_1	16226	-22
673	atttccatatagcaca	3-9-4	ATTtccatatagCACA	673_1	16229	-20
674	tttatttccatatagca	4-9-4	TTTAttccatatAGCA	674_1	16231	-22
675	tttatttccatatagc	3-10-3	TTTAtttccatatAGC	675_1	16232	-18
676	aaggagaggagattatg	4-9-4	AAGGagaggagatTATG	676_1	16409	-21
677	agttcttgtgttagct	3-11-2	AGTtcttgtgttagCT	677_1	16456	-21
678	gagttcttgtgttagc	2-12-2	GAGttcttgtgttaGC	678_1	16457	-20
679	attaattatccatccac	3-10-4	ATTaattatccatCCAC	679_1	16590	-21
680	atcaattaattatccatc	3-11-4	ATCaattaattatcCATC	680_1	16593	-19
681	agaatcaattaattatcc	3-12-3	AGAatcaattaattaTCC	681_1	16596	-18
682	tgagataccgtgcatg	2-12-2	TGagataccgtgcaTG	682_1	16656	-18

SEQ ID NO	Secuencia de motivos	Diseño	Compuesto de oligonucleótidos	CMP ID NO	Inicio en ID NO: 1	dG
683	aatgagataccgtgca	2-10-4	AAtgagataccgTGCA	683_1	16658	-21
684	ctgtggttaggcta	3-11-2	CTGtggtaggctaAT	684_1	16834	-19
685	aagagtaagggctgtggt	1-17-2	AagagtaagggctgtggtTT	685_1	16842	-21
686	gatgggttaagagtaa	4-9-3	GATGgggttaagagTAA	686_1	16854	-19
687	agcagatgggttaaga	3-11-2	AGCagatgggttaaGA	687_1	16858	-20
688	tgtaaacattgtagc	2-10-4	TGtaaacattgtTAGC	688_1	16886	-19
689	cctgcttataaatgta	3-11-2	CCTgcttataaatgTA	689_1	16898	-19
690	tgccctgcttataaat	4-10-2	TGCCctgcttataaAT	690_1	16901	-23
691	tcttcttagltcaata	2-12-2	TCtttcttagtcaaTA	691_1	16935	-15
692	tggtttctaactacat	2-10-4	TGgtttctaactACAT	692_1	16980	-18
693	agtttggtttctaacta	2-12-3	AGtttggtttctaaCTA	693_1	16983	-19
694	gaatgaaacttgccctg	3-10-3	GAAtgaaacttgcCTG	694_1	17047	-18
695	attatccttacatgat	3-10-3	ATTatccttacatGAT	695_1	17173	-17
696	gtacccaattatccit	2-11-3	GTacccaattatcCTT	696_1	17180	-21
697	tgtacccaattatcct	3-10-3	TGTacccaattatCCT	697_1	17181	-24
698	ttgtacccaattatcc	2-11-3	TTgtacccaattaTCC	698_1	17182	-20
699	ttgtacccaattatc	3-11-2	TTTgtacccaattaTC	699_1	17183	-17
700	agcagcaggttatatt	4-10-2	AGCagcaggttataTT	700_1	17197	-22
701	tgggaagtggctctggg	3-10-3	TGGgaagtggctcGGG	701_1	17292	-25
702	ctggagagtataata	3-11-2	CTGgagagtataaTA	702_1	17322	-17
703	aatgctggattacgtc	4-10-2	AATGctggattacgTC	703_1	17354	-19
704	caatgctggattacgt	2-11-3	CAatgctggattaCGT	704_1	17355	-19
705	ttgttcagaagtatcc	2-10-4	TTgttcagaagtATCC	705_1	17625	-19
706	gatgatttgcttggag	2-10-4	GATgatttgcttGGAG	706_1	17646	-21
707	gaaatcattcacacc	3-10-3	GAAatcattcacACC	707_1	17860	-17
708	ttgtaacatctactac	3-10-3	TTGtaacatctacTAC	708_1	17891	-16
709	cattaagcagcaagtt	3-11-2	CATtaagcagcaagTT	709_1	17923	-17
710	ttactagatgtgagca	3-11-2	TTActagatgtgagCA	710_1	17942	-18
711	ttactagatgtgagc	2-11-3	TTtactagatgtgAGC	711_1	17943	-18
712	gaccaagcaccttaca	3-11-2	GACcaagcaccttaCA	712_1	17971	-22
713	agaccaagcaccttac	3-10-3	AGAccaagcacctTAC	713_1	17972	-22
714	atgggttaaataaagg	2-10-4	ATgggttaaataAAGG	714_1	18052	-15
715	tcaaccagagtattaa	2-12-2	TCaaccagagtattAA	715_1	18067	-13
716	gtcaaccagagtatta	3-11-2	GTCaaccagagtatTA	716_1	18068	-18
717	attgtaaagctgatat	2-11-3	ATgttaaagctgaTAT	717_1	18135	-14
718	cacataaattgtaaagc	2-10-4	CAcataaattgtaAAGC	718_1	18141	-16
719	gaggctctgctatttac	2-11-3	GAggtctgctattTAC	719_1	18274	-19
720	tgtagattcaatgcct	2-11-3	TGtagattcaatgCCT	720_1	18404	-20
721	cctcattatactatga	2-11-3	CCtcattatactaTGA	721_1	18456	-19
722	ccctatgctatgacac	2-12-2	CCttatgctatgacAC	722_1	18509	-18
723	tccttatgctatgaca	4-10-2	TCCTtatgctatgaCA	723_1	18510	-22
724	aagatgtttaagtata	3-10-3	AAGatgtttaagtATA	724_1	18598	-13

SEQ ID NO	Secuencia de motivos	Diseño	Compuesto de oligonucleótidos	CMP ID NO	Inicio en ID NO: 1	dG
725	ctgattattaagatgt	2-10-4	CTgattattaagATGT	725_1	18607	-17
726	tggaaaggtatgaatt	2-12-2	TGgaaaggtatgaaTT	726_1	18808	-13
727	acttgaatggcttga	2-12-2	ACttgaatggcttGA	727_1	18880	-18
728	aacttgaatggcttgg	3-10-3	AACttgaatggctTGG	728_1	18881	-19
729	caatgtgttactattt	4-10-2	CAATgtgttactatTT	729_1	19004	-16
730	acaatgtgttactatt	3-10-3	ACAatgtgttactATT	730_1	19005	-15
731	catctgtctataaaga	4-10-2	CATCtgtctataaGA	731_1	19063	-18
732	cctagagcaaataactt	4-10-2	CCTAgagcaaataacTT	732_1	19223	-20
733	cagagttaataataag	3-10-3	CAGagttaataatAAG	733_1	19327	-13
734	gttcaagcacacacgaa	4-10-2	GTTCaagcacacgAA	734_1	19493	-18
735	agggttcaagcacacac	2-11-3	AGggttcaagcacAAC	735_1	19496	-18
736	tgttgagacactgtt	2-12-2	TGttgagacactgTT	736_1	19677	-17
737	aaggaggagtaggac	3-11-2	AAGgaggagtaggAC	737_1	19821	-18
738	ctatgccatttaccgat	4-10-2	CTATgccatttaccAT	738_1	19884	-21
739	tcaaatgcagaattag	2-12-2	TCaaatgcagaattAG	739_1	19913	-12
740	agtgacaatcaaatgc	2-10-4	AGtgacaatcaaATGC	740_1	19921	-18
741	aagtgacaatcaaatg	2-11-3	AAgtgacaatcaaATG	741_1	19922	-12
742	gtgtaccaagtaacaa	3-11-2	GTGtaccaagtaacAA	742_1	19978	-16
743	tgggatgttaaacTga	3-10-3	TGGgatgttaaacTGA	743_1	20037	-20

Las secuencias de motivos representan la secuencia contigua de nucleobases presentes en el oligonucleótido.

- 5 Los diseños se refieren al diseño de gapmeros, F-G-F', donde cada número representa el número de nucleósidos modificados consecutivos, por ejemplo, nucleósidos modificados en 2' (primer número = flanco en 5'), seguido del número de nucleósidos de ADN (segundo número = región de hueco), seguido del número de nucleósidos modificados, por ejemplo, nucleósidos modificados en 2' (tercer número = flanco en 3'), opcionalmente precedidos o seguidos de otras regiones repetidas de ADN y LNA, que no son necesariamente parte de la secuencia contigua que es complementaria al ácido nucleico diana.

- 10 Los compuestos de oligonucleótidos representan diseños específicos de una secuencia de motivos. Las letras mayúsculas representan nucleósidos de beta-D-oxi LNA, las letras minúsculas representan nucleósidos de ADN, todos los LNA C son 5-metilcitosina, todos los enlaces internucleosídicos son enlaces internucleosídicos de fosforotioato.

- 15 Tabla 6: Oligonucleótidos dirigidos a de transcritos de PD-L1 de ratón (SEQ ID NO: 4), diseños de estos, así como compuestos de oligonucleótidos específicos (indicados por CMP ID NO) diseñados en base a la secuencia de motivos.

SEQ ID NO	Secuencia de motivos	Diseño	Compuesto de oligonucleótidos	CMP ID NO	Inicio en SEQ ID NO: 4	dG
744	agtttacattttctgc	3-10-3	AGTttacattttcTGC	744_1	4189	-20
745	tatgtgaagaggagag	3-10-3	TATgtgaagaggagGAG	745_1	7797	-19
746	cacctttaaaccacca	3-10-3	CACctttaaaccCCA	746_1	9221	-23
747	tcctttataatcacac	3-10-3	TCCtttataatcaCAC	747_1	10386	-19
748	acggtaattttcacagg	3-10-3	ACGgtaattttcacAGG	748_1	12389	-21
749	gacactacaatgagga	3-10-3	GACactacaatgaGGA	749_1	15088	-20
750	tggtttttaggactgt	3-10-3	TGGtttttaggacTGT	750_1	16410	-21
751	cgacaaattctatcct	3-10-3	CGAcaaattctatCCT	751_1	18688	-20
752	tgatatacaatgctac	3-10-3	TGAtatacaatgcTAC	752_1	18735	-16

SEQ ID NO	Secuencia de motivos	Diseño	Compuesto de oligonucleótidos	CMP ID NO	Inicio en SEQ ID NO: 4	dG
753	tcgttgggtaaattta	3-10-3	TCGttgggtaaattTA	753_1	19495	-17
754	tgctttataaatggtg	3-10-3	TGCTttataaatgGTG	754_1	19880	-19

Las secuencias de motivos representan la secuencia contigua de nucleobases presentes en el oligonucleótido.

5 Los diseños se refieren al diseño de gapmeros, F-G-F', donde cada número representa el número de nucleósidos modificados consecutivos, por ejemplo, nucleósidos modificados en 2' (primer número = flanco en 5'), seguido del número de nucleósidos de ADN (segundo número = región de hueco), seguido del número de nucleósidos modificados, por ejemplo, nucleósidos modificados en 2' (tercer número = flanco en 3'), opcionalmente precedidos o seguidos de otras regiones repetidas de ADN y LNA, que no son necesariamente parte de la secuencia contigua que es complementaria al ácido nucleico diana.

10 Los compuestos de oligonucleótidos representan diseños específicos de una secuencia de motivos. Las letras mayúsculas representan nucleósidos de beta-D-oxi LNA, las letras minúsculas representan nucleósidos de ADN, todos los LNA C son 5-metilcitosina, todos los enlaces internucleosídicos son enlaces internucleosídicos de fosforotioato.

15 Tabla 7: Secuencias de motivos de oligonucleótidos y compuestos antisentido con conector bioescindible de ca en 5'.

SEQ ID NO	secuencia de motivos	compuesto de oligonucleótidos con conector de ca	CMP ID NO
755	caagtttacattttctgc	c <sub>o</sub> a <sub>o</sub> AGTttacattttcTGC	755_1
756	catatgtgaagaggagag	c <sub>o</sub> a <sub>o</sub> TATgtgaagaggaGAG	756_1
757	cacctttaaaacccca	c <sub>o</sub> a <sub>o</sub> CACctttaaaaccCCA	757_1
758	catcctttataatcacac	c <sub>o</sub> a <sub>o</sub> TCCttataatcaCAC	758_1
759	caacggtattttcacagg	c <sub>o</sub> a <sub>o</sub> ACGgtattttcacAGG	759_1
760	cagacactacaatgagga	c <sub>o</sub> a <sub>o</sub> GACactacaatgaGGA	760_1
761	catgggttttaggactgt	c <sub>o</sub> a <sub>o</sub> TGGgttttaggacTGT	761_1
762	cacgacaaattctatcct	c <sub>o</sub> a <sub>o</sub> CGAcaaaattctatCCT	762_1
763	catgatatacaatgctac	c <sub>o</sub> a <sub>o</sub> TGAtatacaatgcTAC	763_1
764	catcgttgggtaaattta	c <sub>o</sub> a <sub>o</sub> TCGttgggtaaattTA	764_1
765	catgctttataaatggtg	c <sub>o</sub> a <sub>o</sub> TGCTttataaatgGTG	765_1
766	caacaaataatggttactct	c <sub>o</sub> a <sub>o</sub> ACAAataatggttaCTCT	766_1
767	cacagattgatggtagtt	c <sub>o</sub> a <sub>o</sub> CAGAttgatggtagTT	767_1
768	cacctatttaacatcagac	c <sub>o</sub> a <sub>o</sub> CCtatttaacatcAGAC	768_1
769	cactaattgtagtagtactc	c <sub>o</sub> a <sub>o</sub> CTAattgtagtagtaCTC	769_1
770	caataaacatgaatctctcc	c <sub>o</sub> a <sub>o</sub> ATAaacatgaatctCTCC	770_1

20 Las letras mayúsculas representan nucleósidos de beta-D-oxi LNA, las letras minúsculas representan nucleósidos de ADN, todos los LNA C son 5-metilcitosina, el subíndice o representa un enlace internucleosídico fosfodiéster y, a menos que se indique de otro modo, otros enlaces internucleosídicos son enlaces internucleosídicos de fosforotioato.

Tabla 8: Compuestos de oligonucleótidos antisentido conjugados con GalNAc.

conjugado de oligonucleótidos antisentido	CMP ID NO
GN2-C6 <sub>o</sub> c <sub>o</sub> a <sub>o</sub> AGTttacattttcTGC	755_2
GN2-C6 <sub>o</sub> c <sub>o</sub> a <sub>o</sub> TATgtgaagaggaGAG	756_2
GN2-C6 <sub>o</sub> c <sub>o</sub> a <sub>o</sub> CACctttaaaaccCCA	757_2
GN2-C6 <sub>o</sub> c <sub>o</sub> a <sub>o</sub> TCCttataatcaCAC	758_2
GN2-C6 <sub>o</sub> c <sub>o</sub> a <sub>o</sub> ACGgtattttcacAGG	759_2
GN2-C6 <sub>o</sub> c <sub>o</sub> a <sub>o</sub> GACactacaatgaGGA	760_2
GN2-C6 <sub>o</sub> c <sub>o</sub> a <sub>o</sub> TGGgttttaggacTGT	761_2



conjugado de oligonucleótidos antisentido	CMP ID NO
GN2-C6 <sub>0</sub> c <sub>0</sub> a <sub>0</sub> CGAcaaattctatCCT	762_2
GN2-C6 <sub>0</sub> c <sub>0</sub> a <sub>0</sub> TGAtatacaatgcTAC	763_2
GN2-C6 <sub>0</sub> c <sub>0</sub> a <sub>0</sub> TCGttgggtaaattTA	764_2
GN2-C6 <sub>0</sub> c <sub>0</sub> a <sub>0</sub> TGCtttataaatgGTG	765_2
GN2-C6 <sub>0</sub> c <sub>0</sub> a <sub>0</sub> ACAAataatgggtaCTCT	766_2
GN2-C6 <sub>0</sub> c <sub>0</sub> a <sub>0</sub> CAGAttgatgtagTT	767_2
GN2-C6 <sub>0</sub> c <sub>0</sub> a <sub>0</sub> CCtatttaacatcAGAC	768_2
GN2-C6 <sub>0</sub> c <sub>0</sub> a <sub>0</sub> CTAattgtagtagtaCTC	769_2
GN2-C6 <sub>0</sub> c <sub>0</sub> a <sub>0</sub> ATaaacatgaatctCTCC	770_2

GN2 representa el clúster de GalNAc trivalente que se muestra en la figura 3, C6 representa un grupo amino alquilo con 6 carbonos, las letras mayúsculas representan nucleósidos de beta-D-oxi LNA, las letras minúsculas representan nucleósidos de ADN, todos los LNA C son 5-metilcitosina, el subíndice 0 representa un enlace nucleosídico de fosfodiéster y, a menos que se indique de otro modo, los enlaces internucleosídicos son enlaces internucleosídicos de fosforotioato. Se muestran en las figuras 4 a 8 dibujos químicos que representan algunas de las moléculas.

### **Modelos de ratón VAA/VHB**

#### Modelo de Pasteur:

Se crearon y se criaron ratones genomanipulados por desactivación de H-2 clase I/clase II, transgénicos para HLA-A2.1-/HLA-DR1 (a los que se hace referencia aquí como HLA-A2/DR1), en el Institut Pasteur. Estos ratones representan un modelo experimental *in vivo* para estudios de la función inmune humana sin ninguna interferencia con la respuesta del MHC del ratón (Pajot et al 2004 Eur J Immunol. 34 (11):3060-9).

En estos estudios se usó un vector vírico adenoasociado (VAA), serotipo 2/8 de VAA que porta un genoma de ADN del VHB competente para replicación. El vector VAA-VHB (lote GVPN n.º 6163) se diluyó en solución salina tamponada con fosfato (PBS) estéril para alcanzar un título de  $5 \times 10^{11}$  gv/ml. Se inyectó a los ratones por vía intravenosa (i.v.) 100 µl de esta solución diluida (dosis/ratón:  $5 \times 10^{10}$  gv) en una vena de la cola. Se detectaron partículas víricas completas que contenían ADN del VHB en la sangre de ratones portadores del VHB. El HBcAg se detectó durante hasta un año en el hígado conjuntamente con las proteínas circulantes del VHB HBsAg y HBsAg en la sangre. En todos los ratones transducidos con VAA2/8-VHB, el ADN del HBsAg, HBsAg y VHB persistió en el suero durante al menos un año (Dion et al 2013 J Virol 87:5554-5563).

#### Modelo de Shanghai:

En este modelo, los ratones infectados por un virus adenoasociado (VAA) recombinante que porta el genoma del VHB (VAA/VHB) mantienen una viremia y antigenemia estables durante más de 30 semanas (Dan Yang, et al. 2014 Cellular & Molecular Immunology 11,71-78).

Se compraron ratones macho C57BL/6 (4-6 semanas de edad), libres de patógenos específicos, de SLAC (Centro de Animales de Laboratorio de Shanghai de la Academia China de Ciencias) y se alojaron en una instalación de cuidado de animales en jaulas ventiladas individualmente. Se siguieron las pautas para el cuidado y uso de animales según lo indicado por WuXi IACUC (Comité Institucional de Cuidado y Uso de Animales, número de protocolo WUXI IACUC R20131126-Mouse). Se permitió que los ratones se aclimataran al nuevo entorno durante 3 días y se agruparon de acuerdo con el diseño experimental.

El VAA-VHB recombinante se diluyó en PBS, 200 µl por inyección. Este virus recombinante porta 1,3 copias del genoma del VHB (genotipo D, serotipo ayw).

El día 0, se inyectó a todos los ratones a través de la vena de la cola 200 µl de VAA-VHB. Los días 6, 13 y 20 después de la inyección del VAA, se extrajo sangre por vía submandibular a todos los ratones (0,1 ml de sangre/ratón) para la recogida de suero. El día 22 después de la inyección, los ratones con viremia estable estaban listos para el tratamiento con oligonucleótidos. Los oligonucleótidos pueden estar conjugados con GalNAc o no conjugados.

### **Vacuna de ADN**

El ADN plasmídico estaba libre de endotoxinas y fue fabricado por Plasmid-Factory (Alemania). pCMV-S2.S ayw codifica los dominios preS2 y S del HBsAg (genotipo D), y su expresión está controlada por el promotor génico temprano inmediato del citomegalovirus (Michel et al 1995 Proc Natl Acad Sci USA92:5307-5311). pCMV-HBc codifica

la cápside del VHB que porta el Ag del núcleo de la hepatitis (HBc) (Dion et al 2013 J Virol 87:5554-5563).

El tratamiento con la vacuna de ADN se realizó como se describe aquí. Cinco días antes de la vacunación, se inyectó cardiotoxina (CaTx, Latoxan refL81-02, 50 µl/músculo) en el músculo de los ratones. CaTx despolariza las fibras musculares para inducir la degeneración celular, 5 días después de la inyección, aparecerán nuevas fibras musculares y recibirán la vacuna de ADN para una mejor eficacia de la transfección. El pCMV-S2.S ayw y pCMVCore a 1 mg/ml cada uno se mezclaron en igual cantidad y cada ratón recibió un total de 100 g por inyección intramuscular bilateral en los músculos tibiales anteriores tratados con cardiotoxina como se describe previamente en Michel et al 1995 Proc Natl Acad Sci USA92:5307-5311, bajo anestesia (100 µl de 12,5 mg/ml de ketamina, 1,25 mg/ml de xilacina).

#### **Anticuerpo anti-PD-L1**

Este es un clon 6E11 de anticuerpo IgG1 anti-PD-L1 de ratón, producido internamente en Genetech. Es un anticuerpo sustituto que bloquea de forma cruzada el atezolizumab y tiene una actividad de bloqueo in vitro similar al atezolizumab producido internamente en Roche. El anticuerpo se administró mediante inyección intraperitoneal (i.p.) a una dosis de 12,5 µg/g.

#### **Síntesis de oligonucleótidos**

La síntesis de oligonucleótidos es, en general, conocida en la técnica. A continuación se muestra un protocolo que se puede aplicar. Los oligonucleótidos de la presente invención se pueden haber producido mediante procedimientos ligeramente variables en términos de aparato, soporte y concentraciones usados.

Los oligonucleótidos se sintetizan en soportes universales de uridina usando el enfoque de fosforamidita en un Oligomaker 48 a escala de 1 µmol. Al final de la síntesis, los oligonucleótidos se escinden del soporte sólido usando amoníaco acuoso durante 5-16 horas a 60 °C. Los oligonucleótidos se purifican mediante HPLC en fase inversa (RP-HPLC) o mediante extracciones en fase sólida y se caracterizan por UPLC, y la masa molecular se confirma además mediante ESI-MS.

#### **Alargamiento del oligonucleótido:**

El acoplamiento de β-cianoetil-fosforamiditas (ADN-A(Bz), ADN-G(ibu), ADN-C(Bz), ADN-T, LNA-5-metil-C(Bz), LNA-A(Bz), LNA-G(dmf) o LNA-T) se realiza usando una solución de 0,1 M de la amidita protegida con 5'-O-DMT en acetonitrilo y DCI (4,5-dicianoimidazol) en acetonitrilo (0,25 M) como activador. Para el ciclo final, se puede usar una fosforamidita con las modificaciones deseadas, por ejemplo, un conector C6 para unir un grupo de conjugado o un grupo de conjugado como tal. La tiolación para la introducción de enlaces fosfortioato se lleva a cabo usando hidruro de xantano (0,01 M en acetonitrilo/piridina 9:1). Se pueden introducir enlaces fosfordiéster usando yodo 0,02 M en THF/piridina/agua 7:2:1. El resto de los reactivos son los que se usan típicamente para la síntesis de oligonucleótidos.

Para la conjugación posterior a la síntesis en fase sólida, se puede usar una fosforamidita como conector amino C6 comercialmente disponible en el último ciclo de la síntesis en fase sólida y después de la desprotección y escisión del soporte sólido se aísla el oligonucleótido desprotegido con enlace amino. Los conjugados se introducen por medio de la activación del grupo funcional usando procedimientos de síntesis estándar.

De forma alternativa, el resto de conjugado se puede añadir al oligonucleótido mientras todavía se encuentra en el soporte sólido usando una fosforamidita del clúser con GalNAc o GalNAc como se describe en PCT/EP2015/073331 o en la solicitud de EP n.º 15194811.4.

#### **Purificación por RP-HPLC:**

Los compuestos brutos se purifican mediante RP-HPLC preparativa en una columna Phenomenex Jupiter C18 10 µ 150x10 mm. Se usa acetato de amonio 0,1 M pH8 y acetonitrilo como tampones a un caudal de 5 ml/min. Las fracciones recogidas se liofilizan para dar el compuesto purificado típicamente como un sólido blanco.

#### **Abreviaturas:**

DCI: 4,5-dicianoimidazol

DCM: Diclorometano

DMF: Dimetilformamida

DMT: 4,4'-Dimetoxitritilo

THF: Tetrahidrofurano

Bz: Benzofilo

Ibu: Isobutirilo

## 5 RP-HPLC: Cromatografía de líquidos de alta rendimiento en fase inversa

### **Ensayo de $T_m$**

10 Se diluyen dúplex de oligonucleótidos y ARN diana (unidos a fosfato, PO) a 3 mM en 500 ml de agua sin RNasa y se mezclan con 500 ml de tampón de  $T_m$  2x (NaCl 200 mM, EDTA 0,2 mM, nafosfato 20 mM, pH7,0). Se calienta la solución a 95 °C durante 3 min y a continuación se deja enfriar a temperatura ambiente durante 30 min. Las temperaturas de fusión ( $T_m$ ) de los dúplex se midieron en un espectrofotómetro UV/VIS Lambda 40 equipado con un programador de temperatura Peltier PTP6 usando el programa informático PE TempLAB (Perkin Elmer). La temperatura se aumenta de 20 °C a 95 °C y a continuación baja a 25 °C, registrando la absorción a 260 nm. Se usan  
15 la primera derivada y los máximos locales tanto de la fusión como del enfriamiento para evaluar la  $T_m$  de los dúplex.

### **Ensayo *in vitro* de escisión del conector específico de tejido**

20 Los oligonucleótidos marcados con FAM con el conector bioescindible que se va a someter a prueba (por ejemplo, un conector de fosfodiéster de ADN (conector PO)) se someten a escisión *in vitro* usando homogeneizados de los tejidos pertinentes (por ejemplo, hígado o riñón) y suero.

25 Se recogen las muestras de tejido y suero de un animal adecuado (por ejemplo, ratones, mono, cerdo o rata) y se homogeneizan en un tampón de homogeneización (Igepal CA-630 al 0,5 %, Tris 25 mM pH 8,0, NaCl 100 mM, pH8,0 (ajustado con NaOH 1 N). Se enriquecen los homogeneizados de tejido y el suero con oligonucleótido a concentraciones de 200 µg/g de tejido. Se incuban las muestras durante 24 horas a 37 °C y, después de esto, se extraen las muestras con fenol-cloroformo. Se someten las soluciones a análisis por AIE HPLC en un Dionex Ultimate 3000 usando una columna Dionex DNAPac p-100 y un gradiente que varía de perclorato de sodio 10 mM a 1 M a pH7,5. Se determina el contenido de oligonucleótidos escindidos y no escindidos frente a un estándar usando tanto  
30 un detector de fluorescencia a 615 nm como un detector uv a 260 nm.

### **Ensayo de escisión por la nucleasa S1**

35 Se someten oligonucleótidos marcados con FAM con conectores sensibles a la nucleasa S1 (por ejemplo, un conector de fosfodiéster de ADN (conector PO)) a escisión *in vitro* en extracto de nucleasa S1 o suero.

40 100 µM de los oligonucleótidos se someten a escisión *in vitro* por la nucleasa S1 en tampón de nucleasa (60 U pr. 100 µl) durante 20 y 120 minutos. Se detiene la actividad enzimática añadiendo EDTA a la solución tampón. Se someten las soluciones a análisis por AIE HPLC en un Dionex Ultimate 3000 usando una columna Dionex DNAPac p-100 y un gradiente que varía de perclorato de sodio 10 mM a 1 M a pH7,5. Se determina el contenido de oligonucleótidos escindidos y no escindidos frente a un estándar usando tanto un detector de fluorescencia a 615 nm como un detector uv a 260 nm.

### **Preparación de células mononucleares de hígado**

45 Se prepararon células de hígado de ratones VAA/VHB como se describe a continuación y de acuerdo con un procedimiento descrito por Tupin et al 2006 Methods Enzymol 417:185-201 con modificaciones menores. Después de sacrificar al ratón, se perfundió el hígado con 10 ml de PBS estéril a través de la vena porta hepática usando una jeringa con aguja G25. Cuando el órgano está pálido, se recogió el órgano en solución salina equilibrada de Hank (HBSS) (GIBCO® HBSS, 24020) + suero de ternero fetal descomplementado (FCS) al 5 %. Se presionó suavemente el hígado recogido a través de un filtro celular de 100 µM (BD Falcon, 352360) y se suspendieron las células en 30 ml de HBSS + FCS al 5 %. Se centrifugó la suspensión celular a 50 g durante 5 min. A continuación, se centrifugaron los sobrenadantes a 289 g durante 10 min a 4 °C. Después de la centrifugación, se descartaron los sobrenadantes y se resuspendieron los sedimentos en 15 ml a temperatura ambiente en una solución de Percoll isotónica al 35 % (GE Healthcare Percoll n.º 17-0891-01 diluido en RPMI 1640 (GIBCO, 31870)) y se transfirieron a un tubo de 15 ml. Se centrifugaron además las células a 1360 g durante 25 min a temperatura ambiente. Se descartó el sobrenadante por aspiración y el sedimento que contenía células mononucleares se lavó dos veces con HBSS + FCS al 5 %.  
55

60 Se cultivaron las células en medio completo (medio esencial mínimo  $\alpha$  (Gibco, 22571) complementado con FCS al 10 % (Hyclone, n.º SH30066, lote APG21570), 100 U/ml de penicilina + 100 µg/ml de estreptomicina + 0,3 mg/ml de L-glutamina (Gibco, 10378), 1X aminoácidos no esenciales (Gibco, 11140), Hepes 10 mM (Gibco, 15630), piruvato de sodio 1 mM (Gibco, 11360) y  $\beta$ -mercaptoetanol 50 µM (LKB, 1830)).

### **Marcado de células en la superficie**

65 Se sembraron las células en placas de 96 pocillos con fondo en U y se lavaron con PBS FACS (PBS que contenía

seroalbúmina bovina al 1 % y azida sódica al 0,01 %). Se incubaron las células con 5 µl de PBS FACS que contenía un anticuerpo de rata anti-CD16/CD32 de ratón y un marcador de viabilidad LD amarillo fijable, Thermofisher, L34959 durante 10 min en la oscuridad a 4 °C. A continuación, se tiñeron las células durante 20 min en la oscuridad a 4 °C con 25 µl de PBS FACS que contenía anticuerpos monoclonales (Mab) contra NK P46 BV421 (Mab de rata anti-NK P46 de ratón, Biolegend, 137612) y F4/80 (Mab de rata anti-F4/80 FITC de ratón, BD Biosciences, 123108) y dos marcadores de superficie suplementarios: también se añadieron PD1 (Mab de rata anti-PD1 PE de ratón, BD Biosciences, 551892) y PDL1 (Mab de rata anti-PDL1 BV711 de ratón, Biolegend, 124319).

#### Ensayo de tinción de citocinas intracelulares (ICS)

Se realizaron ensayos de ICS tanto en esplenocitos como en células mononucleares del hígado. Se sembraron las células en placas de 96 pocillos con fondo en U. Se incubaron las placas con células durante la noche a 37 °C en medio completo solo como control negativo o con los péptidos descritos en la Tabla 9 a una concentración de 2 µg/ml. Se añadió brefeldina A a 2 µg/ml (Sigma, B6542) después de una hora de incubación.

Después del cultivo durante la noche, se lavaron las células con PBS FACS y se incubaron con 5 µl de PBS FACS que contenía anticuerpo de rata anti-CD16/CD32 de ratón y un marcador de viabilidad LD amarillo fijable, Thermofisher, L34959 durante 10 min en la oscuridad a 4 °C. A continuación, se tiñeron las células durante 20 min en la oscuridad a 4 °C con 25 µl de PBS FACS que contenía Mab. La mezcla estaba compuesta por anticuerpos monoclonales contra CD3 (Mab de hámster anti-CD3-PerCP de ratón, BD Biosciences, 553067), CD8 (Mab de rata anti-CD8-APC-H7 de ratón, BD Biosciences, 560182), CD4 (Mab de rat anti-CD4-PE-Cy7 de ratón, BD Biosciences, 552775) y linfocitos NK (Mab de rata anti-NK P46 BV421 de ratón, Biolegend, 137612). Se fijaron las células después de varios lavados y se permeabilizaron durante 20 min en la oscuridad a temperatura ambiente con Cytofix/Cytoperm, se lavaron con solución Perm/Wash (BD Biosciences, 554714) a 4 °C.

Se realizó la tinción de citocinas intracelulares con anticuerpos contra IFNγ (Mab de rata anti-IFNγ-APC de ratón, clon XMG1.2, BD Biosciences, 554413) y factor de necrosis tumoral alfa (TNFα) (Mab de rata anti-TNFα-FITC de ratón, clon MP6-XT22; 1/250 (BD Biosciences 554418) durante 30 min en la oscuridad a 4 °C. Antes del análisis por citometría de flujo usando el analizador MACSQuant, se lavaron las células con Perm/Wash y se resuspendieron en PBS FACS que contenía formaldehído al 1 %.

Se seleccionaron CD3+CD8+CD4- y células CD3+CD8-CD4+ vivas y se presentaron en una curva de puntos. Se definieron dos regiones para seleccionar células positivas para cada citocina. El número de eventos encontrados en estas ventanas se dividió entre el número total de eventos en la población parental para proporcionar los porcentajes de linfocitos T que respondieron. Para cada ratón, el porcentaje obtenido en medio solo se consideró el fondo y se restó del porcentaje obtenido con estimulaciones peptídicas.

Se definió el umbral de positividad de acuerdo con los antecedentes del experimento, es decir, el porcentaje medio de células teñidas obtenido para cada grupo en condición de medio solo más dos desviaciones estándar. Solo el porcentaje de citocinas que representó al menos 5 eventos se consideró positivo.

Tabla 9: Epítomos restringidos a HLA-A2/DR1 contenidos en la proteína del núcleo del VHB y los dominios de la envoltura del HBsAg (S2+S).

Proteína	Posición inicial	Posición final	Secuencia	Restricción de HLA	Referencias
Núcleo	18	27	FLPSDFFPSV (SEQ ID NO: 773)	A2	Bertoletti et al Gastroenterology 1997;112:193-199
	111	125	GRETVLEYLVSGVW (SEQ ID NO: 774)	DR1	(Bertoletti et al Gastroenterology 1997; 112:193-199
Envoltura (S2+S)	114	128	TTFHQTLQDPRVRGL (SEQ ID NO: 775)	DR1	Pajot et al Microbes Infect 2006;8:2783-2790.
	179	194	QAGFFLLTRILTIPQS (SEQ ID NO: 776)	A2 + DR1	Pajot et al Microbes Infect 2006;8:2783-2790.
	183	191	FLLTRILTI (SEQ ID NO: 777)	A2	Sette et al J Immunol 1994;153:5586-5592.
	200	214	TSLNFLGGTTVCLGQ (SEQ ID NO: 778)	A2 + DR1	Pajot et al Microbes Infect 2006;8:2783-2790.
	204	212	FLGGTTVCL (SEQ ID NO: 779)	A2	Rehermann et al J Exp Med 1995;181: 1047-1058.

Proteína	Posición inicial	Posición final	Secuencia	Restricción de HLA	Referencias
	335	343	WLSLLVPFV (SEQ ID NO: 780)	A2	Nayersina et al J Immunol 1993;150: 4659-4671.
	337	357	SLLVPFVQWFVGLSPTVWLSV (SEQ ID NO: 781)	A2 + DR1	Loirat et al J Immunol 2000;165: 4748-4755
	348	357	GLSPTVWLSV (SEQ ID NO: 782)	A2	Loirat et al J Immunol 2000; 165: 4748-4755
	370	379	SILSPFLPLL (SEQ ID NO: 783)	A2	Mizukoshi et al J Immunol 2004;173: 5863-5871.

### Ejemplo 1 Prueba de eficacia *in vitro*

Se realizó un recorrido génico a través del transcrito de PD-L1 humano principalmente usando gapmeros de 16 a 20 nucleótidos. La prueba de eficacia se realizó en un experimento *in vitro* en la línea celular de leucemia monocítica humana THP1 y en la línea celular de linfoma K no hodgkiniano humano (KARPAS-299).

#### Líneas celulares:

La línea celular THP1 y Karpas-299 se compraron originalmente de la Colección Europea de Cultivos Celulares Autenticados (ECACC) y se mantuvieron según lo recomendado por el proveedor en una incubadora humidificada a 37 °C con un 5 % de CO<sub>2</sub>.

#### Eficacia de los oligonucleótidos

Se añadieron células THP-1 (3.104 en RPMI-GLutamax, FBS al 10 %, Pen-Strep al 1 % (Thermo Fisher Scientific) a los oligonucleótidos (4-5 ul) en placas de fondo redondo de 96 pocillos y se cultivaron durante 6 días en un volumen final de 100 µl/pocillo. Se cribaron los oligonucleótidos a una concentración única (20 µM) y en concentraciones en el intervalo de dosis de 25 µM a 0,004 µM (dilución 1:3 en agua). Se extrajo el ARNm total usando el kit de gran volumen de ARN celular MagNA Pure 96 en el sistema MagNA Pure 96 (Roche Diagnostics) de acuerdo con las instrucciones del fabricante.

Para el análisis de expresión génica, se realizó RT-qPCR usando el kit TaqMan RNA-to-ct 1-Step (Thermo Fisher Scientific) en la máquina QuantStudio (Applied Biosystems) con cebadores Taqman prediseñados dirigidos a PDL1 y ACTB humanos usados como control endógeno (Thermo Fisher Scientific). Se calculó el nivel relativo de expresión de ARNm de PD-L1 usando el procedimiento 2(-Delta C(T)) y el porcentaje de inhibición como el % en comparación con la muestra de control (células no tratadas).

Se cultivaron células Karpas-299 en RPMI1640, glutamina 2 mM y FBS al 20 % (Sigma). Se sembraron las células a 10000 células/pocillo en placas de 96 pocillos incubadas durante 24 horas antes de la adición de oligonucleótidos disueltos en PBS. La concentración final de oligonucleótidos fue en una dosis única de 5 µM, en un volumen de cultivo final fue de 100 µl/pocillo o se añadió en un intervalo de respuesta a la dosis de 50 µM, 15,8 µM, 5,0 µM, 1,58 µM, 0,5 µM, 0,158 µM, 0,05 µM, a 0,0158 µM en 100 µl de volumen de cultivo. Se recogieron las células 3 días después de la adición de compuestos de oligonucleótidos y se extrajo el ARN usando el kit PureLink Pro 96 RNA Purification (Ambion), de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Se sintetizó el ADNc usando retrotranscriptasa M-MLT, decámeros aleatorios RETROscript, inhibidor de RNasa (Ambion) y un conjunto de dNTP 100 mM (Invitrogen, grado para PCR) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Para el análisis de expresiones génicas, se realizó la qPCR usando TaqMan Fast Advanced Master Mix (2X)(Ambion) en una configuración en dúplex con ensayos con cebadores TaqMan para PD-L1 (Applied Biosystems; Hs01125299\_m1) y TBP (Applied Biosystems; 4325803). El nivel relativo de expresión de ARNm de PD-L1 se muestra en la tabla 10 como % de la muestra de control (células tratadas con PBS).

Tabla 10: eficacia *in vitro* de compuestos anti-PD-L1 en líneas celulares THP1 y KARPAS-299 (promedio de n=3 experimentos). Los niveles de ARNm de PD-L1 se normalizan a TBP en células KARPAS-299 o ACTB en células THP1 y se muestran como % de control (células tratadas con PBS).

CMP ID NO	Células KARPAS-299 CMP 5 µM		Células THP1 CMP 20 µM		Compuesto (CMP)	Inicio en SEQ ID NO 1
	% ARNm de control	DE	% ARNm de control	DE		
4_1	50	1	32	11	TAAattggctctacTGC	236
5_1	25	5	9	6	TCGCataagaatgaCT	371

CMP ID NO	Células KARPAS-299 CMP 5 µM		Células THP1 CMP 20 µM		Compuesto (CMP)	Inicio en SEQ ID NO 1
	% ARNm de control	DE	% ARNm de control	DE		
6_1	29	2	15	5	TGaacacacagtcgCA	382
7_1	27	7	3	1	CTGaacacacagtcGC	383
8_1	23	4	11	3	TCTgaacacacagtcG	384
9_1	32	3	19	6	TTCTgaacacacagTC	385
10_1	57	5	39	16	ACAagtcatgttaCTA	463
11_1	75	5	37	12	ACacaagtcatgttAC	465
12_1	22	2	10	3	CTtacttagatgcTGC	495
13_1	33	4	23	11	ACTtacttagatgCTG	496
14_1	33	7	21	6	GACTtacttagatgCT	497
15_1	41	6	18	10	AGacttacttagaTGC	498
16_1	96	14	40	7	GCAggaagagactTAC	506
17_1	22	2	9	3	AATAaattccgttCAGG	541
18_1	34	6	21	9	GCAAataaattcCGTT	545
18_2	51	4	27	11	GCAaataaattccGTT	545
19_1	38	5	23	7	AGCAaataaattcCGT	546
20_1	73	8	56	15	CAGAgcaaataaatTCC	548
21_1	83	8	65	10	TGGAcagagcaaataAAT	551
22_1	86	6	80	8	ATGGacagagcaAATA	554
23_1	44	4	30	2	CAgaatggacagaGCA	558
24_1	63	10	40	11	TTCTcagaatggacAG	562
25_1	31	1	39	5	CTGAacttgacATAG	663
26_1	60	4	56	19	AAGacaaaccagacTGA	675
27_1	36	4	34	10	TATAagacaaaccAGAC	678
28_1	40	4	28	13	TTATAagacaaaccCAGA	679
29_1	30	2	18	6	TGTTataagacaaaCCC	682
30_1	77	3	67	10	TAGAacaatggtaCTTT	708
31_1	81	17	20	14	GTAGaacaatggtaCT	710
32_1	29	5	14	8	AGGtagaacaatgGTA	712
33_1	32	1	43	20	AAGAggtagaacaATGG	714
34_1	70	4	35	13	GCatccacagtaaaTT	749
35_1	83	2	66	21	GAaggtatttaaTTC	773
36_1	18	2	15	5	CTAAtcgaatgcaGCA	805
37_1	64	7	35	10	TACccaatctaalCGA	813
38_1	69	1	49	13	TAGttacccaatcTAA	817
39_1	49	5	26	9	CATttagttacccaAAT	821
40_1	23	7	8	2	TCAtttagttaccCAA	822

CMP ID NO	Células KARPAS-299 CMP 5 µM		Células THP1 CMP 20 µM		Compuesto (CMP)	Inicio en SEQ ID NO 1
	% ARNm de control	DE	% ARNm de control	DE		
41_1	24	6	12	3	TTcatttagttaCCCA	823
42_1	51	7	40	5	GAATtaatttcattTAGT	829
43_1	71	9	45	3	CAGTgaggaattaATTT	837
44_1	60	5	45	17	CCAAcagtgaggAATT	842
45_1	63	1	37	15	CCCaacagtgaggAAT	843
46_1	31	3	29	12	TAtacccaacagtgAGG	846
47_1	44	3	27	0	TTatacccaacagTGAG	847
48_1	38	3	26	6	TTTatacccaacagTGA	848
49_1	20	4	7	1	CCTttatacccaaCAG	851
50_1	22	3	6	2	TAAcctttataCCAA	854
51_1	28	1	29	16	AATaacccttataCCCA	855
52_1	80	11	48	10	GTAaataacctttaTA	859
53_1	54	4	37	14	ACTGtaaataacctTTAT	860
54_1	81	4	53	15	ATAtatatgcaatgAG	903
55_1	86	12	70	15	AGatatatatgcaaTG	905
56_1	56	8	27	7	GAGatatatatgcAAT	906
57_1	28	7	13	5	CCagagatatataTGC	909
58_1	88	13	69	23	CAATattccagagATAT	915
59_1	29	3	14	6	GCAAtattccagagATA	916
60_1	25	3	14	3	AGCaatattccagaGAT	917
61_1	29	4	17	2	CAGcaatattccAGAG	919
62_1	27	3	14	3	AATCagcaatattCCAG	921
63_1	23	6	12	6	ACAAtcagcaataTTCC	923
64_1	53	9	43	15	ACTaagtagttacactTCT	957
65_1	32	5	14	6	CTAAgtagttacactTC	958
66_1	35	4	31	6	GACTaagtagttacaCTT	959
67_1	64	10	55	14	TGActaagtagtTACA	962
68_1	62	11	57	16	CTTTgactaagtagTTA	964
69_1	42	9	59	13	CTCtttgactaagTAG	967
70_1	81	6	56	12	GCTCtttgactaagTA	968
71_1	27	3	39	9	CCtaaatactgtTGAC	1060
72_1	75	5	36	7	CTtaaatactgttgAC	1060
73_1	35	6	43	13	TCCtaaatactgTTG	1062
74_1	57	4	79	25	TCTCcttaaatactgTT	1063
75_1	53	6	28	6	TATcatagttctCCTT	1073
76_1	26	4	9	2	AGTatcatagttcTCC	1075

CMP ID NO	Células KARPAS-299 CMP 5 µM		Células THP1 CMP 20 µM		Compuesto (CMP)	Inicio en SEQ ID NO 1
	% ARNm de control	DE	% ARNm de control	DE		
77_1	74	5	39	12	GAgatcatagttCTC	1076
78_1	49	5	35	6	AGagtatcatagTTCT	1077
78_2	74	6	36	8	AGAgtatcatagTCT	1077
79_1	19	2	19	13	CAGagtatcatagTTC	1078
80_1	23	2	26	2	TTCAGagtatcataGT	1080
81_1	35	3	36	11	CTTcagagtatcATAG	1081
82_1	24	6	20	7	TTCTcagagtatcaTA	1082
83_1	20	2	16	2	TTTcttcagagtaTCAT	1083
84_1	33	4	37	10	GAGAAaggctaagTTT	1099
85_1	42	2	35	18	GAcactcttgtaCATT	1213
86_1	50	4	54	8	TGagacactcttgtaCA	1215
87_1	50	8	28	8	TGagacactcttgTAC	1216
88_1	61	4	33	6	CTttattaaactCCAT	1266
89_1	71	8	43	12	ACCAaactttattaAA	1272
90_1	62	5	42	9	AAACctctactaagTG	1288
91_1	22	3	12	5	AGattaagacagtTGA	1310
92_1	46	3	ND	ND	AAgtaggagcaagaGGC	1475
93_1	42	4	60	24	AAAGtaggagcaagAGG	1476
94_1	86	15	46	10	GTtaagcagccaggAG	1806
95_1	66	6	82	27	AGggtaggatgggTAG	1842
96_1	83	19	62	36	AAGggtaggatgggTA	1843
97_1	60	9	69	5	CAAgggtaggatggGT	1844
97_2	76	13	34	7	CAAgggtaggatggGT	1844
98_1	65	8	76	28	CCaagggtaggatgGG	1845
99_1	61	2	75	17	TCaagggtaggatGG	1846
100_1	83	4	82	13	CTTCaagggtaggAT	1848
101_1	45	3	52	14	ATCttccaagggtagGA	1849
102_1	29	2	17	7	AGaagtgatggctCATT	1936
103_1	26	3	22	1	AAGAagtgatggcTCAT	1937
104_1	34	6	22	2	GAAgaagtgatggcTCA	1938
105_1	41	5	21	5	ATGAaatgtaaacTGGG	1955
106_1	40	8	29	6	CAATgaaatgtaaaCTGG	1956
107_1	24	3	16	4	GCAATgaaatgtaaACTG	1957
108_1	30	4	20	6	AGCAatgaaatgtAACT	1958
109_1	44	4	34	14	GAGCaatgaaatgtAAAC	1959
110_1	18	1	13	3	TGaattccatatacCGA	1992



CMP ID NO	Células KARPAS-299 CMP 5 µM		Células THP1 CMP 20 µM		Compuesto (CMP)	Inicio en SEQ ID NO 1
	% ARNm de control	DE	% ARNm de control	DE		
111_1	69	8	35	8	AGaattatgaccaTAT	2010
112_1	77	7	38	10	AGGtaagaattatGACC	2014
113_1	97	10	56	13	TCAGgtaagaattaTGAC	2015
114_1	69	8	54	21	CTTCaggtagaatTATG	2017
115_1	91	7	115	42	TCTTcaggtagaATTA	2019
116_1	88	6	104	36	CTTcttcaggtaaGAAT	2021
117_1	85	6	118	17	TCTTcttcaggtaaGAA	2022
118_1	105	14	102	9	TCTtcttcaggtaaAGA	2023
119_1	37	2	76	18	TGGtctaagagaaGAAG	2046
120_1	46	6	81	11	GTTGgtctaagagAAG	2049
121_1	74	11	64	4	AGTtggcttaagAGAA	2050
122_1	74	9	55	21	CAGttggcttaagAGAA	2050
123_1	65	9	95	21	GCAgttggcttaagagAA	2050
124_1	63	7	ND	ND	CAGTtggcttaagaGA	2051
125_1	65	6	ND	ND	GCagttggcttaagaGA	2051
126_1	67	14	104	34	GCagttggcttaagAG	2052
127_1	22	6	10	3	CTcatatcagggCAGT	2063
128_1	50	4	46	9	CACAcattgtcttaAC	2087
129_1	22	4	12	12	TAAatacacacatgTTCT	2092
130_1	24	2	43	28	GTAAatacacacatgTTC	2093
131_1	33	3	20	12	TGTAaatacacacaTGTT	2094
132_1	73	17	57	21	GATCatgtaaataACAC	2099
133_1	47	5	28	14	AGATcatgtaaataCACA	2100
134_1	35	6	26	11	CAAAgatcatgtaaatACAC	2101
135_1	30	2	14	3	ACAAgatcatgtaaTACA	2102
136_1	52	6	24	18	GAATacaaagatcaTGTA	2108
137_1	33	5	20	6	AGAAatacaaagatcATGT	2109
138_1	37	1	22	15	CAGAatacaaagatCATG	2110
139_1	85	6	53	8	GCAGaatacaaagATCA	2112
140_1	79	4	40	6	AGGCagaatacaaagAT	2114
141_1	56	2	53	20	AAGGcagaatacaaAGA	2115
142_1	28	5	20	5	ATTagtgagggaGAA	2132
143_1	26	2	22	10	CATTagtgagggaCGA	2133
144_1	29	6	16	4	GAgggtgatggatTAG	2218
145_1	45	6	22	5	TTaggagtaataAAGG	2241
146_1	65	7	44	9	TTAatgaatttggTGT	2263

CMP ID NO	Células KARPAS-299 CMP 5 µM		Células THP1 CMP 20 µM		Compuesto (CMP)	Inicio en SEQ ID NO 1
	% ARNm de control	DE	% ARNm de control	DE		
147_1	84	8	43	10	CTtaatgaatttgGT	2265
148_1	32	0	15	3	CATGgattacaactAA	2322
149_1	33	2	20	4	TCatggattacaaCTA	2323
150_1	29	1	11	3	GTcatggattacaaCT	2324
151_1	64	2	40	9	CAttaaatctagTCAT	2335
152_1	97	8	63	22	GACAttaaatctagTCA	2336
153_1	92	7	ND	ND	AGGGacattaaatcTA	2340
154_1	35	4	25	15	CAAAGcattataaCCA	2372
155_1	34	3	24	6	ACttactaggcaGAAG	2415
156_1	102	6	113	18	CAGAgttaactgtCA	2545
157_1	102	10	103	15	CCAGagttaactgtAC	2546
158_1	88	7	95	18	GCcagagttaactgTA	2547
159_1	78	10	ND	ND	TGggccagagtaaCT	2550
160_1	59	5	26	5	CAGcatctatcagaCT	2576
161_1	78	8	42	10	TGAaataacatgagTCAT	2711
162_1	31	6	ND	ND	GTGaaataacatgAGTC	2713
163_1	18	2	11	3	TCTGtttatgtcacTG	2781
164_1	56	5	29	9	GTCTgtttatgtcaCT	2782
165_1	37	8	12	5	TGgtctgtttatGTCA	2784
166_1	39	1	19	3	TTGGtctgtttatgTC	2785
167_1	41	3	35	14	TCacccattgtttaAA	2842
168_1	18	3	14	4	TTcagcaaataatTCGT	2995
169_1	36	8	13	2	GTGgttcagcaaATAT	2999
170_1	18	2	11	4	TCTattgttaggtATC	3053
171_1	67	4	26	12	ATtgcccatcttacTG	3118
172_1	71	2	33	9	TATtgcccatcttaCT	3119
173_1	47	4	20	5	AAatattgcccatCTT	3122
174_1	74	4	34	7	ATAaccttatcataCA	3174
175_1	98	19	44	12	TAtaaccttatcaTAC	3175
176_1	100	10	64	11	TTAtaaccttatcaTA	3176
177_1	72	38	28	5	TTTataaccttatCAT	3177
178_1	47	6	34	6	ACTgctattgctaTCT	3375
179_1	41	3	23	6	AGgactgctattgCTA	3378
180_1	32	6	27	7	GAGgactgctattgCT	3379
181_1	83	1	46	20	ACgtagaataataaCA	3561
182_1	94	4	52	9	CCaagtgatataATGG	3613

CMP ID NO	Células KARPAS-299 CMP 5 µM		Células THP1 CMP 20 µM		Compuesto (CMP)	Inicio en SEQ ID NO 1
	% ARNm de control	DE	% ARNm de control	DE		
183_1	49	2	16	3	TtagcagaccaaGTGA	3621
184_1	96	3	26	5	GTtagcagaccaaGT	3623
185_1	78	3	46	10	TGacagtgattataTT	3856
186_1	88	5	45	21	TGTCcaagatattgAC	3868
187_1	46	6	23	6	GAAatcctagatTGT	4066
188_1	79	3	45	14	CAaactgagaataTCC	4074
189_1	63	5	27	8	GCAaactgagaataTC	4075
190_1	77	9	37	11	TCCtattacaatcgTA	4214
191_1	74	10	36	9	TTCCtattacaatcGT	4215
192_1	91	8	51	28	ACtaatgggaggatTT	4256
193_1	95	14	67	24	TAgttcagagaataAG	4429
194_1	86	5	47	16	TAacatatagttcAGA	4436
195_1	87	4	81	20	ATAacatatagttcAG	4437
196_1	101	6	67	20	CAtaacatatagttCA	4438
197_1	91	6	60	13	TCataacatatagtTC	4439
198_1	61	3	31	10	TAGCtctaacaatCA	4507
199_1	79	12	49	11	CTCCaatctttgtaTA	4602
200_1	74	2	58	13	TCTCcaatctttgtAT	4603
201_1	53	3	33	10	TCtattcagccaaTC	4708
202_1	25	4	30	9	CGGaagtcagagtGAA	4782
203_1	32	5	21	7	TTAAgcatgaggaaTA	4798
204_1	34	10	26	11	TGAttgagcacctCTT	4831
205_1	81	12	62	12	GACtaattatttcgTT	4857
206_1	57	7	37	7	TGActaattattTCGT	4858
207_1	26	5	21	6	GTGactaattattTCG	4859
208_1	48	3	33	13	CTGCttgaaatgtgAC	4870
209_1	32	1	34	13	CCTgcttgaaatgTGA	4871
210_1	60	5	50	19	ATcctgcttgaaATGT	4873
211_1	111	8	110	26	ATTataaatctatTCT	5027
212_1	107	1	67	12	GCTaaatactttcATC	5151
213_1	26	3	19	6	CAttgtaacataCCTA	5251
214_1	33	2	20	4	GCattgtaacatacCT	5252
215_1	89	8	53	16	TAatattgcaccaaAT	5295
216_1	25	2	29	9	GATAatattgcacCAA	5297
217_1	27	1	27	6	AGataatattgcacCA	5298
218_1	79	6	45	11	GCcaagaagataATAT	5305

CMP ID NO	Células KARPAS-299 CMP 5 µM		Células THP1 CMP 20 µM		Compuesto (CMP)	Inicio en SEQ ID NO 1
	% ARNm de control	DE	% ARNm de control	DE		
219_1	159	16	68	14	CACAgccacataaaCT	5406
220_1	90	2	72	12	TTgtaattgtggaaAC	5463
221_1	10	2	11	5	TGacttgtaattgTGG	5467
222_1	82	1	67	18	TCtaactgaaatagTC	5503
223_1	30	1	32	9	GTGgttctaactgaAA	5508
224_1	53	7	53	15	CAaatgggacttgGT	5522
225_1	44	1	33	10	ATGacaatatgggaCT	5526
226_1	49	1	41	14	TATGacaatatgggAC	5527
227_1	77	1	54	15	ATATgacaatatggGA	5528
228_1	100	3	98	29	CTtcacttaataaTTA	5552
229_1	90	12	80	19	CTGcttcacttaataAA	5555
230_1	91	0	79	23	AAGactgcttcacTTA	5559
231_1	49	8	77	34	GAATgccctaattaTG	5589
232_1	17	7	88	33	TGGaatgccctaataTA	5591
233_1	40	5	35	10	GCAaatgccagtagGT	5642
234_1	81	6	72	25	CTAatggaaggattTG	5673
235_1	97	17	87	25	AAatagaacctaataTG	5683
236_1	98	4	83	21	GAAagaatagaatGTT	5769
237_1	93	2	102	26	ATGggtaatagattAT	5893
238_1	110	24	44	14	GAAagagcacagggTG	6103
239_1	66	5	36	10	CTACatagagggaaTG	6202
240_1	70	4	34	8	GCTtcctacataGAGG	6207
241_1	64	NA	33	6	TGCTtcctacatagAG	6208
242_1	30	NA	19	7	TGggcttgaaataTGT	6417
243_1	88	6	69	15	CATtatatttaagaAC	6457
244_1	8	2	5	2	TCggltatgttaTCAT	6470
245_1	18	9	12	4	CActttatctggTCGG	6482
246_1	37	2	19	5	AAAttggcacagcGTT	6505
247_1	46	12	29	8	ACCGtgacagtaaATG	6577
248_1	31	2	25	2	TGggaaccgtgacagTA	6581
249_1	17	2	23	9	CCacatataggtcCTT	6597
250_1	15	6	23	7	CAatattgctaccaTAC	6617
251_1	4	2	9	2	TCAatattgctaccATA	6618
252_1	65	12	85	14	CAATtgctatatTGCT	6624
253_1	20	2	51	7	CATtcaattgtcataTTG	6626
254_1	48	8	91	41	TTTctactgggaaTTTG	6644

CMP ID NO	Células KARPAS-299 CMP 5 µM		Células THP1 CMP 20 µM		Compuesto (CMP)	Inicio en SEQ ID NO 1
	% ARNm de control	DE	% ARNm de control	DE		
255_1	11	5	23	8	CAAttagtcagcCAG	6672
256_1	43	7	62	13	GAATaatgttctaTCC	6704
257_1	28	2	36	19	CACAAaattgaataatgtTCT	6709
258_1	64	4	78	22	CATGcacaaattgaaTAAT	6714
259_1	53	8	104	73	ATCctgcaatttcaCAT	6832
260_1	54	5	59	14	CCaccatagctgatCA	6868
261_1	42	8	52	22	ACcaccatagctgaTCA	6868
262_1	68	5	118	66	CaccaccatagctgaTC	6869
263_1	40	2	73	20	TAgtcggcaccaccAT	6877
264_1	64	6	72	35	CttgtagtcggcaccAC	6880
265_1	56	4	82	35	CttgtagtcggcacCA	6881
266_1	41	5	46	21	CGcttgtagtcggcAC	6883
267_1	51	4	33	14	TCAataaagatcagGC	6942
268_1	61	2	49	10	TGgacttacaagaaTG	6986
269_1	45	7	40	9	ATGgacttacaagaAT	6987
270_1	51	12	36	12	GCTCaagaaattggAT	7073
271_1	17	0	14	5	TACTgtagaacatgGC	7133
272_1	15	3	11	3	GCAAttcatttgaTCT	7239
273_1	64	11	ND	ND	TGaagggaggaggacAC	7259
274_1	52	6	50	28	AGtggtgaagggaggAG	7265
275_1	79	7	ND	ND	TAgtggtgaagggaggAG	7265
276_1	81	6	ND	ND	AtagtggtgaagggaggAG	7265
277_1	70	9	ND	ND	TAgtggtgaagggagGA	7266
278_1	84	9	ND	ND	ATagtggtgaagggagGA	7266
279_1	40	6	64	53	TAGtggtgaaggggaGG	7267
280_1	42	10	ND	ND	ATAgtggtgaaggggaGG	7267
281_1	63	7	ND	ND	GAtagtggtgaaggggaGG	7267
282_1	27	7	38	11	ATAGtggtgaagggAG	7268
283_1	60	22	ND	ND	GAtagtggtgaaggGAG	7268
284_1	23	3	97	54	GAgatagtggtgAAGG	7271
285_1	51	6	72	19	CATGggagatagtgGT	7276
286_1	7	1	21	9	ACAAataatggttaCTCT	7302
287_1	66	8	48	20	ACACacaaataatgGTTA	7306
288_1	67	6	58	20	GAGggacacacaaaTAAT	7311
289_1	46	2	50	21	ATATagagaggcTCAA	7390
290_1	22	6	ND	ND	TTgatatagagaGGCT	7393

CMP ID NO	Células KARPAS-299 CMP 5 µM		Células THP1 CMP 20 µM		Compuesto (CMP)	Inicio en SEQ ID NO 1
	% ARNm de control	DE	% ARNm de control	DE		
291_1	11	2	17	3	GCATttgatatagAGA	7397
292_1	70	18	44	8	TTtgcatttgataTAG	7400
293_1	30	1	30	9	CTGgaagaataggTTC	7512
294_1	53	5	42	10	ACTGgaagaataggTT	7513
295_1	56	2	41	15	TACTggaagaatagGT	7514
296_1	80	8	53	13	TGGCttatcctgtaCT	7526
297_1	73	6	52	14	ATggcttatcctGTAC	7527
298_1	75	7	89	25	TATGgcttatcctgTA	7528
299_1	52	5	50	11	GTAaggcttatccTGT	7529
300_1	27	3	31	6	ATgaatatatgccCAGT	7547
301_1	41	8	33	9	GATgaatatatgCCCA	7549
302_1	8	2	ND	ND	CAAgatgaatataTGCC	7551
303_1	32	5	37	14	GACAacatcagtaTAGA	7572
304_1	28	5	30	23	CAAGacaacatcAGTA	7576
305_1	47	5	41	9	CACtctagttccTTT	7601
306_1	39	6	33	7	AACactcctagttCCT	7603
307_1	68	3	42	14	TAacactcctagtTCC	7604
308_1	115	5	69	22	CTaacactcctagtTC	7605
309_1	97	16	57	14	TGataacataactgTG	7637
310_1	36	1	23	10	CTgataacataaCTGT	7638
311_1	38	5	24	5	TTTGaactcaagtgAC	7654
312_1	42	3	39	5	TCCTttacttagcTAG	7684
313_1	15	2	14	3	GAgtttggattagCTG	7764
314_1	49	28	ND	ND	TGggatatgacagGGA	7838
315_1	34	6	ND	ND	TGTGggatatgacaGG	7840
316_1	47	3	37	8	ATATggaagggataTC	7875
317_1	11	3	ND	ND	ACAggatatggaaGGG	7880
318_1	48	4	ND	ND	ATTTcaacaggatATGG	7885
319_1	18	2	16	4	GAGtaattcaacAGG	7891
320_1	74	6	44	5	AGGGagtaattcAACA	7893
321_1	38	5	56	28	ATTAgggagtaatTTCA	7896
322_1	66	9	32	11	CTtactattaggGAGT	7903
323_1	13	1	15	5	CAGcttactattaGGG	7906
324_1	26	4	20	9	TCAgcttactattAGG	7907
325_1	43	4	17	2	ATTtcagcttactaTTAG	7908
326_1	54	5	57	16	TTcagcttactaTTAG	7908

CMP ID NO	Células KARPAS-299 CMP 5 µM		Células THP1 CMP 20 µM		Compuesto (CMP)	Inicio en SEQ ID NO 1
	% ARNm de control	DE	% ARNm de control	DE		
327_1	28	3	8	2	CAGAttcagcttaCT	7913
328_1	43	4	37	16	GACtacaactagagGG	7930
329_1	45	12	36	10	AGACtacaactagaGG	7931
330_1	99	8	94	32	AAgactacaactagAG	7932
331_1	59	4	52	19	ATGAtttaatttctagtCAAA	7982
332_1	100	2	84	23	TTTaatttctagtcAAA	7982
333_1	91	9	60	19	GATTtaattctaGTCA	7984
771_1	74	6	50	5	TGAtttaattctaGTCA	7984
334_1	73	5	54	12	ATGAtttaattctagTCA	7984
335_1	15	1	26	3	GATGatttaattctagtCA	7984
336_1	71	22	49	16	GAtttaattctaGTCA	7984
337_1	43	5	30	11	GATGatttaattctaGTC	7985
338_1	98	5	90	27	TGatttaattctagTC	7985
339_1	87	21	86	2	GAGAtgattttaatTCTA	7988
340_1	92	5	85	27	GAGatgattttaatTCT	7989
341_1	7	1	7	1	CAGAttgatggttagTT	8030
342_1	7	2	24	11	CTcagattgatgGTAG	8032
343_1	3	1	14	9	GTTAgccctcagaTTG	8039
344_1	14	5	20	7	TGtattgttagcCCTC	8045
345_1	10	2	11	5	ACttgtattgttAGCC	8048
346_1	52	4	52	17	AGCcaglatcagggAC	8191
347_1	33	3	18	8	TTgacaatagtgGCAT	8213
348_1	7	2	13	5	ACAagtggatatctTCT	8228
349_1	63	8	44	15	AATCtactttacaaGT	8238
350_1	36	2	ND	ND	CAcagtagatgcctGATA	8351
351_1	24	2	30	9	GAacacagtagatGCC	8356
352_1	23	4	103	14	CTTGgaacacagtagAT	8359
353_1	20	2	45	2	ATAtcttggaacaCAG	8364
354_1	25	3	24	6	TCTtaatatcttgGAAC	8368
355_1	39	2	41	10	TGatttctttaatatCTTG	8372
356_1	54	5	88	43	TGatgatttctttaTATC	8375
357_1	31	4	45	27	AGGctaagtcatgaTG	8389
358_1	18	3	43	20	TTGAtgaggctaagTC	8395
359_1	6	2	11	2	CCAggattatacttTT	8439
360_1	43	5	40	14	GCcaggattataCTCT	8440
361_1	56	8	73	13	CTGccaggattataCT	8442

CMP ID NO	Células KARPAS-299 CMP 5 µM		Células THP1 CMP 20 µM		Compuesto (CMP)	Inicio en SEQ ID NO 1
	% ARNm de control	DE	% ARNm de control	DE		
362_1	23	1	33	7	CAGAAacttatactttaTG	8473
363_1	49	8	45	14	AAGCagaaacttaTACT	8478
364_1	39	6	37	4	GAAGcagaaacttaTACT	8478
365_1	26	4	45	13	TGGAagcagaaacttataCT	8478
366_1	21	4	44	5	TGGAagcagaaacttaTAC	8479
367_1	97	4	70	22	AAGcagaaacttaTAC	8479
368_1	34	3	32	11	TGGAagcagaaactTATA	8480
369_1	71	7	46	19	AAGGgatattatggAG	8587
370_1	51	9	79	38	TGccggaagatttcCT	8641
371_1	45	6	52	25	ATGGattgggagtaGA	8772
372_1	27	7	30	8	AGatggattgggagTA	8774
373_1	13	3	28	6	AAGatggattgggaGT	8775
374_1	42	10	44	11	ACAagatggattGGGA	8777
374_2	41	3	45	14	ACAagatggattggGA	8777
375_1	83	9	88	32	AGAaggttcagaCTTT	8835
376_1	40	5	33	3	GCAGAaggttcagaCT	8837
376_2	28	5	20	4	GCagaaggttcagACT	8837
377_1	70	2	43	8	TGCAGAaggttcagAC	8838
378_1	23	3	55	17	AGTgcagaaggttCAG	8840
378_2	51	6	41	8	AGTgcagaaggttCAG	8840
379_1	34	6	35	7	AAGTgcagaaggttCA	8841
380_1	44	11	24	6	TAagtgcagaagGTTC	8842
381_1	37	5	45	9	TCtaagtgcagaAGGT	8844
382_1	75	5	147	26	CTCaggagttctaciTC	8948
383_1	90	10	141	55	CTCaggagttctaCTT	8949
384_1	73	8	234	116	AtggaggtgactcaggAG	8957
385_1	33	4	42	7	ATggaggtgactcagGA	8958
386_1	24	3	29	14	ATggaggtgactcAGG	8959
387_1	37	2	65	15	TAtggaggtgactcAGG	8959
388_1	50	10	81	19	ATatggaggtgactcaGG	8959
389_1	42	5	61	10	TATGgaggtgactcAG	8960
390_1	36	2	76	50	ATatggaggtgacTCAG	8960
391_1	52	6	64	6	CAtatggaggtgactcAG	8960
392_1	63	5	57	6	ATAtgaggtgacTCA	8961
393_1	53	7	64	12	CAtatggaggtgacTCA	8961
394_1	51	5	56	24	CAtatggaggtgACTC	8962



CMP ID NO	Células KARPAS-299 CMP 5 µM		Células THP1 CMP 20 µM		Compuesto (CMP)	Inicio en SEQ ID NO 1
	% ARNm de control	DE	% ARNm de control	DE		
395_1	23	3	41	34	GCatattggagggtgacTC	8962
396_1	34	3	54	10	TGcatattggagggtgacTC	8962
397_1	54	5	71	24	TtgcattggagggtgacTC	8962
398_1	61	11	59	13	TttgcattggagggtgacTC	8962
399_1	25	2	30	6	GCatattggagggtgaCT	8963
400_1	34	4	25	9	TGcatattggagggtgaCT	8963
401_1	25	4	31	20	TTGcatattggagggtgaCT	8963
402_1	51	6	37	11	TttgcattggagggtgaCT	8963
403_1	26	1	33	5	TGcatattggagggtgAC	8964
404_1	25	2	69	19	TTGcatattggagggtGAC	8964
405_1	26	4	24	4	TTTGcatattggagggtgAC	8964
406_1	19	3	20	7	TTTGcatattggagggtGA	8965
407_1	16	5	46	16	TTTgcattggaGGTG	8966
408_1	9	2	9	6	AAgtgaagtcaaCAGC	8997
409_1	26	8	109	52	TGggaagtgaagTTCA	9002
410_1	31	5	24	5	ATgggaagtgaagTTC	9003
411_1	49	9	19	10	GATGggaagtgaagGTT	9004
412_1	28	10	17	9	CTGtgatgggaagtGAA	9007
413_1	54	4	34	8	ATTgagtgaatccAAA	9119
414_1	11	1	14	2	AATTgagtgaatCCAA	9120
415_1	58	6	14	2	GATAaattgagtgaTCC	9122
416_1	5	1	16	3	GTGataattgagtGAA	9125
417_1	73	5	61	14	AAGaaagggtgcaaTAA	9155
418_1	86	6	64	13	CAagaaagggtgcAATA	9156
419_1	75	19	64	14	ACAAGaaagggtgcaAT	9157
420_1	75	8	50	13	ATttaactcacaaAC	9171
421_1	21	8	23	6	CTgttaggttcaGCGA	9235
422_1	54	10	30	5	TCTGaatgaacatTTGG	9260
423_1	11	4	15	5	CTcattgaaggTCTG	9281
424_1	87	3	52	8	CTAatctcattgaaGG	9286
425_1	95	1	85	13	CCtaatctcattgaAG	9287
426_1	31	7	22	7	ACTttgatctttcAGC	9305
427_1	64	7	49	16	ACtatgaacacttTG	9315
428_1	18	6	21	3	CAAatagctttatCGG	9335
429_1	19	6	17	4	CCaaatagctttATCG	9336
430_1	35	4	27	8	TCCAaatagctttaTC	9337

CMP ID NO	Células KARPAS-299 CMP 5 µM		Células THP1 CMP 20 µM		Compuesto (CMP)	Inicio en SEQ ID NO 1
	% ARNm de control	DE	% ARNm de control	DE		
431_1	75	8	43	7	GATCcaaatagcttTA	9339
432_1	67	11	32	8	ATgatccaaataGCTT	9341
433_1	53	5	43	6	TATGatccaaatagCT	9342
434_1	97	9	66	29	TAAAcagggctggGAAT	9408
435_1	58	12	44	17	ACttaaacagggCTGG	9412
436_1	58	10	30	12	ACacttaaacagGGCT	9414
437_1	87	38	41	3	GAACacttaaacAGGG	9416
438_1	70	4	59	33	AGAGaacacttaaACAG	9418
439_1	83	17	28	9	CTACagagaacaCTTA	9423
440_1	49	12	27	4	ATGctacagagaaCACT	9425
441_1	53	10	24	13	ATAAatgctacagagAACA	9427
442_1	23	6	20	10	AGataaatgctacaGAGA	9430
443_1	48	6	27	7	TAGAgataaatgcTACA	9434
444_1	51	3	32	8	TAGAtagagataaatGCT	9437
445_1	38	5	ND	ND	CAATatactagataGAGA	9445
446_1	52	3	31	1	TACAcataatactagATAG	9448
447_1	65	6	48	11	CTAcacaatatacTAG	9452
448_1	67	9	29	2	GCTAcacaatataCTA	9453
449_1	103	17	65	15	ATATgctacacaatATAC	9455
450_1	71	13	129	22	TGATatgctacaCAAT	9459
451_1	19	4	9	1	ATGAtatgatatgCTAC	9464
452_1	75	10	45	21	GAGGagagagacaaTAAA	9495
453_1	68	6	43	10	CTAggaggagagagACA	9500
454_1	72	7	79	25	TATTctaggaggagAGA	9504
455_1	31	3	29	9	TTATattctaggagGAG	9507
456_1	38	5	62	17	GTTtataattcGGAG	9510
457_1	15	6	15	8	TGgagtttatattcTAGG	9512
458_1	34	3	21	3	CGtaccaccactcTGC	9590
459_1	41	5	55	22	TGAGgaaatcattcATTC	9641
460_1	81	8	47	22	TTTGaggaaatcatTCAT	9643
461_1	76	8	39	5	AGGCTaatcctattTG	9657
462_1	93	12	216	12	TTTAggctaatacCTAT	9660
463_1	15	6	30	9	TGCtccagtgtaccCT	9755
464_1	27	3	25	6	TAGtagtactcgATAG	9813
465_1	9	2	7	3	CTAattgtagtagtaCTC	9818
466_1	52	3	32	6	TGctaattgtagTAGT	9822

CMP ID NO	Células KARPAS-299 CMP 5 µM		Células THP1 CMP 20 µM		Compuesto (CMP)	Inicio en SEQ ID NO 1
	% ARNm de control	DE	% ARNm de control	DE		
467_1	68	11	36	16	AGTGctaattgtagTA	9824
468_1	35	6	32	3	GCAAgtagctaattgTA	9827
469_1	91	9	ND	ND	GAGGaaatgaactaattTA	9881
470_1	92	5	ND	ND	CAGGaggaaatgaacTA	9886
471_1	67	5	42	6	CCctagagtcattTCC	9902
472_1	35	5	20	8	ATCttacatgatgaAGC	9925
473_1	13	1	20	5	GACacactcagatttcAG	9967
474_1	24	4	20	2	AGacacactcagatttcAG	9967
475_1	25	4	24	7	AAGacacactcagatttcAG	9967
476_1	26	6	19	4	AGacacactcagattTCA	9968
477_1	28	4	32	13	AAGacacactcagattTCA	9968
478_1	31	8	37	6	AAagacacactcagatTTCA	9968
479_1	63	7	51	26	GAAagacacactcagatTTC	9969
480_1	37	10	ND	ND	AAGAcacactcagatTTC	9969
481_1	41	4	ND	ND	AAAGacacactcagaTTTC	9969
482_1	19	5	48	14	TGAAagacacactcagatTT	9970
483_1	60	8	68	10	TGaaagacacactcaGATT	9971
484_1	42	8	63	22	TGAaagacacactcaGAT	9972
485_1	48	9	41	20	ATTGaaagacacacTCA	9975
486_1	27	6	27	12	TCattgaaagacaCACT	9977
487_1	88	13	121	33	TTccatcattgaAAGA	9983
488_1	80	12	ND	ND	ATAAtaccacttaTCAT	10010
489_1	13	4	27	15	TTacttaatttctTGGA	10055
490_1	32	5	60	24	TTAgaactagctttaTCA	10101
491_1	58	10	55	17	GAGgtacaaatatAGG	10171
492_1	4	1	12	3	CTTatgatacaacTTA	10384
493_1	37	6	35	5	TCttatgatacaaCTT	10385
494_1	30	0	27	6	TTCTtatgatacaaCT	10386
495_1	27	8	18	3	CAGtttctatgaTAC	10390
496_1	25	10	25	6	GCAGtttctatgaTA	10391
497_1	77	6	72	29	TACAaatgtctattagGTT	10457
498_1	66	5	69	17	TGTAcaaatgtctatTAG	10460
499_1	27	10	20	4	AGCatacacaattagTA	10535
500_1	31	10	25	5	CTAatgatagtgaaGC	10548
501_1	21	7	30	8	AGCtaatgatagtgAA	10550
502_1	35	5	39	8	ATGCcttgacatatTA	10565

CMP ID NO	Células KARPAS-299 CMP 5 µM		Células THP1 CMP 20 µM		Compuesto (CMP)	Inicio en SEQ ID NO 1
	% ARNm de control	DE	% ARNm de control	DE		
503_1	64	11	79	26	CTCAagattattgACAC	10623
504_2	25	4	83	32	ACctcaagattaTTGA	10626
504_1	94	7	22	6	ACCtcaagattaTTGA	10626
505_1	31	6	34	10	AACCtcaagattatTG	10627
506_1	55	6	62	17	CACAAacctcaagattaTT	10628
507_1	66	12	40	4	GTActtaattagACCT	10667
508_1	78	5	80	10	AGTActtaattagACC	10668
509_1	36	5	42	15	GTATgaggtggtaaAC	10688
510_1	40	4	48	22	AGgaaacagcagaAGTG	10723
511_1	27	7	13	6	GCacaaccagaggAA	10735
512_1	54	5	ND	ND	CAAgcacaaccagAG	10738
513_1	35	7	ND	ND	TTCaagcacaaccCAG	10740
514_1	49	6	52	15	AATcaagcacaACCC	10742
515_1	72	4	106	49	TAATaattcaagcacaCC	10743
516_1	43	4	57	21	ACTAataattcaaGCAC	10747
517_1	37	3	60	12	ATAAtactaataattcAAGC	10749
518_1	9	3	6	1	TAgattgtgagGTAA	11055
519_1	59	10	31	5	AGCCttaattctccAT	11091
520_1	41	4	34	9	AATGatctagagcCTTA	11100
521_1	34	6	34	7	CTAatgatctagaGCC	11103
522_1	52	6	52	17	ACTaatgatctaGAGC	11104
523_1	60	4	54	10	CATtaacatgttctTATT	11165
524_1	57	4	55	8	ACAAGtacattaacatGTTC	11170
525_1	53	6	44	5	TTACAaggtacattaaCATG	11173
526_1	54	11	49	17	GCTTtattcatgtTTAT	11195
527_1	34	7	17	5	GCTtattcatgttTA	11196
528_1	11	2	21	4	AGAgcttattcatgtTT	11197
529_1	22	4	33	7	ATAAgagcttattCATG	11200
530_1	30	5	32	15	CATAagagctttaTTCA	11202
531_1	77	8	24	4	AGCAaagagctTTAT	11205
532_1	8	3	15	6	TAGattgttagtGCA	11228
533_1	4	2	10	2	GTagattgtttaGTGC	11229
534_1	41	6	33	11	GACAattctagtaGATT	11238
535_1	50	1	37	7	CTGacaattctaGTAG	11241
536_1	49	7	36	6	GCTGacaattctagTA	11242
537_1	59	2	42	11	AGgattaagatacgTA	11262

CMP ID NO	Células KARPAS-299 CMP 5 µM		Células THP1 CMP 20 µM		Compuesto (CMP)	Inicio en SEQ ID NO 1
	% ARNm de control	DE	% ARNm de control	DE		
538_1	28	11	28	4	CAGgattaagataCGT	11263
539_1	96	5	20	6	TCAGgattaagataCG	11264
540_1	70	11	59	11	TTcaggattaagATAC	11265
541_1	53	5	28	4	AGGAagaaagttgATTC	11308
542_1	92	13	59	12	TCAAggaagaaagtTTGA	11311
543_1	44	3	67	7	CTCAaggaagaaagTTTG	11312
544_1	43	4	32	4	TGCTcaaggaagaAAGT	11315
545_1	41	7	44	20	AATTatgctcaaggaAGA	11319
546_1	11	4	26	8	TAGGataccacattatGA	11389
547_1	25	4	26	12	CAtaatttattccattcCTC	11449
548_1	64	6	ND	ND	TGCAtaatttattcCAT	11454
549_1	48	17	49	7	ACTGcataatttatTCC	11456
550_1	91	10	92	15	CTAAactgcataattTATT	11458
551_1	85	8	38	9	ATAactaaactgCATA	11465
552_1	86	4	ND	ND	TTAttaataactaaaCTGC	11468
553_1	91	13	92	21	TAGTactattattaataaCT	11475
554_1	50	4	37	7	CATAactaaggacgTT	11493
555_1	41	5	30	7	TCataactaaggacGT	11494
556_1	80	7	55	13	CGTCataactaaggAC	11496
557_1	86	3	59	11	TCgctcataactaagGA	11497
558_1	51	9	33	12	ATcgctcataactAAGG	11498
559_1	91	6	65	26	GTagtatcttacATT	11525
560_1	30	3	41	8	CTCtattgttagtATC	11532
561_1	59	8	18	6	AGTatagagttacTGT	11567
562_1	65	11	41	11	TTCCtgggtgatactTT	11644
563_1	57	13	45	13	GTTCCtgggtgatactTT	11645
564_1	57	15	30	7	TGttcctgggtgataCT	11646
565_1	17	4	35	4	ATAaacatgaatctCTCC	11801
566_1	16	3	30	4	CTTataaacatgaaTCTC	11804
567_1	60	5	45	11	CTGtccttataaaaCATG	11810
568_1	20	2	19	5	TTgttataaatctgTCTT	11820
569_1	68	9	44	4	TTAaatttattcttgGATA	11849
570_1	76	8	48	12	CTtaaatttattctTGGA	11851
571_1	62	5	66	5	CTTCtaaatttattctTG	11853
572_1	28	4	44	10	TATGtttctcagtAAAG	11877
573_1	29	6	36	11	GAAttatctttaaACCA	11947

CMP ID NO	Células KARPAS-299 CMP 5 µM		Células THP1 CMP 20 µM		Compuesto (CMP)	Inicio en SEQ ID NO 1
	% ARNm de control	DE	% ARNm de control	DE		
574_1	74	6	34	7	CCCTtaaatttctaCA	11980
575_1	37	8	30	9	ACACtgctcttgtaCC	11995
576_1	45	14	27	6	TGAcaacactgctCTT	12000
577_1	2	1	12	5	TACAAttattgggcTC	12081
578_1	65	14	39	9	GTacatttattgGGCT	12082
579_1	34	4	53	12	TTGgtacatttatTGG	12085
580_1	41	7	35	6	CATGttggtacattTAT	12088
581_1	11	4	12	5	AATCatgttggtacAT	12092
582_1	96	16	48	9	AAatcatgttggtacCA	12093
583_1	71	15	42	13	GACaaglttggtattAA	12132
584_1	46	34	39	6	AAgttcagatgCCTC	12197
585_1	37	26	28	12	GCttaatgttcagaTG	12201
586_1	75	8	43	12	CGTAcatagcttgaTG	12267
587_1	41	10	28	5	GTGaggaattaggaTA	12753
588_1	41	5	27	9	GTAacaatatggttTG	12780
589_1	67	10	37	7	GAAatattgtagaCTA	13151
590_1	97	10	80	12	TTGaaatattgtagAC	13153
591_1	64	10	47	9	AAGtctagtaatTTGC	13217
592_1	84	7	60	9	GCTCagtagattatAA	13259
593_1	42	8	32	9	CATacactgttgcTAA	13296
594_1	101	6	79	17	ATGgtctcaaatcATT	13314
595_1	53	14	46	7	CAATgggtctcaaatCA	13316
596_1	47	6	36	6	TTCCtattgattgaCT	13568
597_1	97	12	41	6	TTTCgttcacaacAC	13600
598_1	85	1	49	11	AGGaaccactaaTCT	13702
599_1	56	3	34	7	TAAatggcaggaacCC	13710
600_1	15	4	24	8	GTAAatggcaggaacCC	13711
601_1	40	6	26	8	TTgtaaatggcagGAA	13713
602_1	59	12	26	6	TTatgagttaggCATG	13835
603_1	62	2	42	10	CCAgglgaaacttIAA	13935
604_1	77	9	55	18	CCCTtagtcagctCCT	13997
605_1	82	13	42	11	ACccttagtcagCTCC	13998
606_1	74	1	39	10	CACccttagtcagCTC	13999
607_1	76	9	30	8	TCTcttactaggcTCC	14091
608_1	82	5	50	13	CCtatctgtcatcATG	14178
609_1	82	1	48	12	TCtatctgtcatcAT	14179

CMP ID NO	Células KARPAS-299 CMP 5 µM		Células THP1 CMP 20 µM		Compuesto (CMP)	Inicio en SEQ ID NO 1
	% ARNm de control	DE	% ARNm de control	DE		
610_1	41	6	50	13	GAGaagtgtagaaGC	14808
611_1	70	5	84	19	CATCcttgaagttAG	14908
612_1	64	14	61	16	TAAaagatggctCCC	15046
613_1	85	2	51	14	CAAggcataataagAT	15053
614_1	47	1	35	10	CCaaggcataatAAGA	15054
615_1	74	8	53	11	TGatccaattctcaCC	15151
616_1	63	4	41	11	ATGatccaattctCAC	15152
617_1	46	7	42	9	CGCttcatcttcacCC	15260
618_1	104	4	15	4	TAtgacactgcaTCTT	15317
619_1	8	3	8	5	GTAtgacactgcaTCT	15318
620_1	21	3	27	10	TGtatgacactgCATC	15319
621_1	37	7	38	11	TTCTcttctgaagTC	15363
622_1	49	7	36	11	TTctacagaggaACTA	15467
623_1	47	1	32	10	ACTacagttctacAGA	15474
624_1	78	8	69	6	TTCCcacaggtaaaTG	15561
625_1	70	7	ND	ND	ATTAttgaaataactCATT	15594
626_1	73	7	49	25	TGGGaggaaattatTTG	15606
627_1	80	5	64	11	TGACTcatcttaaaTG	15621
628_1	71	6	66	19	CTGactcatcttaaAT	15622
629_1	31	6	41	6	TTTactctgactcATC	15628
630_1	88	2	68	18	TATtggagggaattaTT	15642
631_1	53	2	27	6	GTAttggagggaattAT	15643
632_1	23	3	39	7	TGgtatacttcttaagTAT	15655
633_1	42	9	33	3	GATCtcttggtataCT	15666
634_1	38	1	30	16	CAGacaactctataCC	15689
635_1	10	2	19	3	AACAtcagacaacTCTA	15693
636_1	13	1	11	3	TAACatcagacaacTC	15695
637_1	14	2	27	2	TTTAacatcagacaACTC	15695
638_1	101	14	81	16	ATttaacatcagacAA	15698
639_1	14	1	17	1	CCtatttaacatcAGAC	15700
640_1	65	2	ND	ND	TCCctatttaacaTCA	15703
641_1	41	6	42	12	TCAAcgactattgGAAT	15737
642_1	37	2	29	5	CTTAtattctggcTAT	15850
643_1	31	7	35	4	ATCCttatattctgGC	15853
644_1	13	3	8	1	GAtccttatattCTGG	15854
645_1	25	5	20	4	TGAtccttatattCTG	15855

CMP ID NO	Células KARPAS-299 CMP 5 µM		Células THP1 CMP 20 µM		Compuesto (CMP)	Inicio en SEQ ID NO 1
	% ARNm de control	DE	% ARNm de control	DE		
646_1	33	6	54	10	ATTGaaacttgaTCCT	15864
647_1	43	3	27	6	ACtgcattgaaACTT	15870
648_1	54	7	32	12	TCTtactgtcattgAA	15874
649_1	12	1	25	2	AGgatcttactgtCATT	15877
650_1	13	4	11	3	GCAaatcaactccATC	15896
651_1	10	5	16	3	GTGcaaatcaactCCA	15898
652_1	7	0	36	18	CAATtatttcttgTGC	15910
653_1	21	3	31	7	TGGcaacaattattTCTT	15915
654_1	75	9	73	24	GCTggcaacaatTATT	15919
655_1	21	6	39	6	ATCCatttctactgCC	15973
656_1	25	3	38	8	TAAAtatctattgattTCTA	15988
657_1	14	2	11	5	TCaatagtgtagggCA	16093
658_1	11	4	10	3	TTCaatagtgtaggGC	16094
659_1	18	1	32	12	AGGTtaattaattcaATAG	16102
660_1	33	7	25	10	CATttgtaatccCTAG	16163
660_2	64	14	31	8	CATttgtaatccCTAG	16163
661_1	48	6	34	6	ACAttgtaatccCTA	16164
662_2	29	6	23	5	AACatttgtaatCCCT	16165
662_1	30	6	18	6	AACatttgtaatCCCT	16165
663_1	49	1	26	6	TAaatttcaagttCTG	16184
664_1	17	3	30	10	GTTtaaatttcaagTTCT	16185
665_1	22	7	40	9	CCAAGtttaaatttCAAG	16189
666_1	89	11	ND	ND	ACCCaagttaaTTTC	16192
667_1	60	16	87	8	CATacagtgaccaagTTT	16199
668_1	65	9	50	12	ACatcccatacagTGA	16208
669_1	83	8	103	4	AGcacagctctaCATC	16219
670_1	80	9	150	36	ATAtagcacagcTCTA	16223
671_1	57	14	ND	ND	TCCatatagcacagCT	16226
672_1	53	10	106	8	ATTtccatatagCACA	16229
673_1	78	3	96	14	TTTAttccatatAGCA	16231
674_1	77	9	31	7	TTTattccatatAGC	16232
675_1	32	6	ND	ND	AAGGagaggagatTATG	16409
676_1	32	5	24	6	AGTtcttggttagCT	16456
677_1	19	4	17	4	GAGttcttggttaGC	16457
678_1	14	3	25	3	ATTaattatccatCCAC	16590
679_1	11	2	20	6	ATCaaltaattatcCATC	16593



CMP ID NO	Células KARPAS-299 CMP 5 µM		Células THP1 CMP 20 µM		Compuesto (CMP)	Inicio en SEQ ID NO 1
	% ARNm de control	DE	% ARNm de control	DE		
680_1	31	5	40	11	AGAAtcaaltaattaTCC	16596
681_1	8	3	30	10	TGagataccgtgcaTG	16656
682_1	11	3	ND	ND	AAtgagataccgTGCA	16658
683_1	15	3	33	10	CTGtggttaggctaAT	16834
684_1	45	7	38	7	AagagtaagggctctgtgTT	16842
685_1	24	5	ND	ND	GATGgggtaagagTAA	16854
686_1	11	2	ND	ND	AGCagatgggttaaGA	16858
687_1	ND	ND	51	7	TGtaaacatttgTAGC	16886
688_1	83	1	54	11	CCTgctataaatgTA	16898
689_1	103	4	73	14	TGCCctgctataaAT	16901
690_1	104	2	64	22	TCtcttagtcaaTA	16935
691_1	ND	ND	60	9	TGgtttctaactACAT	16980
692_1	ND	ND	94	22	AGtttggtttctaaCTA	16983
693_1	8	2	17	5	GAAatgaaactgcCTG	17047
694_1	98	6	51	9	ATTalccttacatGAT	17173
695_1	48	4	18	4	GTaccgaattatcCTT	17180
696_1	94	2	48	9	TGTaccgaattatCCT	17181
697_1	31	5	42	13	TTgtaccgaattaTCC	17182
698_1	41	4	39	6	TTTgtaccgaattaTC	17183
699_1	63	0	28	12	AGCagcaggttataTT	17197
700_1	99	6	43	12	TGGgaagtggctGCG	17292
701_1	103	2	28	5	CTGgagagtataTA	17322
702_1	52	6	27	9	AATGctggattacgTC	17354
703_1	67	3	37	7	CAatgctggattaCGT	17355
704_1	36	10	80	12	TTgttcagaagtATCC	17625
705_1	19	9	47	9	GATgatttgcttGGAG	17646
706_1	44	NA	60	9	GAAatcattcacaACC	17860
707_1	46	9	32	9	TTGtaacatctacTAC	17891
708_1	56	0	79	17	CATtaagcagcaagTT	17923
709_1	30	9	46	7	TTActagatgtgagCA	17942
710_1	29	4	36	6	TTtactagatgtgAGC	17943
711_1	41	13	41	6	GACcaagcaccttaCA	17971
712_1	36	19	49	11	AGAccaagcacctTAC	17972
713_1	30	6	34	7	ATgggttaaataAAGG	18052
714_1	70	2	24	8	TCaaccagagtattAA	18067
715_1	11	4	26	8	GTCaaccagagtatTA	18068

CMP ID NO	Células KARPAS-299 CMP 5 µM		Células THP1 CMP 20 µM		Compuesto (CMP)	Inicio en SEQ ID NO 1
	% ARNm de control	DE	% ARNm de control	DE		
716_1	126	56	26	6	ATtgtaaagctgaTAT	18135
717_1	73	1	42	10	CAcataattgtaAAGC	18141
718_1	23	9	55	18	GAggtctgctattTAC	18274
719_1	50	1	42	11	TGtagattcaatgCCT	18404
720_1	79	3	39	10	CCtcattatactaTGA	18456
721_1	27	6	30	8	CCttatgctatgacAC	18509
722_1	26	7	50	13	TCCTtatgctatgaCA	18510
723_1	59	1	48	12	AAGatglttaagtATA	18598
724_1	54	2	50	13	CTgattattaagATGT	18607
725_1	92	10	84	19	TGgaaaggatgaaTT	18808
726_1	24	8	61	16	ACttgaatggcttgGA	18880
727_1	8	4	51	14	AACttgaatggctTGG	18881
728_1	35	4	35	10	CAATglttactatTT	19004
729_1	36	9	53	11	ACAatgtgttactATT	19005
730_1	70	2	41	11	CATCtgctatataaGA	19063
731_1	38	NA	42	9	CCTAgagcaaatatTT	19223
732_1	102	15	15	4	CAGagttaataatAAG	19327
733_1	37	10	8	5	GTTCaagcacacgAA	19493
734_1	13	1	38	11	AGgggtcaagcacAAC	19496
735_1	49	NA	36	11	TGttggagacactgTT	19677
736_1	48	NA	32	10	AAGgaggaggttaggAC	19821
737_1	36	NA	64	11	CTATgccatttacgAT	19884
738_1	105	19	66	19	TCaatgcagaattAG	19913
739_1	44	NA	41	6	AGtgacaatcaaATGC	19921
740_1	107	NA	68	18	AAGtgacaatcaaATG	19922
741_1	102	4	27	6	GTGtaccaagtaacAA	19978
742_1	110	10	30	16	TGGgatglttaaacTGA	20037

### Ejemplo 2 - Prueba de la eficacia in vitro en una curva de respuesta a la dosis

5 Se sometió a prueba una selección de oligonucleótidos de la tabla 10 en células KARPAS-299 usando diluciones seriadas semilogarítmicas en PBS (50 µM, 15,8 µM, 5,0 µM, 1,58 µM, 0,5 µM, 0,158 µM, 0,05 µM, a 0,0158 µM de oligonucleótidos) en el ensayo de eficacia in vitro descrito en el ejemplo 1. Se evaluó la CI50 y la inhibición máxima (% de expresión de PD-L1 residual) para los oligonucleótidos.

10 Los cálculos de la CE50 se realizaron en GraphPad Prism6. La CI50 y el nivel máximo de atenuación de PD-L1 se muestran en la tabla 11 como % de células tratadas (PBS) de control.

Tabla 11: Inhibición máxima como % de solución salina y CE50 en la línea celular KARPAS-299.

CMP ID NO	Inhibición máxima (% de expresión de PD-L1 residual; % de tratados con solución salina)		CE50 (µM)		Compuesto CMP	Inicio en SEQ ID NO: 1
	Prom.	DE	Prom.	DE		
6_1	11	3,3	0,69	0,11	TCGCataagaatgaCT	371
8_1	29	1,7	0,06	0,01	CTGaacacacagtCGC	383
9_1	19	1,7	0,23	0,02	TCTgaacacacagtCG	384
13_1	14	4,7	0,45	0,12	CTtacttagatgcTGC	495
41_1	10	1,8	0,19	0,02	TCAtttagttaccCAA	822
42_1	17	1,3	0,19	0,02	TTcatttagttaCCCA	823
58_1	23	1,5	0,17	0,01	CCagagatatataTGC	909
77_1	24	2,4	0,16	0,02	AGTatcatagttcTCC	1075
92_1	12	2,4	0,25	0,03	AGattaagacagtTGA	1310
111_1	3	2,0	0,27	0,03	TGaattcccatatcCGA	1992
128_1	11	1,8	0,25	0,03	CTcatatcagggCAGT	2063
151_1	16	2,7	0,28	0,05	GTCatggattacaaCT	2324
164_1	19	1,6	0,15	0,01	TCTGttatgtcacTG	2781
166_1	36	1,7	0,11	0,02	TGgtctgtttatGTCA	2784
169_1	10	1,6	0,22	0,02	TTcagcaaatatTCGT	2995
171_1	12	2,0	0,21	0,02	TCTattgttaggtATC	3053
222_1	1	2,0	0,21	0,02	TGacttgaattgTGG	5467
233_1	1	4,3	0,89	0,17	TGGaatgccctaataTA	5591
245_1	4	2,0	0,17	0,02	TCggttatgttaTCAT	6470
246_1	7	2,1	0,25	0,03	CActttatctggTCGG	6482
250_1	0	2,5	0,23	0,03	CCacatataggtcCTT	6597
251_1	0	2,8	0,75	0,10	CAtattgctaccaTAC	6617
252_1	3	2,2	0,19	0,02	TCAtattgctaccATA	6618
256_1	5	2,2	0,32	0,03	CAAtttagtcagcCAG	6672
272_1	1	3,2	0,69	0,10	TACTgtagaacatgGC	7133
273_1	3	2,8	0,28	0,04	GCAAttcatttgaTCT	7239
287_1	1	1,4	0,13	0,01	ACAAataatggttaCTCT	7302
292_1	2	2,1	0,21	0,02	GCATttgatatagAGA	7397
303_1	0	1,2	0,21	0,01	CAAgatgaatataTGCC	7551
314_1	3	2,1	0,39	0,04	GAgtttggattagCTG	7764
318_1	3	1,4	0,14	0,01	ACAggatatggaaGGG	7880
320_1	2	2,4	0,22	0,03	GAgtaattcaacAGG	7891
324_1	0	2,4	0,44	0,05	CAGcttactattaGGG	7906
336_1	0	2,5	0,21	0,03	GATGatttaattctagtCA	7984
342_1	1	2,2	0,12	0,01	CAGAttgatggtagTT	8030
343_1	4	1,8	0,11	0,01	CTcagattgatgGTAG	8032
344_1	0	0,9	0,12	0,01	GTTagccctcagaTTG	8039
345_1	0	2,3	0,36	0,04	TGtattgttagcCCTC	8045
346_1	1	2,1	0,22	0,02	ACTtgattgttAGCC	8048
349_1	4	2,9	0,21	0,03	ACAagtggtatctTCT	8228
359_1	6	2,9	0,39	0,05	TTGAtgaggctaagTC	8395
360_1	0	1,7	0,18	0,02	CCAggattatactcTT	8439

CMP ID NO	Inhibición máxima (% de expresión de PD-L1 residual; % de tratados con solución salina)		CE50 (µM)		Compuesto CMP	Inicio en SEQ ID NO: 1
	Prom.	DE	Prom.	DE		
374_1	5	1,7	0,33	0,03	AAGatggattgggaGT	8775
408_1	3	1,8	0,21	0,02	TTtgcatatggaGGTG	8966
409_1	0	1,8	0,21	0,02	AagtgaagltcaaCAGC	8997
415_1	0	1,4	0,23	0,02	AattgagtgaatCCAA	9120
417_1	7	0,9	0,15	0,01	GTGataaltgagtGAA	9125
424_1	6	3,2	0,19	0,03	CTcattgaaggTCTG	9281
429_1	5	2,5	0,48	0,05	CAAatagctttatCGG	9335
430_1	1	2,7	0,68	0,09	CCaaatagcttATCG	9336
458_1	0	4,1	0,35	0,07	TGgagtttatattTAGG	9512
464_1	0	4,1	0,56	0,10	TGCTccagtgaccCT	9755
466_1	1	2,1	0,21	0,02	CTAattgtagtagtaCTC	9818
474_1	0	2,4	0,27	0,03	GACacactcagattcAG	9967
490_1	0	1,9	0,29	0,03	TTacttaatttctTGGA	10055
493_1	3	1,8	0,20	0,02	CTTatgatacaacTTA	10384
512_1	0	3,3	0,63	0,10	GCacaacccagaggAA	10735
519_1	5	1,5	0,15	0,01	TAgatttgtgagGTAA	11055
529_1	0	2,7	0,24	0,03	AGAgctttattcatgtTT	11197
533_1	6	1,5	0,14	0,01	TAGattgttagtGCA	11228
534_1	5	0,9	0,06	0,00	GTagattgtttaGTGC	11229
547_1	1	1,6	0,26	0,02	TAGGataccacattatGA	11389
566_1	0	3,0	0,40	0,06	ATaaacatgaatctCTCC	11801
567_1	2	2,5	0,34	0,04	CTTataaacatgaaTCTC	11804
578_1	2	1,3	0,09	0,01	TACAttatttgggcTC	12081
582_1	1	1,6	0,20	0,02	AATCatgttggtacAT	12092
601_1	1	2,1	0,47	0,05	GTAAalggcaggaaCC	13711
619_1	4	3,4	0,44	0,08	TAtgacactgcaTCTT	15317
620_1	1	1,2	0,12	0,01	GTAAtgacactgcaTCT	15318
636_1	0	1,3	0,19	0,01	AACAtcagacaacTCTA	15693
638_1	0	2,2	0,36	0,04	TAACatcagacaacTC	15695
637_1	0	2,1	0,21	0,02	TTTAacatcagacaACTC	15695
640_1	2	3,3	0,42	0,06	CCtatttaacatcAGAC	15700
645_1	1	2,9	0,34	0,04	GAtccttatattCTGG	15854
650_1	0	2,4	0,24	0,03	AGgatcttactgtCATT	15877
651_1	4	3,4	0,33	0,05	GCAaatcaactccATC	15896
652_1	0	1,3	0,16	0,01	GTGcaaatcaactCCA	15898
653_1	4	2,0	0,09	0,01	CAATtatttctttgTGC	15910
658_1	3	1,6	0,32	0,02	TCaatagttagggCA	16093
659_1	5	1,4	0,20	0,01	TTCaatagttagggGC	16094
660_1	4	2,1	0,22	0,02	AGGTtaattaaltcaATAG	16102
665_1	3	1,8	0,18	0,02	GTTtaaatttcaagTTCT	16185
678_1	3	2,1	0,43	0,04	GAgttctgtgttaGC	16457
679_1	0	3,5	0,31	0,05	ATTaattatccatCCAC	16590
680_1	4	1,6	0,12	0,01	ATCaattaattatcCATC	16593

CMP ID NO	Inhibición máxima (% de expresión de PD-L1 residual; % de tratados con solución salina)		CE50 (µM)		Compuesto CMP	Inicio en SEQ ID NO: 1
	Prom.	DE	Prom.	DE		
682_1	3	2,4	0,27	0,03	TGagataccgtgcaTG	16656
683_1	0	3,2	0,16	0,03	AAtgagataccgTGCA	16658
684_1	2	2,3	0,25	0,03	CTGtggttaggctaAT	16834
687_1	5	1,3	0,13	0,01	AGCagatgggttaaGA	16858
694_1	0	1,7	0,16	0,02	GAAtgaaactgcCTG	17047
706_1	15	3,6	0,27	0,06	GAtgatttgcttGGAG	17646
716_1	10	2,1	0,15	0,02	GTCaaccagagtaTA	18068
728_1	5	1,2	0,09	0,01	AACttgaatggctTGG	18881
733_1	0	12,7	8,01	3,62	CAGagttaataatAAG	19327
734_1	0	14,6	3,49	2,39	GTTCaagcacaacgAA	19493
735_1	0	2,5	0,30	0,04	AGggtcaagcacAAC	19496

Se sometió a prueba una selección de oligonucleótidos de la tabla 6 en células THP-1 usando una dilución seriada 1:3 en agua de 25 µM a 0,004 µM en el ensayo de eficacia in vitro descrito en el ejemplo 1. Se evaluó la CI50 y la inhibición máxima (porcentaje de expresión de PD-L1 residual) para los oligonucleótidos.

Los cálculos de la CE50 se realizaron en GraphPad Prism6. La CI50 y el nivel máximo de atenuación de PD-L1 se muestran en la tabla 12 como % de células tratadas (PBS) de control.

Tabla 12: Inhibición máxima como % de solución salina y CE50 en la línea celular THP1.

CMP ID NO	Inhibición máxima (% de expresión de PD-L1 residual; % de solución salina)		CE50 (µM)		Compuesto CMP	Inicio en SEQ ID NO: 1
	Prom.	DE	Prom.	DE		
6_1	12	11,5	0,73	0,38	TCGCataagaatgaCT	371
8_1	6	5,6	0,11	0,04	CTGaacacacagTCGC	383
9_1	1	14,3	0,36	0,27	TCTgaacacacagTCG	384
13_1	2	12,4	0,49	0,31	CTtacttagatgcTGC	495
41_1	14	14,6	0,38	0,27	TCAtttagttaccCAA	822
42_1	21	10,4	0,22	0,10	TTcatttagttaCCCA	823
58_1	6	19,8	0,97	0,81	CCagagatatataTGC	909
77_1	5	4,8	0,14	0,04	AGTatcatagttcTCC	1075
92_1	0	12,9	0,57	0,39	AGattaagacagTGA	1310
128_1	15	10,1	0,23	0,13	CTcatatcagggCAGT	2063
151_1	9	14,4	0,18	0,15	GTCatggattacaaCT	2324
164_1	16	22,0	0,57	0,60	TCTGttatgtcacTG	2781
166_1	13	11,9	0,17	0,11	TGgtctgtttatGTCA	2784
169_1	0	9,3	0,22	0,11	TTcagcaaataTCGT	2995
171_1	11	12,9	0,28	0,20	TCTattgttaggtATC	3053
222_1	16	19,7	0,68	0,64	TGacttgtaattgTGG	5467
245_1	14	6,1	0,26	0,08	TCggttatgtaTCAT	6470
246_1	28	7,3	0,10	0,20	CactttatctggTCGG	6482
252_1	19	8,0	0,29	0,12	TCAattgtctaccATA	6618
272_1	3	9,7	0,25	0,14	TACTgtagaacatgGC	7133
314_1	13	9,6	0,31	0,15	GAgtttgattagCTG	7764

CMP ID NO	Inhibición máxima (% de expresión de PD-L1 residual; % de solución salina)		CE50 (µM)		Compuesto CMP	Inicio en SEQ ID NO: 1
	Prom.	DE	Prom.	DE		
344_1	11	8,0	0,14	0,06	GTTAgccctcagaTTG	8039
349_1	12	12,5	0,18	0,14	ACAagtggtatctTCT	8228
415_1	11	9,6	0,26	0,12	AAtgagtgaatCCAA	9120
493_1	15	16,5	0,48	0,34	CTTatgatacaacTTA	10384
512_1	43	14,1	0,31	0,68	GCacaacccagaggAA	10735
519_1	9	12,2	0,45	0,26	TAgattgtgagGTAA	11055
533_1	11	13,6	0,29	0,21	TAGattgttagTGCA	11228
534_1	9	6,5	0,09	0,03	GTagattgttaGTGC	11229
582_1	0	12,3	0,33	0,23	AATCatgttggtacAT	12092
619_1	8	10,4	0,32	0,18	TAtgacactgcaTCTT	15317
620_1	12	24,6	1,10	1,08	GTAAtgacactgcaTCT	15318
638_1	2	5,4	0,00	0,00	TAAcAtcagacaacTC	15695
645_1	20	29,6	1,10	1,50	GATccttatattCTGG	15854
651_1	0	11,2	0,14	0,09	GCAaatcaactccATC	15896
658_1	11	13,8	0,48	0,32	TCaatagtgtaggCA	16093
659_1	0	8,2	0,11	0,06	TTCaatagtgtaggGC	16094
733_1	0	69,6	11,03	26,95	CAGagttaataatAAG	19327
734_1	36	16,8	2,84	2,12	GTTCaagcacaacgAA	19493

Los resultados de la tabla 7 y 8 también se muestran en la figura 2 en relación con su posición cuando se dirigen al preARNm de PD-L1 de SEQ ID NO: 1.

- 5 A partir de esto, se puede observar que casi todos los compuestos tienen valores de CE50 por debajo de 1 µM y una atenuación del objetivo por debajo de un 25 % del nivel de expresión de PD-L1 en las células de control (tratadas con solución salina).

### 10 Ejemplo 3 - Potencia y eficacia *in vitro* y reducción de PD-L1 *in vivo* en ratones inducidos con poli(I:C) usando oligonucleótidos antisentido de PD-L1 no conjugados y conjugados con GalNAc

- 15 La prueba de eficacia y potencia se realizó en un experimento *in vitro* en estudios de respuesta a la dosis en células MCP-11 usando los oligonucleótidos de la tabla 6. Los mismos oligonucleótidos, así como las versiones conjugadas con GalNAc (tabla 8 CMP ID NO755\_2-765\_2) se sometieron a prueba *in vivo* en ratones hembra C57BL/6J inducidos con poli(I:C) para determinar su capacidad para reducir el ARNm de PD-L1 y la expresión de la proteína.

#### Ensayo *in vitro*

- 20 Se añadieron células MCP-11 (adquiridas originalmente de ATCC) suspendidas en DMEM (n.º de cat. de Sigma D0819) complementado con suero de caballo al 10 %, L-glutamina 2 mM, 0,025 mg/ml de gentamicina y piruvato de sodio 1 mM a una densidad de 8000 células/pocillo a los oligonucleótidos (10 µl) en placas de fondo redondo de 96 pocillos y se cultivaron durante 3 días en un volumen final de 200 µl/pocillo en una incubadora humidificada a 37 °C con un 5 % de CO<sub>2</sub>. Se seleccionaron oligonucleótidos en concentraciones dentro de un intervalo de dosis (50 µM, 15,8 µM, 5,0 µM, 1,58 µM, 0,5 µM, 0,158 µM, 0,05 µM y 0,0158 µM).

- 25 Se extrajo el ARNm total usando el kit PureLink Pro 96 RNA Purification (Ambion), de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Se sintetizó el ADNc usando retrotranscriptasa M-MLT, decámeros aleatorios RETROscript, inhibidor de RNasa (Ambion) y un conjunto de dNTP 100 mM (Invitrogen, grado para PCR) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Para el análisis de expresiones génicas, se realizó una qPCR usando TaqMan Fast Advanced Master Mix (2X)(Ambion) en una configuración en dúplex con ensayos con cebadores TaqMan para el PD-L1 (Thermo Fisher Scientific; FAM-MGB Mm00452054-m1) y Gusb (Thermo Fisher Scientific; VIC-MGB-PL Mm01197698-m1). El nivel relativo de expresión de ARNm de PD-L1 se muestra en la tabla 9 como % de expresión de PD-L1 residual en % de muestras de control con PBS (células tratadas con PBS). Los cálculos de la CE50 se realizaron en GraphPad Prism6. La CE50 y el nivel máximo de atenuación de PD-L1 se muestran en la tabla 13 como % de células de control (PBS).

35

Ensayo *in vivo*

Se inyectaron por vía s.c. a ratones hembra C57BL/6J (20-23 g; 5 ratones por grupo) 5 mg/kg de oligonucleótidos no conjugados a PD-L1 de ratón o 2,8 mg/kg de oligonucleótidos conjugados con GalNAc a PD-L1 de ratón. Tres días más tarde, se inyectó a los ratones por vía i.v. 10 mg/kg de poli(I:C) (LWM, Invivogen). Se sacrificaron los ratones 5 h después de la inyección de poli(I:C) y se colocaron las muestras de hígado en RNAlater (Thermo Fisher Scientific) para la extracción de ARN o se congelaron en nieve carbónica para la extracción de la proteína.

Se extrajo el ARNm total de muestras de hígado homogeneizadas usando el kit PureLink Pro 96 RNA Purification (Ambion), de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Se sintetizó el ADNc usando retrotranscriptasa M-MLT, decámeros aleatorios RETROscript, inhibidor de RNasa (Ambion) y un conjunto de dNTP 100 mM (Invitrogen, grado para PCR) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Para el análisis de expresiones génicas, se realizó una qPCR usando TaqMan® Fast Advanced Master Mix TaqMan Fast Advanced Master Mix (2X)(Ambion) en una configuración en dúplex con ensayos con cebadores TaqMan para el PD-L1 (Thermo Fisher Scientific; FAM-MGB Mm00452054-m1) y TBP (Thermo Fisher Scientific; VIC-MGB-PL Mm00446971\_m1). El nivel relativo de expresión de ARNm de PD-L1 se muestra en la tabla 13 como % de muestras de control de ratones a los que se inyectó solución salina y poli (I:C).

Se prepararon homogeneizados de hígado homogeneizando muestras de hígado en 2 ml por 100 mg de T-PER® Tissue Protein Extraction Reagent para tejido (Thermo Fisher Scientific) mezclado con 1x Halt Protease Inhibitor Cocktail, sin EDTA (Thermo Fisher Scientific). Se midieron las concentraciones de proteína en los homogeneizados de hígado usando el reactivo de ensayo Coomassie Plus (Bradford) (Thermo Scientific) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Se separaron los homogeneizados de hígado (40 µg de proteína) en geles de poliacrilamida Bis-Tris Plus al 4-12 % (Thermo Fisher Scientific) en tampón de migración MOPS 1xy se transfirieron a membranas de nitrocelulosa usando el sistema de transferencia iBLOT Dry (Thermo Fisher Scientific) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Se cortó cada mancha en dos partes horizontalmente en la banda de 64 kDa. Después del bloqueo en TBS que contenía leche desnatada al 5 % y Tween 20 al 0,05 %, se incubaron las membranas durante la noche a 4 °C con anticuerpo monoclonal de conejo anti-vinculina (n.º de cat. de Abcam ab129002) diluido 1:10000 (membranas superiores) o anticuerpo policlonal de cabra anti-mPD-L1 (n.º de cat. de R&D Systems AF1019) diluido 1:1000 (membranas inferiores) en TBS que contenía leche desnatada al 5 % y Tween 20 al 0,05 %. Se lavaron las membranas en TBS que contenía Tween 20 al 0,05 % y se expusieron durante 1 h a temperatura ambiente a anticuerpo de cerdo anti-IgG de conejo conjugado con HRP (DAKO) diluido 1:3000 (membranas superiores) o anticuerpo de conejo anti-IgG de cabra conjugado con HRP (DAKO) diluido 1:2000 en TBS que contenía leche desnatada al 5 % y Tween 20 al 0,05 %. Después del lavado de las membranas, se detectó la reactividad usando ECL select (Amersham GE Healthcare). Para cada grupo de ratones tratados con oligonucleótidos, se evaluó la intensidad de las bandas de PD-L1 en relación con las bandas de vinculina por comparación con las intensidades de las bandas de PD-L1/vinculina de los ratones a los que se inyectó solución salina y poli(I:C)(control). Los resultados se muestran en la tabla 13, y las transferencias de Western con pares de oligonucleótidos no conjugados y conjugados se muestran en la figura 9 AE.

Tabla 13: Eficacia *in vitro* e *in vivo* de oligonucleótidos en PD-L1 de ratón

CMP ID NO	Compuesto CMP	Inhibición máxima (% de PBS)	CE50 (µM)	ARNm de PD-L1 (% de control)	Proteína PD-L1 (respecto al control)
744_1	AGTttacatttcTGC	9,1	0,56	86	++
746_1	CACctttaaaccCCA	5,0	0,46	181	nd
747_1	TCCtttataatcaCAC	4,4	0,52	104	++
748_1	ACGgtattttcacAGG	1,8	0,26	102	+++
749_1	GACactacaatgaGGA	7,6	1,21	104	nd
750_1	TGGtttttaggacTGT	12,4	0,74	84	nd
751_1	CGAcaaatctatCCT	9,9	0,69	112	nd
752_1	TGAtatacaatgcTAC	10,5	1,11	142	+++
753_1	TCGttgggtaaaTTA	5,7	0,53	116	+++
754_1	TGCtttataaatgGTG	5,2	0,35	98	nd
755_2	5'-GN2-C6-caAGTttacatttcTGC	nd	nd	58	+
757_2	5'-GN2-C6-caCACctttaaaccCCA	nd	nd	62	nd
758_2	5'-GN2-C6-caTCCtttataatcaCAC	nd	nd	53	+
759_2	5'-GN2-C6-caACGgtattttcacAGG	nd	nd	66	+

CMP ID NO	Compuesto CMP	Inhibición máxima (% de PBS)	CE50 (μM)	ARNm de PD-L1 (% de control)	Proteína PD-L1 (respecto al control)
760_2	5'-GN2-C6-caGACactacaatgaGGA	nd	nd	101	nd
761_2	5'-GN2-C6-caTGGtttttaggacTGT	nd	nd	99	nd
762_2	5'-GN2-C6-caCGAcaaattctatCCT	nd	nd	84	nd
763_2	5'-GN2-C6-caTGAtatacaatgcTAC	nd	nd	93	+++
764_2	5'-GN2-C6-caTCGttgggtaaatTTA	nd	nd	53	+
765_2	5'-GN2-C6-caTGCtttataaatgGTG	nd	nd	106	nd

+++ : similar a la intensidad de control de las bandas de PD-L1/vinculina; ++ : más débil que la intensidad de control de la banda de vinculina/PD-L1; + : mucho más débil que la intensidad de control de la banda de vinculina/PD-L1; nd = no determinado.

A partir de los datos de la tabla 13 se puede observar que la conjugación de los oligonucleótidos con GalNAc mejora claramente la reducción de PD-L1 *in vivo*. La reducción de ARNm se correlaciona, en general, con una reducción de la proteína PD-L1. Excepto para CMP ID NO: 754\_1, un valor de CE50 *in vitro* bajo refleja, en general, una buena reducción del ARNm de PD-L1 *in vivo* una vez que el oligonucleótido se conjuga con GalNAc.

#### **Ejemplo 4 - FC/CD *in vivo* en hepatocitos clasificados y células no parenquimatosas de ratones inducidos con poli(I:C)**

Se investigó la distribución de oligonucleótidos conjugados y conjugados con GalNAc, así como la reducción del ARNm de PD-L1 en hepatocitos y células no parenquimatosas aislados de ratones inducidos con poli (I:C).

Se inyectaron por vía s.c. a ratones hembra C57BL/6J (n=3 por grupo) 5 mg/kg de oligonucleótido no conjugado (748\_1) o 7 mg/kg de oligonucleótidos conjugados con GalNAc (759\_2) dirigidos al ARNm de PD-L1 de ratón. Dos días más tarde, se inyectó a los ratones por vía i.p. 15 mg/kg de poli(I:C) (LWM, Invivogen). Se anestesió a los ratones 18-20 h después de la inyección de poli(I:C) y se perfundió el hígado a un caudal de 7 ml por minuto a través de la vena cava usando una solución salina equilibrada de Hank que contenía Hepes 15 mM y EGTA 0,38 mM durante 5 min seguido de solución de collagenasa (solución salina equilibrada de Hank que contiene 0,17 mg/ml de collagenasa de tipo 2 (Worthington 4176), BSA al 0,03 %, CaCl<sub>2</sub> 3,2 mM y 1,6 g/l de NaHCO<sub>3</sub>) durante 12 min. Después de la perfusión, se extrajo el hígado y se abrió la cápsula hepática, se filtró la suspensión de hígado a través de un filtro de células de 70 pm usando medio de William E y se extrajo una alícuota de la suspensión de células (= células hepáticas mixtas) para su análisis posterior. Se centrifugó el resto de la suspensión celular durante 3 min a 50xg. Se recogió el sobrenadante para la purificación posterior de las células no parenquimatosas. Se resuspendió el sedimento en 25 ml de medio de William E (n.º de cat. de Sigma W1878 complementado con 1x Pen/Strep, L-glutamina 2 mM y FBS al 10 % (ATCC n.º 30-2030)), se mezcló con 25 ml de medio de William E que contenía Percoll al 90 % y se precipitaron los hepatocitos por centrifugación a 50xg durante 10 min. Después de lavado 2x en medio de William E, se resuspendieron los hepatocitos precipitados en medio de Williams E. Se centrifugó el sobrenadante que contenía células no parenquimatosas a 500xg durante 7 min y se resuspendieron las células en 4 ml de medio RPMI y se centrifugaron a través de dos capas de percoll (percoll al 25 % y 50 %) a 1800xg durante 30 min. Tras la recogida de las células no parenquimatosas entre las dos capas de percoll, se lavaron las células y se resuspendieron en medio RPMI.

Se extrajo el ARNm total de los hepatocitos purificados, células no parenquimatosas y suspensión hepática total (células hepáticas no fraccionadas) usando el kit PureLink Pro 96 RNA Purification (Ambion), de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Se sintetizó el ADNc usando retrotranscriptasa M-MLT, decámeros aleatorios RETROscript, inhibidor de RNasa (Ambion) y un conjunto de dNTP 100 mM (Invitrogen, grado para PCR) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Para el análisis de expresiones génicas, se realizó una qPCR usando TaqMan Fast Advanced Master Mix (2X)(Ambion) en una configuración en dúplex con ensayos con cebadores TaqMan para el PD-L1 (Thermo Fisher Scientific; FAM-MGB Mm00452054-m1) y TBP (Thermo Fisher Scientific; VIC-MGB-PL Mm00446971-m1). El nivel relativo de expresión de ARNm de PD-L1 se muestra en la tabla 10 como % de muestras de control de ratones a los que se inyectó solución salina y poli (I:C).

Se realizó el análisis del contenido de oligonucleótidos usando ELISA que empleó una sonda de captura biotinilada con la secuencia 5'-TACCGT-s-Bio-3' y una sonda de detección conjugada con digoxigenina con la secuencia 5'-DIG-C12-S1-CCTGTG-3'. Las sondas consistieron únicamente en LNA con una cadena principal de fosfodiéster. Se homogeneizaron muestras de hígado (aproximadamente 50 mg) en 1,4 ml de tampón de lisis MagNa pure (n.º de cat. de Roche 03604721001) en un tubo Eppendorf de 2 ml que contenía una microesfera de acero inoxidable de 5 mm. Se homogeneizaron las muestras en un homogeneizador Retsch MM400 (Merck Eurolab) hasta que se obtuvo un lisado uniforme. Se incubaron las muestras durante 30 min a temperatura ambiente. Se generaron estándares



añadiendo el compuesto de oligonucleótido antisentido no conjugado (CMP ID NO 748\_1) en concentraciones definidas en una muestra de hígado no tratada y procesándolas como muestras. Se eligen concentraciones enriquecidas para que coincidan con el contenido previsto de oligonucleótidos de la muestra (dentro de ~ 10 veces).

- 5 Se diluyeron las muestras homogeneizadas un mínimo de 10 veces en 5 x tampón SSCT (NaCl 750 mM y citrato de sodio 75 mM, que contenía Tween-20 al 0,05 % (v/v), pH7,0) y una serie de diluciones de 6 veces. Se hicieron diluciones 2 veces usando una solución de captura-detección (sonda de captura 35 nM y sonda de detección 35 nM en tampón SSCT 5x) y se incubaron durante 30 min a temperatura ambiente. Se transfirieron las muestras a una placa recubierta con estreptavidina de 96 pocillos (n.º de cat. de Nunc 436014) con 100 µl en cada pocillo. Se incubaron las
- 10 placas durante 1 hora a temperatura ambiente con agitación suave. Lavar tres veces con tampón SSCT 2 x y se añadió 100 µl de fragmento Fab anti-DIG-AP (Roche Applied Science, n.º de cat. 11 093 274 910) diluido 1:4000 en PBST (solución salina tamponada con fosfato, que contiene Tween-20 al 0,05 % (v/v), pH 7,2, recién preparada) a cada pocillo y se incubó durante 1 hora a temperatura ambiente con agitación suave. Lavar tres veces con tampón SSCT 2 x y añadir 100 µl de solución de sustrato de fosfatasa alcalina (AP) (sustrato Blue Phos, código de producto KPL50-88-00, recién preparado). Se midió la intensidad del color espectrofotométricamente a 615 nm después de 30 minutos de incubación con agitación suave. Se exportaron los datos brutos de los lectores (programa informático Gen5 2.0) al formato de Excel y se analizaron adicionalmente en Excel. Se generaron curvas de calibración usando el programa informático GraphPad Prism 6 y un modelo de regresión logística 4PL.
- 15
- 20 Tabla 14: Expresión de PD-L1 y contenido de oligonucleótidos en suspensión total de hígado, hepatocitos y células no parenquimatosas de ratones con poli (I:C) tratados con oligonucleótidos no conjugados y conjugados con GalNAc, n=3.

Tipos celulares	CMP ID no	Expresión de PD-L1 (% de solución salina- poli(I:C))		contenido de oligonucleótidos (ng/10 <sup>5</sup> células)	
		Prom.	DE	Prom.	DE
Hígado total	748_1	31	12,4	2,3	0,3
	759_2	28	5,3	8,3	1,1
Hepatocitos	748_1	33	8,0	5,1	3,7
	759_2	7	1,0	43,8	18,9
Células no parenquimatosas	748_1	31	10,1	2,2	0,7
	759_2	66	1,6	1,7	0,9

- 25 Los resultados muestran que el oligonucleótido no conjugado (CMP ID NO: 748\_1) y el conjugado (CMP ID NO: 759\_2) reducen el ARNm de PD-L1 igualmente bien en las células hepáticas totales. En hepatocitos aislados, el efecto del oligonucleótido conjugado es casi 5 veces más fuerte que el efecto del oligonucleótido no conjugado, mientras que los oligonucleótidos no conjugados mostraron un efecto dos veces más fuerte que los oligonucleótidos conjugados con GalNAc en células no parenquimatosas. En hepatocitos y células no parenquimatosas, la reducción de la expresión de ARNm de PD-L1 se correlaciona en cierta medida con el contenido de oligonucleótidos en estos tipos de células.
- 30

#### **Ejemplo 5 - Atenuación de PD-L1 in vivo en ratones VAA/VHB usando oligonucleótidos antisentido de PD-L1 no conjugados y conjugados con GalNAc**

- 35 En el presente estudio, se trataron ratones VAA/VHB con oligonucleótidos antisentido de PD-L1 no conjugados o conjugados con GalNAc, y se evaluó la expresión de ARNm de PD-L1 y la expresión génica del VHB en el hígado.

- Se pretrataron ratones hembra HLA-A2/DR1 de 5-8 semanas de edad (5 animales por grupo) en la semana -1 con vehículo (solución salina), oligonucleótidos antisentido de PD-L1 no conjugados (CMP ID NO752\_1 a 5 mg/kg s.c.) y oligonucleótidos antisentido de PD-L1 conjugados con GalNAc (CMP ID NO763\_2 a 7 mg/kg s.c.), estas dosis corresponden a concentraciones equimolares de los oligonucleótidos. Se transdujo a los ratones 5 x 10<sup>10</sup> gv de VAA-VHB en la semana 0 (para otros detalles véase la descripción del modelo de ratón de VAA/VHB en la sección Materiales y procedimientos). Desde la S1 después de la transducción de VAA-VHB a la S4, los ratones recibieron 4 inyecciones s.c. adicionales de oligonucleótidos de PD-L1 o vehículo (solución salina), administradas con una semana de diferencia.
- 40
- 45

Se tomaron muestras de sangre una semana antes de la transducción y una semana después de cada inyección.

- Se sacrificó a los ratones dos semanas después de las últimas inyecciones y se extrajo el hígado después de la perfusión de PBS. Se cortó el hígado en trozos más pequeños y se congeló directamente.
- 50

Para medir la expresión génica del VHB, se extrajo ADN del suero con Qiagen Biorobot usando el kit QIAamp One para todos los ácidos nucleicos, n.º de cat. 965672, se diluyó el suero en una dilución 1:20 en PBS y se lisó un total

de 100 µl en 200 µl de tampón AL. Se eluyó del kit el ADN en 100 µl.

Para la qPCR ultrarrápida, se usó TaqMan Gene Expression Master Mix (n.º de cat. 4369016, Applied Biosystems) conjuntamente con una mezcla de cebadores preparada añadiendo 1:1:0,5 de los siguientes cebadores F3\_core, R3\_core, P3\_core (Integrated DNA Technologies, todos reconstituidos a 100 µM cada uno)

Directo (F3\_core): CTG TGC CTT GGG TGG CTT T (SEQ ID NO: 784)

Inverso (R3\_core): AAG GAA AGA AGT CAG AAG GCA AAA (SEQ ID NO: 785)

Sonda (P3\_core): 56-FAM-AGC TCC AAA/ZEN/TTC TTT ATA AGG GTC GAT GTC CAT G-3IABkFQ (SEQ ID NO: 786)

Se preparó una curva de calibración usando un plásmido del VHB (genotipo D, GTD) usando diluciones 1:10 comenzando con  $1 \times 10^9$  copias/l y bajando hasta 1 copia/l y se usó en 5 µl por reacción.

Para cada reacción, se añadieron 10 µl de Gene Expression Master Mix, 4,5 µl de agua, 0,5 µl de mezcla de cebadores y 5 µl de muestra o estándar y se ejecutó la qPCR.

Para el análisis, se calculó el número de copias/ml/pocillo usando la curva de calibración. Los resultados se muestran en la tabla 15.

Se midió la expresión de ARNm de PD-L1 usando la qPCR.

Se extrajo ARNm de trozos de hígado congelados que se añadieron a tubos de 2 ml que contenían microesferas de cerámica (tubos Lysing Matrix D, 116913500, mpbio) y 1 ml de Trizol.

Se homogeneizó la parte de hígado usando el Precellys Tissue Disruptor. Se añadió 200 µl de cloroformo al homogeneizado, se agitó en vórtex y se centrifugó a 4 °C durante 20 min a 10000 rpm. Se transfirió el ARN que contenía la fase transparente (alrededor de 500 µl) a un tubo nuevo y se añadió el mismo volumen de EtOH al 70 %. Después de mezclar bien, se transfirió la solución a una columna de centrifugación RNeasy y se extrajo el ARN de nuevo siguiendo el manual del kit RNeasy Mini Kit, n.º de cat. 74104, Qiagen (incluyendo el RNase-free DNase Set para digestión de ARN, n.º de cat. 79254). Elución en 50 µl de H<sub>2</sub>O. Se midió la concentración final de ARN y se ajustó a 100 ng/µl para todas las muestras.

Se realizó la qPCR en 7,5 µl de ARN usando el kit Taqman RNA-to-ct 1-step Kit, n.º de cat. 4392938, Thermo Fisher de acuerdo con las instrucciones del fabricante. El cebador directo mezclado usado contenía PD-L1-3 (número de cebador Mm00452054\_m1, Mm03048247\_m1 y Mm03048248\_m1) y controles endógenos (ATCB Mm00607939\_s1, CANX Mm00500330\_m1, YWHAZ Mm03950126B\_s1 y GUSB Mm01197698\_m1)

Los datos se analizaron mediante el procedimiento  $2^{-\Delta\Delta Ct}$ . Se usó la media de los cuatro controles endógenos para calcular los valores de  $\Delta Ct$ . La expresión de PD-L1 con respecto a la media de los controles endógenos y en % de solución salina

Tabla 15: Expresión de ARNm de PD-L1 y ADN del VHB en ratones VAA/VHB tratados con oligonucleótidos no conjugados y conjugados con GalNAc, n=5.

	CMP ID no	Expresión de ARNm de PD-L1 (% de solución salina)		Expresión de ADN del VHB (% de solución salina)	
		Prom.	DE	Prom.	DE
No conjugado	752_1	55	35	72	16
Conjugado con GalNAc	763_2	34	3	79	9

A partir de estos resultados, se puede observar que los oligonucleótidos tanto no conjugados como conjugados con GalNAc son capaces de reducir la expresión de ARNm de PD-L1 en el hígado de un ratón VAA/VHB, siendo algo mejor el oligonucleótido conjugado con GalNAc. Ambos oligonucleótidos también dieron como resultado cierta reducción en el ADN del VHB en el suero.

#### Ejemplo 6 - Efecto *in vivo* sobre la respuesta de los linfocitos T en ratones VAA/VHB

En el presente estudio, se trataron ratones VAA/VHB de Pasteur con un anticuerpo u oligonucleótidos antisentido dirigidos a PD-L1. Los oligonucleótidos antisentido fueron no conjugados o bien conjugados con GalNAc. Durante el tratamiento, se inmunizó a los animales con una vacuna de ADN contra los antígenos HBs y HBc (véase la sección

Materiales y procedimientos) para garantizar un cebado eficaz de los linfocitos T por las células presentadoras de antígenos. Se evaluó cómo el tratamiento afectaba a la población de células en el hígado y el bazo, así como la expresión de PD-L1 en estas poblaciones y si se podía identificar una respuesta de los linfocitos T específicos del VHB.

#### Protocolo de tratamiento:

Se trataron ratones hembra HLA-A2/DR1 de acuerdo con los protocolos siguientes. El estudio se realizó en dos subestudios separados, con ligeras diferencias en los regímenes de administración como se indica en la tabla 16 y 17 a continuación.

Se administraron La vacuna de ADN y el anticuerpo anti-PD-L1 como se describe en la sección de materiales y procedimientos. Los oligonucleótidos antisentido usados fueron CMP ID NO 748\_1 (no conjugado) a 5 mg/kg y CMP ID NO: 759\_2 (conjugado con GalNAc) a 7 mg/kg, ambos administrados como inyecciones subcutáneas (s.c.).

Tabla 16: Protocolo de tratamiento de ratones VAA/VHB con vacuna de ADN y vacuna de ADN + anticuerpo anti-PD-L1, 6 ratones en cada grupo

Día	Vehículo (grupo 10)	Vacuna de ADN (grupo 11)	Vacuna de ADN + Ab anti-PDL-1 (grupo 13)
0	VAA/VHB		
29*	Aleatorización de los animales		
34	Solución salina+Isotipo	-	Ab
41	Solución salina+Isotipo	-	Ab
48	Solución salina+Isotipo	-	Ab
50	-	CaTx	CaTx
55*	PBS+Isotipo	ADN	ADN+Ab
62	Solución salina+Isotipo	-	Ab
69	PBS+Isotipo	ADN	ADN+Ab
76*	Solución salina+Isotipo	-	Ab
83	Solución salina+Isotipo	-	Ab
97*	Sacrificio		

Isotipo = Ab de control de IgG de ratón, CaTx = cardiotoxina, ADN = vacuna de ADN, Ab = Ab anti-PD-L1 y \* = recogida de suero

Tabla 17: Protocolo de tratamiento de ratón VAA/VHB con vacuna de ADN y vacuna de ADN + oligonucleótido de PD-L1 (ASO) no conjugado o conjugado, 7 ratones en cada grupo

Día	Vehículo (grupo 1)	Vacuna de ADN (grupo 2)	Vacuna de ADN + PDL-1 ASO (grupo 7)	Vacuna de ADN + GN-PDL-1 ASO (grupo 8)
0	VAA/VHB			
29*	Aleatorización de los animales			
39	Solución salina	Solución salina		
41		Solución salina	ASO	GN-ASO
46	Solución salina	Solución salina		
49		Solución salina	ASO	GN-ASO
53	Solución salina	Solución salina		
55	CaTx	CaTx	CaTx	CaTx
56		Solución salina	ASO	GN-ASO

Día	Vehículo (grupo 1)	Vacuna de ADN (grupo 2)	Vacuna de ADN + PDL-1 ASO (grupo 7)	Vacuna de ADN + GN-PDL-1 ASO (grupo 8)
59	PBS+ solución salina	ADN+PBS	ADN	ADN
62*		Solución salina	ASO	GN-ASO
67	Solución salina	Solución salina		
70		Solución salina	ASO	GN-ASO
74	PBS+ solución salina	ADN+PBS	ADN	ADN
77		Solución salina	ASO	GN-ASO
81	Solución salina	Solución salina		
84*		Solución salina	ASO	GN-ASO
88	Solución salina	Solución salina		
91		Solución salina	ASO	GN-ASO
102	Sacrificio			

ADN = vacuna de ADN, CaTx = cardiotoxina, Ab = Ab anti-PD-L1, ASO = oligonucleótido PDL-1 no conjugado, GN-ASO = oligonucleótido GalNAc-PDL-1 y \* = recogida de suero

- 5 En el momento del sacrificio, se recogieron células mononucleares de sangre, bazo e hígado de cada ratón de cada grupo y se redujeron los glóbulos rojos (Lysing Buffer, BD biosciences, 555899). Las células mononucleares de hígado requirieron una preparación específica como se describe en la sección de materiales y procedimientos.

#### Poblaciones celulares:

- 10 En el hígado, la población de células se analizó marcando la superficie de las células mononucleares del hígado (véase materiales y procedimientos) usando citometría.

- 15 No se observaron cambios significativos en las frecuencias de linfocitos NK en el bazo y el hígado de los ratones tratados en comparación con los grupos de control (es decir, grupos inmunizados con vehículo y con ADN). La tabla 18 muestra que, en el hígado, los grupos tratados con oligonucleótido de PD-L1 no conjugado (CMP ID NO748\_1) y oligonucleótido de PD-L1 conjugado con GalNAc (CMP ID NO: 759\_2) tuvieron un incremento significativo en el número de linfocitos T en comparación con los grupos de control (es decir, grupos inmunizados con vehículo y con ADN) también presentados en la figura 10 A. Este incremento se debió a un incremento en las poblaciones de linfocitos T tanto CD4+ como CD8+(tabla 18 y figura 10B y 10C, respectivamente).

Tabla 18: Linfocitos T en el hígado después del tratamiento en millones de células.

	Linfocitos T (millones)		Linfocitos T CD4+(millones)		Linfocitos T CD8+(millones)	
	Prom.	Est.	Prom.	Est.	Prom.	Est.
Vehículo (grupo 1)	0,77	0,44	0,51	0,35	0,11	0,05
Vacuna de ADN (grupo 2)	0,90	0,24	0,58	0,16	0,16	0,08
Vacuna de ADN + Ab anti-PD-L1 (grupo 13)	1,98	0,90	1,40	0,81	0,41	0,23
Vehículo (grupo 10)	1,73	0,87	1,13	0,55	0,40	0,25
Vacuna de ADN (grupo 11)	1,27	0,97	0,79	0,58	0,32	0,32
Vacuna de ADN + PD-L1 ASO (grupo 7)	3,78	1,31	2,46	0,72	0,79	0,39
Vacuna de ADN + GN-PD-L1 ASO (grupo 8)	3,33	0,66	2,18	0,40	0,67	0,17

- 25 Expresión de PD-L1:

La expresión de la proteína PD-L1 se evaluó en macrófagos, linfocitos B y T del bazo e hígado en el momento del sacrificio. La presencia de anticuerpo anti-PD-L1 en la mezcla de anticuerpos de marcado de superficie (véase materiales y procedimientos) permitió la cuantificación de células que expresan PD-L1 por citometría.

En el bazo, no se observó una diferencia significativa entre los tratamientos en el % de macrófagos, linfocitos B y linfocitos T CD4+ que expresan PD-L1. El % de linfocitos T CD8+ que expresan PD-L1 fue menor en los ratones tratados con oligonucleótido de PD-L1 no conjugado (CMP ID NO 748\_1) y oligonucleótido de PD-L1 conjugado con GalNAc (CMP ID NO: 759\_2) en comparación con los otros tratamientos (datos no mostrado).

En el hígado, PD-L1 se expresó principalmente en linfocitos T CD8+ con una frecuencia media de un 32 % y 41 % en los grupos de control (los dos grupos de vacunación con vehículo y ADN combinados, respectivamente, figura 11 A). El tratamiento con oligonucleótido de PD-L1 no conjugado u oligonucleótido de PD-L1 conjugado con GalNAc dio como resultado una disminución de la frecuencia de linfocitos T CD8+ que expresan PD-L1 (véase la tabla 19, figura 11 A). También se observaron diferencias significativas en el % de células que expresaban PD-L1 para los linfocitos B y los linfocitos T CD4+ después del tratamiento con ASO, aunque estos tipos de células expresan significativamente menos PD-L1 que los linfocitos T CD8+ (véase la tabla 19 y la figura 11B y C). El tratamiento con Ab anti-PD-L1 también dio como resultado una disminución aparente de la expresión de PD-L1 en todos los tipos de células. Sin embargo, es posible que esta disminución se deba a un bloqueo parcial del epítipo de PD-L1 por el anticuerpo anti-PD-L1 usado para el tratamiento, de modo que se evita que el anticuerpo de detección de PD-L1 en la mezcla de anticuerpos de marcado de superficie se una a PD-L1. Por lo tanto, lo que parece ser una regulación por disminución de PD-L1 por el anticuerpo anti-PD-L1 usado para el tratamiento puede ser el resultado de la competencia de epítopos entre el anticuerpo de tratamiento y el anticuerpo de detección.

Tabla 19: % de la población de células hepáticas con expresión de PD-L1

	% de linfocitos T CD8+		% de linfocitos T CD4+		% de linfocitos B	
	Prom.	Est.	Prom.	Est.	Prom.	Est.
Vehículo (grupo 10)	35,5	4,7	0,75	0,52	5,9	1,5
Vacuna de ADN (grupo 11)	36,8	7,7	0,61	0,08	5,5	1,1
Vacuna de ADN + Ab anti-PD-L1 (grupo 13)	18,6	12,3	0,33	0,10	2,9	1,7
Vehículo (grupo 1)	28,5	11,5	0,64	0,21	5,9	1,7
Vacuna de ADN (grupo 2)	44,9	14,4	1,43	0,69	8,7	3,1
Vacuna de ADN + PD-L1 ASO (grupo 7)	9,6	2,4	0,37	0,21	2,9	0,8
Vacuna de ADN + GN-PD-L1 ASO (grupo 8)	14,6	3,3	0,31	0,11	2,8	0,8

#### Respuesta de los linfocitos T específicos del VHB:

Los linfocitos NK y los linfocitos T CD4+ y CD8+ que producen citocinas proinflamatorias se detectaron usando ensayos de tinción de citocinas intracelulares (véase la sección Materiales y procedimientos) que detectan la producción de IFN $\gamma$  y TNF $\alpha$ .

En el bazo no se detectaron linfocitos NK y pocos linfocitos T CD4+ que secretaran IFN $\gamma$ - y TNF $\alpha$  (frecuencia <0,1 %) en el momento del sacrificio. Se detectaron linfocitos T CD8+ productores de IFN $\gamma$  dirigidos a los dos antígenos del VHB en ratones tratados con oligonucleótido de PD-L1 no conjugado u oligonucleótido de PD-L1 conjugado con GalNAc, así como en ratones de este estudio que recibieron solo la vacuna de ADN (datos no mostrados).

En los hígados de ratones portadores del VHB inmunizados con ADN, no se detectaron linfocitos NK productores de IFN $\gamma$  en el sacrificio, mientras que se detectaron linfocitos T CD4+ secretadores de IFN $\gamma$  específicos para el antígeno del núcleo o para S2+S en el hígado de unos cuantos ratones inmunizados con ADN a una frecuencia baja (<0,4 %, datos no mostrados). Se detectaron linfocitos T CD8+ específicos del VHB S2+S que producen IFN $\gamma$  en la mayoría de los ratones inmunizados con ADN. La frecuencia de linfocitos T CD8+ que secretan IFN $\gamma$  se incrementó en los ratones tratados con una combinación de vacuna de ADN y oligonucleótido de PD-L1 no conjugado u oligonucleótido de PD-L1 conjugado con GalNAc, mientras que el tratamiento con anticuerpo anti-PD-L1 no añadió ningún efecto adicional aparente a la vacunación con ADN (figura 12). Se detectaron linfocitos T CD8+ que producen IFN $\gamma$  dirigidos a los antígenos de la envoltura y del núcleo en la mayoría de los grupos inmunizados con ADN (excepto el anticuerpo anti-PD-L1) (figura 12B). La mayoría de los linfocitos T específicos de S2-S produjeron tanto IFN $\gamma$  como TNF $\alpha$  (figura 12C). Los resultados se muestran también en la tabla 20.

Tabla 20: % de linfocitos T CD8+ específicos de los antígenos del VHB (S2-S o núcleo) a partir de la población total de células que producen IFN $\gamma$  o IFN $\gamma$  + TNF $\alpha$

	Linfocitos T específicos de PreS2- S (% de células productoras de IFN $\gamma$ )		Linfocitos T específicos del antígeno del núcleo (% de células productoras de IFN $\gamma$ )		Linfocitos T específicos de S2-S (% de IFN $\gamma$ + TNF $\alpha$ )	
	Prom.	Est.	Prom.	Est.	Prom.	Est.
Vehículo (grupo 10)	0,15	0,37	0,18	0,43	0,00	0,00
Vacuna de ADN (grupo 11)	1,48	1,10	0,47	0,53	0,42	1,02
Vacuna de ADN + Ab anti-PDL-1	1,18	0,95	0	0	0,38	0,49
Vehículo (grupo 1)	0,17	0,45	0,11	0,28	0,00	0,00
Vacuna de ADN (grupo 2)	1,70	1,02	0,27	0,51	0,98	0,90
Vacuna de ADN + PDL-1 ASO	2,56	1,60	0,78	0,80	1,44	1,55
Vacuna de ADN + GN-PDL-1 ASO	3,83	2,18	0,68	1,16	2,62	1,62

#### **Ejemplo 7 - Efecto *in vivo* sobre el antígeno del VHB y el ADN del VHB en el suero de ratones VAA/VHB**

5 En el presente estudio, se trataron ratones VAA/VHB de Shanghai (véase la sección Materiales y procedimientos) con el oligonucleótido antisentido de PD-L1 conjugado con GalNAc CMP ID NO 759\_2.

Se evaluó cómo afectó el tratamiento a los antígenos HBe y HBs ya los niveles de ADN del VHB en el suero en comparación con los animales tratados con vehículo.

#### 10 Protocolo de tratamiento:

En este estudio se usaron ratones macho C57BL/6 infectados por el virus adenoasociado (VAA) recombinante que portan el genoma del VHB (VAA/VHB) como se describe en el modelo de Shanghai en la sección de materiales y procedimientos. Se inyectó a los ratones (6 ratones por grupo) una vez a la semana durante 8 semanas el oligonucleótido antisentido CMP ID NO: 759\_2 a 5 mg/kg o vehículo (solución salina), ambos administrados como inyecciones subcutáneas (s.c.). Se recogieron muestras de sangre cada semana durante el tratamiento, así como 6 semanas después del tratamiento. Se midieron los niveles de ADN del VHB, HBsAg y HBeAg en las muestras de suero como se describe a continuación. Los resultados de las primeras 10 semanas se muestran en la tabla 21 y en la figura 13. El estudio todavía estaba en curso en el momento de presentar la solicitud, por lo que no se han obtenido los datos de las 4 semanas restantes.

#### Detección de HBsAg y HBeAg:

25 Se determinaron los niveles séricos de HBsAg y HBeAg en el suero de ratones VAA/VHB infectados usando el inmunoanálisis de quimioluminiscencia para HBsAg (CLIA) y el kit HBeAg CLIA (Autobio diagnostics Co. Ltd., Zhengzhou, China, n.º de cat. CL0310-2 y CL0312-2 respectivamente), según el protocolo del fabricante. En resumen, se transfirió 50  $\mu$ l de suero a la placa de microvaloración recubierta con el anticuerpo respectivo y se añadió 50  $\mu$ l de reactivo de conjugado enzimático. Se incubó la placa durante 60 minutos en un agitador a temperatura ambiente antes de lavar todos los pocillos seis veces con tampón de lavado usando una lavadora automática. Se añadieron a cada pocillo 25  $\mu$ l de sustrato A y, a continuación, 25  $\mu$ l de sustrato B. Se incubó la placa durante 10 min a TA antes de medir la luminiscencia usando un lector de luminiscencia Envision. El HBsAg se administra en la unidad UI/ml; donde 1 ng de HBsAg = 1,14 UI. El HBeAg se administra en la unidad NCU/ml de suero.

#### Extracción de ADN del VHB y qPCR:

35 Inicialmente, se diluyó el suero de los ratones en un factor de 10 (1:10) con solución salina tamponada con fosfato (PBS). Se extrajo el ADN usando el robot MagNA Pure 96 (Roche). Se mezclaron 50  $\mu$ l del suero diluido en un cartucho de procesamiento con 200  $\mu$ l de tampón de lisis externo MagNA Pure 96 (Roche, n.º de cat. 06374913001) y se incubó durante 10 minutos. A continuación, se extrajo el ADN usando el "MagNA Pure 96 DNA and Viral Nucleic Acid Small Volume Kit" (Roche, n.º de cat. 06543588001) y el protocolo "Viral NA Plasma SV external lysis 2.0". El volumen de elución de ADN fue de 50  $\mu$ l.

45 Se realizó la cuantificación del ADN del VHB extraído usando una máquina qPCR Taqman (ViiA7, life technologies). Cada muestra de ADN se analizó por duplicado en la PCR. Se añadió 5  $\mu$ l de muestra de ADN a 15  $\mu$ l de mezcla maestra de PCR que contenía 10  $\mu$ l de TaqMan Gene Expression Master Mix (Applied Biosystems, n.º de cat.

4369016), 0,5 µl de cebador/sonda para qPCR PrimeTime XL (IDT) y 4,5 µl de agua destilada en una placa de 384 pocillos y se realizó la PCR usando los siguientes ajustes: incubación con UDG (2 min, 50 °C), activación enzimática (10 min, 95 °C) y PCR (40 ciclos con 15 s, 95° para desnaturalización y 1 min, 60 °C para hibridación y extensión). Se calcularon los números de copias de ADN a partir de los valores  $C_t$  basados en una curva de calibración de ADN plasmídico del VHB por el programa informático VIIA7.

Secuencias para cebadores y sondas TaqMan (IDT):

Cebador directo para antígeno del núcleo (F3\_core): CTG TGC CTT GGG TGG CTT T (SEQ ID NO: 784)

Cebador inverso (R3\_core): AAG GAA AGA AGT CAG AAG GCA AAA (SEQ ID NO: 785)

Sonda Taqman (P3\_core): 56-FAM/ AGC TCC AAA /ZEN/ TTC TTT ATA AGG GTC GAT GTC CAT G /3IABkFQ (SEQ ID NO: 786).

Tabla 21: Niveles de ADN del VHB, HBsAg y HBeAg en suero de ratones VAA/VHB después del tratamiento con oligonucleótido antisentido de PD-L1 conjugado con GalNAc.

	Solución salina						CMP ID NO: 759_2 a 5 mg/kg					
	ADN del VHB		HBsAg		HBeAg		ADN del VHB		HBsAg		HBeAg	
Día	Prom.	Est.	Prom.	Est.	Prom.	Est.	Prom.	Est.	Prom.	Est.	Prom.	Est.
0	7,46	0,35	3,96	0,48	3,23	0,14	7,44	0,29	3,87	0,40	3,17	0,13
7	7,53	0,23	4,17	0,45	3,35	0,10	7,53	0,20	3,91	0,42	3,19	0,18
14	7,57	0,24	4,12	0,49	3,19	0,11	7,45	0,22	3,90	0,50	2,99	0,27
21	7,47	0,27	3,93	0,51	3,12	0,05	7,33	0,47	3,71	0,76	2,78	0,26
28	7,68	0,26	3,88	0,67	3,18	0,13	7,45	0,46	3,65	0,93	2,67	0,38
35	7,69	0,21	4,03	0,54	2,95	0,08	7,13	0,75	2,98	1,05	2,04	0,38
42	7,58	0,23	3,89	0,65	3,34	0,10	6,69	0,89	2,60	1,05	1,98	0,45
49	7,77	0,17	3,54	1,06	3,08	0,26	6,56	1,26	2,19	0,70	1,47	0,37
56	7,71	0,24	3,99	0,86	3,28	0,05	6,21	1,48	2,28	0,84	1,38	0,30
63	7,59	0,28	3,67	1,07	3,25	0,13	6,08	1,39	2,08	0,71	1,35	0,30

A partir de este estudio se puede observar que el oligonucleótido antisentido de PD-L1 conjugado con GalNAc CMP NO759\_2 tiene un efecto significativo sobre la reducción de los niveles de ADN del VHB, HBsAg y HBeAg en suero después de 6 semanas de tratamiento, y el efecto se mantiene durante al menos 2 semanas después de finalizado el tratamiento.

#### **Ejemplo 8 - Atenuación de PD-L1 *in vitro* en hepatocitos primarios humanos usando oligonucleótidos de PD-L1 conjugados con GalNAc**

Se investigó usando la genómica la capacidad de los compuestos de oligonucleotídicos antisentido de PD-L1 conjugados con GalNAc para reducir el transcrito de PD-L1 en hepatocitos humanos primarios.

##### Cultivo celular

Se suspendieron hepatocitos humanos criopreservados en WME complementado con suero de ternero fetal al 10 %, penicilina (100 U/ml), estreptomycin (0,1 mg/ml) y L-glutamina (0,292 mg/ml) a una densidad de aprox.  $5 \times 10^6$  células/ml y se sembraron en placas de 24 pocillos recubiertas de colágeno (Becton Dickinson AG, Allschwil, Suiza) a una densidad de  $2 \times 10^5$  células/pocillo. Se cultivaron previamente las células durante 4 h permitiendo la unión a placas de cultivo celular antes de comenzar el tratamiento con oligonucleótidos a una concentración final de 100 µM. Los oligonucleótidos usados se muestran en la tabla 21 y la tabla 8, el vehículo fue PBS. Se reemplazó el medio de siembra por 315 µl de WME libre de suero (complementado con penicilina (100 U/ml), estreptomycin (0,1 mg/ml), L-glutamina (0,292 mg/ml)) y se añadieron 35 µl de soluciones madre de oligonucleótidos 1 mM en PBS al cultivo celular y se dejó en las células durante 24 horas o 66 horas.

##### Preparación de la colección

El perfil de expresión de la transcripción se realizó usando la química de ARNm de Illumina Stranded en la plataforma de secuenciación de Illumina con una estrategia de secuenciación de 2 lecturas finales emparejadas de 51 pb y una profundidad de lectura mínima de 30 M por muestra (Q al cuadrado EA). Se lisaron Las células en los pozos añadiendo 350 µl de tampón Qiagen RLT y se incorporaron en un esquema de aleatorización.

Se purificó el ARNm usando el Qiagen RNeasy Mini Kit. Se cuantificó el ARNm y se evaluó la integridad usando un bioanalizador Agilent. Tras la evaluación de la calidad inicial del ARN aislado, se observó que todas las muestras cumplían la métrica de calidad de entrada de 100 ng con puntuaciones RIN >7,0.

Se generaron colecciones de secuenciación para todas las muestras usando la preparación de colecciones de ARNm Illumina TruSeq Stranded, comenzando con 100 ng de ARN total. Se analizaron las colecciones de ADCc finales para determinar la distribución de tamaño y, usando un Agilent Bioanalyzer (kit DNA1000), se cuantificaron mediante qPCR (KAPA Library Quant Kit) y se normalizaron a 2 nM en preparación para la secuenciación. Se usó el Standard Cluster Generation Kit v5 para unir las colecciones de ADNc a la superficie de la cubeta de lectura y el cBot de forma isotérmica para amplificar las construcciones de ADNc unidas hasta clústers clonales de ~ 1000 copias cada uno. La secuencia de ADN se determinó mediante tecnología de secuenciación por síntesis usando el kit TruSeq SBS.

#### Procesamiento de datos

Se asignaron lecturas de secuenciación de extremo emparejado de Illumina de 2x51 pb de longitud en el genoma de referencia humano hg19 usando el programa de alineación de lectura corta GSNAP. Se convirtieron las alineaciones en formato SAM en archivos de alineación ordenados en formato BAM usando el programa SAMTOOLS. Se estimaron los recuentos de lectura de genes para PD-L1 en base a la anotación de exones de NCBI RefSeq, especificada por el archivo GTF correspondiente para hg19. Se aplicó un paso de normalización que considera el tamaño diferente en la colección de cada muestra usando el paquete DESeq2 R.

La reducción en el transcrito de PD-L1 después de la incubación con compuestos de oligonucleótidos antisentido de PD-L1 conjugados con GalNAc se muestra en la tabla 22.

Tabla 22: Reducción del transcrito de PD-L1 en hepatocitos primarios humanos después del tratamiento con oligonucleótidos conjugados con GalNAc, n=4

Compuesto	Nivel de expresión de PD-L1 24 h (recuentos ajustados al tamaño en la colección)	Nivel de expresión de PD-L1 66 h (recuentos ajustados al tamaño en la colección)
Vehículo	259	156
	159	168
	192	136
	202	211
767_2	7	7
	11	14
	22	9
	28	15
766_2	16	13
	15	10
	17	11
	29	13
769_2	15	21
	18	18
	25	18
	26	25
768_2	41	25
	27	48
	31	25
	34	22
770_2	21	16
	44	62
	67	51
	38	63

Los cinco compuestos antisentido conjugados con GalNAc mostraron una reducción significativa del transcrito de PD-



L1 después de 24 y 66 horas de incubación en comparación con las muestras tratadas con vehículo.

#### **Ejemplo 9 - CE50 de oligonucleótidos antisentido de PD-L1 no conjugados y conjugados en células ASGPR-HepaRG infectadas por el VHB**

Se comparó la potencia de dos oligonucleótidos antisentido de PD-L1, no conjugado y el equivalente conjugado con GalNAc, en células ASGPR-HepaRG infectadas por el VHB.

##### Línea celular

Se cultivaron células HepaRG (Biopredic International, Saint-Gregoire, Francia) en medio de Williams E (complementado con un suplemento de crecimiento de HepaRG al 10 % (Biopredic)). A partir de esta línea celular, se generó una línea celular HepaRG que sobreexpresa de manera estable ASGPR1 y ASGPR2 humanos usando un procedimiento lentiviral. Se transdujeron células HepaRG en proliferación en MOI 300 con un lentivirus producido a demanda por Sirion biotech (CLV-CMV-ASGPR1-T2a\_ASGPR2-IRES-Puro) que codifica ASGPR1 y 2 humanas bajo el control de un promotor de CMV y un gen de resistencia a la puomicina. Se seleccionaron células transducidas durante 11 días con 1 µg/ml de puomicina y, a continuación, se mantuvieron en la misma concentración de antibiótico para garantizar la expresión estable de los transgenes. Se confirmó la sobreexpresión de ASGPR1/2 tanto a nivel de ARNm mediante RT-qPCR (ASGPR1: 8560 veces frente a no transducido, ASGPR2: 2389 veces frente a no transducido), como a nivel de proteína mediante análisis por citometría de flujo.

Se diferenciaron las células usando DMSO al 1,8 % durante al menos 2 semanas antes de la infección. El genotipo D del VHB se derivó del sobrenadante del cultivo celular HepG2/2.15 y se concentró usando precipitación con PEG. Para evaluar la actividad de los compuestos de prueba frente al VHB, se infectaron células ASGPR-HepaRG diferenciadas en placas de 96 pocillos por el VHB a una MOI de 20 a 30 durante 20 h, antes se lavaron las células 4 veces con PBS para extraer el inóculo del VHB.

##### Potencia de los oligonucleótidos

Los siguientes oligonucleótidos

<b>PD-L1 ASO no conjugado</b>	<b>Equivalente de PD-L1 ASO conjugado con GalNAc</b>
CPM ID NO: 640_1	CPM ID NO: 768_2
CPM ID NO: 466_1	CPM ID NO: 769_2

se añadieron a las células ASGPR-HepaRG infectadas por el VHB el día 7 y el día 10 después de la infección usando diluciones seriadas de 25 µM a 0,4 nM (diluciones 1:4 en PBS). Se recolectaron las células el día 13 después de la infección.

Se extrajo el ARNm total usando el kit de gran volumen de ARN celular MagNA Pure 96 en el sistema MagNA Pure 96 (Roche Diagnostics) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Para el análisis de la expresión génica, se realizó una RT-qPCR como se describe en el ejemplo 5.

Los datos se analizaron mediante el procedimiento 2<sup>Δ</sup>-ddct. Se usó actinaB como control endógeno para calcular los valores de ddct. La expresión de PD-L1 es con respecto a los controles endógenos y al vehículo de solución salina.

Los cálculos de la EC50 se realizaron en GraphPad Prism6 y se muestran en la tabla 23.

Tabla 23: CE50 en células ASGPR-HepaRG infectadas por el VHB, n=4.

<b>CMP ID NO</b>	<b>CE50 (µM)</b>
<b>640_1</b>	2,25
<b>768_2</b>	0,10
<b>466_1</b>	5,82
<b>769_2</b>	0,13

Estos datos muestran claramente que la conjugación con GalNAc de los oligonucleótidos antisentido de PD-L1 mejora significativamente los valores de CE50.

#### **Ejemplo 10 - Función de estimulación de los linfocitos T en PBMC derivadas de pacientes con infección crónica por el VHB**

Se investigó si los compuestos antisentido de PD-L1 no conjugados podrían incrementar la función de los linfocitos T de pacientes con infección crónica por el VHB (HBC) después de la estimulación ex vivo de los antígenos del VHB de

las células mononucleares de sangre periférica (PBMC).

Se descongelaron y sembraron PBMC congeladas de tres pacientes con infección crónica por el VHB a una densidad de 200 000 células/pocillo en 100 µl de medio (RPMI1640 + GlutaMax + suero humano al 8 % + Hepes 25 mM + PenStrep al 1 %). Al día siguiente, se estimularon las células con PeµMix HBV Large Envelope Protein 1 µM o PeµMix HBV Core Protein 1 µM (véase la tabla 9) con o sin 5 µM de CMP ID NO: 466\_1 o CMP ID NO: 640\_1 en 100 µl de medio que contenía 100 µg/ml de IL-12 y 5 ng/ml de IL-7 (la estimulación con concanavalina solo se aplicó el día 8). Cuatro días después, se renovó el tratamiento con oligonucleótidos antisentido de PD-L1 con medio que contenía 50 UI de IL-2. El día 8 después de la primera estimulación, se volvieron a estimular las células con PeµMix o 5 µg/ml de Concanavalina A más oligonucleótido antisentido de PD-L1 durante 24 h. Durante las últimas 5 h de la estimulación, se añadieron 0,1 µl de Brefeldina A, 0,1 µl de Monensina y 3 µl de anti-CD-107 humano (APC).

Después de 24 h, se lavaron las células con tampón de tinción (PBS + BSA al 1 % + azida sódica al 0,09 % + EDTA) y se aplicó tinción superficial durante 30 min a 4 °C [anti-CD3 humano (BV605), anti-CD4 humano (FITC), anti-CD8 humano (BV711), anti-PDL1 humano (BV421), anti-PD1 humano (PerCP-Cy5.5) y tinción viva y muerta (BV510) (BD Biosciences)]. Se fijaron las células en tampón de fijación BD durante 15 min a 4 °C. A la mañana siguiente, se permeabilizaron las células con BD Perm/Wash Buffer durante 15 min a 4 °C y se realizó una tinción intracelular durante 30 min a 4 °C [anti-INFγ humano (PE)]. Después de lavar en tampón de lavado/permeabilización, se disolvieron las células en 250 µl de tampón de tinción.

La medición por FACS se realizó en un BD Fortessa (BD Biosciences). Para el análisis, la población celular completa se seleccionó primero en células vivas (tinción Live and Death, BV510) y a continuación en células CD3+ (BV605). A continuación, las células CD3+ se representaron gráficamente como CD107a+ (APC) frente a IFNγ+ (PE).

Los resultados se muestran en la tabla 24.

Tabla 24: Efecto del tratamiento con PD-L1 ASO en linfocitos T CD3+ de PBMC aislados de tres pacientes con infección crónica por el VHB.

	Sin estimulación de antígenos			Antígeno de la envoltura			Antígeno del núcleo		
	Solución salina	CMP 466_1	CMP 640_1	Solución salina	CMP 466_1	CMP 640_1	Solución salina	CMP 466_1	CMP 640_1
INFγ- /CD107+	1,16	4,95	4,81	4,7	9,12	8,62	3,84	9,66	7,31
	2,7	3,59	2,74	2,57	3,69	3,2	3,25	3,34	2,92
	3	3,87	3,98	4,59	12,5	10,9	9,23	6,11	6,88
INFγ+/CD 107+	0,12	1,03	1,15	3,19	17,3	18,9	2,38	15,1	5,75
	0,49	3,12	1,75	2,73	7	5,34	1,63	2,35	1,9
	0,24	1,13	1,5	1,6	8,16	3,06	1,68	1,9	1,91
INFγ+/CD 107-	0,33	1,43	1,08	5,11	7,74	9,47	3,14	7,76	2,83
	0,61	2,9	2,26	7,84	5,79	5,78	2,33	2,82	2,95
	0,17	1,57	1,72	1,22	2,58	0,99	0,1	0,61	1,04

A partir de estos datos, se puede observar que la estimulación del antígeno por sí misma es capaz de inducir la activación de los linfocitos T (% de incremento de las células CD3+ que expresan INFγ y/o CD107a) en las PBMC de pacientes con HBC (n=3). La adición del oligonucleótido antisentido de PD-L1 CMP466\_1 o 640\_1 dio como resultado un incremento adicional de la respuesta de los linfocitos T CD3+. Este incremento se observó principalmente en el grupo con estimulación de la envoltura del VHB.

LISTA DE SECUENCIAS

<110> F. Hoffmann-La Roche AG Roche Innovation Center Copenhagen A/S

5 <120> OLIGONUCLEÓTIDOS PARA LA REDUCCIÓN DE LA EXPRESIÓN DE PD-L1

<130> P33358-WO

<160> 786

10 <170> PatentIn versión 3.5

<210> 1

<211> 20064

15 <212> ADN

<213> homo sapiens

<400> 1

```

ggcgcaacgc tgagcagctg gcgcgtcccg cgcggcccca gttctgcgca gcttcccagag      60
gctccgcacc agccgcgctt ctgtccgcct gcaggtaggg agcgttggtc ctccgcgggt      120
gcccacggcc cagtatctct ggctagctcg ctgggcactt taggacggag ggtctctaca      180
ccctttcttt gggatggaga gaggagaagg gaaaggggaa gcgatgggtc agggggcagt      240
agagccaatt acctggttggg gttaataaga acaggcaatg catctggcct tcctccaggc      300
gcgattcagt tttgctctaa aaataattta tacctctaaa aataaataag ataggtagta      360
taggataggt agtcattctt atgcgactgt gtgttcagaa tatagctctg atgctaggct      420
ggaggtctgg acacgggtcc aagtccaccg ccagctgctt gctagtaaca tgacttgtgt      480
aagttatccc agctgcagca tctaagtaag tctcttctcg cgctaagcag gtccaggatc      540
cctgaacgga atttatttgc tctgtccatt ctgagaacct aaaggagtcc taaaagagga      600
atggaggagc ctaagaataa aaatagtata ataaaacatt tcttagacac attgaccttg      660
gcctatgtca aagttcagtc tgggtttgtc ttataacaca aggagtaaaa gtaccattgt      720
tctacctctt tttttaatac ttgaaaaaaa tttactgtgg atgcttttct atgaattaaa      780
taaccttcta aaaaatgttt tcattgctgc attcgattag attgggtaac taaatgaaat      840
taattcctca ctgttgggta taaaggttat ttacagtggg tctgtcttag ccattcactg      900
aactcattgc atatatatct ctggaatatt gctgattgtt tccttcaagt aaacttagaa      960
gtgtaactac ttagtcaaag agcctgaata ttttaaaggc cttttgaaga aaactgaaaa     1020
tgctttccag aaaggatgta tcagttgaca atgacagtcg tcaacagtat ttaaggagaa     1080
ctatgatact ctgaagaaaa acttagcctt tctcagtaaa agtaggtagg cagaggccac     1140
atgacagcag ttagagtgtg gtcttcaagg aagtcacaga aatactgtgg ggaattgaaa     1200
ccccatgtgg aaaatgtaca agagtgtctc agtgtgactg agaaggaggt tgggcatggg     1260
gtttcatgga gtttaataaaa gtttggtcac ttagtagagg ttaataaat caactgtctt     1320

```

20

aatctttgat cctacttaag aatTTTTTTT ttgtttttgt agagatgggg ctcttgttat	1380
gttgcccagg ctgtttctga actcctagcc tcaggcgatc ctccctcctc aggctccaga	1440
agtcctggga ttactggcgg gagccaccat gcaggcctct tgctcctact tttgagaaag	1500
gaagtttaac cggTTTTTTT tgtctTTTTT tttttTTTTT tgagacagag tctcactctg	1560
ttgcccattgc tggagtgcag tgggtgcaatc tcagctcact gcctcccggg ttcaagtgat	1620
tctcctgcct cagcctcccg agtagctggg actacaggca cctgccacca cgcccagcta	1680
atttttgtat ttttagtaga aatgggggtt caccatattg gccaggctga tctcgaactc	1740
ctgacctcag gtgatccgcc tgcctcggcc tcccaaagtg ctgggattac aggcattgagc	1800
cactgctcct ggctgcttaa ctttttctct atctcatcct cctaccatc ctacccttgg	1860
aagatagaga agtagtatta gttccatagt gttatactgg gcttcccca gggacaaacc	1920
cacttcccca acctgaatga gccatcactt cttcccagt ttacatttca ttgctcttta	1980
aatgtctcca ttoggatatg ggaattcaca tatggtcata attcttacct gaagaagatg	2040
tcagtcttct tctcttagac caactgccct gatatgaggt ttagaggtta aagaacatgt	2100
gtgtattttac atgatctttg tattctgcct tttcgtccct cactaatgac agctgcaccc	2160
caaggaaatg gagctgtgga agagagggtt tgataagaaa ttaagtaaat attggatcta	2220
atccatcacc ctccaggaag cctttattac tcctaaaaat ttcaaccaa ttcattaaag	2280
gacaagaact ccaccagagt aggcataaaa cattggcaaa attagttgta atccatgact	2340
agatttaatg tccctttgtt ttattcccat atgggtataa tgctttgctt ggcattaggg	2400
gtatttttaag ttttcttctg cctagtaagt gaatttgtgt ttataataca ataataca	2460
aatatcacat taatatttta taactgtaca gttataaaat attttataag taatatttat	2520
attttataag taatatttta taactgtaca gttaactctg gcccaaggaa aagatagtct	2580
gatagatgct gcagcccat ttttagcaaat gtgacctcac aggcctgaat gccatcgcta	2640
ttccacatct acaggataga cggaaaggaa agaaataaaa aaataggtag ctaacactgg	2700
caagaggatg atgactcatg ttatttcact taaccttttt atcttttaac atgaaggact	2760
catacagggt gataagaaac cagtgcata aacagaccaa aaaatgatca gatctttcaa	2820
attagcaaaa aaataatatt ttttaacaa tgggtgaaaa tacagtgtaa cagtaccaat	2880
tatcaacatg tgttgagaac cagaaaaatg ttctttttct ttgatcagca acactatttg	2940
ggaaaatcta tcctcagggc ctagcctggg gccctggcac acagtaggca ctcaacgaat	3000
atttgctgaa cacacaaata cttatgatat tttaaaaaat tggcaacaat ctgataccta	3060
acaatagagg gattaaatat tatggaactg ttaaataaga tgcttatgaa taccatgcag	3120
taagatgggc aatatttatg ccataagctt taatgaaaca aatgggtatt aaatgtatga	3180
taaggttata aattactttt taaaagatta cagggaaaaa aattgaaaga tatacactga	3240

aatgtttttt gctcacagtg gtgacaaggt ttctcagcac tggcactgtt gacgttttag	3300
gctgtatgtc tttgctgtgg gaggtgtggc tgtgactgc aggggtgttg gcagcactct	3360
tggcctctgc ccctagatag caatagcagt cctccctcaa ccagcccaat tttgacaacc	3420
aaaaatgttt ccaggcatca ccagatgctc cctgggtgag agtgatgaaa tagtagggga	3480
ttttccctt cttttcttat tttctgtaat tccattatat tactttaata ataaagaaaa	3540
aaacataaaa aataaacgaa tgttattatt ctacgtcagt ttggatgttt ggactccatt	3600
ttggggttct ttccattata tcacttggtc tgctaaacat tctacggttt ggtaagggtga	3660
agtgattcat gaaattttgg ttttattttt ttctgatac taaaaataaa acattctttc	3720
acttggaat ttggacacag aacacaaaaa aaaatccata atctcatctc tctttttctg	3780
tcttttctt ccttttttcc ctttaaaaac aataaagagt gaaacctacc tgttctccct	3840
ctaatttaat tctaaatat aatcactgtc aatatcttg acatttctg tgtctaaaca	3900
cacacacaca cttttttttt tcagcaaaag tggatttctg ctacatgtag tgttctgcaa	3960
cttactttct atgtgtttac aaaatcagta catgtacata tgctgaattc agtccttaat	4020
ggtattatat tttgtgaata taccaaaatt tgtttaacca cttagacaat ctaggatatt	4080
ctcagtttgc tgttatgagc aatgctcttc ctttacatat acagacatat atatatatat	4140
gtgtgtgtgt gtgtttttgt tttagtagga tagatttcta ggagaggggtg aaagggtcta	4200
tgacatccgc atttacgatt gtaataggaa gtatcaaagt gcccctaaa gaaaaaatc	4260
ctcccattag tgggtaagaa agcctatttg ttcatatctt cacaacact aaatattaga	4320
aatatttaca attgtggtca agctcataag tgaaaatggg atttcatatc ttatattttt	4380
tattgtgaga ttgaacatct ttcatatgtt tacatgtcac ctgtatttct tattctctga	4440
actatatgtt atgaaccttc actttttttc ctcatgggtt atgtgtagtt tgtatagttg	4500
tcttattgat tgttaggagc tatttatata ttaggaacat taatctctg tcttatatat	4560
acgtggcatc gattagttga tcatttgtga gttcatgtct gtatacaaag attggagagg	4620
cactaagagg gaaaacttac ctctttctta tcaaagtttg taaatatatg tataacagaa	4680
gaggagagaa atattaataa atgcacagat tggctgaaat agagtataaa tcttttactc	4740
ccctacttca acataaactg caaaaggaga gtgacttttc tttcactctg acttccgtat	4800
tcctcatgct taaaatagtg cctagcacag aagaggtgct caatcagtgt ttgctaaacg	4860
aaataattag tcacatttca agcaggatga ctaaataag aatagaatct aggcagatac	4920
tctggaagag tggctgtgag tcattcatat cttagtatga attagtcaa tccaactctc	4980
tccccttccc actccccact gttagtagaa gaatctgttt attgagagaa tagatttata	5040
atttagaata agtgagaggg gcagaagagg agattttgaa ggatggcacc tgaaggagga	5100

ctagcatggc tgagacagtg aagtggaagc cttgaatagc taaagggtaa gatgaaagta	5160
tttagctgta gggggaaaaa gcattgacag gttggaaaag taaaagtcag attctccttg	5220
ctctgaaatt ttgtacaggg caggttctac taggtatggt acaatgcaga aaaaacatga	5280
aataattgag aggaatttgg tgcaatatta tcttcttggc ttcttttgag tgggcagatt	5340
tttttcacgg cctgtaacta taataaattt gaaacttctc atcttttagt aacttttttc	5400
acttaagttt atgtggctgt gggcaatgga atgaagatat tgaacttcca attccctggt	5460
gggtttccac aattacaagt caatcatgac tggttattag aagactatct cagttagaac	5520
caccaagtcc catattgtca tattgtatgt ttaattatta agtgaagcag tcttcttttc	5580
gtgttttcca taattagggc attccagaaa gatgaggata tttgctgtct ttatattcat	5640
gacctactgg catttgctga acggtaagac accaaatcct tccattaggt tctatatttt	5700
aaatatttta accatgagtt taaaactaaa atgatcattt aaaatgcatg caattttctt	5760
atagagagaa cattctattc tttcttctac ttacacaaat ggcaaagtct tctttctact	5820
ttacgcaatg ataaagttac ctgtgtcatt ttgtaaaaat atagagaata tagacaaatt	5880
gaaagacaca aaataatcta ttaccattt cccagggtta actactgaaa atatctgggg	5940
aaatggcctg tatgtataca tttatttggt tgctttcaac aaggccaaga tcctttgatc	6000
tttcagtcct gggttgctctg tgacatgcct ttcctgatga ggatacttta aggaagaatt	6060
gtaagataca tggaaaatgt caggctaaca cagtactggc atcacctgt gctctttcct	6120
gaactccata ccaatgtact tcttgccaga aaactgatca aaagtttagg gaagtaaaaa	6180
gagatgactg ttagaatcta ccattccctc tatgtaggaa gcaaataagg gtccctgtcaa	6240
aggacattct ggggatgtct acatgaaacc aagtctccct gggtgtaagg actccatctc	6300
catataatat ttatacagta atatatgttt ataaattgtg ggggcaactt gtttagctaa	6360
ttttattatt ctgctattgg gacactgtgt ctgagcatga gatatagtgt cccaaaacat	6420
atctcaagcc cattggataa aatatgtgtt tagcaagttc ttaaataataa tgataacata	6480
accgaccaga taaagtgatt tataaacgct gtgccaatct tgtaaatgtt tcgaggaatt	6540
ttcccttttc tgaagattgt ccttctttct ttttagcatt tactgtcacg gttcccaagg	6600
acctatatgt ggtagagtat ggtagcaata tgacaattga atgcaaattc ccagtagaaa	6660
aacaattaga cctggctgca ctaattgtct attgggaaat ggaggataag aacattattc	6720
aatttggtgca tggagaggaa gacctgaagg ttcagcatag tagctacaga cagagggccc	6780
ggctgttgaa ggaccagctc tccctgggaa atgctgcact tcagatcaca gatgtgaaat	6840
tgcaggatgc aggggtgtac cgctgcatga tcagctatgg tggcgccgac tacaagcgaa	6900
ttactgtgaa agtcaatggt aagaattatt atagatgaga ggcctgatct ttattgaaaa	6960
catattccaa gtgttgaaga cttttcattc ttgtaagtc atacttattt tcaaacagaa	7020

cagcatagtc tgttcattca ttcattcaat tcatgaattc attcacataa ttatccaatt	7080
tcttgagcac ctatttgata gtcactggaa atccagagac aaacaacaca gagccatggt	7140
ctacagtatg tacagttttc caaaaagaat ttctagtctt tactttttta ttacaaatgg	7200
aatacgtata cttgcaaata attcagatac tgtggaagag atcaaataaa ttgcaaaagt	7260
gtccctcctc ccttcaccac tatctcccat ggcatgcaga gagagtaacc attatttgtg	7320
tgtccctcca gaaatttttt tattcaacta ctattttttt attttattag gtccgtcagt	7380
tttccttttt tgagcctctc tataatcaat gcaataaat atattcagaa caaaccctac	7440
tgtaagggtc acattaaaaa agacttgaag tcaccctatg aagacaaaaa ataatcacat	7500
taagtgtgaa agaacctatt cttccagtac aggataagcc atacttactg ggcatatatt	7560
catcttgaaa atctatactg atgttgtctt ggggaattga aaaggaacta ggagtgttag	7620
ttcctcggta ttgaccacaa gttatgttat caggtcactt gagttcaaag ttttgtgttg	7680
gcactagcta agtaaaggaa aacacctctg ctttcattgt tgagtttcac agaattgaga	7740
gctgaaagga tcccaggcag gagcagctaa tccaaactcc cacaaagaac aaaaatcccc	7800
cagaggatct tctgttctta ttttcctgc aatggcgtcc ctgtcatatc ccacaatggc	7860
ctccctgcca tttggatata ccttccatat cctgttgaaa ttactcccta atagtaagct	7920
gaaatctgcc cctctagttg tagtcttggg attatttcat ttacatgatg accttttaat	7980
atttgactag aattaaatca tctccccttg gtctttccat tcctgggcta actaccatca	8040
atctgagggc taacaataca agtagaaaaa gtatacattt gtcactgatc actgatcaat	8100
tattaatcaa tgatcactga taactataaa ctcaaaaaca aaatcatgtg gggattaaga	8160
gaaatgtatc agttttatgt tgtatttctg gtccctgata ctggctcagg taatgccact	8220
attgtcaaga agataccact tgtaaagtag atttaatttt cattatattt taccatatgc	8280
ttctccattc atgacatctc ttgagatgtt gtgggtttata ctttcagttt ttctccagtc	8340
catcogcaaa tatcaggcat ctactgtgtt ccaagatatt aaagaaatca tcatgactta	8400
gcctcatcaa cagcattgct agatctggga tggaaaggaa gagtataatc ctggcagtca	8460
ggaagaaggc agcataaagt ataagtttct gcttccaaaa aaggctctctc atcagcctgt	8520
agggagtgtg tagggaaggg acagctgtcc ttgtagttag gaagggtttt attcaggtcg	8580
tctgggctcc ataatatccc ttgtgtatct gcagtctcct ttgccatgga tcaacacaat	8640
aggaaatctt ccggcactga tgggttttcc aagggggagt tcttcctgga gcaaagcaaa	8700
tgaccaacca ggtttgagga cctgatttgt ttgacaattc ctttttgtat tgtaaattac	8760
ttaattggca ttctactccc aatccatctt gtcatttgca tacagtgggt ttgggattga	8820
gttcagctat accaaaagtc tgaaccttct gcacttagaa caaggcaacc accaagcttc	8880

acttgcactg aggcctgtgc tccaatggaa atgaggcagc tggcttgcag gagcttccca	8940
actcagggaa gtagaactcc tgagtcacct ccatatgcaa atgatttcac agtaatgctg	9000
ttgaacttca cttcccatca cagcaaagt gtggtaacat agcttcccca caggagttaa	9060
ctcaccatgg tatttttaaag gtgaaacatt tcaaaactga aatttgaaag aatttagttt	9120
tggattcact caattatcac tatcacttcg ggtgttattg cacctttctt gtttgtgagt	9180
ttaaattgcc gactctcagg ccactaactt tcaattaaaa gtgtttttct ttaatcgctg	9240
aacctaacag cagggaaaaac gaaatgttca ttcagacttt cagaaccttc aatgagatta	9300
ggcagctgaa agatcaaagt gttgcatagt tgtcccgata aagctatttg gatcatatgg	9360
accaaatacg ctgctgtcat tccccaccaa ccccatctct ccccaaaatt ccagccctg	9420
tttaagtgtt ctctgtagca tttatctcta tctagtatat tgtgtagcat atcatatcat	9480
acttttctgt tttgtttatt gtctctctcc tcctagaata taaactccac aagcaciaag	9540
atgtgggcct gttttataat attgttgcac cccaggggcc tgatatacag cagagtgggtg	9600
gtacgaaaag agcacacaaa aaaatatattg ttgagtcaat gaatgaatga tttcctcaaa	9660
taggattagc ctaaaatttt ggaaacatga acagatttgg atatgtgaaa atttatttcc	9720
agactgttca tcaggaactg ttagcagctt ctaaagggtta cactggagca gcagtagtaa	9780
aaggaggaag aggagcagct ctgctactgc tactatcgag tactactaca attagcactt	9840
gcttattctg tgtgttaggc cctgtactga acactctgtc taaattagtt catttcctcc	9900
tggaaatgac tctaggggggt aagtgttcca tcatgtaaga tgagtatttt tcacattttg	9960
ttgtgtctga aatctgagtg tgtctttcaa tgatggaatc tttgattcca tgataagtgg	10020
tattattccc attttaagga tgaggaaact gaggtccaaa gaaattaagt aatttgccca	10080
aattcaccca gcctagaaaa tgataaagct agttctaaac ccaagcagat tagctctgaa	10140
gtctgggccc ttaataaoca ctttttattg cctatatattg tacctctggg gtacgtatca	10200
agttatatgt tgacttcaaa actatcatga ctttttcttg gttttgattg tccaacatta	10260
gtatagtgtt ctgggtctgc aaaaattttg attactcatc tcatctgtaa aacattttga	10320
actcgtgtgt ttgtgcatgc acatttgtgt gtaattataa aaattttact ttctgttaat	10380
atataagttg tatcataaga aactgccgtt tttgaagagc aaaaaaagggt tgaatgttac	10440
cagttacatc tgggttcaacc taatagacat ttgtacaaaa acagacattt taagagggtg	10500
aaataaaaaat ttaataaaca atattttcag tttttactaa ttgtgatgct tcactatcat	10560
tagctaatat gtcaaggcat aatatacctt aggggtgaact ttatcattaa caaagggtga	10620
tgggtgtcaat aatcttgagg tttgtgtttt tttatataac actgagaggt ctaattaagt	10680
acttactgtt taccacctca tacagtggcc gataaaaagt gtcacttctg ctgtttcctc	10740
tgggttgtgc ttgaattatt agtattatct tcagtcctca gtttctttgt gggaaacttt	10800



ttaattagtt	gtttaatttt	gtaagatggt	tagtttagtc	aaaattagat	aagagaattt	10860
gaaaatccgt	agctacccca	aagcaacct	cacataagaa	ctattatttt	tgtgttttga	10920
aatcataatt	ttattgattt	ccagtgtttc	cactggtagt	ggtttcattg	atataggagt	10980
atcaaaacat	cactcattat	ttatttcagt	ttcatttgat	cctagccgtt	ttgtattaac	11040
tctctgtgaa	gaaattacct	cacaaatcta	ttgctgtcct	tggtaaagga	atggagaatt	11100
aaggctctag	atcattagtg	gttacactat	agtattagaa	gtaaaaaaaa	gattatacca	11160
acaaaataag	aacatgttaa	tgtacttgta	atgaataaac	atgaataaag	ctcttatgct	11220
atataggtgc	actaaacaat	ctactagaat	tgtcagcaaa	ctacgtatct	taatcctgaa	11280
agggccccaa	accaatgatc	taaaattgaa	tcaaactttc	ttccttgagc	ataattactt	11340
aatgatttta	ttaaaatagc	cagcatttaa	aagcttaaaa	tgtaaatatc	ataatgtggt	11400
atcctagata	gcataccaga	acagaaaaag	gatattaggg	aaaaactgga	ggaatggaat	11460
aaattatgca	gtttagttat	taataatgta	ctaacgtcct	tagttatgac	gattgtacca	11520
tggtaatgta	agatactaac	aatagaggaa	accgggtaag	gagtatacag	taactctata	11580
ctatctttgc	aacttttttg	taaattttaa	acttctaaaa	taaagaacaa	atttaaacad	11640
taaaaagtat	caccaggaac	atatatcact	gtttacagat	gaaatactat	gtattttcat	11700
atctaatttc	tgatcattga	cttcaaatac	gaaaagtgaa	tgacacctca	aatcagggtt	11760
ttctgtttac	tgaagtctaa	gaaaagaaag	cataccagct	ggagagattc	atgtttataa	11820
agacagattt	ataacaacaa	aaataaaata	tccaagaata	aatttaagaa	gaagcacttt	11880
actgagaaac	atatgaaaac	ctgaacaaat	ggagagggat	attttgtatt	tgaatagaaa	11940
gacttctggt	ttaaagataa	ttctctttta	attatttttt	gtagaaattt	aaggggtaca	12000
agagcagtg	tgtcacatgg	atatattaca	tagtggtgaa	gtctgggggt	ttagtgtaaa	12060
ttaatcttta	cattttgttt	gagcccaata	aatgtacca	catgattttt	atagaaagat	12120
agtcattcct	attaatccaa	acttgtccca	actttgaatt	gaattgaggc	agagctagca	12180
ggtgttcccc	acggctgagg	catctgaaca	ttaagcatat	ccctctgaga	accagcctgc	12240
attgatactc	tttctaattg	ggacagcatc	aagctatgta	cgtagtcttg	tgctcagcaa	12300
aagccctgac	ttctttttgt	ttatgtccta	gccccataca	acaaaatcaa	ccaaagaatt	12360
ttggttgtgg	atccagtcac	ctctgaacat	gaactgacat	gtcaggctga	gggctacccc	12420
aaggccgaag	tcattctggac	aagcagtgac	catcaagtcc	tgagtggtaa	gaccaccacc	12480
accaattcca	agagagagga	gaagcttttc	aatgtgacca	gcacactgag	aatcaacaca	12540
acaactaatg	agattttcta	ctgcactttt	aggagattag	atcctgagga	aaaccataca	12600
gctgaattgg	tcataccagg	taatattctg	aatgtgtcca	ttaaaatatg	tctaactctg	12660

tccccctagca	cctagcatga	tgtctgccta	tcatagtcac	tcagtgattg	ttgaataaat	12720
gaatgaatga	ataacactat	gtttacaaaa	tatatcctaa	ttcctcacct	ccattcatcc	12780
aaaccatatt	gttacttaat	aaacattcag	cagatattta	tggaatatac	cttttgttcc	12840
atgcattgta	gtactcattg	gatacacata	gaataataag	actcagttca	cactcttcag	12900
gaaacagata	aaaaactaag	aaacaaacaa	aaaacaggca	atccaacacc	atgtgggaaa	12960
tgctttcata	gccgggaaac	ctggggaata	cctgagagga	atactcaatt	caggccttgt	13020
ttcaggaatc	caaatcctgg	cacatcagag	ctgcttcctt	ctttccaggg	tggcaggaaa	13080
taaatggaac	atatttttct	atcttatgcc	aaacatgagg	gaccctttct	ccccggtgcc	13140
tctcccaagg	tagtctacaa	tatttcaact	ctagcagtct	gcttagtgca	tagaacatga	13200
ggctgtgtgt	ccctgggcaa	attactagac	ttctgtgtgc	ttcactttcc	ctgtaggatt	13260
ataatctact	gagcaagctt	attgtaaggg	tcagattagc	aacagtgtat	gaaaatgatt	13320
tgagaccatt	gcctgcacaa	attcaactat	ttttttttat	ctcactactc	tacagaagta	13380
ggtaggggtg	gagacagagt	ctgatgagag	gctcagaatg	tgaaagaaag	tgaggcgagt	13440
gagcatgata	tttaatatata	acacaaagat	attctgagaa	gagctgctca	ctgccccctc	13500
ccccaatata	tgttgatagg	aaaatgccac	gtacttcagc	aaaaacaact	gaaaaattag	13560
atagaaaagt	caatcaatag	gaaaagataa	tccaggacgg	tgttgtgaac	agaaagaggg	13620
ggaaaaaact	ttagaaaatg	atggggatgc	tcttactggg	gtacgagtcc	tcagggtattg	13680
aactggcttt	cagtaaaagc	tagattagtg	ggttcctgcc	atttacaagc	tgttttatga	13740
caacttactt	gttgggtggc	ctacagtaac	tcacctaaact	gcactgagtc	tgtttcctca	13800
tctgtaaatt	ggggattttt	ttttaaatat	ctggcatgcc	taactcataa	agttgttctg	13860
aaactgaaat	aaaacatacg	tgaacaggca	ttgtaaactg	taagttacgg	aaaaagctgg	13920
ctgttggtgt	gtcttttaaag	tttcacctgg	gtagtcaaag	atggatcatg	ggtctcagtg	13980
gagagctgag	ccaggcagga	gctgactaag	ggtgagaggt	gggagttagc	agcctctgaa	14040
catctgtgta	ccatgggacc	ccctttcctc	ctgcatggta	ccccagacaa	ggagcctagt	14100
aagagatact	aatggcttgt	tgtccagaga	tgttcaaact	gcagagaaaag	ataagacaac	14160
aagcattggc	ctccaatcat	gatgacagat	aggaggaggt	gggagctcct	tagcagtgct	14220
ggttggcctt	ccatgtttcta	ctgtgggcca	tctctgccat	gtactgtagg	ctactagctt	14280
ctatattaaa	gaatgcaaga	ggggccagga	gcggaggctc	atgcctgtaa	tctcagcact	14340
ttgggaggcc	aaggtgggca	gatcacttga	ggtcaggagt	ttgtgaccag	cctggccaac	14400
atggtgaaac	tctgccttta	ctaaaaatat	aaaaattagc	tgggtgtggt	ggtgtgcacc	14460
tgtaatccca	gctactcggg	agactgaggc	acaagaattg	cttgaacctg	ggaggcgga	14520
gttgcaagtga	gccagattg	cgccactgca	ctccaccctg	ggcaacagag	aaagactctg	14580

cctcaaaaaa aaaaaaaaaa agcaagagga agtgaataa tcaaggccgc catttaatag	14640
tgagcagcca ctccatgtgg tactgtgcaa gcacattata aatattagcc tcacaagaaa	14700
tgtattagca tttgtatfff gtacactggg taagtatcct gcccaagacc tcaaaactgg	14760
ttaagggcag cagaatttag ccccagcacc accttttcaa agcctgggct tctcacactt	14820
ctccatgctg ttcccatttt aacacaggta tctcgccatt ccagccactc aaactttggc	14880
atttaagaaa attatcctaa agctaaacta aacttcaagg atgaccattc tcctgacccc	14940
ttcccatcaa aattttatct ttagtcagtt tgttttcggt ttgttttggt tttcagaact	15000
acctctggca catcctccaa atgaaaggac tcacttggtta attctgggag ccatcttatt	15060
atgccttggg gtagcactga cattcatcct ccgtttaaga aaaggtagta tttccttaat	15120
tgcagtgggc tcactggggg gtgaggaagg ggtgagaatt ggatcatggc tgcaaggaaa	15180
cccgacttaa cctctgcaag gtggtgcaaa ggcattccac tgttcaacag caattatatt	15240
gaagctgagt gggatcactg ggtgaagatg aagcgtaagg ggtgaggggc aggagaatgg	15300
gtatggatgg aggtagaaga tgcagtgtca tacagtffff ttctatcatg aaaataacca	15360
cagacttaca gaagagaaaag agctaaaatg cccgtcattt tcagttgcat tttagtcttg	15420
cattagttgc aaccagctgg tttctgggta ccctaagtaa taaaaatagt tcctctgtag	15480
aactgtagta tgtttaccat agagtatfff gcaaaatfff tggtagagga tgttacataa	15540
tttgcatgtg ttcattttct cattttacct tgggaacaat taaaatccag gaaaatgagt	15600
atattcaa attttctcc catttaagat gagtcagagt aaataattcc tccaatactt	15660
agagaagtat accaagagat ccagtgatgg tatagagttg tctgatgtta aatagggag	15720
tagaatatgg aaggggattc caatagtcgt tgaaaaattc ccataaccc cttacatggg	15780
ggaaagtagt gttaactgag agagtagaga taagctgttt ccaaaaatta tattcttaac	15840
aggactgaga tagccagaat ataaggatca agtttcaatg acagtaagat cctgagatgg	15900
agttgatfff cacaagaaa taattgttgc cagcatgcat tttgaatatt tctctggaaa	15960
aaaagattag ttggcagtag aaatggatag aaatcaatag atattaaaat acctcagaat	16020
ttggttcac tctgggaaaa gatgaaaaat aaaagtgtat actcctcaag aacatctagg	16080
atcaaaagca tgtgcctac actattgaat taattaacct cataagttgg gacctgtgga	16140
ataaggatgt ccaccagact tcctagggat tacaatgtt tcacagaact tgaaatftaa	16200
acttgggtca ctgtatggga tgtagagctg tgctatatgg aaataaaaaat gatttctfff	16260
tctcaaggga gaatgatgga tgtgaaaaaa tgtggcatcc aagatacaaa ctcaaagaag	16320
caaagtggta agaatatcag aaggaattgg gaagtaaaag tcaaaggaaa caaaaagcta	16380
aagcaataac aaagagaaat ccatcagtc taatctctc tcctftftaa gaatgctggg	16440

tccccctttgc	ctcacagcta	acacaagaac	tcctccaccg	tctgaggagg	tttaggagca	16500
gggaagggga	aggagtcagc	ttcatttgct	aatcttctgt	tgccctgcac	cctagcagct	16560
ccttgcagca	ggggacaagg	atgacttagg	tggatggata	attaattgat	tctaaaatat	16620
tgtgtgtcag	tattgtaata	ctatgttaat	tgccaccatgc	acggtatctc	atttaatccc	16680
ccaccccttg	ccattacca	agagagagag	agagagagag	agagaaatac	tagaatttat	16740
cctcatttta	cagtagagaa	aacagagggg	caagaagata	atgtaaagtg	cccaagaaca	16800
cacagctgat	cacaaaaatc	aagcttgggg	gccattagcc	taaccacaga	cccttactct	16860
taacccatct	gcttcaatcc	atcttgctac	aatgttttac	atttataagc	agggcagaaa	16920
aacctcatcc	aggttattga	actaagaaga	aagttatatt	aaggtttcta	atctttttta	16980
tgtagttaga	aaccaaactt	aacaatgagc	ccaagtttaa	agcagtctaa	ttaacctgga	17040
caagctcagg	caagtttcat	tctgtggccc	atagcatcat	ctgtgttgta	aagctaagta	17100
gcaaagtgtg	tttgggtcat	gctggggggc	aagccatccc	aatttgctca	ggactgaggg	17160
gttttccagg	atatcatgta	aggataattg	ggtacaaata	taacctgctg	ctttctctca	17220
tttcaaattt	atcatttata	atatcagcaa	ctatgagtta	tgttttttat	tagatttctt	17280
gttacttttt	ccccagacca	cttcccatga	aattaatata	ctattatcac	tctccagata	17340
cacatttgga	ggagacgtaa	tccagcattg	gaacttctga	tcttcaagca	gggattctca	17400
acctgtgggt	taggggttca	tgggggctga	gcgtgacaag	aggaaggaat	gggcccgtag	17460
gatgcaggca	atgtgggact	taaaaggccc	aagcactgaa	aatggaacct	ggcgaaagca	17520
gaggaggaga	atgaagaaag	atggagtcaa	acaggagacc	tggagggaga	ccttgatact	17580
ttcaaagtcc	tgaggggctc	atcgacgcct	gtgacaggga	gaaaggatac	ttctgaacaa	17640
ggagcctcca	agcaaatcat	ccattgctca	tcctaggaag	acgggttgag	aatcccta	17700
ttgaggggtc	gttctctgag	aagtgccttt	tgcttccact	caatgcctca	atctgttttc	17760
tgcatgactg	agagtctcag	tgttggaacg	ggacagtatt	tatgtatgag	tttttcttat	17820
ttattttgag	tctgtgaggt	cttcttctga	tgtgagtgtg	gttgtgaatg	atctcttttg	17880
aagatatatt	gtagtagatg	ttacaatttt	gtcgccaaac	taaacttgct	gcttaatgat	17940
ttgctcacat	ctagtaaaac	atggagtatt	tgtaagggtg	ttggtctcct	ctataactac	18000
aagtatacat	tggagacata	aagatcaaac	cgttggttgc	ataggatgtc	acctttatct	18060
aaccatttaa	tactctgggt	gacctaatct	tattctcaga	cctcaagtgt	ctgtgcagta	18120
tctgttccat	ttaaataatc	gctttacaat	tatgtggtag	cctacacaca	taatctcatt	18180
tcatogetgt	aaccaccctg	ttgtgataac	cactattatt	ttacccatcg	tacagctgag	18240
gaagcaaaca	gattaagtaa	cttgcccaaa	ccagtaaata	gcagacctca	gactgccacc	18300
cactgtcctt	ttataatata	atctacagct	atattttact	ttaagcaatt	cttttattca	18360

aaaaccat	ttt	attaagt	gcc	cttgcaat	at	caatcgct	gt	gccaggc	att	gaatctac	ag	18420
atgtgag	caa	gacaaa	gtac	ctgtcct	caa	ggagctca	ta	gtataat	gag	gagatta	aaca	18480
agaaaat	gta	ttattaca	at	ttagtcca	gt	gtcatag	cat	aaggat	gat	cgagggg	aaa	18540
acccgag	cag	tggtgcca	aag	aggaggaa	at	aggccaat	gt	ggtctggg	ac	ggttgga	tat	18600
acttaa	acat	cttaata	atc	agagta	at	tcatttaca	aa	agagagg	tcg	gtactta	aaaa	18660
taaccct	gaa	aaataa	caact	ggaattc	cctt	ttctagc	att	atatttat	tc	ctgattt	gcc	18720
tttgcca	tat	aatcta	atgc	ttgtttat	at	agtgtct	gg	attgttta	ac	agttctg	tct	18780
tttctatt	ta	aatgcc	acta	aattttaa	at	tcatacc	ttt	ccatgatt	ca	aaattca	aaaa	18840
gatccc	atg	gagatg	ggtt	gaaaat	ctcc	acttcac	cct	ccaagcc	att	caagttt	cct	18900
ttccaga	aag	aactgct	act	gcctttc	att	catatgt	tct	tctaaag	ata	gtctac	attt	18960
ggaaat	gtat	gttaaaa	agca	cgtatttt	ta	aaattttt	ttt	cctaaat	agt	aacacatt	gt	19020
atgtct	gctg	tgtact	tttgc	tattttt	att	tattttag	t	tttcttat	at	agcagat	gga	19080
atgaatt	tga	agttccc	agg	gctgagg	atc	catgcct	tct	ttgtttc	taa	gttatc	tttc	19140
ccatag	c	ttt	tcattat	c	tt	tcatatg	atc	cagtata	gt	taaatat	gtc	19200
atttaga	caa	ccaccatt	t	g	ttaagt	at	ttt	gctctag	gac	agagttt	gga	19260
tttgct	caaa	aggagac	cca	tgggct	ctcc	agggtgc	act	gagtca	atct	agtccta	aaaa	19320
agcaat	ctta	ttatta	aactc	tgtatg	acag	aatcat	gtct	ggaact	ttt	gtctg	c	19380
tctgtc	aa	gt	ataaact	tca	ctttgat	gct	gtactt	gcaa	aatcac	attt	tctttct	19440
aattcc	ggca	gtgtac	c	ttg	actgct	agct	accctg	tgcc	agaaa	agcct	cattcg	19500
gcttga	accc	ttgaat	gcca	ccagct	gtca	tcactac	aca	gccctc	c	taa	gaggctt	19560
ggagg	ttt	cg	agattc	agat	gccctg	ggag	atccc	agag	t	tccttt	ccc	19620
attctg	gtgt	caatg	acaag	gagtac	c	ttg	gtccac	atgtc	aa	ggc	tgaaga	19680
gtgtct	ccaa	cagagct	cct	tgtgtt	atct	gtttgt	acat	gtgcatt	tgt	acagta	aattg	19740
gtgtg	acag	gttcttt	gtg	tgaatt	acag	gcaaga	aattg	tggctg	agca	aggcac	atag	19800
tctact	cag	ctattc	c	taa	gtccta	aactc	ctcctt	gtgg	tg	ttggatt	t	19860
ttatcc	c	ttt	tgtct	catgt	ttcat	c	g	ta	ggcat	agg	cagagat	19920
gcattt	gatt	gtcact	ttt	gtac	c	tgcat	taatt	taata	aaatatt	c	atttatt	19980
ttactt	ggta	caccag	catg	tccatt	ttt	ct	tg	tttatt	ttt	gtgttta	ata	20040
tttaac	atcc	cag	tg	gagaa	ag	tt						20064

<210> 2

<211> 20261

<212> ADN

<213> macaca fascicularis

&lt;400&gt; 2

gtaaaatcaa ggtgcgttca gatgttggct tgttgtaa	attctgtttat	attaataaca	60
taccaa	atgtt	gattt	120
gaaaactgga ctgacagg	tttctgt	ttattcctag	180
gacaccaaca ccactcgcta cccaaactga	aagcttcccc	aaggtcagga	240
aagtccaatg ccgggcaaac tggatttgct	gccttgcgca	ggaccccgcc	300
tccggggccgg gcgccaagtt gagcagctgg	gaagccccag	tcctgaagcc	360
ccagtccctgc gctgcttccc gaggtccgc	accagccgcg	cctgcaggt	420
gggagcgttg ttccctccgca ggtgcccacg	gccagcatc	tcgctgggca	480
ccttaggacg gaggatctct acaccctttc	tttgggatgg	agggaaagg	540
aaggcgatgg tctagggggc agtagagcca	attacctgtt	agaacaggca	600
atgcatctgg gcttcctcca ggcgcaattc	agttttgctc	ttatacctct	660
aaaaataaat aaggtgggta gtataggata	ggtagtcatt	cgtgtgttca	720
gaatatagct ctgatgctag gctggaagtc	tggacacggg	ccgtcagctg	780
cttgctagta atatgacttg tgtaagtc	cccagctgca	aagtctcttc	840
ctgcgctaag cacgtccagg acccctgaac	ggaatttatt	attctgaaa	900
cccaaaggag tcctaaaaga ggaatggagg	agcctaagaa	ataataaac	960
atttcttaga catgttgacc ttggcctatg	tcaaagttca	gtctgggttt	1020
ataaggagta aaagtaccat tgttctacct	ctttttttta	aaaatttact	1080
gtagatgctt ttctattaat taaataacct	tctaaaaaat	gttttttagt	1140
ttagggttga taactaaatg aaattaattc	ctcactgttg	ttatttacag	1200
tggttctgtc ttagctattc actgaacatc	attacataga	atattgctga	1260
ttgtttccgt caataaactt agaagtgt	ctacttagtc	aatattttta	1320
aggcattttg aagaaaactg aaaatgcttt	ccagaaagga	gacaatgatg	1380
gttgtcaaca gtattttaagg agaactatga	tactctgaag	cctttctcag	1440
tagaagcagg taggcagagg ccacatgaca	gcagttagag	aaggaagtca	1500
cagaaatact gtggggaatt gaaaccccaa	gtggaaaatg	tctcagtgtg	1560
actgagaagg aggttgggct tggggtttaa	cttaagaatt	tcttttgtgg	1620
agatagggct tttgttatgt taccaggt	ggtcttgaac	aggcgatcct	1680
cccgctcag gctgcagaag tcctgggatt	actggccgga	aggcctcttg	1740
ctcctacttt tgagaaagga agcttaacct	tttttttttg	tttgtttgtt	1800

gttttttttg agacgagtct cactctgttg cccaagctgg agtgcagtgg tgccatctca	1860
gctcacggca acctctgcct cctgggttca agtgattctc ctgcctcagc ctcccgagta	1920
gctgggacta caggcaccca ccaccacgcc cggctaattt ttgtattttt agtagagatg	1980
gggtttcacc atattggtca ggctgatctc gaactcctga ctcaggtgat ccacctgcct	2040
cagcctccca aagtgctggg attacaggcg tgagccaccg cgcctggcca cttgactttt	2100
tctctatctc ttccttctac ccatacctacc cttggaagat agagaagtaa tatcagttcc	2160
atcgtgttat actgggcttc cccaggggac aaaccactt cccaacctg aatgagccat	2220
cacttcttcc ccagtttaca tttcattgct ctttgaatgt ctccgttcgg atatgggaat	2280
tcacatgtgg tcataattct tacctgaaga agactgacgt cttcttctct tagaccaact	2340
gccctgatgt gaggtttaga ggttaaagaa catgtgtgta tttacatgat ctttgtattc	2400
tgccttttcg tccctcacta atgacagctg aacccaagg aaatagagct gtggaggaga	2460
gggtttgatg agaaagtagg taaatattgg atctaatacca tcattctcca ggaaacctcc	2520
attacttcta aaaatttcaa ccaaattcgt taaaggacaa gaactccacc agagtagggc	2580
cataaacatt ggcaaaatta gttgtaatct atgactagat ttaatgtccc tttgttttat	2640
tcacatatgg ttataatgct ttgcttggaa ttaggggtat tttagttttt cttctgccta	2700
gtaagtgtat ttgtgcttat aatacaataa ttataaaaata tcacattaat attttataac	2760
tgtacagtta actctggccc aaggaaaaga tagtccggta gatgctgcag cctgattttg	2820
tatctaacct tggcaagagg ataatgactc atgttatttc acttaccctt tttatctttt	2880
aacatgaagg gctcatatag gtcaataaga aaccagtgat ataaacagac caaaaaatga	2940
tcagatcttt cacattagca aaaaaaata ttttttaaac aatacccaac tgggtgaaaa	3000
tacagtgtaa cagtaccaa tatcaacatg tgtcaagaac cagaaaaatg tttgttttct	3060
ttgatcagca aactattttg aggaaatcta tcctcagggc ctagcctggg gcctggcaca	3120
cagtaggcac tgaacaaata tttgctgaac acacacatac ttatgatatt tttaaaattg	3180
gcaacaatcc aatacccaat aatagaggaa ttaaataatta tagaactgtt caataagatg	3240
cttacgaata tcatgcagta agatgggcaa tatttatatc ataagcttaa atgaaacaaa	3300
tgggtattaa aggtatggta aggttataaa ttacttttta agagattaaa gggaaaagac	3360
tgaaagatat atactgaaat gctcacagtg gtgacaagggt tccccagcct tggcactatt	3420
gacatttttg gctatgtctt tgctgtggga ggctggcctg tgctctgcag gaggtttggc	3480
agcactcttg gtttctaccc ctagatagca gtagcaaccc tccctcaacc agcccaattt	3540
tgacaaccaa aaatgtttcc aggcacacac agattctccc tgggtgagag tgatgaaaca	3600
gtaggtgatt ttccccctct tttctcattt tctgtaattt tgtcacatta cgttaataat	3660
aaggaaaaaa cataaaaaat agatgaattt attattctac ctcagtttgg atgtttggac	3720

tccctttggg ggttctttcc attatatcac ttggtctgct aaacagtcta tggtttggca	3780
aggtgaaatg attcatgaaa ttttgttttt attttttacc tgatactaaa agtaaaacat	3840
tcattcgctt gaaaatttgg acacagaaca ccaaaaaaaaa tccataatct catctctctt	3900
tttctgtctt ttcttctctt ttttcccttt aaaaacaaga gtgaaaacct accggttctc	3960
cctccaattt aattcctaaa tataatcact gttaacatct tggacatttc ctgtgtctaa	4020
acacacatac tcactttttc ttttttttag caaaaagtgg atttctgcta catgtagtgt	4080
tccgcaactt cctacatgtt tacaaaatca gtacatttac atatgctgaa ttcagtcctt	4140
aatggtatta tattttgtga atataacaaa atttatttaa ccacttagac aatctaagat	4200
attctcagtt tgtgtttatg agcaatgctc ttcttttaca tatacatata tatgtgtgtg	4260
tgtgtgtgtg tgtgtgtgtg tgtgtgtgtg ttttagtagg atagatttct aggagagggc	4320
gaaatgtcat atgacatcca catttacaat tgtaatagga agtatcaaag tgccccctaa	4380
aaaaaaaaat tctctccatt agtgtgtgag aaagcctatt tgttcatatc ttcacaaaca	4440
ctaaatatta gaaatattta caattgtgtt caagctaaga agtgaaaaat ggtatttcat	4500
atcttataat ttttgttgtg agattgaaca tatttcttat gtttacctgt cacctgtatt	4560
tcttattctc tgaactatac gttatgacct ttcacttatt ttctctatgg gttatgtgta	4620
gtttgtgtag ttgtcttatt gattgttagg agctatttat atattaggaa cattaatctc	4680
ctgtcttata tgtatgtggc attgattagt tgatcatttg tgagttcatg tctgtataca	4740
aagattagag aggcagtaag agggaaaact tacctctttc ttatcaaagt ttgtaaatat	4800
atgtataaca gaagagagag aaaacattaa taaatgctga aataaagtat aaatttttta	4860
ctccactact tcaacataaa ctacaaaagg agagtgactt ttctttcatg ctgacttcca	4920
tattccocat gcctaaaata gtgcctagca cagaagaggt gctcaatcag tgtttgctaa	4980
atgaaagaat tagtaacatt tcaagcagga tgactaaatg aagaatagaa tctaggcaga	5040
tactctggaa gagtgactgt gagtcattca tggctctggg atgaattagt caaatccagc	5100
tttctccctt tccactccc cactgttagt agaataatct gtttattgag agaatagatt	5160
tataatttag aataagaggg gcagaagagg agattttgaa ggatggcacc tgaaggagga	5220
ctagcatggc tgagatagtg aagtggaagt cttggaaagc taaagggtaa gatgaaagta	5280
tttagccgta gggggaaaaa gcattgacag gttggaaatg taaaagtcag attctccttg	5340
ctttgaaatt ttgtacaggg caggttctac taggtatgtt acaatgcaga aaaaacatga	5400
aatagttgag aggaatttgg tgaaatatta tcttcctggc ttcttttgag tgagcagatt	5460
tttttcaggg cctgtaacta taataaattt gaaacttctc atcttttagt aacttttttc	5520
acttaagttt atgtggctgt gggcaatgga atgaaggat tgaacttcct attccctgct	5580



gggtttccac aattacaagt caatcatgac tggttattag aagactat	5640
caccaagtcc cataatgtca tattgtgtgt ttaattatta agtaaagcag tcttcttttt	5700
gtgttttcca taattagcac attccagaaa gatgaggata tttgctgtct ttatattcac	5760
gatctactgg catttgtga atggttaagac accaaatcct tccattaggt tctatatttt	5820
aaatatttta accatgagtt taaaactaaa atgataat	5880
atagagagaa tattctcttc tttcttctac tttacacaat gacaaagtct ttcttctgct	5940
ttacacaatg ataaagttcc ctgtgtcatt gtgtaaaaat atagagaata tagacaaatt	6000
gaaagacaca aaataatcta ttaccatttt cccagggta actactgaaa atatctgggg	6060
aaatggcctg tatgtatata tttatttgtt tgttttcaac aaggccagga tctttcaatc	6120
tttcaatctt ggttgctctg tgacatgcct ttctgatga gaatactcta aggaagaatt	6180
gtaggataca tggaaaatgt cagggtaaca cagtactggc accaccctgc ggtcctttct	6240
gaactccata ccaatgtact tcttgccaga aaactgatca aaagtttagg gaagtaaaaa	6300
gagatgttag aatctacat tccctctatg taggaagcaa ataggtgtcc agtcaaagga	6360
cattctgggg atgtctacat gaaaccaagt ctctggttg taagtactcc atctccatat	6420
aatatttcta cagtaatata tgtttataaa ttgtgggggc aacttgttta gctaatttta	6480
ttattctggt attgggacac tatgtctctg catgagacat agtgtcccaa aacatatttc	6540
aagcccattg gataaaatat gtatttagca agttcttaaa tataatgata acataactga	6600
ccagataagg tgatttttaa atgctgtgcc aactttataa atgttttgag gaattttccc	6660
ttttctgaag gttattcttc tttcttttta gcatttactg tcacggttcc caaggaccta	6720
tatgtggtag agtatggcag caatatgaca attgaatgca aattcccagt agaaaaacaa	6780
ttagacctga cttcactaat tgtctattgg gaaatggagg ataagaacat tattcaattt	6840
gtgcatggag aggaagacct gaaggttcag catagtaact acagacagag ggcccagctg	6900
ttgaaggacc agctctccct gggaaatgct gcacttcgga tcacagatgt gaaattgcag	6960
gatgcagggg tttaccgctg catgatcagc tatggtggtg ccgactacaa gcggattacc	7020
gtgaaagtca atggttaagaa ttattataga tgagaggcct gatctttata gaaaacatat	7080
tctaagtgtt gaagactttt cattcttata agtccatact tattttcaaa cagaatagca	7140
tagtctcttc attcattcat tcagttcatg aattcattca cgtaagtctc caattagcat	7200
ttcttgagca cctatatgat agtcattgga aatccagaga caacacagag ccatgttcta	7260
cggatatgtac agttttccaa aaataattcc tagtctttac ttttttatta taaatgtaat	7320
acataacttt gcaaagaatt cagatactat ggaagagatc aaatgaattg caaaagtgtc	7380
cctcctccct tcaccactat ctcccatgag ataaccaaga gacactccaa gagagtaacc	7440
attatttgtg tgtccctcca gaaccttttt tattcaacta ccattttttt attttattag	7500

gtctgtcagt	tttccttttt	tgagcctctc	tatatcaa	gctaataaat	atattcagat	7560
caaacccccac	tgtaagggttc	atattaaaaa	agacttgaag	tctccctatg	aagacaaaaa	7620
ataatcatat	taagtgtaaa	agaacttatt	cttccagtac	agtataaact	atactcactg	7680
ggcatatatt	catcttgaaa	atctatactg	atgttgtctt	ggggaattga	agaggaacta	7740
ggagtgtcaa	ttcctgggaa	ctgaccacaca	gttatgtcat	cagggtcactt	gagttcgaag	7800
ttttgtgttg	gcaactagcta	agtaaaggaa	aacacctctg	ctttcattgt	tgagtttcat	7860
agaattgaga	gctgaaagga	tcccaggcag	gagcgactaa	tccaaactcc	cacaaagaac	7920
aaaaatcccc	cagaggatct	tctgttcata	tatttcctgc	agtggcatcc	ctgtcatatc	7980
ccacaatggc	atccctgcca	tttggactcc	ccttccatat	cctgttgaaa	ttactcccta	8040
atagtaagct	gaaatctgcc	cctctagttg	tagttttgga	attatttcat	ttccatgatg	8100
accttttaat	atttgactag	aattaaatca	tctccccttg	gtattttccat	tcctggacta	8160
actaccatca	atctgagggc	taacaataca	agtagaaaaa	gtctacactt	gtcattgatc	8220
actgatcaat	gattaatcaa	tgatcactga	taattataaa	ctcaaaaaca	aaatcatgta	8280
gggattaaga	gaaatgtatc	agttttatgt	tgtattttctg	gtccctgatt	ctgggtcaaa	8340
taatgctact	attgtcaaga	agatatcact	tgtaaagtag	atttaatttt	cattatattt	8400
taccatgtgc	ttctccattc	acggcatttc	ttgagatggt	gtgggtttata	ctttcagttt	8460
ttctccagtc	catcagcaaa	tatcaggcat	ctactgtgtt	ccaagatatt	aaagaaatca	8520
tcatgactta	gcctcatcaa	cagcattgct	agatctggga	tggaaaagaa	gagtataatc	8580
ctggcagtc	ggaagaaggc	tgcataaagt	ataagtttct	gcttccaaag	aagatctctc	8640
atcagcctgt	agggagtgt	tagggagggg	acagctgtcc	ttgtagtagc	aaagggtttt	8700
attcaggtca	tctgggtccc	ataatatccc	ttgtgtatct	gcagtctcct	ttgccatgga	8760
tcaacacaat	aggaaatctt	ccggcactga	tggtttttcc	aagggggagt	tcttcagggg	8820
gcaaagcaaa	tgaccaacca	ggtttgagga	cctgatttga	caattccatt	ttgtatttta	8880
aattagttaa	tttgcattct	agtcccaatc	catcttgtca	tttgcagaca	gtgggttttg	8940
ggttgagttg	agctatacca	aaagtctgaa	ccttctgcac	ttagaacaag	gaaggcaacc	9000
accaagcttc	acttgcactg	aggcagtgtc	tccaatggaa	acgaggtagc	tggtctgcag	9060
aagctttcca	actcagggaa	gtagaactcc	tgagtcacct	ccatatgcaa	ataatttcac	9120
agtactgctg	ttgaacttca	cttcccatca	cagcaaatgt	gtggtaacat	agctttgcca	9180
caggagttta	ctcaccatgg	gatttttaaag	gtgaaacatt	tcaaaactga	aatttgaaag	9240
aatttagttt	tggtttcact	caattatcat	gatcactttg	gggtgttattg	cacctttcat	9300
gtttgtgagt	ttaaatacca	gactctcagg	cctctaactt	tcaattaaaa	gtgtttttct	9360

ttaatcactg aacctaatag tagggaaaac gaaatgttca ttcagacttt caggaccttc	9420
aatgagatga ggcagctgaa agatcaaagt gttgcatagt tatcccagta aagctatttg	9480
gatcgtatgg accagatcaa ctgctgtcat tccccaccaa ccccatcttt ccccaaaatt	9540
cccagccctg ttttaagtgtt ctctgtagca tttatctcta tctagtatat tgtgtagcat	9600
atcatatcat acttttctat tttgtttatt gtctctctcc tcctagaata taaactccac	9660
aagcacagag atttgggtct gttttttaat attgttgtat cccagggct tgacgtaaag	9720
cagagtggta gtatgacaaa agcacacaaa aaaatatttg ttgagtcaat gaatgaatga	9780
tttcctcaaa taggattagc ctaaaatttt ggaaacatga acagacttgg atatatgaaa	9840
atttatttcc aaaactgttc atcaggaact gttagcacct tctaaagggc aactgaagc	9900
agcagtagta aaaggaggag gaggagaagc agctctgcta ctactattat cgagtactac	9960
tacaactatc gagtactact acaactatcg agtactacta caattagcac ttgcttattc	10020
tgtgtgttag gtctgtact gaacattctg cctaaattag ttcatttcct cctggaaatg	10080
actctgtggg gtaggtgctt catcatgtaa gatgagtatt tttcacactt cactgtctct	10140
gaaatctgag tgtgtctttc aatgatggaa tctttgattt catgataagt ggtattattc	10200
ccattttaag gatgaggaaa ctggggcca aagaaattaa gtaatttgcc caaattcacc	10260
tagcctcgta aatgataaag ctagtcttaa atccaagcag attggctctg aagtctgggc	10320
ccttaataac cacttattgc ctgtatttgc acctctggtg tatgtatcaa gttatatatt	10380
ggcttcaaaa ctatcatgac cttttcttga ttttgattgt tcaatattag tatagtgttc	10440
tagatctagt agaccagggg tctgcaaaaa attttgatta ctcacctcat ctgtaaaaca	10500
ttttaaaactt gtgtgtctgt gcaggcacat ttgtgtgtaa ttataaaaaa tttactatct	10560
attaatatat aggttgtacc gtaagaaaaa ttgccatttt tgaagagcaa aaaagggtga	10620
atattaccag tttcatctgg ttcaacctaa tagacatttg tacaaaaaca gacattttaa	10680
gaggatgaaa taaaaattta ataaacaata ttttcaattt ttactaattg tgacgcttca	10740
ctattgttag ctaatatgtc aaggcatgat ataccttagg gtggaattta tcattaacaa	10800
aggtggatag tgtcaataat cttgaggttt gtgttttttt atataacact gtgaggtcta	10860
attaagtact taattgttta caacctcata cagtcgcaa taataagtgt cacttctgct	10920
gtttcctctg gggtgtgctt gaattattag tattatcttc aatcctcagt ttctttgtgg	10980
aaaacttttt aattagttgt ttaattttgt aagatggtta gtttagtcaa aattagataa	11040
gagaatctga aaatccataa ttaccccaaa gcaaccact cataagaact attattttg	11100
tgttttgaaa tcataatttt attgatttcc agtggttcca ctggtagtgg tttcattgat	11160
gtaggagtat caaaacatca ctaattattt atttcagttt tgtttgatcc tagctgtttt	11220
gtgttaactt tgaagaaatt acatcacaga tctattgttg tccttggtaa aggaatggag	11280

agttaaggct ctagatcatt agtgggttatg ctgtagtatt aggagtaaaa aaaaagatta	11340
tatcaacaaa ataagaacat gttaatgtac ttgtaataga taaacatgaa taaagctctt	11400
atgctatata gatgcactga acaatctact agaattgtca gcaaacggta tcttaatcct	11460
aaaaggggtcc caaaccaatg atctaaaatt gaatcaaact ttcttccttg agcataatta	11520
tttaagtgat ttattaaaat agccagcatt taaaagctta aaatataagt atcataatgt	11580
ggtatcctag atagatccca gaacagagaa aggatattag ggaaaaactg gaggaatgga	11640
ataaattatg cagtttagtt attaataatg tactaatgtc cttagttatg accattgtac	11700
catggtaaag taagatacta acaatagagg aaattgggta aggggtatat gtaactctat	11760
actatctttg caatTTTTTT gttaaatttaa aacttctaaa ataaagaaca aatttgaaca	11820
ttaaaaagtg tcgccaggaa catgtatcac tgtttacaga tgaaacagta tgtattttta	11880
tatctaattt ctgatcattg gcttcaaata agaaaagtga atgacacata aagatcaggt	11940
tttctgttta ctaaataaag tctaagaaaa caaagcatat cagctggaga gattcatgtt	12000
tataaagaca gatttataac aacaaaaata aaatatccaa gaataaattt aagaagaaat	12060
agggcactat gtaaaaagta tagcacttta ctgagaaaca tatgaaaacc tgaatacatg	12120
gagagaggta ttttatattt gaatagaaag attgctgggt taaagataat tctctttaaa	12180
ttttttttgt agaaatttaa gaggtacaag agcagttttg tcacacggat atattacata	12240
gtggtgaagt ctgggggttt agtgtaaatt aatctttaca ttttgtttga gccaataaaa	12300
tgtaccaaca tgatttttat agcaagatag tcattcctat taacccaaac ttgtcccaac	12360
tttgaactga actgaggcag agctagcagg tgttccccac tgctgaggca tctgaacatt	12420
aagcgtatcc ctctgagaac cagcctgcat tgatcctctt tctaattgtag acagcatcaa	12480
gctatatata tagttctgtg ctacgcaaaa gccctgactt ctttttgctt atgtcctagc	12540
tccatacaac aaaatcaacc aaagaatttt ggttgctgat ccagtcacct ctgaacatga	12600
actaacatgt caggctgagg gctaccccaa ggccgaagtc atttggaaca gcagtacca	12660
tcaagtcttg agtggttaaga ccaccaccac caattccaag agagaggaga agctttttaa	12720
tgtgaccagc aactgagaa tcaacacaac agctaattgag attttctact gcatttttag	12780
gagattagat cctgaggaaa accatacagc tgaattggtc atcccaggta atattctgaa	12840
tgtgtccatt aaaatatgtc taacactgtc ccctagcacc tagtatgatg tctgcctatc	12900
atagtcattc agtggttgtt gaataaatga attaatgaat aacattatat ttacaaaatg	12960
tatcctaatt cctcacttcc attcatccaa atcatattgt tacttaataa acattcacca	13020
aatatttatt gaatatgcct tttgttccat gcattgtagt actcatttga cacacataga	13080
ataataagac tcacgttcac actcttcagg aaacagataa aaaacaaatg aacaaacaaa	13140

aaacaggcaa	tccaatacca	tgtgggaaat	gctttcatac	catgtgggaa	acctggggga	13200
atacctgaga	ggaatattca	attcaggcca	tgtttcagga	atccaaatcc	tggcacatca	13260
gagccgcctc	cttcttacta	gggtttctgt	ggcaggaaat	aatggaacg	tatttttcta	13320
tcttatgcca	aacaggaggg	accctttctc	ccctgtgcct	ctcccaaggt	agtctacaat	13380
atttcaacgc	tagcagtctg	tttagtgcac	aggacatgag	gctgtgtatc	cctgggcaaa	13440
ttgtctacact	tctgtgtgct	tcactttctc	tgtaggatta	taacctactg	agcaaggtta	13500
ttgtgggggt	caaattagca	acagtgtatg	aaaatgattt	gagaccagtg	cctgcacaaa	13560
ttcaactatt	tttttttatc	tcactactct	atagaagtag	gtaggatggg	agacagagtc	13620
tgatgggagg	ctcagaatgt	gaaagtaagt	gaggtagagt	agcatgatat	ttcatataaa	13680
cacaaagata	ctctgagaag	agcttctcac	ttccccgcc	ccaatagat	gttgacagga	13740
aatgccatg	tacttcagca	aaaacagctg	aaaaattaga	cataaaaagtc	aatcaatagg	13800
aaaagataat	ccaggatggt	cttgtgaaca	gaaagaggga	aaaaaaaagt	ttagaaaatg	13860
atgggggatgc	tcttactggg	gtatgagtcc	tcaggatattc	aactggcttt	cagaaaaagc	13920
tagactagtg	ggttcctgcc	atttaaaagc	tgttttatga	caacttactt	gttgggtggc	13980
ctacagtaac	tcacttaact	gtgctgagtc	tgtttcctca	tctgtaaatt	ggggattttt	14040
taaaataact	ggcatgccta	actcataaag	ttgttctgaa	actgaaataa	aacatatatg	14100
aacaggcatt	gtaaaactgta	agttacggaa	aaagctggct	gttggtgtgt	ctttaagct	14160
tcacctgggt	agttagagat	ggatcatggg	tctcagtggg	gagctgagcc	aggcaggagc	14220
tgactaaggg	taagaggtgg	gagttagcaa	tctctgaaca	tctgtgtgcc	atgggacccc	14280
ttttcctcct	gcatggtacc	ccagacaagg	agcctagtaa	gagatactaa	tgacttgttg	14340
tccagagatg	ttcaaactgc	agagaaagat	aagacaacaa	gcattggcct	ccaatcatga	14400
tgacagatag	gaggaggtgg	gagctcctta	gcagtgtcgg	ttggttttcc	atgttctact	14460
gtgggccatc	tctgccatgt	actgtaggct	actaacttct	atattaaaaa	atgcaagagg	14520
ggccgggagt	ggaggctcat	gcctgtaatc	tcagcacttt	gggaggccaa	ggtgggcaga	14580
tcacttgagg	tcaggagttt	gtaaccagcc	tggccaacat	ggtgaatctc	tgctctact	14640
aaaaatacaa	aaattagcca	gatgtggtgg	cgtgcacccg	taatcccagc	tactcgggaa	14700
gctgaggcac	gagaattgct	tgaacctggg	aggcggagggt	tgcagtgagc	caagattgtg	14760
ccactgccct	ccagcctggg	caacagagaa	agactttgcc	tcaaaaataa	ataaataaat	14820
aaataaataa	ataaataaat	aatggaagt	gaaataatca	aggccacat	ttaatactga	14880
gtagccactc	catgtggtac	tgtgctaagc	acattataaa	atattagcct	cacaagaaat	14940
gtattagcat	ttgtattttg	tacactgggt	aagtatcttg	ccaagacct	caaaactggt	15000
taaggggcag	cagaatttaa	ccccagcgcc	accttttcaa	agtctgggct	tcttacactt	15060

ctccatgctg	ttcccatttt	aacagatgta	tctcgccatt	ccagccactc	aaactttggc	15120
atttaagaaa	attatcctaa	agctaaacta	aacttcaagg	atgactattc	tcctgatgac	15180
cccttcccat	caaaatttta	tcttttagtca	gtttgttttt	gtttgttttt	gtttttcaga	15240
actacctctg	gcgcttcctc	caaatgaaag	gactcacttg	gtaattctgg	gagccatctt	15300
tttactcctt	ggtgtagcac	tgacattcat	cttctattta	agaaaaggta	gtatttcctt	15360
aattgcagtg	gtctccactg	gggatgagga	gggggtgaga	attggatcga	tcattggctgc	15420
aaggaaacct	gacttaacct	ctgcaggggtg	gtgcaaaggc	attccactat	tcaacagtaa	15480
ttatattgaa	gctgcatggg	atcactgggt	gaagatgagg	tgtaaggggt	gagggacagg	15540
agaatgggta	tggatggagg	tagaagatgc	agtgtcatat	aatttttttc	tatcatgaaa	15600
ataaccacag	acttactgta	aagaaggagc	taaaatgcct	gtcattttca	gttgcatttt	15660
agttttgcat	tagttgcacc	cagctgggtt	ctgggtactc	taagtaataa	aaatagttcc	15720
tctgtagaac	tgtagtattt	tcaccataga	gtattttgta	aaattattgg	tagaggatgt	15780
tacataatth	gcatgtgttc	ctttctccat	ttacctgtgg	gaacaattaa	aatccaggaa	15840
aatgagtata	ttcaaataat	ttcctcccat	ttatgatgat	tcagagtaaa	taattcctct	15900
gatacttaga	gaagtatacc	aagagatcca	gtgattgtat	agagttgtct	gatgttaaat	15960
agggaaagtag	aatatggaag	ggaattccaa	tagtcgttga	aaaattcccc	acaaccctt	16020
acatggggga	aagtgggtgt	aactgagata	gtagagataa	gctgttacca	aaaattatgt	16080
tcttaacagg	attgagatag	ccagaatata	aggatcaagt	ttcaatgaca	gtaagatcct	16140
gagatgcagt	tgatttgcac	aaagaaataa	ttgttgccag	cttgcatttt	gaatatttct	16200
ctggaaaaag	agattagttg	gcagtagaaa	tgaatagaaa	tcaatagata	ttaaaatacc	16260
tcagaatttg	attcatctct	gggaaaagat	gaaaaataaa	agtgtatagt	cctcaagaaa	16320
atctgggatc	aaaagcatgg	gccttaccct	attgaattaa	ttaacctcag	aagttgggaa	16380
ctgtggaata	aggatgtcca	ccagacttcc	tagggattac	aatgtttca	tagaacttga	16440
aatttaaaact	tgggtcactg	tatgggatgt	agagctgtgc	tatatggaaa	taaaaatgat	16500
ttctttttct	caagggagaa	tgatggatat	gaaaaaatgt	ggcattcgag	ttacaaactc	16560
aaagaagcaa	cgtggtaaga	atatcagaag	gaattgggaa	gtagaaggca	aaggaaacaa	16620
aaagctaaag	caataacaaa	gagaaatcca	ttagtataaa	tctcctctcc	ttttaagaaa	16680
tgctgggttc	cctttgcctc	acaactaata	caagaacttc	tccaccatct	caggaagttt	16740
agggatggcc	ttcaagagta	gagagtaggg	agcagctctg	tggagagagg	agaggagcag	16800
ggaaggggaa	ggagtcagct	tctctttgct	aatctgttgc	cctgcaccct	agcagctccc	16860
tgacagcagg	gacaagggtg	acttaggtgg	atggataatt	aattgattct	aaaatattgt	16920

gtgtcagtat	tgtatattgt	aatactatgt	taactgcgcc	atgcacggta	tctcatttaa	16980
tccccacccc	cttgccatta	ccaaaaagag	agagagaaaa	atactagaat	tatcctcatt	17040
ttacagtaga	gaaaacagag	ggccaagaag	ataaagtaaa	gtgcccaaga	acacacaact	17100
gatcacaaat	atcaagcttg	gggtccatta	gcctaaccac	agacccttac	tcttaaccca	17160
tctgcttcaa	tccattttgc	tacaaatggt	tacattttata	tgcagggcag	aaaagtctca	17220
tccagtttat	tgaactaaga	agaaagtatt	attaagggtgt	ctaatttttt	ttaatgtagt	17280
tagaaaccaa	acttaacaat	gagcccaagt	ttaaagcagt	ctaattaact	tgacaagctc	17340
aggcaagttt	cattctgtgg	cctgtagcat	catctgtgtt	gtaaagctaa	gtagcaaatg	17400
ttatttgggg	catcctgggg	ggaaagtcac	cccaatttgc	tcaagactga	ggggtttttc	17460
aggatatcat	gtaaggataa	ttgggtacaa	atataacctg	cttctttctc	tcatttcaaa	17520
tttatcattt	atcatctcag	caactatgag	ttatgttttt	tattagattt	cttgttactt	17580
tttccccaga	ccgctcccca	tgaaatattat	atactattat	cactctccag	atacacaatt	17640
ggaggagacg	taatccagca	ttggaacttc	tgatcttcaa	gcagggattc	tcagcctgtg	17700
gtttgggggt	tcgtcagggc	tgagcatgac	cagaggaatg	aatgggcccg	tgggatgcat	17760
gcagtatggg	acttaaaagg	ccaagcact	gaaaatggaa	cctggcgaaa	gcagaggagg	17820
agaatgaaga	aaaatggagt	tgaacaggga	gcgtggaggg	agaccttgat	actttcaaat	17880
gcctgagggg	ctcatcggtg	catgtgacag	ggagaaagga	tacttctgaa	caaggagcct	17940
ccaagcaaat	catccactgc	tcattcttagg	aaaacgggtt	gagaatccct	aatttgaggg	18000
tcagttcctg	cagaagtgcc	ctttgcctcc	actcaatgcc	tcaatttggt	ttctgcgtga	18060
ctgaggggtc	cagtgttgga	acagtattta	tgtatgagat	tttcctattt	attttgagtc	18120
tgtgaggtct	tcttgtcatg	ggagtgtggg	tgtgaatgat	ttcttttgaa	gatataattgt	18180
agtagatggt	acaattttgt	cgccaaacta	aacttgatgc	ttaatgactt	gctcacatct	18240
agtaaaacat	ggagtatttg	taagggtgctt	ggtctcctct	ataactacaa	gtacacattg	18300
gaagcataaa	gatcaaacgg	ttgatttgta	taggatgtca	cctttattta	accattaat	18360
actctgattg	acttaatctt	attctcagac	ctcaagtgtc	tgtgcagtat	ctgttccatt	18420
taaatatcag	ctttataatt	atgtgggtacc	atacacacat	aatctccttt	catcgctgta	18480
accaccctgt	tgtgatgacc	actattattt	taccatttgt	acagctgagg	aagcaaacag	18540
attaagtaac	ttgccaaaac	cagtaaatag	cagagctcag	actgccaccc	actgtccttt	18600
tataatacaa	tttacagcta	tattttactt	taagcaattc	atttattcaa	aaccatttta	18660
ttaagtgcc	ttgcaatatc	aatcactgta	ccaggcattg	aatctacaga	tgtgagcaag	18720
agaaagtacc	tgtcctcaag	gagcttgagg	tataataagg	agattaataa	gaaaatatat	18780
tattacaatc	tagtccagtg	tcatagcata	aggatgatgt	gaggagaaaa	gctgagcagt	18840

gttgccaaga ggaggaaata ggccaatgtg gtctgggaca gttgaatgta tttaaacatc 18900  
ttaataatca aagtaatttt catttacaaa gagaagtcag tacttaaaat aaccctgaaa 18960  
aataacactg gaattccttt tctagcatta tatttatccc tgatttgcct ttgccataca 19020  
atctaatagtc tgtttatata gtgtctgata ttgtttaaca gttctgtctt ttctattcaa 19080  
atgctattaa attttaaaatt catacctttc catgattcaa aattcaaaag atcccatggg 19140  
agatggtttg aaaatctcca cttcatcctc caagccattc aagtttcctt tccagaagca 19200  
actgctactg ccttttattc atatgttctt ctaaagatag tctacatttg gaaatgtatg 19260  
ttaaaagcat atatttttaa atttttttcc ctaaatagta acacattata tgtctgctgt 19320  
gcactttgct atttttattt attgtagtgt ttcttatgta gcagatggaa tgaatttgaa 19380  
gctcccaagg gtcaggacac atgccttctt tgtttctaag ttatctttcc catagctttt 19440  
cataatcttt catatgattt agtacatgtt aaatatgtgc tacatataca tttagacaac 19500  
cagcatttgt taagtatttg ctctaggact gagtttggat ttatgtttgc tcaaaaggag 19560  
acccatgggc tctccagggt gcactgagtc aatctagtcc taaaaagcaa tcttattatt 19620  
aactctgtat gacagaatca tatctggaac ttttgttttc tgctttctgt caagtataaa 19680  
cttcactttg atgctgtact tgcaaaatca cattttcttt ctggaaattc cagtagtgta 19740  
ccttgactgc tagttaccct gtgccagaaa agcctcattc gttgtgcttg aaccctttaa 19800  
tgccaccagc tgtcatcact acacaggcct cctaagaggc ttcttgaggg ttttgagatt 19860  
cagatgccct gagagatccc agagtttcct ttccctcttg gccacattct ggtgtcagtg 19920  
acaaggaata ccttcgcttt gccacccgtc aagggtgaag aaacagcgtc tccaacagag 19980  
ctccttgtgt tatctgtttg tacatgtgca tttgtacagt aatttgtgtg acagtgttct 20040  
ttgtgtgaat tacaggcaag aactgtggct gagcaaggca catagtctac tcagtctatt 20100  
cctaactcct ccttttggtg ttggatttgt aaggcacttt atcccttttg tctcatgttt 20160  
catcgtaaat ggcataaggca gagatgatat ctaattctgc atttgattgt cactttttgt 20220  
acctgcatta atttaataaa atatccttat ttattttgtt a 20261

<210> 3

<211> 20340

5 <212> ADN

<213> macaca fascicularis

<220>

<221> misc\_feature

10 <222> (1658)..(1881)

<223> n e s a, c, g o t

<220>

<221> misc\_feature

15 <222> (2742)..(2745)

<223> n e s a, c, g o t



<220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (2747). . (2747)  
 5 <223> n es a, c, g o t  
  
 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (2749). . (2749)  
 10 <223> n es a, c, g o t  
  
 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (4764). . (4802)  
 15 <223> n es a, c, g o t  
  
 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (8775). . (8778)  
 20 <223> n es a, c, g o t  
  
 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (8980). . (8984)  
 25 <223> n es a, c, g o t  
  
 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (9161). . (9293)  
 30 <223> n es a, c, g o t  
  
 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (9344). . (9348)  
 35 <223> n es a, c, g o t  
  
 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (9840). . (9874)  
 40 <223> n es a, c, g o t  
  
 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (9958). . (9973)  
 45 <223> n es a, c, g o t  
  
 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (10437). . (10452)  
 50 <223> n es a, c, g o t  
  
 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (10603). . (10603)  
 55 <223> n es a, c, g o t  
  
 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (10830). . (10830)  
 60 <223> n es a, c, g o t  
  
 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (10989). . (11006)  
 65 <223> n es a, c, g o t

```

5  <220>
    <221> misc_feature
    <222> (11105). . (11122)
    <223> n es a, c, g o t

10 <220>
    <221> misc_feature
    <222> (11457). . (11457)
    <223> n es a, c, g o t

15 <220>
    <221> misc_feature
    <222> (13710). . (13710)
    <223> n es a, c, g o t

20 <220>
    <221> misc_feature
    <222> (14015). . (14049)
    <223> n es a, c, g o t

25 <220>
    <221> misc_feature
    <222> (14518). . (14585)
    <223> n es a, c, g o t

30 <220>
    <221> misc_feature
    <222> (14689). . (14699)
    <223> n es a, c, g o t

35 <220>
    <221> misc_feature
    <222> (14707). . (14767)
    <223> n es a, c, g o t

40 <220>
    <221> misc_feature
    <222> (14837). . (14865)
    <223> n es a, c, g o t

45 <220>
    <221> misc_feature
    <222> (15703). . (15741)
    <223> n es a, c, g o t

50 <220>
    <221> misc_feature
    <222> (17403). . (17415)
    <223> n es a, c, g o t

55 <220>
    <221> misc_feature
    <222> (19122). . (19135)
    <223> n es a, c, g o t

    <400> 3

ctgaaagctt ccccgattcc gccgaaggtc aggaaagtcc aatgccgggc aaactggatt
60

```

tgctgccttg cgcagaggtg ggcgggaccc cgcctccggg ccgggcgcca agttgagcag	120
ctggcacgcc tcgcgaagcc ccagtcctga agccccagtc ctgcgctgct tcccagaggt	180
ccgcaccagc cgcgcttctc tctgcctgca ggtagggagc gttgttcctc cgcaggtgcc	240
cacggcccag catctctggc taactcgctg ggcaccttag gacggaggat ctctacaccc	300
tttctttggg atggagagag gaggagggaa aggggaaggcg atggcttagg gggcagtaga	360
gccaattacc tgttgggggtt aataagaaca ggcaatgcat ctgggcttcc tccagcgcaa	420
ttcagttttg ctctaaaaat aatttatacc tctaaaaata aataaggtgg gtagtatagg	480
ataggtagtc attcttatgc gaccgtgtgt tcagaatata gctctgatgc taggctggaa	540
gtctggacac gggtcctagt ccaccgtcag ctgcttgcta gtaatatgac ttgtgtaagt	600
catcccagct gcagcagata agtaagtctc ttctcgctc aagcacgtcc aggaccctg	660
aacggaatth atttgctctg tccattctga aaacccaaag gagtcctaaa agaggaatgg	720
aggagcctaa gaataaaaaat agtataataa aacatttctt agacaggttg accttggcct	780
atgtcaaagt tcagtcctggg tttgtcttat aacataagga gtaaaagtac cattgttcta	840
cctctttttt taataactga aaaaaaattt actgtagatg cttttctatt aattaaataa	900
ccttctaaaa aatgttttta gtgctgcatt cgattaggtt ggataactaa atgaaattaa	960
ttctcactg ttgggtataa aggttattta cagtggttct gtcttagcta ttcactgaac	1020
atcattacat agatatctct ggaatattgc tgattgtttc cgtcaataaa cttagaagtg	1080
taactactta gtcaaagaga ctgaatattt taaaggcatt ttgaagaaaa ctgaaaatgc	1140
tttccagaaa ggatgtatca gttgacaatg atggttgtca acagtattta aggagaacta	1200
tgatactctg aagaaaaact tagcctttct cagtagaagc aggtaggcag aggccacatg	1260
acagcagtta gagtgtggtc ttcaaggaag tcacagaaat actgtgggga attgaaaccc	1320
caagtggaaa atgtacaaga gtgtctcagt gtgactgaga aggaggttgg gcttgggggtt	1380
taacttaaga attttttctt ttcttttgtg gagatagggc ttttgttatg ttaccaggc	1440
tggctctgaa ctctagcct caggcgatcc tcccgctca ggctgcagaa gtctgggat	1500
tactggccgg agccaccatg caggcctctt gctcctactt ttgagaaagg aagcttaacc	1560
tttttttttt gtttgttttt gttttttgtt tttttttag acgagtctca ctctgttgcc	1620
caagctggag tgcagtgggtg ccctctcagc tcacagcnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	1680
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	1740
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	1800
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	1860
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn ngactttttc tctatctctt ccttctaccc atcctaccct	1920
tggaagatag agaagtaata tcagttccat cgtgttatac tgggcttccc ccagggacaa	1980

accacttcc ccaacctgaa tgagccatca cttcttcccc agtttacatt tcattgctct	2040
ttgaatgtct ccgttcggat atgggaattc acatgtggtc ataattctta cctgaagaag	2100
actgacgtct tcttctctta gaccaactgc cctgatgtga ggtttagagg ttaaagaaca	2160
tgtgtgtatt tacatgatct ttgtattctg ccttttcgtc cctcactaat gacagctgaa	2220
ccccaaggaa atagagctgt ggaggagagg gtttgatgag aaagtaggta aatattggat	2280
ctaataccatc atcttccagg aaacctccat tacttctaaa aatttcaacc aaattcgtta	2340
aaggacaaga actccaccag agtagggcca taaacattgg caaaattagt tgtaatctat	2400
gactagattht aatgtccctt tgtttttattc acatatggtht ataatgcttht gcttggaatt	2460
aggggtattht taagttttct tctgcctagt aagtgtattht gtgcttataa tacaataatt	2520
ataaaatata acattaatat ttataactg tacagttaac tctggcccaa ggaaaagata	2580
gtccggtaga tgctgcagcc tgattttgta tctaaccctg gcaagaggat aatgactcat	2640
gttatthtcac ttacccttht tatctthttaa catgaagggc tcatataggt caataagaaa	2700
ccagtgatata aaacagacca aaaaatgata agatctthtca cnnnnanana aaaaaaatat	2760
ttttaaacia tacccaactg ggtgaaaata caatgtaaca gtaccaata tcaacatgtg	2820
tcaagaacca gaaaaatgtht tgttttcttht gatcagcaac actatthtgag gaaatctatc	2880
ctcagggcct agcctggggc ctggcacaca gtaggcactg aacaaatatt tgctgaacac	2940
acacatactt atgatattht taaaattggc aacaatccaa tacccaataa tagaggaatt	3000
aaatattata gaactgttca ataagatgct tacgaatata atgcagtaag atgggcaata	3060
tttatatcat aagcttaaat gaaacaaatg ggtattaaag gtatggtaag gttataaatt	3120
actthtthaag agattaaagg gaaaagactg aaagatatata actgaaatgc tcacagtggtht	3180
gacaaggtht cccagccttg gcactattga cattttgggc tatgtcttht ctgtgggagg	3240
ctggcctgtg ctctgcagga ggtttggcag cactcttggt ttctaccct agatagcagt	3300
agcaaccctc cctcaaccag cccaattht acaacaaaa atgthtccag gcatcaccag	3360
attctccctg ggtgagagt atgaaacagt aggtgattht ccccttcttht tctcatttht	3420
tgtaatthtgc tcacattacg ttaataataa ggaaaaaaca taaaaaatag atgaattht	3480
tattctacct cagthtggat gthtggactc cctthtgggg ttctthtccat tatatcactt	3540
ggtctgctaa acagtctatg gthtggcaag gtgaaatgat tcatgaaatt ttgtthttht	3600
thtthtacctg atactaaaag taaaacattc attcgcttga aaatthtggac acagaacacc	3660
aaaaaaaata cataatctca tctctcttht tctgtcttht ccttccttht ttcccttht	3720
aaacaagagt gaaaacctac cggthtctcc tccaattht ttcctaaata taatcactgt	3780
taacatcttg gacatthtct gtgtctaaac acacatactc actthtthtct thtthttagca	3840

aaaagtggat	ttctgctaca	tgtagtgttc	cgcaacttcc	tacatgttta	caaaatcagt	3900
acattttacat	acgctgaatt	cagtccttaa	tggtattata	ttttgtgaat	ataacaaaat	3960
ttattttaacc	acttagacaa	tctaagatat	tctcagtttg	ctgttatgag	caatgctctt	4020
cctttacata	tacatatata	tgtgtgtgtg	tgtgtgtgtg	tgtgtgtgtg	tgtgtgtgtt	4080
ttagtaggat	agattttctag	gagagggcga	aatgtcatat	gacatccaca	tttacaattg	4140
taataggaag	tatcaaagtg	ccccctaaaa	aaaaaaattc	ctcccattag	tgtgtgagaa	4200
agcctatttg	ttcatatctt	cacaaacact	aaatattaga	aatattttaca	attgtgtttca	4260
agctaagaag	tgaaaaatgg	tatttcatat	cttataattt	ttgttgtgag	attgaacata	4320
tttcctatgt	ttacatgtca	cctgtatttc	ttattctctg	aactatacgt	tatgaccttt	4380
cacttatttt	cctcatgggt	tatgtgtagt	ttgtgtagtt	gtcttattga	ttgttaggag	4440
ctattttatat	attaggaaca	ttaatctcct	gtcttatatg	tatgtggcat	tgattagtgtg	4500
atcattttgtg	agttcatgtc	tgtatacaaa	gattagagag	gcagtaagag	ggaaaactta	4560
cctctttctt	atcaaagttt	gtaaatatat	gtataacaga	agagagagaa	aacattaata	4620
aatgctgaaa	taaagtataa	atttttactc	cactacttca	acataaacta	caaaaggaga	4680
gtgacttttc	tttcatgctg	acttccatat	tccccatgcc	taaaatagtg	cctagcacag	4740
aagagggtgct	caatcagtgt	ttgnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	4800
nnaaatgaag	aatagaatct	aggcagatac	tctggaagag	tgactgtgag	tcattcatgg	4860
tcttggtatg	aattagtcaa	atccagcttt	ctccccctcc	cactccccac	tgttagtaga	4920
ataatctggt	tattgagaga	atagatttat	aatttagaat	aagaggggca	gaagaggaga	4980
ttttgaagga	tggcacctga	aggaggacta	gcatggctga	gatagtgaag	tggaagtctt	5040
ggaaagctaa	agggtaaagt	gaaagtattt	agccgtaggg	ggaaaaagca	ttgacagggt	5100
ggaaatgtaa	aagtcagatt	ctccttgctt	tgaaattttg	tacagggcag	gttctactag	5160
gtatgtttaca	atgcagaaaa	aacatgaaat	agttgagagg	aatttggtga	aatattatct	5220
tcctggcttc	ttttgagtga	gcagattttt	ttcagggcct	gtaactataa	taaatttgaa	5280
acttctcatc	ttttagtaac	ttttttcact	taagtttatg	tggctgtggg	caatggaatg	5340
aagggtattga	acttcctatt	ccctgctggg	tttccacaat	tacaagtcaa	tcatgactgg	5400
ttattagaag	actattttcaa	ttagaaccac	caagtcccat	aatgtcatat	tgtgtgttta	5460
attattaagt	aaagcagtct	tctttttgtg	ttttccataa	ttagcacatt	ccagaaagat	5520
gaggatattt	gctgtcttta	tattcacgat	ctactggcat	ttgctgaatg	gtaagacacc	5580
aaatccttcc	attaggttct	atattttaaa	tattttaacc	atgagtttaa	aactaaaatg	5640
ataattttaaa	atgcatgcaa	ttttcttata	gagagaatat	tctcttcttt	cttctacttt	5700
acacaatgac	aaagtctttc	ttctgcttta	cacaatgata	aagctccctg	tgtcattgtg	5760

taaaaatata gagaatatag acaaattgaa agacacaaaa taatctatta cccatttccc	5820
agggttaact actgaaaata tctggggaaa tggcctgtat gtatatattt atttgtttgt	5880
tttcaacaag gccaggatct ttcaatcttt caatcttggg tgctctgtga catgcctttc	5940
ctgatgagaa tactctaagg aagaattgta ggatacatgg aaaatgtcag ggtaacacag	6000
tactggcacc accctgcggt cctttctgaa ctccatacca atgtacttct tgccagaaaa	6060
ctgatcaaaa gtttagggaa gtaaaaagag atgttagaat ctaccattcc ctctatgtag	6120
gaagcaaata ggtgtccagt caaaggacat tctggggatg tctacatgaa accaagtctc	6180
ctggttgtaa gtactccatc tccatataat atttctacag taatatatgt ttataaattg	6240
tgggggcaac ttgttttagct aattttatta ttctgttatt gggacactat gtctctgcat	6300
gagacatagt gtcccaaac atatttcaag cccattggat aaaatatgta tttagcaagt	6360
tcttaaatat aatgataaca taactgacca gataagggtga tttttaaatg ctgtgccaac	6420
tttataaatg ttttgaggaa ttttcccttt tctgaagggtt attcttcttt ctttttagca	6480
tttactgtca cggttcccaa ggacctatat gtggtagagt atggcagcaa tatgacaatt	6540
gaatgcaaat tcccagtaga aaaacaatta gacctgactt cactaattgt ctattgggaa	6600
atggaggata agaacattat tcaatttgtg catggagagg aagacctgaa gggtcagcat	6660
agtaactaca gacagagggc ccagctgttg aaggaccagc tctccctggg aaatgctgca	6720
cttcggatca cagatgtgaa attgcaggat gcaggggttt accgctgcat gatcagctat	6780
ggtggtgccg actacaagcg gattaccgtg aaagtcaatg gtaagaatta ttatagatga	6840
gaggcctgat ctttatagaa aacatattct aagtgttgaa gacttttcat tcttataagt	6900
ccatacttat tttcaaacag aatagcatag tctcttcatt cattcattca gttcatgaat	6960
tcattcaogt aagtctccaa ttagcatttc ttgagcacct atatgatagt cattggaaat	7020
ccagagacaa cacagagcca tgttctacgg tatgtacagt tttccaaaaa taattcctag	7080
tctttacttt tttattataa atgtaataca tatacttgca aagaattcag atactatgga	7140
agagatcaaa tgaattgcaa aagtgtccct cctcccttca ccactatctc ccatgagata	7200
accaagagac actccaagag agtaaccatt atttgtgtgt ccctccagaa ctttttttat	7260
tcaactacca tttttttatt ttattaggtc tgtcagtttt ccttttttga gcctctctat	7320
atcaaagtct aataaatata ttcatatcaa accccactgt aagggttcata ttaaaaaaga	7380
cttgaagtct ccctatgaag acaaaaaata atcatattaa gtgtaaaaga acttattctt	7440
ccagtacagt ataaactata ctactgggc atatattcat cttgaaaatc tatactgatg	7500
ttgtcttggg gaattgaaga ggaactagga gtgtcaattc ctgggaactg acccacagtt	7560
atgtcatcag gtcacttgag ttcgaagttt tgtgttagca ctagctaagt aaaggaaaac	7620

acctctgctt	tcattgttga	gtttcataga	attgagagct	gaaaggatcc	caggcaggag	7680
cgactaatcc	aaactcccac	aaagaacaaa	aatccccag	aggatcttct	gttcatatat	7740
ttcctgcagt	ggcatccctg	tcatatccca	caatggcatc	cctgccattt	ggactcccct	7800
tccatatcct	gttgaaatta	ctccctaata	gtaagctgaa	atctgcccct	ctagttgtag	7860
ttttggaatt	atttcatttc	catgatgacc	ttttaatatt	tgactagaat	taaatcatct	7920
ccccctggta	tttccattcc	tggactaact	accatcaatc	tgagggctaa	caatacaagt	7980
agaaaaagtc	tacacttgtc	attgatcact	gatcaatgat	taatcaatga	tcactgataa	8040
ttataaactc	aaaaacaaaa	tcatgtaggg	attaagagaa	atgtatcagt	tttatgttgt	8100
atctctgggc	cctgattctg	gctcaaataa	tgctactatt	gtcaagaaga	tatcacttgt	8160
aaagtagatt	taattttcat	tatattttac	catgtgcttc	tccattcacg	gcatttcttg	8220
agatgttgtg	gtttatactt	tcagtttttc	tccagtccat	cagcaaatat	caggcatcta	8280
ctgtgttcca	agatattaaa	gaaatcatca	tgacttagcc	tcatcaacag	cattgctaga	8340
tctgggatgg	aaaagaagag	tataatcctg	gcagtcagga	agaaggctgc	ataaagtata	8400
agtttctgct	tccaaagaag	atctctcatc	agcctgtagg	gagtgtatag	ggaggggaca	8460
gctgtccttg	tagtagcaaa	gggttttatt	caggtcatct	gggctccata	atatcccttg	8520
tgtatctgca	gtctcctttg	ccatggatca	acacaatagg	aatcttccg	gactgatgg	8580
tttttccaag	ggggagtctt	tcaggggagca	aagcaaataa	ccaaccaggt	ttgaggacct	8640
gatttgacaa	ttccattttg	tattttaaat	tagttaattt	gcattctagt	cccaatccat	8700
cttgtcattt	gcagacagtg	gttttggggg	tgagttgagc	tataccaaaa	gtctgaacct	8760
tctgcactta	gaacnnnnna	ggcaaccacc	aagcttcact	tgactgagg	cagtgtctcc	8820
aatggaaacg	aggtagctgg	cttgcagaag	ctttccaact	cagggaagta	gaactcctga	8880
gtcacctcca	tatgcaaata	atttcacagt	actgctgttg	aacttcactt	cccatcacag	8940
caaagtgtgt	gtaacatagc	tttgccacag	gagtttactn	nnnnccatgg	gattttaaag	9000
gtgaaacatt	tcaaaaactga	aatttgaaag	aatttagttt	tggattcact	caattatcat	9060
gatcactttg	ggtgttattg	cacctttcat	gtttgtgagt	ttaaatacca	gactctcagg	9120
cctctaactt	tcaattaaaa	gtgtttttct	ttaatcactg	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	9180
nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	9240
nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnctgtcat	9300
tccccaccaa	cccatctttt	ccccaaaatt	cccagccctg	tttnnnnngt	ttttctttaa	9360
tcactgaacc	taatagtagg	gaaaacgaaa	tgttcattca	gactttcagg	accttcaatg	9420
agatgaggca	gctgaaagat	caaagtagtt	gcatagttat	cccagtaaag	ctatttggat	9480
cgtatggacc	agatcaactg	ctgtcattcc	ccaccaaccc	catctttccc	caaaattccc	9540

agccctgttt aagtgttctc tgtagcattt atctctatct agtatattgt gtagcatatc	9600
atatcatact tttctatfff gtttattgtc tctctcctcc tagaatataa actccacaag	9660
cacagagatt tgggtctggt ttttaatat gttgtatccc cagggttga cgtaaagcag	9720
agtggtagta tgacaaaagc acacaaaaaa tatttgttga gtcaatgaat gaatgatttc	9780
ctcaaatagg attagcctaa aatttggaac catgaacaga cttggatata tgaaaatttn	9840
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnttctaa agggtagact gaagcagcag	9900
tagtaaaagg aggaggagga gaagcagctc tgctactact attatcgagt actactannn	9960
nnnnnnnnnn nnnctacaac tatcgagtac tactacaatt agcacttgct tattctgtgt	10020
gttaggtcct gtactgaaca ttctgcctaa attagttcat ttctcctgg aaatgactct	10080
gtggggtagg tgcttcatca tgtaagatga gtatTTTTca cacttactg tctctgaaat	10140
ctgagtgtgt ctttcaatga tggaatcttt gatttcatga taagtggat tattcccatt	10200
ttaaggatga ggaaactggg gtccaaagaa attaagtaat ttgcccaaat tcacctagcc	10260
tcgtaaatga taaagctagt tctaaatcca agcagattgg ctctgaagtc tgggccctta	10320
ataaccactt attgcctgta ttgacacctc tgggtgtatgt atcaagttat atattggctt	10380
caaaactatc atgacctttt cttgattttg attgttcaat attagtatag tgttctnnnn	10440
nnnnnnnnnn nngggtctgc aaaaaatttt gattactcac ctcatctgta aaacatttta	10500
aacttgtgtg tctgtgcagg cacatttgtg tgtaattata aaaaatttac tatctattaa	10560
tatatagggt gtaccgtaag aaaaattgcc atttttgaag agncaaaaaa ggttgaatat	10620
taccagtttc atctggttca acctaataga catttgtaca aaaacagaca ttttaagagg	10680
atgaaataaa aatttaataa acaatatfff caatttttac taattgtgac gcttactat	10740
tgtagctaa tatgtcaagg catgatatac cttagggtgg aatttatcat taacaaagg	10800
ggatagtgtc aataatcttg aggtttgtgn ttttttatat aacactgtga ggtctaatta	10860
agtacttaat tgtttacaac ctcatacagt cgccaataat aagtgtcact tctgctgttt	10920
cctctgggtt gtgcttgaat tattagtatt atcttcaatc ctgagtttct ttgtggaaaa	10980
ctttttaann nnnnnnnnnn nnnnnnaaga tggtagttt agtcaaaatt agataagaga	11040
atctgaaaat ccataattac cccaaagcaa cccactcata agaactatta tttttgtgtt	11100
ttggnnnnnn nnnnnnnnnn nntttccagt gtttccactg gtagtgggtt cattgatgta	11160
ggagtatcaa aacatcacta attatttatt tcagttttgt ttgatcctag ctgttttgtg	11220
ttaactttga agaaattaca tcacagatct attgttgtcc ttggtaaagg aatggagagt	11280
taaggctcta gatcattagt ggttatgctg tagtattagg agtaaaaaaa agattatatc	11340
aacaaaataa gaacatgtta atgtacttgt aatagataaa catgaataaa gctcttatgc	11400



tatatagatg cactgaacaa tctactagaa ttgtcagcaa acggtatctt aatcctnaaa	11460
aggggtcccaa accaatgatc taaaattgaa tcaaactttc ttccttgagc ataattatctt	11520
aagtgattta ttaaaatagc cagcatttaa aagcttaaaa tataagtatc ataatgtggg	11580
atcctagata gatcccagaa cagagaaagg atattaggga aaaactggag gaatggaata	11640
aattatgcag tttagttatt aataatgtac taatgtcctt agttatgacc attgtacat	11700
ggtaaagtaa gatactaaca atagaggaaa ttgggtaagg ggtatatgta actctatact	11760
atctttgcaa tttttttgta aatttaaaac ttctaaaata aagaacaaat ttgaacatta	11820
aaaagtgtcg ccaggaacat gtatcactgt ttacagatga aacagtatgt atttttatat	11880
ctaatttctg atcattggct tcaaatacaga aaagtgaatg acacatcaag atcaggtttt	11940
ctgtttacta aataaagtct aagaaaacaa agcataccag ctggagagat tcatgtttat	12000
aaagacagat ttataacaac aaaataaaat atccaagaat aaatttaaga agaaataggg	12060
cactatgtaa aaagtatagc actttactga gaaacatatg aaaacctgaa tacatggaga	12120
gagggtatctt atatttgaat agaaagattg ctgggtttaa gataattctc tttaaatttt	12180
ttttgttaga aatttaagag gtacaagagc agttttgtca cacggatata ttacatagt	12240
gtgaagtctg gggttttagt gtaaattaat ctttacattt tgtttgagcc caataaatgt	12300
accaacatga tttttatagc aagatagtca ttcctattaa cccaaacttg tcccaacttt	12360
gaactgaact gaggcagagc tagcaggtgt tccccactgc tgaggcatct gaacattaag	12420
cgtatccctc tgagaaccag cctgcattga tcctctttct aatgtagaca gcatcaagct	12480
atatatctag ttctgtgctc agcaaaagcc ctgacttctt tttgcttatg tcctagctcc	12540
atacaacaaa atcaacaaa gaattttggg tgtcgatcca gtcacctctg aacatgaact	12600
aacatgtcag gctgagggct accccaaggc cgaagtcatt tggacaagca gtgaccatca	12660
agtcctgagt ggtaagacca ccaccaccaa ttccaagaga gaggagaagc ttttaaagt	12720
gaccagcaca ctgagaatca acacaacagc taatgagatt ttctactgca ttttaggag	12780
attagatcct gaggaaaacc atacagctga attgggtcatc ccaggtaata ttctgaatgt	12840
gtccattaaa atatgtctaa cactgtcccc tagcacctag tatgatgtct gcctatcata	12900
gtcattcagt gtttgttgaa taaatgaatt aatgaataac attatatatta caaaatgtat	12960
cctaattcct cacttcatt catccaaatc atattgttac ttaataaaca ttcaccaa	13020
atttattgaa tatgcctttt gttccatgca ttgtagtact catttgacac acatagaata	13080
ataagactca cgttcacact cttcaggaaa cagataaaaa acaaatgaac aaacaaaaa	13140
caggcaatcc aataccatgt gggaaatgct ttcataccat gtgggaaacc tgggggaata	13200
cctgagagga atattcaatt caggccatgt ttcagggaatc caaatcctgg cacatcagag	13260
ccgcctcctt cttactaggg tttctgtggc aggaaataaa tggaacgtat ttttctatct	13320

tatgccaaac	aggagggacc	ctttctcccc	tgtgcctctc	ccaaggtagt	ctacaatatt	13380
tcaacgctag	cagtctgttt	agtgcacagg	acatgaggct	gtgtatccct	gggcaaattg	13440
ctacacttct	gtgtgcttca	ctttctctgt	aggattataa	cctactgagc	aaggttattg	13500
tgggggtcaa	attagcaaca	gtgtatgaaa	atgatttgag	accagtgcct	gcacaaattc	13560
aactatTTTT	ttttatctca	ctactctata	gaagtaggta	ggatgggaga	cagagtctga	13620
tgggaggctc	agaatgtgaa	agtaagtgag	gtgagtgagc	atgatatttc	atataaacac	13680
aaagatactc	tgagaagagc	ttctcacttn	ccccgcccc	aatagatggt	gacaggaaaa	13740
tgccacgtac	ttcagcaaaa	acagctgaaa	aattagacat	aaaagtcaat	caataggaaa	13800
agataatcca	ggatggtctt	gtgaacagaa	agaggaaaaa	aaaagtttag	aaaatgatgg	13860
ggatgctctt	actgggggat	gagtcctcag	gtattcaact	ggctttcaga	aaaagctaga	13920
ctagtgggtt	cctgccattt	aaaagctggt	ttatgacaac	ttacttggtg	ggtggcctac	13980
agtaactcac	ttaactgtgc	tgagtctggt	tcctnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	14040
nnnnnnnnna	tgccctaactc	ataaagttgt	tctgaaactg	aaataaaaca	tatatgaaca	14100
ggcattgtaa	actgtaagtt	acggaaaaag	ctggctggtg	ttgtgtcttt	aaagcttcac	14160
ctgggtagtt	agagatggat	catgggtctc	agtggagagc	tgagccaggc	aggagctgac	14220
taagggtaa	aggtgggaat	tagcaatctc	tgaacatctg	tgtgccatgg	gacccctttt	14280
cctcctgcat	ggtaccccag	acaaggagcc	tagtaagaga	tactaatgac	ttgttgtcca	14340
gagatgttca	aactgcagag	aaagataaga	caacaagcat	tggcctccaa	tcatgatgac	14400
agatagagga	ggtgggagct	ccttagcagt	gctggttggg	tttccatggt	ctactgtggg	14460
ccatctctgc	catgtactgt	aggctactaa	cttctatatt	aaaaaatgca	agaggggnnn	14520
nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	14580
nnnnntcagg	agtttgtaac	cagcctggcc	aacatggtga	atctctgcct	ctactaaaaa	14640
tacaaaaatt	agccagatgt	ggtggcgtgc	acccgtaatc	ccagctacnn	nnnnnnnnna	14700
ggcacgnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	14760
nnnnnnnagc	atgggcaaca	gagaaagact	ttgcctcaaa	aataaataaa	aaataaataa	14820
ataaataaat	aaataannnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnncattt	aatactgagt	14880
agccactcca	tgtggtactg	tgctaagcac	attataaaat	attagcctca	caagaaatgt	14940
attagcattt	gtattttgta	cactgggtta	gtatcttgcc	caagacctca	aaactggtta	15000
aggggcagca	gaatttaacc	ccagcgccac	cttttcaaag	tctgggcttc	ttacacttct	15060
ccatgctggt	cccattttta	cagatgtatc	tcgccattcc	agccactcaa	actttggcat	15120
ttaagaaaat	tatcctaaag	ctaaactaaa	cttcaaggat	gactattctc	ctcatgaccc	15180

cttcccatca aaattttatac ttttagtcagt ttgtttttgt tttgttttgt ttttcagaac	15240
tacctctggc gcttcctcca aatgaaagga ctactttggt aattctggga gccatctttt	15300
tactccttgg tgtagcactg acattcatct tctatttaag aaaaggtagt atttccttaa	15360
ttgcagtggt ctccactggg gatgaggagg gggtgagaat tggatcgatc atggctgcaa	15420
ggaaacctga cttaacctct gcaggggtgt gcaaaggcat tccactattc aacagtaatt	15480
atattgaagc tgcattggat cactgggtga agatggggtg taaggggtga gggacaggag	15540
aatgggtatg gatggaggta gaagatgcag tgtcatacaa tttttttcta tcatgaaaat	15600
aaccacagac ttactgtaaa gaaggagcta aaatgcctgt cattttcagt tgcattttag	15660
ttttgcatta gttgcacca gctggtttct gggtagtcta acnnnnnnnn nnnnnnnnn	15720
nnnnnnnnnn nnnnnnnnn nccatagagt attttgtaaa attattggca gaggatgtac	15780
ataatttgca tgtgttcctt tctccattta cctgtgggaa caattaaaat ccaggaaaat	15840
gagtatatct aaataatttc ctccattta tgatgattca gagtaaataa ttcctctgat	15900
acttagagaa gtataccaag agatccagtg attgtataga gttgtctgat gttaaatagg	15960
gaagtagaat atggaaggga ttccaatagt cgttgaaaaa ttccccacaa ccccttacat	16020
gggggaaagt ggtgttaact gagatagtag agataagctg ttaccaaaaa ttatgttctt	16080
aacaggattg agatagccag aatataagga tcaagtttca atgacagtaa gatcctgaga	16140
tgcagttgat ttgcacaaag aaataattgt tgccagcttg cattttgaat atttctctgg	16200
aaaaagagat tagttggcag tagaaatgaa tagaaatcaa tagatattaa aatacctcag	16260
aatttgattc atctctggga aaagatgaaa aataaaagtg tatagtcctc aagaaaatct	16320
gggatcaaaa gcatgggcct taccctattg aattaattaa cctcagaagt tgggaactgt	16380
ggaataagga tgtccaccag acttcctagg gattacaaat gtttcataga acttgaaatt	16440
taaacttggg tcaactgtat ggatgtagag ctgtgctata tggaaataaa atgattttct	16500
ttttctcaag ggagaatgat ggatatgaaa aaatgtggca ttcgagttac aaactcaaag	16560
aagcaacgtg gtaagaatat cagaaggaat tgggaagtag aaggcaaagg aaacaaaaag	16620
ctaaagcaat aacaaagaga aatccattag tcataatctc ctctcctttt aaagaatgct	16680
ggttccctt tgcctcacia ctaatacaag aacttctcca ccatctcagg aagtttaggg	16740
atggccttca agagtagaga gtagggagca gctctgtgga gagaggagag gagcagggaa	16800
ggggaaggag tcagcttctc tttgctaata tgttgccctg caccctagca gctccctgca	16860
gcaggggaca aggttgactt aggtggatgg ataattaatt gattctaaaa tattgtgtgt	16920
cagtattgta tattgtaata ctatgttaac tgcgccatgc acggtatctc atttaatccc	16980
ccacccttg ccattaccaa aaagagagag agaaaaatac tagaattatc ctcatcttac	17040
agtagagaaa acagaggggtc aagaagataa agtaaagtgc ccaagaacac acaactgatc	17100

acaaatatca agcttggggt ccattagcct aaccacagac ccttactctt aacccatctg	17160
cttcaatcca ttttgctaca aatgtttaca ttatatgcag ggcagaaaag tctcatccag	17220
tttattgaac taagaagaaa gttatattaa ggtgtctaata tttttttaat gtagttagaa	17280
accaaactta acaatgagcc caagtttaaa gcagtctaata taacttgaca agctcaggca	17340
agtttcattc tgtggcctgt agcatcatct gtgttgtaaa gctaagtagc aaatgttatt	17400
tgnnnnnnnn nnnnnggtca tcctgggggg aaagtcattc caatttgctc aagactgagg	17460
ggtttttcag gatatcatgt aaggataatt gggtagaaat ataacctgct tctttctctc	17520
atttcaaatt tatcatttat catctcagca actatgagtt atgtttttta ttagatttct	17580
tgttactttt tccccagacc gctcccatg aaattaatat actattatca ctctccagat	17640
acacaattgg aggagacgta atccagcatt ggaacttctg atcttcaagc agggattctc	17700
agcctgtggt ttgggggttc gtcagggtg agcatgacca gaggaatgaa tgggcccggtg	17760
ggatgcatgc agtatgggac ttaaaaggcc caagcactga aaatggaacc tggcgaaagc	17820
agaggaggag aatgaagaaa aatggagttg aacagggagc gtggaggagg accttgatac	17880
tttcaaatgc ctgaggggct catcggtgca tgtgacaggg agaaaggata cttctgaaca	17940
aggagcctcc aagcaaatca tccactgctc atcttaggaa aacgggttga gaatccctaa	18000
tttgagggtc agttcctgca gaagtgcctt ttgcctccac tcaatgcctc aatttgtttt	18060
ctgctgact gaggggtcca gtgttggaac agtatattatg tatgagattt tcctatttat	18120
tttgagtctg tgaggtcttc ttgtcatggg agtgtggttg tgaatgattt cttttgaaga	18180
tatattgtag tagatgttac aattttgtcg ccaaactaaa cttgatgctt aatgacttgc	18240
tcacatctag taaaacatgg agtatattgta aggtgcttgg tctcctctat aactacaagt	18300
acacattgga agcataaaga tcaaaccgtt gatttgtata ggatgtcacc tttatttaac	18360
ccattaatac tctgattgac ttaattctat tctcagacct caagtgtctg tgcagtatct	18420
gttccattta aatatcagct ttataattat gtggtaccat acacacataa tctcctttca	18480
tcgctgtaac caccctgttg tgatgaccac tattatttta cccattgtac agctgaggaa	18540
gcaaacagat taagtaactt gccaaaacca gtaaatagca gagctcagac tgccaccac	18600
tgtcctttta taatacaatt tacagctata ttttacttta agcaattcat ttattcaaaa	18660
cccatttatt aagtgcctt gcaatatcaa tctactgtacc aggcattgaa tctacagatg	18720
tgagcaagag aaagtacctg tcctcaagga gcttgaggta taataaggag attaataaga	18780
aaatatatta ttacaatcta gtccagtgtc atagcataag gatgatgtga ggagaaaagc	18840
tgagcagtgt tgccaagagg aggaaatagg ccaatgtggt ctgggacagt tgaatgtatt	18900
taaacatctt aataatcaaa gtaattttca tttaaaaaga gaagtcagta cttaaaataa	18960

ccctgaaaaa taacactgga attccttttc tagcattata tttatccctg atttgccttt 19020  
gccatacaat ctaatgcttg tttatatagt gtctgatatt gtttaacagt tctgtctttt 19080  
ctattcaatg ctattaattt taaattcata cctttccatg annnnnnnnn nnnnngatcc 19140  
catgggagat ggtttgaaaa tctccacttc atcctccaag ccattcaagt ttcctttcca 19200  
gaagcaactg ctactgcctt ttattcatat gttcttctaa agatagtcta catttggaag 19260  
tgtatgttaa aagcatatat ttttaaattt ttttccctaa atagtaacac attatatgtc 19320  
tgctgtgcac tttgctattt ttatttattg tagtgtttct tatgtagcag atggaatgaa 19380  
tttgaagctc ccaaagggtca ggacacatgc cttctttgtt tctaagttat ctttcccata 19440  
gcttttcata atctttcata tgatttagta catgttaa atgtgctaca tatacattta 19500  
gacaaccagc atttggttaag tatttgctct aggactgagt ttggatttat gtttgctcaa 19560  
aaggagaccc atgggctctc cagggtgcac tgagtcaatc tagtcctaaa aagcaatctt 19620  
attattaact ctgtatgaca gaatcatatc tggaaactttt gttttctgct ttctgtcaag 19680  
tataaacttc actttgatgc tgtacttgca aaatcacatt ttctttctgg aaattccagt 19740  
agtgtacott gactgctagt taccctgtgc cagaaaagcc tcattcgttg tgcttgaacc 19800  
ctttaatgcc accagctgtc atcactacac aggcctccta agaggcttcc tggagggtttt 19860  
gagattcaga tgccctgaga gatcccagag tttcctttcc ctcttgcca cattctggtg 19920  
tcagtgacaa ggaatacctt cgctttgcca cccgtcaagg ttgaagaaac agcgtctcca 19980  
acagagctcc ttgtgttatc tgtttgtaca tgtgcatttg tacagtaatt tgtgtgacag 20040  
tgttctttgt gtgaattaca ggcaagaact gtggctgagc aaggcacata gtctactcag 20100  
tctattccta actcctcctt ttggtgttg atttgtgaagg cactttatcc cttttgtctc 20160  
atgtttcatc gtaaattggca taggcagaga tgatatctaa ttctgcattt gattgtcact 20220  
ttttgtacct gcattaattt aataaaatat ccttatttat tttgttactt ggtacaccag 20280  
catgtccatt ttcttgttta ttttgtgttt cataaaatgc ttagtttaac atcccgggtg 20340

<210> 4  
<211> 20641  
<212> ADN  
<213> mus musculus

<400> 4

gcctcatgcc aggctgcact tgcacgtcgc gggccagtct cctcgcctgc aggttaaggga 60  
gcatcttctc gcggaatccg cttgcagggc actttaaga gccagaatcc ctagaccttt 120  
ttaggacgga gaagggaacc ggtttcctgg gaaagttaag aactcagaat ccgcagtttt 180  
gtgtgtttat ggatcttgtg ggtaggtagc tgggtcagaa gagatgaatt aattggtcct 240  
agcgcgactt gactgtttgc tagcaatgac tgggtctttc cacttgaagc atctccggag 300

gtcccttccct ctgtcgaggt ctaggatgct ggagcttaag attttcattc tatctgccca	360
gagaacctaa aggatttttg gaagaaaatg tcccaaacag ttcttagata cagtgcacta	420
ggctatgtta aagtttaggt tggggttgtc ataagaggtg aaagtacaat attctatctt	480
tttttaaaaa taaattatta caggtgcttt cctatgaatt acttagccag ttttttttta	540
attgctatat tcattgtgc tgggttatta aagggcatca ctctcccact gaggaatgca	600
caggtagta atagtgcctt actagctcag tcatccactg accatctgtg tatgtgactg	660
tctggaatat ggctaggtat ttcatctaga taaactctta tatgtataag tacttcatta	720
tgtttgagtg tctgaaaggc ctttgtgtag aaaaaaaaaa aacaacaacc tgagaataca	780
ttccagaaag tatccgcagc tgatgatgat agtgaccaag cgggtgtttaa ggagaacttt	840
atacaggga aatattcacc tttcccagct gagcatcata gataggaaga catgatagtg	900
gttatatgct gctctaagga gggatggaga agggatggat ttgagcacag gggtcaggat	960
catttgatag aatttgaaaa ctgggtaaat tttcactctt ttgagaaagg aagtttgcct	1020
ctgcttcccc tccccgcccc aggcactctt cccccccca tcccccccg tgcccccccc	1080
ccccatggga agataaagaa gtggcggttc aagatcttca tctggacttc ccctgggaca	1140
aacctatttc cccatcttga atgagcgtca cttctttact ttaaactctg ttctgtgaaa	1200
ggctctcagc tcttgtctgg gaatttgtga aagggtacag tttcttgccg gagggaggga	1260
gaaggtgacc ctggactctt agcccatgta agaggtgcag gtttagaggt caaaggccat	1320
gctgatttac atgggtccctg aatttccctt tttgatctac tgctcacacc tgcaccctga	1380
gagccaggga ggggaggata tgatactgaa gaaggtgact atcagacca acccatcacc	1440
tttcagactt tatactaagc tttaaagcag actcataagc aatagataac tgttccaact	1500
gagtctgcca tcaacgtagg aaaaattagg tacagtcttc agtggatatc atgtacctca	1560
ttgtgactgt ctagtaactg gcttggccat ttctcccagg gcctcattgc aacagtcact	1620
gtgtcctcac aggcctggat gtcactctgc ctcatctgct tgggcagatg aactggagag	1680
atatgattaa taatgagtca tttgattttg ctctttttgt aaatgtcctt ggtttggttt	1740
ggtttgttta ttttttgttt tgttgttgtt gtttgttttt attttcatgc tcttgttgtt	1800
gtttgagaca gagtctcact atgtagccca ggctagcctc ttccccagc ctctcagatg	1860
ctgttgcatc tgcccttttc taacatcaat gattcataat aatcagcaag aaggctatga	1920
ccttaacagt caaaataagt aatcaggtaa ttattgagag ctaaataattt atttaaacaa	1980
atcaagttgc atttttcaag aattgaatgg ggggatctaa aaagtaatgt ttgtgctgca	2040
caaagatgta gtggtatcag ttgccatagt ctttctccct agatccgcag atctccttag	2100
ggaaatctat aattcaagcc taaacttgga cctggtacac aactggtact cgcccaaaca	2160
ttggccaagc acacacatat ttgtgactct gaaaaaggg acaacacata acagcaaagg	2220

cgctccgtgt taggggcctg ttaaatacaa gacttgggga aattatgcca taatcttaca	2280
ttttaaaaaat ggctattaca tgtgtgagac aacgggggct ggagagatac ctgagaggta	2340
ctaggcacac atatggcaag cagatgtaca agcaggcaaa acattcttaa aaaacaaaaa	2400
caaaacccca aaacagattht ctttctatat tatttatatg gggttctgcc tgcgtgtaca	2460
cctgaagggc agaggagagc accagggtctc atagggtggtt ggttgtaagc taccatatgg	2520
ttgctaggaa ttaaaactcag gactttggta agagcagcca gtgctcttaa cctctgagcc	2580
atccctccag tcccagacaa aacactctta cacataaaat aaatcaatct ttaaaagtgt	2640
agaggaaaaat ggctgaacag aaactattga cagacatgct gagagtggtc accgtttctc	2700
cagcttggca ctggtggtgc tgtaggccat ctgagtgtct gtcaccttgg ggcggggcgg	2760
ggggcgggag ggggggaagg cggcagggca gggctctggc agcatctcgg gcctctatth	2820
catcacatca gtaacagctc tccttcgtcc caagcaagct ttggcaacca aataaatatg	2880
ttagccaata ttaccaaacg gtccctagag gagaatgtgt gtaatgtgcc tacattcgth	2940
tttataacaa caccaacaat atccaaccat aaaaataaac tgaaatggtc actctacctc	3000
agtgacaacg tctgagctcc gtttcagggt ccctcacaag aaattcgata ggtgtaatga	3060
tttattttth ctaataagta aaatgattat tcactcattt gaaaattgga cacacacaca	3120
aaaaaatgaa gaaaaaatth gctatttcat ctctccttht ctatctctth ccctthaaaa	3180
aaagtataaa tgtgggctaa agagatggct cagcagttaa gagcactggc tgctcttccg	3240
gaggtactga gttcaaactg caccaaccac atgggtggctc acaaccatct gtaatgggat	3300
ctgatgccct cttctggtgt gtctagagac agtgacagtg tactcacata cataaaataa	3360
gtaaaaaaaa aaaaaacaaa acttttttht aagtataaat gtgtaagaac ttacctgtct	3420
tcctataaaa agccacaatt acctttgcag ataactactg tcaggcagtg tcttcaagag	3480
aagtggggtt gttctacgac acaagaatat ttttgtht atactaccct ctaagctcct	3540
tcctacttht ctgcaaactc atcccctgtg catatactga aatctatccg tcacgggatt	3600
ttgagtatac acagttatcc gtcacgggat tttgagtata cacagthtth ttagctaata	3660
catgggggat ttcaagtctg ggactgttgt tggctgtgtc atctctgtta catatgactt	3720
atattthtcta agatgaatth ccaagacagg aatagagaga tcatacgaca tgcacagtha	3780
aagthtthaa agattacaaa attgacctth aagaagctat acaatttcac atcctthcca	3840
ggaaaggthca agaaatccct gtatcttcac taatgctacc tatgaggagt ctgtaattht	3900
ggtagagcag aaggthccaaa tggatatcaca gatcctccat ggactthctt atcgagagcg	3960
ttctthtccgc tthtattgat tatccttcga gctatgtgag actctcatcc gtcttctct	4020
tgaccgatgt atagthttht cactgagthc agaggctagg atgcagaagc cgtcctcgtc	4080

agctttatac	acctttcaga	ttgactgtga	atgagcacac	aggtcagaga	gacggtaagg	4140
gaagacctac	tctcccatga	acgttgtaaa	catgcgaata	acacagaagc	agaaaatgta	4200
aactattaga	ctggctggaa	tgtagcgctc	acctttgagc	ccactccttt	agacaccggt	4260
ttcatggaag	aatggctcct	gtttcccacc	tgctgcttca	gcagtgcctc	aaatagtgcc	4320
agattcagag	gagatactca	gtgtttgccg	agtgaattag	gaaagtgttc	agcggagggg	4380
acactagcat	tcagacatcc	agaccttaga	gtaaccgggc	cagatggaag	tctccttcct	4440
tcccatagct	gttaccactg	tactgtcttt	actggggaaa	agatttatca	tgtggaatag	4500
gtgcgaggca	gaggtgagat	tttaatgggg	aggaagcatt	gaaaagtga	agtgaatatt	4560
ggatgctctt	tgctttgaag	ctttgcctaa	agcaggtttt	agctttcaaa	tacgtttcaa	4620
tgttgaaaga	acgcatgata	catatggagg	ggggcctggg	gggggtcctt	ggctgagttt	4680
gaatgtacat	taacaatctg	gggggcta	aactcaatgt	aaagctgctg	atcccatcat	4740
actgacttct	ttccacttgg	ttctacatgg	ctttgagtta	caaaatgaaa	gcattgaatt	4800
ttgaactgtt	cagctgtgtt	tccacacttg	caaactcggt	gttggccagc	cctcagaatt	4860
gcttcagtta	cagctggctc	gtctgctctt	tccagactgg	cttttagggc	ttatgtatat	4920
atgagaagga	cacatttact	agtgtctcct	tgctctgcta	ttgaaattaa	gcagacctct	4980
ctgtgtttcc	cgttactaga	tagttcccaa	aacatgagga	tatttgctgg	cattatatcc	5040
acagcctgct	gtcacttgct	acggggtaag	tcaccaaata	ttttcagtgg	gttctatatt	5100
ttcaatatatt	tagctatgaa	ttaaaaatgg	aagtaatttg	tgggggtgtg	atgtgtgtgt	5160
atatgtgtgt	gtagaggggg	gtctgtgtgt	atgtgcagtt	gctaggcaca	cataaagcgt	5220
tcataggaca	acctagagct	tagtcctcac	cttctacctt	gtttgagaca	aggtctctta	5280
tttggtgtac	attgctgagt	cctgtagtgc	ggctagctca	gaacctcctg	ggggctctcc	5340
tgtctccacc	tcccagttca	ctgagattgt	aggcacatgc	tactgcacct	ggcttctacc	5400
tggtctctgg	ggatttgaac	ttgggtccat	gggctacaca	gcaagtcggt	tacttactgg	5460
gcaatcactc	catcccctaa	gataattata	aggaatatac	cttgcttata	caaacacatt	5520
ctcattctcc	tttgccataa	ataagttact	tggcaaatat	attgtatgta	tttttaataa	5580
ataaataaaa	tcttaaaaat	aaataaaatt	atttgtgaag	acaaaaaaaa	taagttactt	5640
ggaaaggatg	aaggaaaata	ctggagcttt	gggtgtgggt	tagtagtaga	acacttggct	5700
gatgtaaaaa	aaaagcccta	ggtgcaatcc	caacaccaga	aacaaatgaa	ggaatgaaca	5760
acaaccgccc	ccacccccca	ggggatgaat	ataaaaatat	caggtaatac	agaactaaca	5820
ggtgatccgt	ttcctatgaa	taactactga	acattcccag	ggaggtggcc	cactgataat	5880
atatttttat	ttattgggtc	cttttaaaaca	agactgggaa	tatattatct	agcttgcatc	5940
accaccacca	ccccccaccc	ccgccccatg	aagttatttc	aaagaagaat	tttagtggtc	6000



atgtgattcc	ctaaataaaa	tgatagtaac	cttttaccca	ggttttcaga	tgtgtttgga	6060
ggagttttct	gtcttctgag	ggctggtcct	ctttcctttt	cagcgtttac	tatcacggct	6120
ccaaaggact	tgtacgtggt	ggagtatggc	agcaacgtca	cgatggagtg	cagattccct	6180
gtagaacggg	agctggacct	gcttgcggtta	gtggtgtact	gggaaaagga	agatgagcaa	6240
gtgattcagt	ttgtggcagg	agaggaggac	cttaagcctc	agcacagcaa	cttcaggggg	6300
agagcctcgc	tgccaaagga	ccagcttttg	aagggaatg	ctgcccttca	gatcacagac	6360
gtcaagctgc	aggacgcagg	cgtttactgc	tgcataatca	gctacggtgg	tgccgactac	6420
aagcgaatca	cgctgaaagt	caatggtaag	aattaccctg	gatggggaag	gcttcatccg	6480
tatttaaaac	agctccctaa	tgttgagagc	tcttcattct	tgagagttcg	cacgcacttc	6540
tcacagaaca	acagcagcct	gttcttctcg	ctcgtttggt	cattcgttcg	ttcacacact	6600
tcaccagtga	aaaagcctag	cactgtgtgt	ttgatagtaa	cttgagattc	agtaccagat	6660
aatactcagc	catgctttgc	agtcagtacc	atgatcttgc	aaaggtgaaa	tgccaggtgt	6720
ttgtttctta	tcataaatgc	aatatataat	atattacata	gatgtataga	tataactgtg	6780
taacatgcaa	taagatataa	tatgcatata	tttcatataa	cataatgtat	aatatataat	6840
gtataataat	atatactaca	atatatagtt	atatgcatag	ttatatattg	catttatgat	6900
aaaaagcaaa	cacctggcat	ttcacttttg	caagcttttt	gaattacttg	taaatatata	6960
tacatgcaaa	catacataca	cacacatggt	tttttacaag	taatttgaat	gtcatggaaa	7020
gaaatagaat	cataaaaatg	tccctcctcc	ctaactacca	tcttctaagc	ataaatatac	7080
agtaactact	atgtgtacat	ccctccatga	ctttttgatt	ggattactgt	ttatatatta	7140
tctatcaggc	ttagcacatt	ttctttcctt	tgaatacctc	catacaaaat	tcaatgtgtg	7200
tttatatata	tatgtatata	tatagttata	tcatatcata	tatcatacaa	agttttatat	7260
atgtatacat	atataaacac	acatatctac	acatacatac	acatttttta	tatatataca	7320
caatatataa	tgtatatgtg	tgtgtgtgtg	catatacctc	tatatctatc	tatctatcta	7380
tctatctatc	tatctatcta	tctatctatc	tatagcttct	actgtaaggg	tcacttttta	7440
aaaaattaag	gttaatctat	gaaggatgag	aagtgaagat	cttaagtgtg	gaagaagccg	7500
ttcttccaca	gagatggtac	aggctacact	cagcaggcat	gcattcattt	tcagggcctg	7560
catctctggg	agtgcctgag	aggaactatg	agtgtgaagt	cctgggtaac	gagccacaga	7620
aatgtcatca	ggtcccttga	gttcacgggt	ctgggttgga	actaactaag	ggaaggaaaa	7680
caccttgcta	accaccctg	ctttcactgt	tgggttgcat	agacctgaga	gcttcactca	7740
tcgcaggcgt	gcacacagcc	agcccagttg	cccaccagga	ctggaaatcc	ccaaggctct	7800
cctcttcaca	tacctccac	agtgggtgtc	ctcgaatcag	gtccctttcg	tgggtctgcg	7860

aaacttcacc ttgatggaca ctgagccgaa ccccgctcttc tccaggcaga cgttgcagat	7920
ggtctgcctg ctcccttttcg gttttcataa taactttaaa actatctggc tagaatcaga	7980
tagtctcctt cgatctttttt actcctaacc tagtgtgaag ctcaatatta tacataggaa	8040
aaattcacat tcctcataag ggatcacggc agttattaac gcaatcttat gtagagatta	8100
ggaaaaatgt gtccattcga cagtttatta atgggtctgt gatgggtgggt cgcttagagc	8160
ttatgaagat gccacttgcc ttatttcggg gcttggtctt aacttcatt accttttact	8220
tacaattctt catttggtgac actcatgaaa ggagactcgg gatatggttg ttaatatctt	8280
gagcagctgt tagtacatca gcaaataatga ggctcctgtt tggttccaag atttttaaag	8340
acattgtgaa gctggaaggc catgagcagt caaagttgct ggacctgggg cactggaagg	8400
agctcaaggc gggcagtcag gaagaaggga gcaggggtgta agcctctgtg acaagaggtc	8460
tctcatggct tgttaggagt aggtgactct ggtaaggagg aatttactct agattatgtg	8520
ctcagtgata tctctgatac caaagacaat cttttggagc gcacggcttc tccacggagg	8580
gacctgtgat gcggaacaagc tggatatcaa gcagtcttga aggcctgctt gactatcttg	8640
ttttcttaca gaaatcacta cgtcgatatt ttactcccag ttcaccttgc catttgcatg	8700
cacgttagct ggtctaggcc aagagtctga accttggttg tggctcaaat ctgtaatctc	8760
agctatgtgg gaagctgagg caggagaatc gcgcaattag gacttgtctg agctacgaac	8820
atatagcagg ttcaagagca gcctgggcaa tttggcaaga tccgttctca aagacataca	8880
tacatacata tatttggaac gatccgttct caaagacata catacataca tacatttggc	8940
aagatccgtt ctcaaagaca tacatacatg catgcatgca taaatacatg tataaatgaa	9000
tataaaatta aaataggaac aggactgagg acatgccag tgatgtacag gacctgggt	9060
tcagtctcta gcaccatggt cgctggcatg caaaagcttt ccatgtcaag gaagtagaac	9120
tcctgaattc tgtgctatgc aaatgacttc acagcaaggc tccttcccat cactgcaagt	9180
gtgtggtggt gaagcagccc tacagggagt tcaactcgca tgggggttta aaggtgaatt	9240
atttcaaaac tgaaatctga aagagtgtag ttttggatta actcagtttt tattatctct	9300
ttggataatg ttctaccttc aaagggtttac agaagaccct caggcatcag gcttttaatt	9360
gaaaaatatt cagctttaat cactgacctc aatatcagaa aagaatgaag tgtccattta	9420
gtagtcctcg gaccgtagat ggcattaagc agctgtaaga aacacgctca tcacatgggt	9480
caacaattaa ggattgccat ggtgcacccg atccccagc tctgtttaaa ctttttctct	9540
gtcatctatg cctatctaag atgtctcagc atatcatgct tattgtctct ttccctctct	9600
tgaacacaag ctctaggggt aggggctttg gtcagtttta ttggtggacc tgttggcctt	9660
gacgtattat gaaggggcag tgtaataaga aaagaaaacc gtgtttgttg atggaatggt	9720
ttaaaaaaa attagcttaa aatgtatgct atacgaacgg gcatgaatct gggagatttt	9780

agactgttcc ttgtgagccg taggaacttt cttgtttctg tgttcacagt cctccgcagc	9840
tgtgctcatg gtctccaca tctgcctaac aacagcaggg gtagatgtta taattaacac	9900
tcacagaaca cctgatatgt gagaggttgt gccctgggct tcttgctcat atgaattcat	9960
ttcatcttta acataactct tcgggggagg cacttgccca tgaccatggc ttgttttctt	10020
tcctatcgac tatctttcaa atcggaatgt gtctttccct aggtgacatc tcagattcaa	10080
tgttacacag cactgctgtg cccattttca ggcattaaaa atgcgatccg cctaaattcc	10140
accccgataa aattatgcag ccaggttcgg aaccctaacta gcccatctct aaaaatctat	10200
gcccttcta gccctgcttt gttgcctgtc tttgtacctc tggagtgggt atcaaggaac	10260
agaatggctt taaacatgat ttgaactttt cctgggtttt gatcacagca gtaacagagt	10320
gttctagaga taagccagag gtttgaaaac aaacagaact tgtctttgag gtgttataaa	10380
catgtgtgtg attataaagg atatctctgg tgccaatagg tatagcttat attataagaa	10440
atggccattg tgaagatcag aaggagataa ctactgatt tcagggtggt gattcaatct	10500
aacacatgat atattctgaa actgtacaaa aaagatatcc aaaagaagaa acacatggaa	10560
caaagagtat atggaaattc tgacaactca gaatcagtgt atgttaagat gaagttcatg	10620
attaacaaat ggagatggtc gcagtcattc tgaagcttat tttagccaat gctttatcac	10680
atccaaacta atcttcgttt tttttttttc agatggatct tcccattttt aattaacctt	10740
atcatgatag cccctagtaa ggcattgtct gacatttctt ttcttttttt ttatagctta	10800
tgtttctttt tttaaaaatt tttttactac atattttcct caattacatt tccaatgcta	10860
tcccaaaagt ccccataacc ctctctcccc actcccctac ccaccactc ccactttttg	10920
gccctggggg tccctgtac tgggggatat aaagtctgcg tgtccaatgg gcctctcttt	10980
ccagtgatgg cctactaggc catcttttga tacatatgca gcttgagtca agagctccgg	11040
ggtactgggt agttcatagt gttgttccac ctatagggtt gcagatccct ttagttcctt	11100
gggtgctttc tctagcttct ccattgggag ccctgtgatc catccaatag ctgactgtga	11160
gcattccact ctgtgtttgc taggtcccgg ccaagtctca caagagacag ctatttcagg	11220
gtcctttcag catatgcttg ctagtgtatg caatgggtgc atcgtttgga ggctaattat	11280
gggatggctc cctggatatg gcagtctcta aatgggtccat ccttttgtct cagctccaaa	11340
ctttgtctct gtaactcctt tcaatcttcg tttttaatgt ccgaaaatga ctggtaacgt	11400
cactgcttac atttcccttt gctttgtgtt gaattgtgag ctttatcttt gatctggagt	11460
ttctttaaga agactttgta atgtgcttat ttttaaagat ggtgaattca attaaagata	11520
gacaagaggg acgggtctgt atttcatctg gtagagtgtc tacctgccat tcatgaagtt	11580
ctggttcgat ccccggcaca gcatagaacc acatgcggtg gcaactcagt tgcctgtgac	11640

cccagcactc	aggagctaga	ggcaggttac	ctttgactac	acagcaagtt	caaggctagc	11700
ctggtctaca	tgcaactcct	cctcaaaggg	aaaacaaaac	aaaaatagac	aggagaattg	11760
gaaacatcca	tagaaaccca	aatatgaatc	aatagactcc	cctcttcctg	tgtcagacat	11820
tcagactcag	tgacagccgt	caccgtttat	gaggcatgac	tgattttaca	gacccctagag	11880
caagcgtgca	caattctggg	gtttcctgcc	tgcgctcctca	cacacacgct	caccttaggg	11940
acggaggcag	cggagggtcta	gtcagtttca	gacgaatcca	ctcatcagct	gctcaccatg	12000
gtcttctagg	tgaagcagaa	ctctccttcc	atcagcacc	gtgaaaaaca	aaagtggaaa	12060
gcagatattt	cactccgaat	gctttatcat	tggcagtgat	ttcaaattta	aaccactaat	12120
ttcccagaag	aattaggtca	cgggccatgt	ggcattagac	cctattgtgg	tgacattatt	12180
tcctgatgtg	cctatttaat	aatgtatagt	ggtctcatct	ttatttagtt	ggtcttgaat	12240
gtgataaata	caagactggg	caagtgttca	tcaaagctgt	tacttgaaat	tgtaattata	12300
cctattttgt	tgggtggtgtt	ttttcttggg	tcatggacaa	ccaaacacat	tacggccttg	12360
ctttgtctta	gctactctgt	gtcaagttcc	tgtgaaaata	ccgtattaca	gtgctcttat	12420
tacatctttg	gtaatgaagt	agtcacctaa	gcccctatcc	tgggctctct	atggctcact	12480
aaagaatcgt	aagttggata	atgattgctg	aagaaataga	tatgttttat	ttacattgag	12540
gtagaaagac	ctgtgggtttc	taggtaacag	tttacttaac	ttagttgcta	catctagttt	12600
gcactcagta	aacaccctgg	tgtgggtttt	acaacaacaa	ggttggttcct	gaagcccaaa	12660
catggcccag	atttgaatag	aagacctgag	gcagactaac	actcactccc	tgctgccaaa	12720
gtagcagagc	cggggacata	tttctccaat	agccagcccg	agttgatgct	ctttgtaagc	12780
agacaccaca	aagccacacg	gctagcccta	agatgggaga	gccctgacct	ctctttgctt	12840
ctgacctagc	cccataccgc	aaaatcaacc	agagaatttc	cgtggatcca	gccacttctg	12900
agcatgaact	aatatgtcag	gccgaggggt	atccagaagc	tgaggtaatc	tggaacaaaca	12960
gtgaccacca	accctgaggt	gggaagagaa	gtgtcaccac	ttcccggaca	gaggggatgc	13020
ttctcaatgt	gaccagcagt	ctgaggggtca	acgccacagc	gaatgatgtt	ttctactgta	13080
cgttttgagg	atcacagcca	gggcaaaacc	acacagcgga	gctgatcatc	ccaggtgagt	13140
tgccctaactc	gtccccggat	tcctagcacg	atggccatcc	gccatagtca	tttagcagta	13200
gttggccgag	tgtatgaata	catgaaactt	acattggcta	gacgtattct	agttcctctt	13260
tctcttgctg	gcaagccata	atgctacttg	gtcaacactc	agcaagaatt	aagtgtttgc	13320
tcctgacaga	cagtatgtta	gtcattgagt	attcgtggct	ggataggaca	taagttactc	13380
tgctccagga	aacaggtgac	agtcgcatgt	aggagatgct	cttgtaactt	gggcaccacg	13440
ggcaacgtga	gagcaagctt	atgcttcagg	aatgtaaacc	tttgtcacat	caaagctgcc	13500
ctcttccctc	ccgggctgct	gtagtagaaa	gcaaatgcat	tgccctttttt	tgtatcttat	13560

attcaacagg	aagaatcctt	tcttcccata	ctcctcttca	gggcattccc	tgatacttca	13620
actccaggaa	gtctgcctgt	gcatagaaca	cgaggctgat	gcctatgggc	aaccgactag	13680
ctgggttgta	actcaccagg	ccagggcatt	gtagggatag	aatgagctgc	acgaaaatga	13740
ttgtaggaaa	atcgtttgag	aattcagctg	tctttaaaat	tcatttacct	tacagaaata	13800
gggccacagg	agacagtttg	gtgagaggct	cagagcatta	tatgaatatg	aaccagagg	13860
tactcactct	gaggaggggt	gcttctgcct	ccatcgacac	ccctttccca	atgtatgtca	13920
acagtacatt	gatgtctaga	gatagctctg	tgaagtttag	agaagatata	taaaactaca	13980
ttaaaaagtc	aaccaatatg	aaaaatgaag	cccaggatgg	gcgtggagcc	aaaaggagca	14040
cacaagtttg	gaaaaatgta	aaataaaaag	gaagacactc	taactagaat	tggacttttc	14100
cataaaagct	atattgttgg	tttcctacca	ttaaatgttt	tatggggctg	gagacgttgt	14160
agctcagttg	ggagagtact	tgcttagcat	ccacaatgct	ctgaccccag	cgccatataa	14220
acgtatatag	ggctcaccta	tagtctaaac	actttgggtg	tggaagccgg	agggtcagtt	14280
caaggctcatc	ctcagcttca	tagcaagttc	aaggccagta	tggactgact	acaagagacc	14340
ctgcctcaaa	gacaaaacaa	gcaaacatca	tcataataaa	acagcaaaaa	gctgttctct	14400
ggccatttct	ttgtaggaca	tcctggagta	acttaaccac	tctgagtgtc	tcttctcatc	14460
tgtaacttgg	gttcatagtg	ggaccaaata	ggagctgagt	tacaacagga	gatggaagtt	14520
agcaatctca	gagcatccca	gagccctggg	acccattttt	ctctttctca	aaactccagg	14580
cagagaaaca	gggagatggt	aatgactgga	gtgcccaaga	gtctcagaca	tggaagaaac	14640
acaacccgca	ctggtccaca	tttgtgggag	acagaagcgg	cttagcagtg	ccccgctttc	14700
ccatgttcgg	gagttggcct	tccacaccaa	gtcagccatt	actgtctata	ttaatgagtg	14760
cacaaggaag	ttaactgcact	aaggttacca	tttaatatgg	cagtcacttt	ctgtggcaac	14820
atgtcacagg	cctggagttc	ttctctgtgc	tgctcccagt	ttcttaggag	atctgtcttc	14880
ttcttccaac	ccttacctgg	acattaactt	tcagtgatta	agattaccct	aagaccaaac	14940
tatatttcag	gagtcacat	tcccctgact	atggcgcagc	aaagccttac	cttccatcag	15000
cttctcttta	tccttttcca	gaactgcctg	caacacatcc	tccacagaac	aggactcact	15060
gggtgcttct	gggatccatc	ctgttggttc	tcattgtagt	gtccacggtc	ctcctcttct	15120
tgagaaaaca	aggtattttc	tccattgctg	tactgcctgc	agggagtgct	atgagggctc	15180
cttcaccatt	gccttgagca	ggcagtgcca	gagatgggtac	caccctgaca	agaacagacc	15240
cacatcacag	ggcgtccctac	actgcacgct	agctgaacct	caccaggaaa	cactgacttg	15300
aaaggtgctg	ccctccattc	cctgggcttg	ctttcagtta	cacagagtaa	gttttaacag	15360
tgactctggg	gtactgagtc	ttccttaagt	cctgttcaca	ttgttgctct	gcgacatctc	15420

ctaccttgga gctcgggtgtt ggaccctgtt gtaatatgaa gaggtatcag ttggacaagg	15480
gcgtagggaa gctaaaagac ttagctttca aggcgtgggg gagggggagg gcattgtgag	15540
gttcctgtt cagcggttca gagtaaagct gggcagcaca caagtttaga caacaaggaa	15600
gatgctctaa ctgggggttg aggtcaatgg tgcagggata ggtagcaatg gaggctaaag	15660
aagaaagcca taaggtttct ttctacagac tctgaagaca gagcactgtg gtgcctattg	15720
gtctcagggtg aactcaagtc ttgtgttcct tacaccacct attgagctgg gttctggata	15780
ccctaagtgg aaaaacactt ctgtctaaaa agagctgtgg catctttacc acaaagcact	15840
tttttttttt gcaagatttc tgaagacgaa atgacacagt ttttaaata atttccatat	15900
atttatttca gtacttacc ataagaatga ctgaaatcta ggaaaatgaa tatattcaaa	15960
taatgccttc ctattgtaaa gtgacttaga gtaaaccttt tcaccaaata ctttgaaatg	16020
cataccaagt gagccaatga tgcattggact tgtgtgaagc caaatgggga aatagaatat	16080
gggaggggaa atcaatcatc agagaggaat tccccatcac ctttttgagg ggcgcgtgta	16140
tgggaaaagt gttgtaactg gggcggtagc gaccagctgc ttccaaagaa taagccctga	16200
gcagaaccaa gagggttgcc aggggtgtgaa gattaagctt cagagacaca tctggcttag	16260
ggctagccta ggacttgcac aggaccgcag ttgttgcta atggcatctg ggatgattgg	16320
ctgaggatga ggaaagcaga gagtcagtta ggtggtgaagc tagctcagga tgtgggacgt	16380
ttctgaggga aggggtggaag acaaagtaga cagtcctaaa aaccatctga gaatgaaagt	16440
atgtacccta aattgttgaa taattaactt tgcggcgtgg gatctggaat aaggaagttc	16500
acgggctaaa agcctggtga ttaggggatt gatcgggtgc tcctaaaaac cttaagttga	16560
aaatcgagtc cctgtgggtt gtagtagcat cttgctataa ggaattaaga ttgatttctt	16620
cttcttttagt gagaatgcta gatgtggaga aatgtggcgt tgaagataca agctcaaaaa	16680
accgaaatgg taagtgtgag taacgaggga ggggcaagcc gagggaatga gtgggacaga	16740
gcagccaagc agggctctgc aagggtgca gttccagcgc tctgtaggct gaggcagggg	16800
gatagggagt tccaggccag caaccacaca gccaaaacaa aacaaacaaa aaaaaaaca	16860
aagcaaaagg aagagcagaa aaagctactg ttaccaacaa gagacatact ttagccgtga	16920
tctcctctcc ttccaaagga agctgtttgt gggggctgct ggttcctctg cctaaggatc	16980
gccacatctg agaaaactct gggtttgctg ctgcgggtgtc tgtgtggtag ccctgcaacc	17040
agggacgctg ttgacttatt tgaatgggca tttgattaag caaatgattc tgctgtgtgg	17100
ttagctgtta actgtttcat gtgtatgata tggcatttca tttcatcatc ctgcccccaa	17160
tcagataaat atgagaatca tctccattgt atagtaggga aaacagggct gagaagataa	17220
tgcgaggtgc ctaagaacac acagacttgc taccacagac gtccgttctt tgctaggtgc	17280
ttcaatctat gctgctacta atgtctgtat ttataagagt agaaaactct gcccgggcgt	17340

tggtggccca	cgccctttaat	cccagcactc	gggaggcaga	ggtagtcgga	tttctgagtt	17400
tgaggccagc	ctggtctaca	gagtgagttc	caggacagcc	aggctacaca	gagaaaccct	17460
gtctcgaaaa	aatcaaaaa	agaaaaaaga	acaagaaaac	tctaactgaa	ctatcttgta	17520
gtaaattaca	gtgtgttcta	attcatttta	gtgttgtag	aaaccaaaca	gtaaggccag	17580
gcagaactaa	agtggtttcg	ctaacttggg	cagacccaag	caggttccct	cctgtacatt	17640
accatttatt	ctgctgagtc	accctgagga	accggcctgg	cttgctcaag	actgaggatt	17700
tctcagccat	gaacactttc	catttttaaaa	ctagggcagt	cccggacaag	caaggatggt	17760
tagtcatcct	tcatcatgta	agggtagtc	gacataggta	gtatctgtct	ctgtcttacg	17820
gcaacgttac	tatctgctct	agcaaacatc	ccatttgttt	atcttacata	tcatacgttt	17880
cccccccaca	tattccctgc	ccctgtgaaa	ttattatact	atgatcactc	tccagataca	17940
caattcgagg	agacgtaagc	agtgttgaac	cctctgatcg	tcgattggca	gcttggtggtc	18000
tgtgaaagaa	agggcccatg	ggacatgagt	caaagactc	aagatggaac	ctgagggaga	18060
gaaccaagaa	agtgttggga	gaggagcctg	gaacaacgga	cattttttcc	agggagacac	18120
tgctaagcaa	gttgcccatc	agtcgtcttg	ggaaatggat	tgagggttcc	tggtcttagca	18180
gctggtcctt	gcacagtgac	cttttcctct	gctcagtgcc	gggatgagag	atggagtcac	18240
gagtgttgaa	gaataagtgc	cttctatttta	ttttgagtct	gtgtgttctc	actttgggca	18300
tgtaattatg	actggtgaat	tctgacgaca	tgatagatct	taagatgtag	tcaccaaact	18360
caactgctgc	ttagcatcct	ccgtaactac	tgatacaagc	agggaacaca	gaggtcacct	18420
gcttggtttg	acaggctcct	gctgtctgac	tcaaataatc	tttatttttc	agtcctcaag	18480
gctcttcgat	agcagttggt	ctgtatcagc	cttatagggtg	tcaggatatag	cactcaacat	18540
ctcatctcat	tacaatagca	accctcatca	ccatagcaac	agctaacctc	tgttatcctc	18600
acttcatagc	caggaagctg	agcgactaag	tcacttgccc	acagagtatc	agctctcaga	18660
tttctgttct	tcagccactg	tcctttcagg	atagaatttg	tcgttaagaa	attaatttaa	18720
aaactgatta	ttgagtagca	ttgtatatca	atcacaacat	gccttggtgca	ctgtgctggc	18780
ctctgagcat	aaagatgtac	gccggagtac	cggtcggaca	tgtttatgtg	tgttaaatac	18840
tcagagaaat	gttcattaac	aaggagcttg	catttttagag	acactggaaa	gtaactccag	18900
ttcattgtct	agcattacat	ttacctcatt	tgctatcctt	gccatacagt	ctcttggtct	18960
ccatgaagtg	tcattgaatct	tggtgaatag	ttcttttatt	ttttaaatgt	ttctatttaa	19020
atgatattga	catctgaggc	gatagctcag	ttggtaaaac	cctttcctca	caagtgtgaa	19080
accctgagtc	ttatccctag	aaccacata	aaaaacagtt	gcgtatgttt	gtgcatgctt	19140
ttgatcccag	cactagggag	gcagaggcag	gcagatcctg	agctctcatt	gaccaccag	19200

tagacacaca	cacacacaca	cacacacaca	cacacacaca	cacacacacat	gtactcatag	19320
acctaagtgc	accctcctac	acatgcacac	acatacaatt	caaacacaaa	tcaacaggga	19380
attgtctcag	aatgggtccc	aagacaaaaga	agaagaaaaa	caccaaacca	gctctattcc	19440
ctcagcctat	cctctctact	ccttcctaga	agcaactact	attgtttttg	tatataaatt	19500
tacccaacga	cagttaatat	gtagaatata	tattaaagtg	tctgtcaata	tatattatct	19560
ctttctttct	ttcttccttt	ctttctttct	ttctttcttt	ctttctttct	ttctttcttt	19620
ctttctttct	tccttccttc	cttccttcct	tccttccttc	ctttctttct	ttctttcttt	19680
ttttctgtct	atctgtacct	aaatgggtgc	tcactatgca	ttttctgtgc	tcttcgccct	19740
ttttatttaa	tgtatggata	tttatgctgc	ttccagaatg	gatctaaagc	tctttgtttc	19800
taggttttct	ccccatcct	tctaggcac	tctcacactg	tctaggccag	acaccatgtc	19860
tgctgcctga	atctgtagac	accatttata	aagcacgtac	tcaccgagtt	tgtatttggc	19920
ttgttctgtg	tctgattaaa	gggagaccat	gagtccccag	ggtacactga	gttaccacag	19980
taccaagggg	gagccttggt	tgtgtctcca	tggcagaagc	aggcctggag	ccattttggt	20040
ttcttccttg	acttctctca	aacacagacg	cctcacttgc	tcattacagg	ttcttccttg	20100
ggaatgtcag	cattgctcct	tgactgctgg	ctgccctgga	aggagcccat	tagctctgtg	20160
tgagcccttg	acagctactg	cctctcctta	ccacaggggc	ctctaagata	ctgttaccta	20220
gaggtcttga	ggatctgtgt	tctctggggg	gaggaaagga	ggaggaaccc	agaactttct	20280
tacagttttc	cttgttctgt	cacatgtcaa	gactgaagga	acaggctggg	ctacgtagtg	20340
agatcctgtc	tcaaaggaaa	gacgagcata	gccgaacccc	cggtggaacc	ccctctgtta	20400
cctgttcaca	caagcttatt	gatgagtctc	atgttaatgt	cttgtttgta	tgaagtttaa	20460
gaaaatatcg	ggttgggcaa	cacattctat	ttattcattt	tatttgaaat	cttaatgcca	20520
tctcatgggtg	ttggattggg	gtggcacttt	attcttttgt	gttgtgtata	accataaatt	20580
ttattttgca	tcagattgtc	aatgtattgc	attaatttaa	taaatatttt	tatttattaa	20640
a						20641

<210> 5  
 <211> 16  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Motivo de oligonucleótidos

<400> 5

taattggctc tactgc

16

<210> 6  
 <211> 16



	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
5	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 6	
10	<b>tcgcataaga atgact</b>	<b>16</b>
	<210> 7	
	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
15	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 7	
20	<b>tgaacacaca gtcgca</b>	<b>16</b>
	<210> 8	
	<211> 16	
25	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
30	<400> 8	
	<b>ctgaacacac agtcgc</b>	<b>16</b>
35	<210> 9	
	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
40	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 9	
45	<b>tctgaacaca cagtcg</b>	<b>16</b>
	<210> 10	
	<211> 16	
	<212> ADN	
50	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
55	<400> 10	
	<b>ttctgaacac acagtc</b>	<b>16</b>
	<210> 11	
60	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
65	<223> Motivo de oligonucleótidos	

	<400> 11	
	<b>acaagtcatg ttacta</b>	16
5	<210> 12 <211> 16 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
10	<220> <223> Motivo de oligonucleótidos	
15	<400> 12	
	<b>acacaagtca tgttac</b>	16
20	<210> 13 <211> 16 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
25	<220> <223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 13	
	<b>cttacttaga tgctgc</b>	16
30	<210> 14 <211> 16 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
35	<220> <223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 14	
40	<b>acttacttag atgctg</b>	16
45	<210> 15 <211> 16 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
	<220> <223> Motivo de oligonucleótidos	
50	<400> 15	
	<b>gacttactta gatgct</b>	16
55	<210> 16 <211> 16 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
60	<220> <223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 16	
	<b>agacttactt agatgc</b>	16

	<210> 17		
	<211> 16		
	<212> ADN		
5	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
	<223> Motivo de oligonucleótidos		
10	<400> 17		
	<b>gcaggaagag acttac</b>		<b>16</b>
	<210> 18		
15	<211> 17		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
20	<223> Motivo de oligonucleótidos		
	<400> 18		
	<b>aataaattcc gttcagg</b>		<b>17</b>
25	<210> 19		
	<211> 16		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
30	<220>		
	<223> Motivo de oligonucleótidos		
	<400> 19		
35	<b>gcaaataaat tccggt</b>		<b>16</b>
	<210> 20		
	<211> 16		
40	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
	<223> Motivo de oligonucleótidos		
45	<400> 20		
	<b>agcaaataaa ttccgt</b>		<b>16</b>
	<210> 21		
50	<211> 17		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
55	<223> Motivo de oligonucleótidos		
	<400> 21		
60	<b>cagagcaaat aaattcc</b>		<b>17</b>
	<210> 22		
	<211> 18		
	<212> ADN		

	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
5	<400> 22	
	<b>tgacagagc aaataaat</b>	18
10	<210> 23	
	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
15	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 23	
20	<b>atggacagag caaata</b>	16
	<210> 24	
	<211> 16	
	<212> ADN	
25	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
30	<400> 24	
	<b>cagaatggac agagca</b>	16
	<210> 25	
35	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
40	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 25	
	<b>ttctcagaat ggacag</b>	16
45	<210> 26	
	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
50	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 26	
55	<b>ctgaactttg acatag</b>	16
	<210> 27	
	<211> 18	
60	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	

	<400> 27	
5	<b>aagacaaacc cagactga</b>	18
	<210> 28	
	<211> 18	
	<212> ADN	
10	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
15	<400> 28	
	<b>tataagacaa acccagac</b>	18
	<210> 29	
20	<211> 18	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
25	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 29	
	<b>ttataagaca aacccaga</b>	18
30	<210> 30	
	<211> 17	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
35	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 30	
40	<b>tggtataaga caaaccc</b>	17
	<210> 31	
	<211> 17	
	<212> ADN	
45	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
50	<400> 31	
	<b>tagaacaatg gtacttt</b>	17
	<210> 32	
55	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
60	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 32	
	<b>gtagaacaat ggtact</b>	16
65		

	<210> 33	
	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
5	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 33	
10	<b>aggtagaaca atggta</b>	16
	<210> 34	
	<211> 17	
15	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
20	<400> 34	
	<b>aagaggtaga acaatgg</b>	17
25	<210> 35	
	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
30	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 35	
35	<b>gcatccacag taaatt</b>	16
	<210> 36	
	<211> 16	
	<212> ADN	
40	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
45	<400> 36	
	<b>gaaggttatt taattc</b>	16
	<210> 37	
50	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
55	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 37	
	<b>ctaatacgaat gcagca</b>	16
60	<210> 38	
	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	

	<220>		
	<223> Motivo de oligonucleótidos		
5	<400> 38		
	<b>tacccaatct aatcga</b>		16
10	<210> 39		
	<211> 16		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
15	<220>		
	<223> Motivo de oligonucleótidos		
	<400> 39		
	<b>tagttaccca atctaa</b>		16
20	<210> 40		
	<211> 16		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
25	<220>		
	<223> Motivo de oligonucleótidos		
	<400> 40		
30	<b>catttagtta cccaat</b>		16
	<210> 41		
	<211> 16		
35	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
	<223> Motivo de oligonucleótidos		
40	<400> 41		
	<b>tcatttagtt acccaa</b>		16
45	<210> 42		
	<211> 16		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
50	<220>		
	<223> Motivo de oligonucleótidos		
	<400> 42		
55	<b>ttcatttagt taccca</b>		16
	<210> 43		
	<211> 18		
	<212> ADN		
60	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
	<223> Motivo de oligonucleótidos		

	<400> 43		
	<b>gaattaattt catttagt</b>		18
5	<210> 44 <211> 17 <212> ADN <213> Secuencia artificial		
10	<220> <223> Motivo de oligonucleótidos		
	<400> 44		
15	<b>cagtgaggaa ttaattt</b>		17
	<210> 45 <211> 16 <212> ADN <213> Secuencia artificial		
20	<220> <223> Motivo de oligonucleótidos		
25	<400> 45		
	<b>ccaacagtga ggaatt</b>		16
	<210> 46 <211> 16 <212> ADN <213> Secuencia artificial		
30	<220> <223> Motivo de oligonucleótidos		
	<400> 46		
	<b>cccaacagtg aggaat</b>		16
40	<210> 47 <211> 17 <212> ADN <213> Secuencia artificial		
45	<220> <223> Motivo de oligonucleótidos		
	<400> 47		
50	<b>tatacccaac agtgagg</b>		17
	<210> 48 <211> 17 <212> ADN <213> Secuencia artificial		
55	<220> <223> Motivo de oligonucleótidos		
60	<400> 48		
	<b>ttatacccaa cagtgag</b>		17



	<210> 49		
	<211> 17		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
5	<220>		
	<223> Motivo de oligonucleótidos		
	<400> 49		
10	<b>tttataccca acagtga</b>		17
	<210> 50		
	<211> 16		
15	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
	<223> Motivo de oligonucleótidos		
20	<400> 50		
	<b>cctttataacc caacag</b>		16
25	<210> 51		
	<211> 16		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
30	<220>		
	<223> Motivo de oligonucleótidos		
	<400> 51		
35	<b>taacctttat acccaa</b>		16
	<210> 52		
	<211> 17		
	<212> ADN		
40	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
	<223> Motivo de oligonucleótidos		
45	<400> 52		
	<b>aataaccttt ataccca</b>		17
	<210> 53		
50	<211> 16		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
55	<223> Motivo de oligonucleótidos		
	<400> 53		
	<b>gtaaataacc tttata</b>		16
60	<210> 54		
	<211> 18		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
65			

	<220>		
	<223> Motivo de oligonucleótidos		
	<400> 54		
5	<b>actgtaaata acctttat</b>		18
	<210> 55		
	<211> 16		
10	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
	<223> Motivo de oligonucleótidos		
15	<400> 55		
	<b>atatatatgc aatgag</b>		16
20	<210> 56		
	<211> 16		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
25	<220>		
	<223> Motivo de oligonucleótidos		
	<400> 56		
30	<b>agatatatat gcaatg</b>		16
	<210> 57		
	<211> 16		
	<212> ADN		
35	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
	<223> Motivo de oligonucleótidos		
40	<400> 57		
	<b>gagatatata tgcaat</b>		16
	<210> 58		
45	<211> 16		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
50	<223> Motivo de oligonucleótidos		
	<400> 58		
	<b>ccagagatat atatgc</b>		16
55	<210> 59		
	<211> 17		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
60	<220>		
	<223> Motivo de oligonucleótidos		
	<400> 59		

	<b>caatattcca gagatat</b>	<b>17</b>
5	<210> 60 <211> 17 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
10	<220> <223> Motivo de oligonucleótidos <400> 60	
15	<b>gcaatattcc agagata</b>	<b>17</b>
20	<210> 61 <211> 17 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
25	<220> <223> Motivo de oligonucleótidos <400> 61	
30	<b>agcaatattc cagagat</b>	<b>17</b>
35	<210> 62 <211> 16 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
40	<220> <223> Motivo de oligonucleótidos <400> 62	
45	<b>cagcaatatt ccagag</b>	<b>16</b>
50	<210> 63 <211> 17 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
55	<220> <223> Motivo de oligonucleótidos <400> 63	
60	<b>aatcagcaat attccag</b>	<b>17</b>
65	<210> 64 <211> 17 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
70	<220> <223> Motivo de oligonucleótidos <400> 64	
75	<b>acaatcagca atattcc</b>	<b>17</b>
80	<210> 65	

	<211> 19		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
5	<220>		
	<223> Motivo de oligonucleótidos		
	<400> 65		
10	<b>actaagtagt tacacttct</b>		19
	<210> 66		
	<211> 17		
	<212> ADN		
15	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
	<223> Motivo de oligonucleótidos		
20	<400> 66		
	<b>ctaagtagtt acacttc</b>		17
	<210> 67		
25	<211> 18		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
30	<223> Motivo de oligonucleótidos		
	<400> 67		
	<b>gactaagtag ttacactt</b>		18
35	<210> 68		
	<211> 16		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
40	<220>		
	<223> Motivo de oligonucleótidos		
	<400> 68		
45	<b>tgactaagta gttaca</b>		16
	<210> 69		
	<211> 17		
50	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
	<223> Motivo de oligonucleótidos		
55	<400> 69		
	<b>ctttgactaa gtagtta</b>		17
60	<210> 70		
	<211> 16		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		

	<220>		
	<223> Motivo de oligonucleótidos		
	<400> 70		
5	<b>ctcttttgact aagtag</b>		16
	<210> 71		
	<211> 16		
10	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
	<223> Motivo de oligonucleótidos		
15	<400> 71		
	<b>gctcttttgac taagta</b>		16
20	<210> 72		
	<211> 17		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
25	<220>		
	<223> Motivo de oligonucleótidos		
	<400> 72		
30	<b>ccttaaatac tgttgac</b>		17
	<210> 73		
	<211> 16		
	<212> ADN		
35	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
	<223> Motivo de oligonucleótidos		
40	<400> 73		
	<b>cttaaatact gttgac</b>		16
	<210> 74		
45	<211> 16		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
50	<223> Motivo de oligonucleótidos		
	<400> 74		
	<b>tccttaaata ctgttg</b>		16
55	<210> 75		
	<211> 17		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
60	<220>		
	<223> Motivo de oligonucleótidos		
	<400> 75		
65			

	<b>tctccttaaa tactgtt</b>	<b>17</b>
	<210> 76	
	<211> 16	
5	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
10	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 76	
	<b>tatcatagtt ctcttt</b>	<b>16</b>
15	<210> 77	
	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
20	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 77	
25	<b>agtatcatag ttctcc</b>	<b>16</b>
	<210> 78	
	<211> 16	
	<212> ADN	
30	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
35	<400> 78	
	<b>gagtatcata gttctc</b>	<b>16</b>
40	<210> 79	
	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
45	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 79	
	<b>agagtatcat agttct</b>	<b>16</b>
50	<210> 80	
	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
55	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 80	
60	<b>cagagtatca tagttc</b>	<b>16</b>
	<210> 81	
	<211> 16	

	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
5	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 81	
	<b>ttcagagtat catagt</b>	16
10	<210> 82	
	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
15	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 82	
20	<b>cttcagagta tcatag</b>	16
	<210> 83	
	<211> 17	
25	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
30	<400> 83	
	<b>ttcttcagag tatcata</b>	17
35	<210> 84	
	<211> 17	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
40	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 84	
45	<b>tttcttcaga gtatcat</b>	17
	<210> 85	
	<211> 16	
	<212> ADN	
50	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
55	<400> 85	
	<b>gagaaaggct aagttt</b>	16
	<210> 86	
60	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
65	<223> Motivo de oligonucleótidos	

	<400> 86	
5	<b>gacactcttg tacatt</b>	16
	<210> 87	
	<211> 17	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
10	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 87	
15	<b>tgagacactc ttgtaca</b>	17
	<210> 88	
	<211> 16	
20	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
25	<400> 88	
	<b>tgagacactc ttgtac</b>	16
30	<210> 89	
	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
35	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 89	
40	<b>ctttattaaa ctccat</b>	16
	<210> 90	
	<211> 16	
	<212> ADN	
45	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
50	<400> 90	
	<b>accaaacttt attaaa</b>	16
	<210> 91	
55	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
60	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 91	
	<b>aaacctctac taagtg</b>	16



	<210> 92	
	<211> 16	
	<212> ADN	
5	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
10	<400> 92	
	<b>agattaagac agttga</b>	<b>16</b>
	<210> 93	
15	<211> 17	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
20	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 93	
	<b>aagtaggagc aagaggc</b>	<b>17</b>
25	<210> 94	
	<211> 17	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
30	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 94	
35	<b>aaagtaggag caagagg</b>	<b>17</b>
	<210> 95	
40	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
45	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 95	
	<b>gttaagcagc caggag</b>	<b>16</b>
50	<210> 96	
	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
55	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 96	
60	<b>agggtaggat gggtag</b>	<b>16</b>
	<210> 97	
	<211> 16	
	<212> ADN	
65	<213> Secuencia artificial	

	<220>		
	<223> Motivo de oligonucleótidos		
5	<400> 97		
	<b>aagggtagga tgggta</b>		<b>16</b>
10	<210> 98		
	<211> 16		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
15	<220>		
	<223> Motivo de oligonucleótidos		
	<400> 98		
20	<b>caagggtagg atgggt</b>		<b>16</b>
	<210> 99		
	<211> 16		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
25	<220>		
	<223> Motivo de oligonucleótidos		
	<400> 99		
30	<b>ccaagggtag gatggg</b>		<b>16</b>
	<210> 100		
	<211> 16		
35	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
	<223> Motivo de oligonucleótidos		
40	<400> 100		
	<b>tccaagggta ggatgg</b>		<b>16</b>
45	<210> 101		
	<211> 16		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
50	<220>		
	<223> Motivo de oligonucleótidos		
	<400> 101		
55	<b>cttccaaggg taggat</b>		<b>16</b>
	<210> 102		
	<211> 17		
	<212> ADN		
60	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
	<223> Motivo de oligonucleótidos		

	<400> 102		
	<b>atcttccaag ggtagga</b>		17
5	<210> 103 <211> 17 <212> ADN <213> Secuencia artificial		
10	<220> <223> Motivo de oligonucleótidos		
	<400> 103		
15	<b>agaagtgatg gctcatt</b>		17
	<210> 104 <211> 17 <212> ADN <213> Secuencia artificial		
20	<220> <223> Motivo de oligonucleótidos		
25	<400> 104		
	<b>aagaagtgat ggctcat</b>		17
	<210> 105 <211> 17 <212> ADN <213> Secuencia artificial		
30	<220> <223> Motivo de oligonucleótidos		
35	<400> 105		
	<b>gaagaagtga tggctca</b>		17
40	<210> 106 <211> 17 <212> ADN <213> Secuencia artificial		
45	<220> <223> Motivo de oligonucleótidos		
	<400> 106		
50	<b>atgaaatgta aactggg</b>		17
	<210> 107 <211> 18 <212> ADN <213> Secuencia artificial		
55	<220> <223> Motivo de oligonucleótidos		
60	<400> 107		
	<b>caatgaaatg taaactgg</b>		18

	<210> 108	
	<211> 18	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
5	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 108	
10	<b>gcaatgaaat gtaaactg</b>	18
	<210> 109	
	<211> 18	
15	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
20	<400> 109	
	<b>agcaatgaaa tgtaaact</b>	18
25	<210> 110	
	<211> 18	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
30	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 110	
35	<b>gagcaatgaa atgtaaac</b>	18
	<210> 111	
	<211> 17	
	<212> ADN	
40	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
45	<400> 111	
	<b>tgaattccca tatccga</b>	17
	<210> 112	
50	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
55	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 112	
	<b>agaattatga ccatat</b>	16
60	<210> 113	
	<211> 17	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	

	<220>		
	<223> Motivo de oligonucleótidos		
5	<400> 113		
	<b>aggtaagaat tatgacc</b>		17
10	<210> 114		
	<211> 18		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
15	<220>		
	<223> Motivo de oligonucleótidos		
	<400> 114		
20	<b>tcaggtaaga attatgac</b>		18
	<210> 115		
	<211> 18		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
25	<220>		
	<223> Motivo de oligonucleótidos		
	<400> 115		
30	<b>cttcaggtaa gaattatg</b>		18
	<210> 116		
	<211> 17		
35	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
	<223> Motivo de oligonucleótidos		
40	<400> 116		
	<b>tcttcaggta agaatta</b>		17
45	<210> 117		
	<211> 17		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
50	<220>		
	<223> Motivo de oligonucleótidos		
	<400> 117		
55	<b>cttcttcagg taagaat</b>		17
	<210> 118		
	<211> 17		
	<212> ADN		
60	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
	<223> Motivo de oligonucleótidos		
65	<400> 118		

	<b>tcttcttcag gtaagaa</b>	<b>17</b>
5	<210> 119 <211> 16 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
10	<220> <223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 119	
15	<b>tcttcttcag gtaaga</b>	<b>16</b>
20	<210> 120 <211> 17 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
	<220> <223> Motivo de oligonucleótidos	
25	<400> 120	
30	<b>tggtctaaga gaagaag</b>	<b>17</b>
35	<210> 121 <211> 16 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
	<220> <223> Motivo de oligonucleótidos	
40	<400> 121	
45	<b>gttggtctaa gagaag</b>	<b>16</b>
50	<210> 122 <211> 16 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
55	<220> <223> Motivo de oligonucleótidos	
60	<400> 122	
50	<b>agttggtcta agagaa</b>	<b>16</b>
55	<210> 123 <211> 17 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
60	<220> <223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 123	
	<b>cagttggtct aagagaa</b>	<b>17</b>

	<210> 124	
	<211> 18	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
5	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 124	
10	<b>gcagttgggc taagagaa</b>	<b>18</b>
	<210> 125	
	<211> 16	
15	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
20	<400> 125	
	<b>cagttggctc aagaga</b>	<b>16</b>
25	<210> 126	
	<211> 17	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
30	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 126	
35	<b>gcagttgggc taagaga</b>	<b>17</b>
	<210> 127	
	<211> 16	
	<212> ADN	
40	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
45	<400> 127	
	<b>gcagttgggc taagag</b>	<b>16</b>
	<210> 128	
50	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
55	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 128	
	<b>ctcatatcag ggcagt</b>	<b>16</b>
60	<210> 129	
	<211> 17	
	<212> ADN	
65	<213> Secuencia artificial	

	<220>		
	<223> Motivo de oligonucleótidos		
	<400> 129		
5	<b>cacacatggt ctttaac</b>		17
	<210> 130		
	<211> 18		
10	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
	<223> Motivo de oligonucleótidos		
15	<400> 130		
	<b>taaatacacac catgttct</b>		18
20	<210> 131		
	<211> 18		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
25	<220>		
	<223> Motivo de oligonucleótidos		
	<400> 131		
30	<b>gtaaatacac acatgttc</b>		18
	<210> 132		
	<211> 18		
	<212> ADN		
35	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
	<223> Motivo de oligonucleótidos		
40	<400> 132		
	<b>tgtaaatacac cacatggt</b>		18
45	<210> 133		
	<211> 18		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
50	<220>		
	<223> Motivo de oligonucleótidos		
	<400> 133		
	<b>gatcatgtaa atacacac</b>		18
55	<210> 134		
	<211> 18		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
60	<220>		
	<223> Motivo de oligonucleótidos		
	<400> 134		



	<b>agatcatgta aatacaca</b>	<b>18</b>
5	<210> 135 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
10	<220> <223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 135	
15	<b>caaagatcat gtaaatacac</b>	<b>20</b>
20	<210> 136 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
	<220> <223> Motivo de oligonucleótidos	
25	<400> 136	
	<b>acaaagatca tgtaaataca</b>	<b>20</b>
30	<210> 137 <211> 18 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
35	<220> <223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 137	
40	<b>gaatacaaaag atcatgta</b>	<b>18</b>
45	<210> 138 <211> 18 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
	<220> <223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 138	
50	<b>agaatacaaaa gatcatgt</b>	<b>18</b>
55	<210> 139 <211> 18 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
	<220> <223> Motivo de oligonucleótidos	
60	<400> 139	
	<b>cagaatacaa agatcatg</b>	<b>18</b>
	<210> 140	

	<211> 17	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
5	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 140	
10	<b>gcagaataca aagatca</b>	17
	<210> 141	
	<211> 17	
	<212> ADN	
15	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
20	<400> 141	
	<b>aggcagaata caaagat</b>	17
	<210> 142	
25	<211> 17	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
30	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 142	
	<b>aaggcagaat acaaaga</b>	17
35	<210> 143	
	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
40	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 143	
45	<b>attagtgagg gacgaa</b>	16
	<210> 144	
	<211> 16	
50	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
55	<400> 144	
	<b>cattagtgag ggacga</b>	16
60	<210> 145	
	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	

	<220>		
	<223> Motivo de oligonucleótidos		
	<400> 145		
5	<b>gagggatgatg gattag</b>		16
	<210> 146		
	<211> 16		
10	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
	<223> Motivo de oligonucleótidos		
15	<400> 146		
	<b>ttaggagtaa taaagg</b>		16
20	<210> 147		
	<211> 16		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
25	<220>		
	<223> Motivo de oligonucleótidos		
	<400> 147		
30	<b>ttaatgaatt tggttg</b>		16
	<210> 148		
	<211> 16		
	<212> ADN		
35	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
	<223> Motivo de oligonucleótidos		
40	<400> 148		
	<b>ctttaatgaa tttggt</b>		16
	<210> 149		
45	<211> 16		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
50	<223> Motivo de oligonucleótidos		
	<400> 149		
	<b>catggattac aactaa</b>		16
55	<210> 150		
	<211> 16		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
60	<220>		
	<223> Motivo de oligonucleótidos		
	<400> 150		
65			

	<b>tcatggatta caacta</b>	<b>16</b>
	<210> 151	
	<211> 16	
5	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
10	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 151	
	<b>gtcatggatt acaact</b>	<b>16</b>
15	<210> 152	
	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
20	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 152	
25	<b>cattaaatct agtcat</b>	<b>16</b>
	<210> 153	
	<211> 17	
	<212> ADN	
30	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
35	<400> 153	
	<b>gacattaaat ctagtca</b>	<b>17</b>
	<210> 154	
40	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
45	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 154	
50	<b>agggacatta aatcta</b>	<b>16</b>
	<210> 155	
	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
55	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 155	
60	<b>caaagcatta taacca</b>	<b>16</b>
	<210> 156	
	<211> 16	

	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
5	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 156	
	<b>acttactagg cagaag</b>	<b>16</b>
10	<210> 157	
	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
15	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 157	
20	<b>cagagttaac tgtaca</b>	<b>16</b>
	<210> 158	
	<211> 16	
25	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
30	<400> 158	
	<b>ccagagttaa ctgtac</b>	<b>16</b>
35	<210> 159	
	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
40	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 159	
45	<b>gccagagtta actgta</b>	<b>16</b>
	<210> 160	
	<211> 16	
	<212> ADN	
50	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
55	<400> 160	
	<b>tgggccagag ttaact</b>	<b>16</b>
	<210> 161	
60	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	

	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 161	
5	<b>cagcatctat cagact</b>	16
	<210> 162	
	<211> 18	
	<212> ADN	
10	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
15	<400> 162	
	<b>tgaaataaca tgagtcac</b>	18
	<210> 163	
20	<211> 17	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
25	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 163	
	<b>gtgaaataac atgagtc</b>	17
30	<210> 164	
	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
35	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 164	
40	<b>tctgtttatg tcactg</b>	16
	<210> 165	
	<211> 16	
45	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
50	<400> 165	
	<b>gtctgtttat gtcact</b>	16
55	<210> 166	
	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
60	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 166	

	<b>tgggtctgttt atgtca</b>	<b>16</b>
	<210> 167	
	<211> 16	
5	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
10	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 167	
	<b>ttgggtctgtt tatgtc</b>	<b>16</b>
15	<210> 168	
	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
20	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 168	
25	<b>tcacccattg tttaaa</b>	<b>16</b>
	<210> 169	
	<211> 16	
	<212> ADN	
30	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
35	<400> 169	
	<b>ttcagcaaat attcgt</b>	<b>16</b>
40	<210> 170	
	<211> 17	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
45	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 170	
	<b>gtgtgttcag caaatat</b>	<b>17</b>
50	<210> 171	
	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
55	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 171	
60	<b>tctattgtta ggtatc</b>	<b>16</b>
	<210> 172	
	<211> 16	

	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
5	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 172	
	<b>attgcccatac ttactg</b>	<b>16</b>
10	<210> 173	
	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
15	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 173	
20	<b>tattgcccatac cttact</b>	<b>16</b>
	<210> 174	
	<211> 16	
25	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
30	<400> 174	
	<b>aaatattgcc catctt</b>	<b>16</b>
35	<210> 175	
	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
40	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 175	
45	<b>ataaccttat cataca</b>	<b>16</b>
	<210> 176	
	<211> 16	
	<212> ADN	
50	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
55	<400> 176	
	<b>tataacctta tcatat</b>	<b>16</b>
60	<210> 177	
	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	



	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 177	
5	<b>ttataacctt atcata</b>	16
	<210> 178	
	<211> 16	
	<212> ADN	
10	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
15	<400> 178	
	<b>tttataacct tatcat</b>	16
	<210> 179	
20	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
25	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 179	
	<b>actgctattg ctatct</b>	16
30	<210> 180	
	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
35	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 180	
40	<b>aggactgcta ttgcta</b>	16
	<210> 181	
	<211> 16	
45	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
50	<400> 181	
	<b>gaggactgct attgct</b>	16
55	<210> 182	
	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
60	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 182	

	<b>acgtagaata ataaca</b>	<b>16</b>
	<210> 183	
	<211> 16	
5	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
10	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 183	
	<b>ccaagtgata taatgg</b>	<b>16</b>
15	<210> 184	
	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
20	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 184	
25	<b>ttagcagacc aagtga</b>	<b>16</b>
	<210> 185	
	<211> 16	
	<212> ADN	
30	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
35	<400> 185	
	<b>gtttagcaga ccaagt</b>	<b>16</b>
40	<210> 186	
	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
45	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 186	
50	<b>tgacagtgat tatatt</b>	<b>16</b>
	<210> 187	
	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
55	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 187	
60	<b>tgtccaagat attgac</b>	<b>16</b>
	<210> 188	
	<211> 16	

	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
5	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 188	
	<b>gaatataccta gattgt</b>	<b>16</b>
10	<210> 189	
	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
15	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 189	
20	<b>caaactgaga atatcc</b>	<b>16</b>
	<210> 190	
	<211> 16	
25	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
30	<400> 190	
	<b>gcaaactgag aatatac</b>	<b>16</b>
35	<210> 191	
	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
40	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 191	
45	<b>tcctattaca atcgta</b>	<b>16</b>
	<210> 192	
	<211> 16	
	<212> ADN	
50	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
55	<400> 192	
	<b>ttcctattac aatcgt</b>	<b>16</b>
	<210> 193	
60	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
65	<223> Motivo de oligonucleótidos	

	<400> 193	
5	<b>actaatggga ggattt</b>	16
	<210> 194	
	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
10	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 194	
15	<b>tagttcagag aataag</b>	16
	<210> 195	
	<211> 16	
20	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
25	<400> 195	
	<b>taacatatag ttcaga</b>	16
30	<210> 196	
	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
35	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 196	
40	<b>ataacatata gttcag</b>	16
	<210> 197	
	<211> 16	
	<212> ADN	
45	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
50	<400> 197	
	<b>cataacatat agttca</b>	16
	<210> 198	
55	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
60	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 198	
	<b>tcataacata tagttc</b>	16

	<210> 199		
	<211> 16		
	<212> ADN		
5	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
	<223> Motivo de oligonucleótidos		
10	<400> 199		
	<b>tagctcctaa caatca</b>		<b>16</b>
	<210> 200		
15	<211> 16		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
20	<223> Motivo de oligonucleótidos		
	<400> 200		
	<b>ctccaatctt tgtata</b>		<b>16</b>
25	<210> 201		
	<211> 16		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
30	<220>		
	<223> Motivo de oligonucleótidos		
	<400> 201		
35	<b>tctccaatct ttgtat</b>		<b>16</b>
	<210> 202		
	<211> 16		
40	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
	<223> Motivo de oligonucleótidos		
45	<400> 202		
	<b>tctatttcag ccaatc</b>		<b>16</b>
50	<210> 203		
	<211> 16		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
55	<220>		
	<223> Motivo de oligonucleótidos		
	<400> 203		
60	<b>cggaagtcag agtgaa</b>		<b>16</b>
	<210> 204		
	<211> 16		
	<212> ADN		

	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
5	<400> 204	
	<b>ttaagcatga ggaata</b>	<b>16</b>
10	<210> 205	
	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
15	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 205	
20	<b>tgattgagca cctctt</b>	<b>16</b>
	<210> 206	
	<211> 16	
	<212> ADN	
25	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
30	<400> 206	
	<b>gactaattat ttcgtt</b>	<b>16</b>
	<210> 207	
35	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
40	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 207	
	<b>tgactaatta tttcgt</b>	<b>16</b>
45	<210> 208	
	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
50	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 208	
55	<b>gtgactaatt atttcg</b>	<b>16</b>
	<210> 209	
	<211> 16	
60	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	

	<400> 209	
5	<b>ctgcttgaaa tgtgac</b>	16
	<210> 210	
	<211> 16	
	<212> ADN	
10	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
15	<400> 210	
	<b>cctgcttgaa atgtga</b>	16
	<210> 211	
	<211> 16	
20	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
25	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 211	
	<b>atcctgcttg aaatgt</b>	16
30	<210> 212	
	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
35	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 212	
40	<b>attataaaatc tattct</b>	16
	<210> 213	
	<211> 16	
	<212> ADN	
45	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
50	<400> 213	
	<b>gctaaatact ttcac</b>	16
	<210> 214	
55	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
60	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 214	
	<b>cattgtaaca taccta</b>	16

5	<p>&lt;210&gt; 215          &lt;211&gt; 16          &lt;212&gt; ADN          &lt;213&gt; Secuencia artificial</p>	
10	<p>&lt;220&gt;          &lt;223&gt; Motivo de oligonucleótidos</p>	
	<400> 215	
	<b>gcattgtaac atacct</b>	16
15	<p>&lt;210&gt; 216          &lt;211&gt; 16          &lt;212&gt; ADN          &lt;213&gt; Secuencia artificial</p>	
20	<p>&lt;220&gt;          &lt;223&gt; Motivo de oligonucleótidos</p>	
	<400> 216	
25	<b>taatatattgca ccaa</b>	16
30	<p>&lt;210&gt; 217          &lt;211&gt; 16          &lt;212&gt; ADN          &lt;213&gt; Secuencia artificial</p>	
35	<p>&lt;220&gt;          &lt;223&gt; Motivo de oligonucleótidos</p>	
	<400> 217	
	<b>gataatatattg caccaa</b>	16
40	<p>&lt;210&gt; 218          &lt;211&gt; 16          &lt;212&gt; ADN          &lt;213&gt; Secuencia artificial</p>	
45	<p>&lt;220&gt;          &lt;223&gt; Motivo de oligonucleótidos</p>	
	<400> 218	
	<b>agataatatatt gcacca</b>	16
50	<p>&lt;210&gt; 219          &lt;211&gt; 16          &lt;212&gt; ADN          &lt;213&gt; Secuencia artificial</p>	
55	<p>&lt;220&gt;          &lt;223&gt; Motivo de oligonucleótidos</p>	
	<400> 219	
60	<b>gccaagaaga taatat</b>	16
65	<p>&lt;210&gt; 220          &lt;211&gt; 16          &lt;212&gt; ADN          &lt;213&gt; Secuencia artificial</p>	



	<220>		
	<223> Motivo de oligonucleótidos		
5	<400> 220		
	<b>cacagccaca taaact</b>		16
10	<210> 221		
	<211> 16		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
15	<220>		
	<223> Motivo de oligonucleótidos		
	<400> 221		
20	<b>ttgtaattgt ggaaac</b>		16
	<210> 222		
	<211> 16		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
25	<220>		
	<223> Motivo de oligonucleótidos		
	<400> 222		
30	<b>tgacttgtaa ttgtgg</b>		16
	<210> 223		
	<211> 16		
35	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
	<223> Motivo de oligonucleótidos		
40	<400> 223		
	<b>tctaactgaa atagtc</b>		16
45	<210> 224		
	<211> 16		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
50	<220>		
	<223> Motivo de oligonucleótidos		
	<400> 224		
55	<b>gtgggttctaa ctgaaa</b>		16
	<210> 225		
	<211> 16		
	<212> ADN		
60	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
	<223> Motivo de oligonucleótidos		

	<400> 225	
	<b>caatatggga cttggt</b>	16
5	<210> 226 <211> 16 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
10	<220> <223> Motivo de oligonucleótidos  <400> 226	
15	<b>atgacaatat gggact</b>	16
	<210> 227 <211> 16 <212> ADN	
20	<213> Secuencia artificial  <220> <223> Motivo de oligonucleótidos	
25	<400> 227	
	<b>tatgacaata tgggac</b>	16
30	<210> 228 <211> 16 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
35	<220> <223> Motivo de oligonucleótidos  <400> 228	
40	<b>atatgacaat atggga</b>	16
	<210> 229 <211> 16 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
45	<220> <223> Motivo de oligonucleótidos  <400> 229	
50	<b>cttcacttaa taatta</b>	16
	<210> 230 <211> 16 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
55	<220> <223> Motivo de oligonucleótidos	
60	<400> 230	
	<b>ctgcttcact taataa</b>	16

	<210> 231	
	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
5	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 231	
10	<b>aagactgctt cactta</b>	16
	<210> 232	
	<211> 16	
15	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
20	<400> 232	
	<b>gaatgcccta attatg</b>	16
25	<210> 233	
	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
30	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 233	
35	<b>tggaatgccc taatta</b>	16
	<210> 234	
	<211> 16	
	<212> ADN	
40	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
45	<400> 234	
	<b>gcaaatgcca gtaggt</b>	16
	<210> 235	
50	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
55	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 235	
	<b>ctaattggaag gatttg</b>	16
60	<210> 236	
	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	

	<220>		
	<223> Motivo de oligonucleótidos		
5	<400> 236		
	<b>aatatagaac ctaatg</b>		16
10	<210> 237		
	<211> 16		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
15	<220>		
	<223> Motivo de oligonucleótidos		
	<400> 237		
20	<b>gaaagaatag aatggtt</b>		16
	<210> 238		
	<211> 16		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
25	<220>		
	<223> Motivo de oligonucleótidos		
	<400> 238		
30	<b>atgggtaata gatttat</b>		16
	<210> 239		
	<211> 16		
35	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
	<223> Motivo de oligonucleótidos		
40	<400> 239		
	<b>gaaagagcac aggggtg</b>		16
45	<210> 240		
	<211> 16		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
50	<220>		
	<223> Motivo de oligonucleótidos		
	<400> 240		
55	<b>ctacatagag ggaatg</b>		16
	<210> 241		
	<211> 16		
	<212> ADN		
60	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
	<223> Motivo de oligonucleótidos		
65	<400> 241		

	<b>gcttcctaca tagagg</b>	<b>16</b>
5	<210> 242 <211> 16 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
10	<220> <223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 242	
15	<b>tgcttcctac atagag</b>	<b>16</b>
20	<210> 243 <211> 16 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
	<220> <223> Motivo de oligonucleótidos	
25	<400> 243	
	<b>tgggcttgaa atatgt</b>	<b>16</b>
30	<210> 244 <211> 16 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
35	<220> <223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 244	
40	<b>cattatatatt aagaac</b>	<b>16</b>
45	<210> 245 <211> 16 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
	<220> <223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 245	
50	<b>tcggttatgt tatcat</b>	<b>16</b>
55	<210> 246 <211> 16 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
	<220> <223> Motivo de oligonucleótidos	
60	<400> 246	
	<b>cactttatct ggtcgg</b>	<b>16</b>
	<210> 247	

	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
5	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 247	
10	<b>aaattggcac agcggt</b>	16
	<210> 248	
	<211> 16	
	<212> ADN	
15	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
20	<400> 248	
	<b>accgtgacag taaatg</b>	16
	<210> 249	
25	<211> 17	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
30	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 249	
	<b>tggaaccgt gacagta</b>	17
35	<210> 250	
	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
40	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 250	
45	<b>ccacatatag gtcctt</b>	16
	<210> 251	
	<211> 16	
50	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
55	<400> 251	
	<b>catattgcta ccatac</b>	16
60	<210> 252	
	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	

	<220>		
	<223> Motivo de oligonucleótidos		
	<400> 252		
5	<b>tcatattgct accata</b>		16
	<210> 253		
	<211> 16		
10	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
	<223> Motivo de oligonucleótidos		
15	<400> 253		
	<b>caattgtcat attgct</b>		16
	<210> 254		
20	<211> 18		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
25	<223> Motivo de oligonucleótidos		
	<400> 254		
30	<b>cattcaattg tcatattg</b>		18
	<210> 255		
	<211> 17		
	<212> ADN		
35	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
	<223> Motivo de oligonucleótidos		
40	<400> 255		
	<b>tttctactgg gaatttg</b>		17
	<210> 256		
45	<211> 16		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
50	<223> Motivo de oligonucleótidos		
	<400> 256		
	<b>caattagtgc agccag</b>		16
55	<210> 257		
	<211> 17		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
60	<220>		
	<223> Motivo de oligonucleótidos		
	<400> 257		

	<b>gaataatgtt cttatcc</b>	<b>17</b>
5	<210> 258 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
10	<220> <223> Motivo de oligonucleótidos  <400> 258	
15	<b>cacaaattga ataatgttct</b>	<b>20</b>
20	<210> 259 <211> 19 <212> ADN <213> Secuencia artificial  <220> <223> Motivo de oligonucleótidos  <400> 259	
25	<b>catgcacaaa ttgaataat</b>	<b>19</b>
30	<210> 260 <211> 17 <212> ADN <213> Secuencia artificial  <220> <223> Motivo de oligonucleótidos	
35	<400> 260	
40	<b>atcctgcaat ttcacat</b>	<b>17</b>
45	<210> 261 <211> 16 <212> ADN <213> Secuencia artificial  <220> <223> Motivo de oligonucleótidos  <400> 261	
50	<b>ccaccatagc tgatca</b>	<b>16</b>
55	<210> 262 <211> 17 <212> ADN <213> Secuencia artificial  <220> <223> Motivo de oligonucleótidos	
60	<400> 262  <b>accaccatag ctgatca</b>	<b>17</b>
	<210> 263	



	<211> 17	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
5	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 263	
10	<b>caccaccata gctgac</b>	17
	<210> 264	
	<211> 16	
	<212> ADN	
15	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
20	<400> 264	
	<b>tagtcggcac caccat</b>	16
	<210> 265	
25	<211> 17	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
30	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 265	
	<b>cttgtagtcg gcaccac</b>	17
35	<210> 266	
	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
40	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 266	
45	<b>cttgtagtcg gcacca</b>	16
	<210> 267	
	<211> 16	
50	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
55	<400> 267	
	<b>cgctttagt cggcac</b>	16
60	<210> 268	
	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	

	<220>		
	<223> Motivo de oligonucleótidos		
	<400> 268		
5	<b>tcaataaaaga tcaggc</b>		16
	<210> 269		
	<211> 16		
10	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
	<223> Motivo de oligonucleótidos		
15	<400> 269		
	<b>tggacttaca agaattg</b>		16
20	<210> 270		
	<211> 16		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
25	<220>		
	<223> Motivo de oligonucleótidos		
	<400> 270		
30	<b>atggacttac aagaat</b>		16
	<210> 271		
	<211> 16		
	<212> ADN		
35	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
	<223> Motivo de oligonucleótidos		
40	<400> 271		
	<b>gctcaagaaa ttggat</b>		16
	<210> 272		
45	<211> 16		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
50	<223> Motivo de oligonucleótidos		
	<400> 272		
	<b>tactgtagaa catggc</b>		16
55	<210> 273		
	<211> 16		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
60	<220>		
	<223> Motivo de oligonucleótidos		
	<400> 273		

	<b>gcaattcatt tgatct</b>	<b>16</b>
5	<210> 274 <211> 18 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
10	<220> <223> Motivo de oligonucleótidos <400> 274	
15	<b>tgaagggagg agggacac</b>	<b>18</b>
20	<210> 275 <211> 17 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
25	<220> <223> Motivo de oligonucleótidos <400> 275	
30	<b>agtgggtgaag ggaggag</b>	<b>17</b>
35	<210> 276 <211> 18 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
40	<220> <223> Motivo de oligonucleótidos <400> 276	
45	<b>tagtgggtgaa gggaggag</b>	<b>18</b>
50	<210> 277 <211> 19 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
55	<220> <223> Motivo de oligonucleótidos <400> 277	
60	<b>atagtgggtga agggaggag</b>	<b>19</b>
65	<210> 278 <211> 17 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
70	<220> <223> Motivo de oligonucleótidos <400> 278	
75	<b>tagtgggtgaa gggagga</b>	<b>17</b>
80	<210> 279	

	<211> 18	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
5	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 279	
10	<b>atagtgggtga agggagga</b>	18
	<210> 280	
	<211> 16	
	<212> ADN	
15	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
20	<400> 280	
	<b>tagtgggtgaa gggagg</b>	16
	<210> 281	
25	<211> 17	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
30	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 281	
	<b>atagtgggtga agggagg</b>	17
35	<210> 282	
	<211> 18	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
40	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 282	
45	<b>gatagtgggtg aaggagg</b>	18
	<210> 283	
	<211> 16	
50	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
55	<400> 283	
	<b>atagtgggtga agggag</b>	16
60	<210> 284	
	<211> 17	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
65	<220>	

	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 284	
5	<b>gatagtggtg aagggag</b>	17
	<210> 285	
	<211> 16	
	<212> ADN	
10	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
15	<400> 285	
	<b>gagatagtgg tgaagg</b>	16
	<210> 286	
20	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
25	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 286	
	<b>catgggagat agtggg</b>	16
30	<210> 287	
	<211> 18	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
35	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 287	
40	<b>acaaataatg gttactct</b>	18
	<210> 288	
	<211> 18	
45	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
50	<400> 288	
	<b>acacacaaat aatgggta</b>	18
55	<210> 289	
	<211> 18	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
60	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 289	

	<b>gagggacaca caaataat</b>	<b>18</b>
	<210> 290	
	<211> 16	
5	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
10	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 290	
	<b>atatagagag gctcaa</b>	<b>16</b>
15	<210> 291	
	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
20	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 291	
25	<b>ttgatataga gaggct</b>	<b>16</b>
	<210> 292	
	<211> 16	
	<212> ADN	
30	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
35	<400> 292	
	<b>gcatttgata tagaga</b>	<b>16</b>
40	<210> 293	
	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
45	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 293	
50	<b>tttgcatttg atatag</b>	<b>16</b>
	<210> 294	
	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
55	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 294	
60	<b>ctggaagaat aggttc</b>	<b>16</b>
	<210> 295	
	<211> 16	

	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
5	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 295	
	<b>actggaagaa taggtt</b>	16
10	<210> 296	
	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
15	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 296	
20	<b>tactggaaga ataggt</b>	16
	<210> 297	
	<211> 16	
25	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
30	<400> 297	
	<b>tggttatcc tgtact</b>	16
35	<210> 298	
	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
40	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 298	
45	<b>atgggttatc ctgtac</b>	16
	<210> 299	
	<211> 16	
	<212> ADN	
50	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
55	<400> 299	
	<b>tatgggttat cctgta</b>	16
60	<210> 300	
	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	

	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 300	
5	<b>gtatggctta tcctgt</b>	16
	<210> 301	
	<211> 17	
	<212> ADN	
10	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
15	<400> 301	
	<b>atgaatatat gcccagt</b>	17
	<210> 302	
20	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
25	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 302	
	<b>gatgaatata tgccca</b>	16
30	<210> 303	
	<211> 17	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
35	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 303	
40	<b>caagatgaat atatgcc</b>	17
	<210> 304	
	<211> 17	
45	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
50	<400> 304	
	<b>gacaacatca gtataga</b>	17
55	<210> 305	
	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
60	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 305	



	<b>caagacaaca tcagta</b>	<b>16</b>
	<210> 306	
	<211> 16	
5	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
10	<400> 306	
	<b>cactcctagt tccttt</b>	<b>16</b>
15	<210> 307	
	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
20	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 307	
25	<b>aacactccta gttcct</b>	<b>16</b>
	<210> 308	
	<211> 16	
	<212> ADN	
30	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
35	<400> 308	
	<b>taacactcct agttcc</b>	<b>16</b>
40	<210> 309	
	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
45	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 309	
50	<b>ctaactcc tagttc</b>	<b>16</b>
	<210> 310	
	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
55	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 310	
60	<b>tgataacata actgtg</b>	<b>16</b>
	<210> 311	
	<211> 16	

	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
5	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 311	
	<b>ctgataacat aactgt</b>	16
10	<210> 312	
	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
15	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 312	
20	<b>tttgaactca agtgac</b>	16
	<210> 313	
	<211> 16	
25	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
30	<400> 313	
	<b>tcctttactt agctag</b>	16
35	<210> 314	
	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
40	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 314	
45	<b>gagtttggat tagctg</b>	16
	<210> 315	
	<211> 16	
	<212> ADN	
50	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
55	<400> 315	
	<b>tgggatatga cagga</b>	16
	<210> 316	
60	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	

	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 316	
5	<b>tgtgggatat gacagg</b>	16
	<210> 317	
	<211> 16	
	<212> ADN	
10	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
15	<400> 317	
	<b>atatggaagg gatatc</b>	16
	<210> 318	
20	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
25	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 318	
	<b>acaggatatg gaagg</b>	16
30	<210> 319	
	<211> 17	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
35	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 319	
40	<b>atttcaacag gatatgg</b>	17
	<210> 320	
	<211> 16	
45	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
50	<400> 320	
	<b>gagtaatttc aacagg</b>	16
55	<210> 321	
	<211> 17	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
60	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 321	

	<b>agggagtaat ttcaaca</b>	<b>17</b>
	<210> 322	
	<211> 17	
5	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
10	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 322	
	<b>attagggagt aatttca</b>	<b>17</b>
15	<210> 323	
	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
20	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 323	
25	<b>cttactatta gggagt</b>	<b>16</b>
	<210> 324	
	<211> 16	
	<212> ADN	
30	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
35	<400> 324	
	<b>cagcttacta ttaggg</b>	<b>16</b>
	<210> 325	
40	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
45	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 325	
	<b>tcagcttact attagg</b>	<b>16</b>
50	<210> 326	
	<211> 18	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
55	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 326	
60	<b>atttcagctt actattag</b>	<b>18</b>
	<210> 327	
	<211> 16	

	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
5	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 327	
10	<b>ttcagcttac tattag</b>	16
	<210> 328	
	<211> 16	
	<212> ADN	
15	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 328	
20	<b>cagatttcag cttact</b>	16
	<210> 329	
	<211> 16	
25	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
30	<400> 329	
	<b>gactacaact agaggg</b>	16
35	<210> 330	
	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
40	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 330	
45	<b>agactacaac tagagg</b>	16
	<210> 331	
	<211> 16	
	<212> ADN	
50	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
55	<400> 331	
	<b>aagactacaa ctagag</b>	16
	<210> 332	
60	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
65	<223> Motivo de oligonucleótidos	

	<400> 332	
	<b>atgatttaat tctagtcaaa</b>	20
5	<210> 333 <211> 16 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
10	<220> <223> Motivo de oligonucleótidos	
15	<400> 333	
	<b>tttaattcta gtcaaa</b>	16
20	<210> 334 <211> 16 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
25	<220> <223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 334	
	<b>gatttaattc tagtca</b>	16
30	<210> 335 <211> 18 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
35	<220> <223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 335	
40	<b>atgatttaat tctagtca</b>	18
45	<210> 336 <211> 19 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
50	<220> <223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 336	
	<b>gatgatttaa ttctagtca</b>	19
55	<210> 337 <211> 16 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
60	<220> <223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 337	

	<b>gatttaattc tagtca</b>	<b>16</b>
	<210> 338	
	<211> 18	
5	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
10	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 338	
	<b>gatgatttaa ttctagtc</b>	<b>18</b>
15	<210> 339	
	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
20	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 339	
25	<b>tgatttaatt ctagtc</b>	<b>16</b>
	<210> 340	
	<211> 17	
	<212> ADN	
30	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
35	<400> 340	
	<b>gagatgattt aattcta</b>	<b>17</b>
	<210> 341	
40	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
45	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 341	
	<b>gagatgattt aattct</b>	<b>16</b>
50	<210> 342	
	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
55	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 342	
60	<b>cagattgatg gtagtt</b>	<b>16</b>
	<210> 343	
	<211> 16	

	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
5	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 343	
	<b>ctcagattga tggtag</b>	16
10	<210> 344	
	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
15	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 344	
20	<b>gttagccctc agattg</b>	16
	<210> 345	
	<211> 16	
25	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
30	<400> 345	
	<b>tgtattgtta gccctc</b>	16
35	<210> 346	
	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
40	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 346	
45	<b>acttgtattg ttagcc</b>	16
	<210> 347	
	<211> 16	
	<212> ADN	
50	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
55	<400> 347	
	<b>agccagtatc agggac</b>	16
	<210> 348	
60	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	



	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 348	
5	<b>ttgacaatag tggcat</b>	16
	<210> 349	
	<211> 16	
	<212> ADN	
10	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
15	<400> 349	
	<b>acaagtggta tcttct</b>	16
	<210> 350	
20	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
25	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 350	
	<b>aatctacttt acaagt</b>	16
30	<210> 351	
	<211> 18	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
35	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 351	
40	<b>cacagtagat gcctgata</b>	18
	<210> 352	
	<211> 16	
45	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
50	<400> 352	
	<b>gaacacagta gatgcc</b>	16
55	<210> 353	
	<211> 17	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
60	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 353	

	<b>cttgggaacac agtagat</b>	<b>17</b>
	<210> 354	
	<211> 16	
5	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
10	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 354	
	<b>atatcttgga acacag</b>	<b>16</b>
15	<210> 355	
	<211> 18	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
20	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 355	
25	<b>tctttaatat cttggaac</b>	<b>18</b>
	<210> 356	
	<211> 19	
	<212> ADN	
30	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
35	<400> 356	
	<b>tgatttcttt aatatcttg</b>	<b>19</b>
	<210> 357	
40	<211> 19	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
45	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 357	
	<b>tgatgatttc tttaatatc</b>	<b>19</b>
50	<210> 358	
	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
55	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 358	
60	<b>aggctaagtc atgatg</b>	<b>16</b>
	<210> 359	

	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
5	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 359	
10	<b>ttgatgagggc taagtc</b>	16
	<210> 360	
	<211> 16	
	<212> ADN	
15	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
20	<400> 360	
	<b>ccaggattat actctt</b>	16
	<210> 361	
25	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
30	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 361	
	<b>gccaggatta tactct</b>	16
35	<210> 362	
	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
40	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 362	
45	<b>ctgccaggat tatact</b>	16
	<210> 363	
	<211> 19	
50	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
55	<400> 363	
	<b>cagaaactta tactttatg</b>	19
60	<210> 364	
	<211> 17	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
65	<220>	

	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 364	
5	<b>aagcagaaac ttatact</b>	17
	<210> 365	
	<211> 18	
	<212> ADN	
10	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
15	<400> 365	
	<b>gaagcagaaa cttatact</b>	18
	<210> 366	
20	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
25	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 366	
	<b>tggaagcaga aacttatact</b>	20
30	<210> 367	
	<211> 19	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
35	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 367	
40	<b>tggaagcaga aacttatac</b>	19
	<210> 368	
	<211> 16	
45	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
50	<400> 368	
	<b>aagcagaaac ttatac</b>	16
55	<210> 369	
	<211> 18	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
60	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 369	

	<b>tggaagcaga aacttata</b>	<b>18</b>
	<210> 370	
	<211> 16	
5	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
10	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 370	
	<b>aagggatatt atggag</b>	<b>16</b>
15	<210> 371	
	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
20	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 371	
25	<b>tgccggaaga tttcct</b>	<b>16</b>
	<210> 372	
	<211> 16	
	<212> ADN	
30	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
35	<400> 372	
	<b>atggattggg agtaga</b>	<b>16</b>
40	<210> 373	
	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
45	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 373	
	<b>agatggattg ggagta</b>	<b>16</b>
50	<210> 374	
	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
55	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 374	
60	<b>aagatggatt gggagt</b>	<b>16</b>
	<210> 375	
	<211> 16	

	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
5	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 375	
10	<b>acaagatgga ttggga</b>	16
	<210> 376	
	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
15	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 376	
20	<b>agaaggttca gacttt</b>	16
	<210> 377	
	<211> 16	
25	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
30	<400> 377	
	<b>gcagaaggtt cagact</b>	16
35	<210> 378	
	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
40	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 378	
45	<b>tgcagaaggt tcagac</b>	16
	<210> 379	
	<211> 16	
	<212> ADN	
50	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
55	<400> 379	
	<b>agtgcagaag gttcag</b>	16
60	<210> 380	
	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	

	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 380	
5	<b>aagtgcagaa ggttca</b>	16
	<210> 381	
	<211> 16	
	<212> ADN	
10	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
15	<400> 381	
	<b>taagtgcaga aggttc</b>	16
	<210> 382	
20	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
25	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 382	
	<b>tctaagtgca gaaggt</b>	16
30	<210> 383	
	<211> 17	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
35	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 383	
40	<b>ctcaggagtt ctacttc</b>	17
	<210> 384	
	<211> 16	
45	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
50	<400> 384	
	<b>ctcaggagtt ctactt</b>	16
55	<210> 385	
	<211> 18	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
60	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 385	

	<b>atggaggtga ctcaggag</b>	<b>18</b>
	<210> 386	
	<211> 17	
5	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
10	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 386	
	<b>atggaggtga ctcagga</b>	<b>17</b>
15	<210> 387	
	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
20	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 387	
25	<b>atggaggtga ctcagg</b>	<b>16</b>
	<210> 388	
	<211> 17	
	<212> ADN	
30	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
35	<400> 388	
	<b>tatggaggtg actcagg</b>	<b>17</b>
	<210> 389	
40	<211> 18	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
45	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 389	
	<b>atatggaggt gactcagg</b>	<b>18</b>
50	<210> 390	
	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
55	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 390	
60	<b>tatggaggtg actcag</b>	<b>16</b>
	<210> 391	
	<211> 17	



	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
5	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 391	
	<b>atatggaggt gactcag</b>	17
10	<210> 392	
	<211> 18	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
15	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 392	
20	<b>catatggagg tgactcag</b>	18
	<210> 393	
	<211> 16	
25	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
30	<400> 393	
	<b>atatggaggt gactca</b>	16
35	<210> 394	
	<211> 17	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
40	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 394	
45	<b>catatggagg tgactca</b>	17
	<210> 395	
	<211> 16	
	<212> ADN	
50	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
55	<400> 395	
	<b>catatggagg tgactc</b>	16
	<210> 396	
60	<211> 17	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	

	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 396	
5	<b>gcatatggag gtgactc</b>	17
	<210> 397	
	<211> 18	
	<212> ADN	
10	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
15	<400> 397	
	<b>tgcatatgga ggtgactc</b>	18
	<210> 398	
20	<211> 19	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
25	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 398	
	<b>ttgcatatgg aggtgactc</b>	19
30	<210> 399	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
35	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 399	
40	<b>tttgcatatg gaggtgactc</b>	20
	<210> 400	
	<211> 16	
45	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
50	<400> 400	
	<b>gcatatggag gtgact</b>	16
55	<210> 401	
	<211> 17	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
60	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 401	

	<b>tgcatatgga ggtgact</b>	<b>17</b>
	<210> 402	
	<211> 18	
5	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
10	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 402	
	<b>ttgcatatgg aggtgact</b>	<b>18</b>
15	<210> 403	
	<211> 19	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
20	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 403	
25	<b>tttgcatatg gaggtgact</b>	<b>19</b>
	<210> 404	
	<211> 16	
	<212> ADN	
30	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
35	<400> 404	
	<b>tgcatatgga ggtgac</b>	<b>16</b>
40	<210> 405	
	<211> 17	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
45	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 405	
	<b>ttgcatatgg aggtgac</b>	<b>17</b>
50	<210> 406	
	<211> 18	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
55	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 406	
60	<b>tttgcatatg gaggtgac</b>	<b>18</b>
	<210> 407	
	<211> 17	

	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
5	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 407	
	<b>tttgcatatg gaggtga</b>	<b>17</b>
10	<210> 408	
	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
15	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 408	
20	<b>tttgcatatg gaggtg</b>	<b>16</b>
	<210> 409	
	<211> 17	
25	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
30	<400> 409	
	<b>aagtgaagtt caacagc</b>	<b>17</b>
35	<210> 410	
	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
40	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 410	
45	<b>tgggaagtga agttca</b>	<b>16</b>
	<210> 411	
	<211> 16	
	<212> ADN	
50	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
55	<400> 411	
	<b>atgggaagtg aagttc</b>	<b>16</b>
	<210> 412	
60	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	

	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 412	
5	<b>gatgggaagt gaagtt</b>	16
	<210> 413	
	<211> 17	
	<212> ADN	
10	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
15	<400> 413	
	<b>ctgtgatggg aagtgaa</b>	17
	<210> 414	
20	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
25	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 414	
	<b>attgagtgaa tccaaa</b>	16
30	<210> 415	
	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
35	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 415	
40	<b>aattgagtga atccaa</b>	16
	<210> 416	
	<211> 17	
45	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
50	<400> 416	
	<b>gataattgag tgaatcc</b>	17
55	<210> 417	
	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
60	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 417	

	<b>gtgataattg agtgaa</b>	<b>16</b>
	<210> 418	
	<211> 16	
5	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
10	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 418	
	<b>aagaaaggtg caataa</b>	<b>16</b>
15	<210> 419	
	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
20	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 419	
25	<b>caagaaaggt gcaata</b>	<b>16</b>
	<210> 420	
	<211> 16	
	<212> ADN	
30	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
35	<400> 420	
	<b>acaagaaagg tgcaat</b>	<b>16</b>
	<210> 421	
40	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
45	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 421	
	<b>atttaaactc acaaac</b>	<b>16</b>
50	<210> 422	
	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
55	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 422	
60	<b>ctgttagggt cagcga</b>	<b>16</b>
	<210> 423	
	<211> 17	

	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
5	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 423	
	<b>tctgaatgaa catttcg</b>	<b>17</b>
10	<210> 424	
	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
15	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 424	
20	<b>ctcattgaag gttctg</b>	<b>16</b>
	<210> 425	
	<211> 16	
25	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
30	<400> 425	
	<b>ctaattctcat tgaagg</b>	<b>16</b>
35	<210> 426	
	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
40	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 426	
45	<b>cctaattctca ttgaag</b>	<b>16</b>
	<210> 427	
	<211> 16	
	<212> ADN	
50	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
55	<400> 427	
	<b>actttgatct ttcagc</b>	<b>16</b>
	<210> 428	
60	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	

	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 428	
5	<b>actatgcaac actttg</b>	16
	<210> 429	
	<211> 16	
	<212> ADN	
10	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
15	<400> 429	
	<b>caaatagctt tatcgg</b>	16
	<210> 430	
20	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
25	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 430	
	<b>ccaaatagct ttatcg</b>	16
30	<210> 431	
	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
35	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 431	
40	<b>tccaaatagc tttatc</b>	16
	<210> 432	
	<211> 16	
45	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
50	<400> 432	
	<b>gatccaaata gcttta</b>	16
55	<210> 433	
	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
60	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 433	



	<b>atgatccaaa tagctt</b>	<b>16</b>
	<210> 434	
	<211> 16	
5	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
10	<400> 434	
	<b>tatgatccaa atagct</b>	<b>16</b>
15	<210> 435	
	<211> 17	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
20	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 435	
25	<b>taaacagggc tgggaat</b>	<b>17</b>
	<210> 436	
	<211> 16	
	<212> ADN	
30	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
35	<400> 436	
	<b>acttaaacag ggctgg</b>	<b>16</b>
	<210> 437	
40	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
45	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 437	
	<b>acacttaaac agggct</b>	<b>16</b>
50	<210> 438	
	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
55	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 438	
60	<b>gaacacttaa acaggg</b>	<b>16</b>
	<210> 439	
	<211> 17	

	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
5	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 439	
	<b>agagaacact taaacag</b>	17
10	<210> 440	
	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
15	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 440	
20	<b>ctacagagaa cactta</b>	16
	<210> 441	
	<211> 17	
25	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
30	<400> 441	
	<b>atgctacaga gaacact</b>	17
35	<210> 442	
	<211> 19	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
40	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 442	
45	<b>ataaatgcta cagagaaca</b>	19
	<210> 443	
	<211> 18	
	<212> ADN	
50	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
55	<400> 443	
	<b>agataaatgc tacagaga</b>	18
	<210> 444	
60	<211> 17	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	

	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 444	
5	<b>tagagataaa tgctaca</b>	17
	<210> 445	
	<211> 18	
	<212> ADN	
10	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
15	<400> 445	
	<b>tagatagaga taaatgct</b>	18
	<210> 446	
20	<211> 18	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
25	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 446	
	<b>caatatacta gatagaga</b>	18
30	<210> 447	
	<211> 19	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
35	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 447	
40	<b>tacacaatat actagatag</b>	19
	<210> 448	
	<211> 16	
45	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
50	<400> 448	
	<b>ctacacaata tactag</b>	16
55	<210> 449	
	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
60	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 449	

	<b>gctacacaat atacta</b>	<b>16</b>
5	<210> 450 <211> 18 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
10	<220> <223> Motivo de oligonucleótidos  <400> 450	
	<b>atatgctaca caatatac</b>	<b>18</b>
15	<210> 451 <211> 16 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
20	<220> <223> Motivo de oligonucleótidos  <400> 451	
25	<b>tgatatgcta cacaat</b>	<b>16</b>
30	<210> 452 <211> 17 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
35	<220> <223> Motivo de oligonucleótidos  <400> 452	
	<b>atgatatgat atgctac</b>	<b>17</b>
40	<210> 453 <211> 18 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
45	<220> <223> Motivo de oligonucleótidos  <400> 453	
50	<b>gaggagagag acaataaa</b>	<b>18</b>
55	<210> 454 <211> 17 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
60	<220> <223> Motivo de oligonucleótidos  <400> 454	
	<b>ctaggaggag agagaca</b>	<b>17</b>
	<210> 455 <211> 17	

	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
5	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 455	
	<b>tattctagga ggagaga</b>	17
10	<210> 456	
	<211> 17	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
15	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 456	
20	<b>ttatatattcta ggaggag</b>	17
	<210> 457	
	<211> 16	
25	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
30	<400> 457	
	<b>gtttatatattc taggag</b>	16
35	<210> 458	
	<211> 18	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
40	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 458	
45	<b>tggagtttat attctagg</b>	18
	<210> 459	
	<211> 16	
	<212> ADN	
50	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
55	<400> 459	
	<b>cgtaccacca ctctgc</b>	16
60	<210> 460	
	<211> 18	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	

	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 460	
5	<b>tgaggaaatc attcattc</b>	18
	<210> 461	
	<211> 18	
	<212> ADN	
10	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
15	<400> 461	
	<b>tttgaggaaa tcattcat</b>	18
	<210> 462	
20	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
25	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 462	
	<b>aggctaatacc tatttg</b>	16
30	<210> 463	
	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
35	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 463	
40	<b>tttaggctaa tcctat</b>	16
	<210> 464	
	<211> 16	
45	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
50	<400> 464	
	<b>tgctccagtg taccct</b>	16
55	<210> 465	
	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
60	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 465	

	<b>tagtagtact cgatag</b>	<b>16</b>
	<210> 466	
	<211> 18	
5	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
10	<400> 466	
	<b>ctaattgtag tagtactc</b>	<b>18</b>
15	<210> 467	
	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
20	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 467	
25	<b>tgctaattgt agtagt</b>	<b>16</b>
	<210> 468	
	<211> 16	
	<212> ADN	
30	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
35	<400> 468	
	<b>agtgctaatt gtagta</b>	<b>16</b>
40	<210> 469	
	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
45	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 469	
	<b>gcaagtgcta attgta</b>	<b>16</b>
50	<210> 470	
	<211> 19	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
55	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 470	
60	<b>gaggaaatga actaattta</b>	<b>19</b>
	<210> 471	
	<211> 17	

	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
5	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 471	
	<b>caggaggaaa tgaacta</b>	17
10	<210> 472	
	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
15	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 472	
20	<b>ccctagagtc atttcc</b>	16
	<210> 473	
	<211> 17	
25	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
30	<400> 473	
	<b>atccttacatg atgaagc</b>	17
35	<210> 474	
	<211> 18	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
40	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 474	
45	<b>gacacactca gatttcag</b>	18
	<210> 475	
	<211> 19	
	<212> ADN	
50	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
55	<400> 475	
	<b>agacacactc agatttcag</b>	19
60	<210> 476	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	



	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 476	
5	<b>aagacacact cagatttcag</b>	20
	<210> 477	
	<211> 18	
	<212> ADN	
10	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
15	<400> 477	
	<b>agacacactc agattttca</b>	18
	<210> 478	
20	<211> 19	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
25	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 478	
	<b>aagacacact cagattttca</b>	19
30	<210> 479	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
35	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 479	
40	<b>aaagacacac tcagattttca</b>	20
	<210> 480	
	<211> 20	
45	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
50	<400> 480	
	<b>gaaagacaca ctcagattttc</b>	20
55	<210> 481	
	<211> 18	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
60	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 481	

	<b>aagacacact cagatttc</b>	<b>18</b>
	<210> 482	
	<211> 19	
5	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
10	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 482	
	<b>aaagacacac tcagatttc</b>	<b>19</b>
15	<210> 483	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
20	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 483	
25	<b>tgaaagacac actcagattt</b>	<b>20</b>
	<210> 484	
	<211> 19	
	<212> ADN	
30	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
35	<400> 484	
	<b>tgaaagacac actcagatt</b>	<b>19</b>
40	<210> 485	
	<211> 18	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
45	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 485	
50	<b>tgaaagacac actcagat</b>	<b>18</b>
	<210> 486	
	<211> 17	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
55	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 486	
60	<b>attgaaagac aactca</b>	<b>17</b>
	<210> 487	
	<211> 17	

	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
5	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 487	
	<b>tcattgaaag acacact</b>	17
10	<210> 488	
	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
15	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 488	
20	<b>ttccatcatt gaaaga</b>	16
	<210> 489	
	<211> 17	
25	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
30	<400> 489	
	<b>ataataccac ttatcat</b>	17
35	<210> 490	
	<211> 18	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
40	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 490	
45	<b>ttacttaatt tctttgga</b>	18
	<210> 491	
	<211> 18	
	<212> ADN	
50	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
55	<400> 491	
	<b>ttagaactag ctttatca</b>	18
	<210> 492	
60	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
65	<223> Motivo de oligonucleótidos	

	<400> 492	
5	<b>gaggtacaaa tatagg</b>	16
	<210> 493	
	<211> 16	
	<212> ADN	
10	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
15	<400> 493	
	<b>cttatgatac aactta</b>	16
	<210> 494	
20	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
25	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 494	
	<b>tcttatgata caactt</b>	16
30	<210> 495	
	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
35	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 495	
40	<b>ttcttatgat acaact</b>	16
	<210> 496	
	<211> 16	
	<212> ADN	
45	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
50	<400> 496	
	<b>cagtttctta tgatac</b>	16
	<210> 497	
55	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
60	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 497	
	<b>gcagtttctt atgata</b>	16

	<210> 498		
	<211> 19		
	<212> ADN		
5	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
	<223> Motivo de oligonucleótidos		
10	<400> 498		
	<b>tacaaatgtc tattaggtt</b>		<b>19</b>
	<210> 499		
15	<211> 18		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
20	<223> Motivo de oligonucleótidos		
	<400> 499		
	<b>tgtacaaatg tctattag</b>		<b>18</b>
25	<210> 500		
	<211> 16		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
30	<220>		
	<223> Motivo de oligonucleótidos		
	<400> 500		
35	<b>agcatcacaa ttagta</b>		<b>16</b>
	<210> 501		
	<211> 16		
40	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
	<223> Motivo de oligonucleótidos		
45	<400> 501		
	<b>ctaatgatag tgaagc</b>		<b>16</b>
50	<210> 502		
	<211> 16		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
55	<220>		
	<223> Motivo de oligonucleótidos		
	<400> 502		
60	<b>agctaatgat agtgaa</b>		<b>16</b>
	<210> 503		
	<211> 16		
	<212> ADN		

	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
5	<400> 503	
	<b>atgccttgac atatta</b>	16
10	<210> 504	
	<211> 17	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
15	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 504	
20	<b>ctcaagatta ttgacac</b>	17
	<210> 505	
	<211> 16	
	<212> ADN	
25	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
30	<400> 505	
	<b>acctcaagat tattga</b>	16
	<210> 506	
35	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
40	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 506	
	<b>aacctcaaga ttattg</b>	16
45	<210> 507	
	<211> 19	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
50	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 507	
55	<b>cacaaacctc aagattatt</b>	19
	<210> 508	
	<211> 16	
60	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	

	<400> 508	
5	<b>gtactttaatt agacct</b>	16
	<210> 509	
	<211> 16	
	<212> ADN	
10	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 509	
15	<b>agtactttaat tagacc</b>	16
	<210> 510	
	<211> 16	
20	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
25	<400> 510	
	<b>gtatgaggtg gtaaac</b>	16
30	<210> 511	
	<211> 17	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
35	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 511	
40	<b>aggaaacagc agaagtg</b>	17
	<210> 512	
	<211> 16	
	<212> ADN	
45	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
50	<400> 512	
	<b>gcacaaccca gagga</b>	16
	<210> 513	
55	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
60	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 513	
	<b>caagcacaac ccagag</b>	16

5	<p>&lt;210&gt; 514          &lt;211&gt; 16          &lt;212&gt; ADN          &lt;213&gt; Secuencia artificial</p>	
	<p>&lt;220&gt;          &lt;223&gt; Motivo de oligonucleótidos</p>	
10	<p>&lt;400&gt; 514</p>	
	<b>ttcaagcaca acccag</b>	16
15	<p>&lt;210&gt; 515          &lt;211&gt; 16          &lt;212&gt; ADN          &lt;213&gt; Secuencia artificial</p>	
20	<p>&lt;220&gt;          &lt;223&gt; Motivo de oligonucleótidos</p>	
	<p>&lt;400&gt; 515</p>	
25	<b>aattcaagca caaccc</b>	16
30	<p>&lt;210&gt; 516          &lt;211&gt; 19          &lt;212&gt; ADN          &lt;213&gt; Secuencia artificial</p>	
35	<p>&lt;220&gt;          &lt;223&gt; Motivo de oligonucleótidos</p>	
	<p>&lt;400&gt; 516</p>	
40	<b>taataattca agcacaacc</b>	19
45	<p>&lt;210&gt; 517          &lt;211&gt; 17          &lt;212&gt; ADN          &lt;213&gt; Secuencia artificial</p>	
	<p>&lt;220&gt;          &lt;223&gt; Motivo de oligonucleótidos</p>	
50	<p>&lt;400&gt; 517</p>	
55	<b>actaataatt caagcac</b>	17
60	<p>&lt;210&gt; 518          &lt;211&gt; 20          &lt;212&gt; ADN          &lt;213&gt; Secuencia artificial</p>	
65	<p>&lt;220&gt;          &lt;223&gt; Motivo de oligonucleótidos</p>	
	<p>&lt;400&gt; 518</p>	
70	<b>ataatactaa taattcaagc</b>	20
75	<p>&lt;210&gt; 519          &lt;211&gt; 16          &lt;212&gt; ADN          &lt;213&gt; Secuencia artificial</p>	



	<220>		
	<223> Motivo de oligonucleótidos		
5	<400> 519		
	<b>tagatttgtg aggtaa</b>		16
10	<210> 520		
	<211> 16		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
15	<220>		
	<223> Motivo de oligonucleótidos		
	<400> 520		
	<b>agccttaatt ctccat</b>		16
20	<210> 521		
	<211> 17		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
25	<220>		
	<223> Motivo de oligonucleótidos		
	<400> 521		
30	<b>aatgatctag agcctta</b>		17
35	<210> 522		
	<211> 16		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
40	<220>		
	<223> Motivo de oligonucleótidos		
	<400> 522		
	<b>ctaatgatct agagcc</b>		16
45	<210> 523		
	<211> 16		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
50	<220>		
	<223> Motivo de oligonucleótidos		
	<400> 523		
55	<b>actaatgatc tagagc</b>		16
60	<210> 524		
	<211> 18		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
	<223> Motivo de oligonucleótidos		

	<400> 524	
	<b>cattaacatg ttcttatt</b>	18
5	<210> 525 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
10	<220> <223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 525	
15	<b>acaagtacat taacatgttc</b>	20
	<210> 526 <211> 19 <212> ADN	
20	<213> Secuencia artificial	
	<220> <223> Motivo de oligonucleótidos	
25	<400> 526	
	<b>ttacaagtac attaacatg</b>	19
	<210> 527 <211> 17 <212> ADN	
30	<213> Secuencia artificial	
	<220> <223> Motivo de oligonucleótidos	
35	<400> 527	
	<b>gctttattca tgtttat</b>	17
40	<210> 528 <211> 16 <212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
45	<220> <223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 528	
50	<b>gctttattca tgttta</b>	16
	<210> 529 <211> 18 <212> ADN	
55	<213> Secuencia artificial	
	<220> <223> Motivo de oligonucleótidos	
60	<400> 529	
	<b>agagctttat tcatgttt</b>	18

	<210> 530	
	<211> 18	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
5	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 530	
10	<b>ataagagctt tattcatg</b>	18
	<210> 531	
	<211> 17	
15	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
20	<400> 531	
	<b>cataagagct ttattca</b>	17
25	<210> 532	
	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
30	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 532	
35	<b>agcataagag ctttat</b>	16
	<210> 533	
	<211> 16	
	<212> ADN	
40	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
45	<400> 533	
	<b>tagattgttt agtgca</b>	16
	<210> 534	
50	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
55	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 534	
	<b>gtagattgtt tagtgc</b>	16
60	<210> 535	
	<211> 17	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	

	<220>		
	<223> Motivo de oligonucleótidos		
5	<400> 535		
	<b>gacaattcta gtagatt</b>		17
10	<210> 536		
	<211> 16		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
15	<220>		
	<223> Motivo de oligonucleótidos		
	<400> 536		
20	<b>ctgacaattc tagtag</b>		16
	<210> 537		
	<211> 16		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
25	<220>		
	<223> Motivo de oligonucleótidos		
	<400> 537		
30	<b>gctgacaatt ctagta</b>		16
	<210> 538		
	<211> 16		
35	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
	<223> Motivo de oligonucleótidos		
40	<400> 538		
	<b>aggattaaga tacgta</b>		16
45	<210> 539		
	<211> 16		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
50	<220>		
	<223> Motivo de oligonucleótidos		
	<400> 539		
55	<b>caggattaag atacgt</b>		16
	<210> 540		
	<211> 16		
	<212> ADN		
60	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
	<223> Motivo de oligonucleótidos		
65	<400> 540		

	<b>tcaggattaa gatacg</b>	<b>16</b>
5	<210> 541 <211> 16 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
10	<220> <223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 541	
15	<b>ttcaggatta agatac</b>	<b>16</b>
20	<210> 542 <211> 18 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
	<220> <223> Motivo de oligonucleótidos	
25	<400> 542	
	<b>aggaagaaag tttgattc</b>	<b>18</b>
30	<210> 543 <211> 18 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
35	<220> <223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 543	
	<b>tcaaggaaga aagtttga</b>	<b>18</b>
40	<210> 544 <211> 18 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
45	<220> <223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 544	
50	<b>ctcaaggaag aaagtttg</b>	<b>18</b>
55	<210> 545 <211> 17 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
60	<220> <223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 545	
	<b>tgctcaagga agaaagt</b>	<b>17</b>
	<210> 546	

	<211> 18	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
5	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 546	
10	<b>aattatgctc aaggaaga</b>	18
	<210> 547	
	<211> 18	
	<212> ADN	
15	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
20	<400> 547	
	<b>taggatacca cattatga</b>	18
	<210> 548	
25	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
30	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 548	
	<b>cataatttat tccattcctc</b>	20
35	<210> 549	
	<211> 17	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
40	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 549	
45	<b>tgcataattt attccat</b>	17
	<210> 550	
	<211> 17	
50	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
55	<400> 550	
	<b>actgcataat ttattcc</b>	17
60	<210> 551	
	<211> 19	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	

	<220>		
	<223> Motivo de oligonucleótidos		
	<400> 551		
5	<b>ctaaactgca taattttatt</b>		19
	<210> 552		
	<211> 16		
10	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
	<223> Motivo de oligonucleótidos		
15	<400> 552		
	<b>ataactaaac tgcata</b>		16
20	<210> 553		
	<211> 19		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
25	<220>		
	<223> Motivo de oligonucleótidos		
	<400> 553		
30	<b>ttattaataa ctaaactgc</b>		19
	<210> 554		
	<211> 19		
	<212> ADN		
35	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
	<223> Motivo de oligonucleótidos		
40	<400> 554		
	<b>tagtacatta ttaataact</b>		19
	<210> 555		
45	<211> 16		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
50	<223> Motivo de oligonucleótidos		
	<400> 555		
	<b>cataactaag gacgtt</b>		16
55	<210> 556		
	<211> 16		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
60	<220>		
	<223> Motivo de oligonucleótidos		
	<400> 556		

	<b>tcataactaa ggacgt</b>	<b>16</b>
5	<210> 557 <211> 16 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
10	<220> <223> Motivo de oligonucleótidos <400> 557	
15	<b>cgtcataact aaggac</b>	<b>16</b>
20	<210> 558 <211> 16 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
25	<220> <223> Motivo de oligonucleótidos <400> 558	
30	<b>tcgtcataac taagga</b>	<b>16</b>
35	<210> 559 <211> 16 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
40	<220> <223> Motivo de oligonucleótidos <400> 559	
45	<b>atcgtcataa ctaagg</b>	<b>16</b>
50	<210> 560 <211> 16 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
55	<220> <223> Motivo de oligonucleótidos <400> 560	
60	<b>gttagtatct tacatt</b>	<b>16</b>
65	<210> 561 <211> 16 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
70	<220> <223> Motivo de oligonucleótidos <400> 561	
75	<b>ctctattggt agtatc</b>	<b>16</b>
80	<210> 562	



	<211> 16		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
5	<220>		
	<223> Motivo de oligonucleótidos		
	<400> 562		
10	<b>agtatagagt tactgt</b>	16	
	<210> 563		
	<211> 16		
	<212> ADN		
15	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
	<223> Motivo de oligonucleótidos		
20	<400> 563		
	<b>ttcctggtga tacttt</b>	16	
	<210> 564		
25	<211> 16		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
30	<223> Motivo de oligonucleótidos		
	<400> 564		
	<b>gttcctggtg atactt</b>	16	
35	<210> 565		
	<211> 16		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
40	<220>		
	<223> Motivo de oligonucleótidos		
	<400> 565		
45	<b>tggtcctggt gatact</b>	16	
	<210> 566		
	<211> 18		
50	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
	<223> Motivo de oligonucleótidos		
55	<400> 566		
	<b>ataaacatga atctctcc</b>	18	
60	<210> 567		
	<211> 19		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		

	<220>		
	<223> Motivo de oligonucleótidos		
	<400> 567		
5			
	<b>ctttataaac atgaatctc</b>		19
	<210> 568		
	<211> 17		
10	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
	<223> Motivo de oligonucleótidos		
15			
	<400> 568		
	<b>ctgtctttat aaacatg</b>		17
20	<210> 569		
	<211> 18		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
25	<220>		
	<223> Motivo de oligonucleótidos		
	<400> 569		
30	<b>ttgttataaa tctgtctt</b>		18
	<210> 570		
	<211> 19		
	<212> ADN		
35	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
	<223> Motivo de oligonucleótidos		
40	<400> 570		
	<b>ttaaatttat tcttggata</b>		19
45	<210> 571		
	<211> 18		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
50	<223> Motivo de oligonucleótidos		
	<400> 571		
	<b>cttaaattta ttcttggga</b>		18
55	<210> 572		
	<211> 19		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
60	<220>		
	<223> Motivo de oligonucleótidos		
	<400> 572		

	<b>cttctttaaatt ttattcttg</b>	<b>19</b>
5	<210> 573 <211> 17 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
10	<220> <223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 573	
15	<b>tatgtttctc agtaaag</b>	<b>17</b>
20	<210> 574 <211> 17 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
	<220> <223> Motivo de oligonucleótidos	
25	<400> 574	
	<b>gaattatctt taaacca</b>	<b>17</b>
30	<210> 575 <211> 16 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
35	<220> <223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 575	
40	<b>cccttaaatt tctaca</b>	<b>16</b>
45	<210> 576 <211> 16 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
	<220> <223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 576	
50	<b>acactgctct tgtacc</b>	<b>16</b>
55	<210> 577 <211> 16 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
	<220> <223> Motivo de oligonucleótidos	
60	<400> 577	
	<b>tgacaacact gctctt</b>	<b>16</b>
	<210> 578	

	<211> 16		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
5	<220>		
	<223> Motivo de oligonucleótidos		
	<400> 578		
10	<b>tacattttatt gggctc</b>	16	
	<210> 579		
	<211> 16		
	<212> ADN		
15	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
	<223> Motivo de oligonucleótidos		
20	<400> 579		
	<b>gtacatttat tgggct</b>	16	
	<210> 580		
25	<211> 16		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
30	<223> Motivo de oligonucleótidos		
	<400> 580		
	<b>ttggtacatt tattgg</b>	16	
35	<210> 581		
	<211> 17		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
40	<220>		
	<223> Motivo de oligonucleótidos		
	<400> 581		
45	<b>catgttggtta catttat</b>	17	
	<210> 582		
	<211> 16		
50	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
	<223> Motivo de oligonucleótidos		
55	<400> 582		
	<b>aatcatgttg gtacat</b>	16	
60	<210> 583		
	<211> 16		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
65	<220>		

	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 583	
5	<b>aaatcatggtt ggtaca</b>	16
	<210> 584	
	<211> 16	
	<212> ADN	
10	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
15	<400> 584	
	<b>gacaagtttg gattaa</b>	16
	<210> 585	
20	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
25	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 585	
	<b>aatgttcaga tgcctc</b>	16
30	<210> 586	
	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
35	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 586	
40	<b>gcttaatggtt cagatg</b>	16
	<210> 587	
	<211> 16	
45	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
50	<400> 587	
	<b>cgtacatagc ttgatg</b>	16
55	<210> 588	
	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
60	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 588	

	<b>gtgaggaatt aggata</b>	<b>16</b>
	<210> 589	
	<211> 16	
5	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
10	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 589	
	<b>gtaacaatat ggtttg</b>	<b>16</b>
15	<210> 590	
	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
20	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 590	
25	<b>gaaatattgt agacta</b>	<b>16</b>
	<210> 591	
	<211> 16	
	<212> ADN	
30	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
35	<400> 591	
	<b>ttgaaatatt gtagac</b>	<b>16</b>
40	<210> 592	
	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
45	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 592	
50	<b>aagtctagta atttgc</b>	<b>16</b>
	<210> 593	
	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
55	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 593	
60	<b>gctcagtaga ttataa</b>	<b>16</b>
	<210> 594	
	<211> 16	

	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
5	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 594	
10	<b>catacactgt tgctaa</b>	16
	<210> 595	
	<211> 16	
	<212> ADN	
15	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 595	
20	<b>atggtctcaa atcatt</b>	16
	<210> 596	
	<211> 16	
25	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
30	<400> 596	
	<b>caatggtctc aaatca</b>	16
35	<210> 597	
	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
40	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 597	
45	<b>ttcctattga ttgact</b>	16
	<210> 598	
	<211> 16	
	<212> ADN	
50	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
55	<400> 598	
	<b>tttctgttca caacac</b>	16
60	<210> 599	
	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	

	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 599	
5	<b>aggaacccac taatct</b>	16
	<210> 600	
	<211> 16	
	<212> ADN	
10	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
15	<400> 600	
	<b>taaatggcag gaaccc</b>	16
	<210> 601	
20	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
25	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 601	
	<b>gtaaatggca ggaacc</b>	16
30	<210> 602	
	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
35	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 602	
40	<b>ttgtaaatgg caggaa</b>	16
	<210> 603	
	<211> 16	
45	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
50	<400> 603	
	<b>ttatgagtta ggcattg</b>	16
55	<210> 604	
	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
60	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 604	



	<b>ccaggtgaaa ctttaa</b>	<b>16</b>
5	<210> 605 <211> 16 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
10	<220> <223> Motivo de oligonucleótidos <400> 605	
	<b>cccttagtca gctcct</b>	<b>16</b>
15	<210> 606 <211> 16 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
20	<220> <223> Motivo de oligonucleótidos <400> 606	
25	<b>acccttagtc agctcc</b>	<b>16</b>
30	<210> 607 <211> 16 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
35	<220> <223> Motivo de oligonucleótidos <400> 607	
	<b>cacccttagt cagctc</b>	<b>16</b>
40	<210> 608 <211> 16 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
45	<220> <223> Motivo de oligonucleótidos <400> 608	
50	<b>tctcttacta ggctcc</b>	<b>16</b>
55	<210> 609 <211> 16 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
60	<220> <223> Motivo de oligonucleótidos <400> 609	
	<b>cctatctgtc atcatg</b>	<b>16</b>
	<210> 610 <211> 16	

	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
5	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 610	
	<b>tcctatctgt catcat</b>	<b>16</b>
10	<210> 611	
	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
15	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 611	
20	<b>gagaagtgtg agaagc</b>	<b>16</b>
	<210> 612	
	<211> 16	
25	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
30	<400> 612	
	<b>catccttgaa gtttag</b>	<b>16</b>
35	<210> 613	
	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
40	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 613	
45	<b>taataagatg gctccc</b>	<b>16</b>
	<210> 614	
	<211> 16	
	<212> ADN	
50	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
55	<400> 614	
	<b>caaggcataa taagat</b>	<b>16</b>
	<210> 615	
60	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	

	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 615	
5	<b>ccaaggcata ataaga</b>	16
	<210> 616	
	<211> 16	
	<212> ADN	
10	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
15	<400> 616	
	<b>tgatccaatt ctcacc</b>	16
	<210> 617	
20	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
25	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 617	
	<b>atgatccaat tctcac</b>	16
30	<210> 618	
	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
35	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 618	
40	<b>cgcttcatct tcaccc</b>	16
	<210> 619	
	<211> 16	
45	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
50	<400> 619	
	<b>tatgacactg catctt</b>	16
55	<210> 620	
	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
60	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 620	

	<b>gtatgacact gcatct</b>	<b>16</b>
	<210> 621	
	<211> 16	
5	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
10	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 621	
	<b>tgtatgacac tgcac</b>	<b>16</b>
15	<210> 622	
	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
20	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 622	
25	<b>ttctcttctg taagtc</b>	<b>16</b>
	<210> 623	
	<211> 16	
	<212> ADN	
30	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
35	<400> 623	
	<b>ttctacagag gaacta</b>	<b>16</b>
40	<210> 624	
	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
45	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 624	
50	<b>actacagttc tacaga</b>	<b>16</b>
	<210> 625	
	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
55	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 625	
60	<b>ttcccacagg taaatg</b>	<b>16</b>
	<210> 626	
	<211> 20	

	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
5	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 626	
	<b>attatttgaa tataactcatt</b>	20
10	<210> 627	
	<211> 17	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
15	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 627	
20	<b>tgggaggaaa ttatttg</b>	17
	<210> 628	
	<211> 16	
25	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
30	<400> 628	
	<b>tgactcatct taaatg</b>	16
35	<210> 629	
	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
40	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 629	
45	<b>ctgactcatc ttaaatt</b>	16
	<210> 630	
	<211> 16	
	<212> ADN	
50	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
55	<400> 630	
	<b>tttactctga ctcac</b>	16
	<210> 631	
60	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	

	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 631	
5	<b>tattggagga attatt</b>	16
	<210> 632	
	<211> 16	
	<212> ADN	
10	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
15	<400> 632	
	<b>gtattggagg aattat</b>	16
	<210> 633	
20	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
25	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 633	
	<b>tggtataactt ctctaagtat</b>	20
30	<210> 634	
	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
35	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 634	
40	<b>gatctcttgg tataact</b>	16
	<210> 635	
	<211> 16	
45	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
50	<400> 635	
	<b>cagacaactc tatacc</b>	16
55	<210> 636	
	<211> 17	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
60	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 636	

	<b>aacatcagac aactcta</b>	<b>17</b>
	<210> 637	
	<211> 18	
5	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
10	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 637	
	<b>tttaacatca gacaactc</b>	<b>18</b>
15	<210> 638	
	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
20	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 638	
25	<b>taacatcaga caactc</b>	<b>16</b>
	<210> 639	
	<211> 16	
	<212> ADN	
30	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
35	<400> 639	
	<b>attttaacatc agacaa</b>	<b>16</b>
	<210> 640	
40	<211> 17	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
45	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 640	
	<b>cctattttaac atcagac</b>	<b>17</b>
50	<210> 641	
	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
55	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 641	
60	<b>tccctatttta acatca</b>	<b>16</b>
	<210> 642	
	<211> 17	

	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
5	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 642	
	<b>tcaacgacta ttggaat</b>	17
10	<210> 643	
	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
15	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 643	
20	<b>cttatattct ggctat</b>	16
	<210> 644	
	<211> 16	
25	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
30	<400> 644	
	<b>atccttatat tctggc</b>	16
35	<210> 645	
	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
40	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 645	
45	<b>gatccttata ttctgg</b>	16
	<210> 646	
	<211> 16	
	<212> ADN	
50	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
55	<400> 646	
	<b>tgatccttat attctg</b>	16
	<210> 647	
60	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
65	<223> Motivo de oligonucleótidos	



	<400> 647	
	<b>attgaaactt gacct</b>	16
5	<210> 648 <211> 16 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
10	<220> <223> Motivo de oligonucleótidos	
15	<400> 648	
	<b>actgtcattg aaactt</b>	16
20	<210> 649 <211> 16 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
25	<220> <223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 649	
	<b>tcttactgtc attgaa</b>	16
30	<210> 650 <211> 17 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
35	<220> <223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 650	
40	<b>aggatcttac tgtcatt</b>	17
45	<210> 651 <211> 16 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
50	<220> <223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 651	
	<b>gcaaatcaac tccatc</b>	16
55	<210> 652 <211> 16 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
60	<220> <223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 652	

	<b>gtgcaaatca actcca</b>	<b>16</b>
	<210> 653	
	<211> 17	
5	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
10	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 653	
	<b>caattatttc tttgtgc</b>	<b>17</b>
15	<210> 654	
	<211> 18	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
20	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 654	
25	<b>tggcaacaat tattttctt</b>	<b>18</b>
	<210> 655	
	<211> 16	
	<212> ADN	
30	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
35	<400> 655	
	<b>gctggcaaca attatt</b>	<b>16</b>
	<210> 656	
40	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
45	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 656	
	<b>atccattttct actgcc</b>	<b>16</b>
50	<210> 657	
	<211> 19	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
55	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 657	
60	<b>taatattctat tgattttcta</b>	<b>19</b>
	<210> 658	
	<211> 16	

	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
5	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 658	
	<b>tcaatagtgt agggca</b>	16
10	<210> 659	
	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
15	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 659	
20	<b>ttcaatagtg tagggc</b>	16
	<210> 660	
	<211> 19	
25	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
30	<400> 660	
	<b>aggttaatta attcaatag</b>	19
35	<210> 661	
	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
40	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 661	
45	<b>catttgtaat ccctag</b>	16
	<210> 662	
	<211> 16	
	<212> ADN	
50	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
55	<400> 662	
	<b>acatttgtaa tcccta</b>	16
	<210> 663	
60	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	

	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 663	
5	<b>aacatttgta atccct</b>	16
	<210> 664	
	<211> 16	
	<212> ADN	
10	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
15	<400> 664	
	<b>taaatttcaa gttctg</b>	16
	<210> 665	
20	<211> 18	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
25	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 665	
	<b>gtttaaattt caagttct</b>	18
30	<210> 666	
	<211> 18	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
35	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 666	
40	<b>ccaagtttaa atttcaag</b>	18
	<210> 667	
	<211> 17	
45	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
50	<400> 667	
	<b>acccaagttt aaatttc</b>	17
55	<210> 668	
	<211> 19	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
60	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 668	

	<b>catacagtga cccaagttt</b>	<b>19</b>
	<210> 669	
	<211> 16	
5	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
10	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 669	
	<b>acatcccata cagtga</b>	<b>16</b>
15	<210> 670	
	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
20	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 670	
25	<b>agcacagctc tacatc</b>	<b>16</b>
	<210> 671	
	<211> 16	
	<212> ADN	
30	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
35	<400> 671	
	<b>atatagcaca gctcta</b>	<b>16</b>
	<210> 672	
40	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
45	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 672	
	<b>tccatatagc acagct</b>	<b>16</b>
50	<210> 673	
	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
55	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 673	
60	<b>atttccatat agcaca</b>	<b>16</b>
	<210> 674	

	<211> 17	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
5	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 674	
10	<b>tttattttcca tatagca</b>	17
	<210> 675	
	<211> 16	
	<212> ADN	
15	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
20	<400> 675	
	<b>tttattttcca tatagc</b>	16
	<210> 676	
25	<211> 17	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
30	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 676	
	<b>aaggagagga gattatg</b>	17
35	<210> 677	
	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
40	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 677	
45	<b>agttcttgtg ttagct</b>	16
	<210> 678	
	<211> 16	
50	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
55	<400> 678	
	<b>gagttcttgt gtagc</b>	16
60	<210> 679	
	<211> 17	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
65	<220>	

	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 679	
5	<b>attaattatc catccac</b>	17
	<210> 680	
	<211> 18	
	<212> ADN	
10	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
15	<400> 680	
	<b>atcaattaat tatccatc</b>	18
	<210> 681	
20	<211> 18	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
25	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 681	
	<b>agaatcaatt aattatcc</b>	18
30	<210> 682	
	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
35	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 682	
40	<b>tgagataccg tgcattg</b>	16
	<210> 683	
	<211> 16	
45	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
50	<400> 683	
	<b>aatgagatac cgtgca</b>	16
55	<210> 684	
	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
60	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 684	

	<b>ctgtggtag gctaata</b>	<b>16</b>
	<210> 685	
	<211> 20	
5	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
10	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 685	
	<b>aagagtaagg gtctgtggtt</b>	<b>20</b>
15	<210> 686	
	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
20	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 686	
25	<b>gatgggttaa gagtaa</b>	<b>16</b>
	<210> 687	
	<211> 16	
	<212> ADN	
30	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
35	<400> 687	
	<b>agcagatggg ttaaga</b>	<b>16</b>
40	<210> 688	
	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
45	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 688	
	<b>tgtaaacatt tgtagc</b>	<b>16</b>
50	<210> 689	
	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
55	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 689	
60	<b>cctgcttata aatgta</b>	<b>16</b>
	<210> 690	
	<211> 16	



	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
5	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 690	
10	<b>tgccctgctt ataaat</b>	16
	<210> 691	
	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
15	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 691	
20	<b>tcttcttagt tcaata</b>	16
	<210> 692	
	<211> 16	
25	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
30	<400> 692	
	<b>tggtttctaa ctacat</b>	16
35	<210> 693	
	<211> 17	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
40	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 693	
45	<b>agtttggttt ctaacta</b>	17
	<210> 694	
	<211> 16	
	<212> ADN	
50	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
55	<400> 694	
	<b>gaatgaaact tgcctg</b>	16
60	<210> 695	
	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	

	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 695	
5	<b>attatcctta catgat</b>	16
	<210> 696	
	<211> 16	
	<212> ADN	
10	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
15	<400> 696	
	<b>gtacccaatt atcctt</b>	16
	<210> 697	
20	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
25	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 697	
	<b>tgtacccaat taccct</b>	16
30	<210> 698	
	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
35	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 698	
40	<b>ttgtacccaa ttatcc</b>	16
	<210> 699	
	<211> 16	
45	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
50	<400> 699	
	<b>tttgtaccca attatc</b>	16
55	<210> 700	
	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
60	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 700	

	<b>agcagcaggt tatatt</b>	<b>16</b>
5	<210> 701 <211> 16 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
10	<220> <223> Motivo de oligonucleótidos <400> 701	
	<b>tgggaagtgg tctggg</b>	<b>16</b>
15	<210> 702 <211> 16 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
20	<220> <223> Motivo de oligonucleótidos <400> 702	
25	<b>ctggagagtg ataata</b>	<b>16</b>
30	<210> 703 <211> 16 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
35	<220> <223> Motivo de oligonucleótidos <400> 703	
	<b>aatgctggat tacgtc</b>	<b>16</b>
40	<210> 704 <211> 16 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
45	<220> <223> Motivo de oligonucleótidos <400> 704	
50	<b>caatgctgga ttacgt</b>	<b>16</b>
55	<210> 705 <211> 16 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
60	<220> <223> Motivo de oligonucleótidos <400> 705	
	<b>ttgttcagaa gtatcc</b>	<b>16</b>
	<210> 706 <211> 16	

	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
5	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 706	
	<b>gatgatttgc ttggag</b>	16
10	<210> 707	
	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
15	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 707	
20	<b>gaaatcattc acaacc</b>	16
	<210> 708	
	<211> 16	
25	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
30	<400> 708	
	<b>ttgtaacatc tactac</b>	16
35	<210> 709	
	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
40	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 709	
45	<b>cattaagcag caagtt</b>	16
	<210> 710	
	<211> 16	
	<212> ADN	
50	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
55	<400> 710	
	<b>ttactagatg tgagca</b>	16
	<210> 711	
60	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
65	<223> Motivo de oligonucleótidos	

	<400> 711	
5	<b>tttactagat gtgagc</b>	16
	<210> 712	
	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
10	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 712	
15	<b>gaccaagcac cttaca</b>	16
	<210> 713	
	<211> 16	
20	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
25	<400> 713	
	<b>agaccaagca ccttac</b>	16
30	<210> 714	
	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
35	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 714	
40	<b>atgggttaaa taaagg</b>	16
	<210> 715	
	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
45	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 715	
50	<b>tcaaccagag tatta</b>	16
	<210> 716	
	<211> 16	
55	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
60	<400> 716	
	<b>gtcaaccaga gtatta</b>	16

	<210> 717	
	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
5	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 717	
10	<b>attgtaaagc tgatat</b>	16
	<210> 718	
	<211> 16	
15	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
20	<400> 718	
	<b>cacataattg taaagc</b>	16
25	<210> 719	
	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
30	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 719	
35	<b>gaggtctgct atttac</b>	16
	<210> 720	
	<211> 16	
	<212> ADN	
40	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
45	<400> 720	
	<b>tgtagattca atgcct</b>	16
	<210> 721	
50	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
55	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 721	
	<b>cctcattata ctatga</b>	16
60	<210> 722	
	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	

	<220>		
	<223> Motivo de oligonucleótidos		
5	<400> 722		
	<b>ccttatgcta tgacac</b>		16
10	<210> 723		
	<211> 16		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
15	<220>		
	<223> Motivo de oligonucleótidos		
	<400> 723		
20	<b>tccttatgct atgaca</b>		16
	<210> 724		
	<211> 16		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
25	<220>		
	<223> Motivo de oligonucleótidos		
	<400> 724		
30	<b>aagatgttta agtata</b>		16
	<210> 725		
	<211> 16		
35	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
40	<220>		
	<223> Motivo de oligonucleótidos		
	<400> 725		
	<b>ctgattatta agatgt</b>		16
45	<210> 726		
	<211> 16		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
50	<220>		
	<223> Motivo de oligonucleótidos		
	<400> 726		
55	<b>tggaaaggta tgaatt</b>		16
	<210> 727		
	<211> 16		
	<212> ADN		
60	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
	<223> Motivo de oligonucleótidos		

	<400> 727		
	<b>acttgaatgg cttgga</b>		16
5	<210> 728 <211> 16 <212> ADN <213> Secuencia artificial		
10	<220> <223> Motivo de oligonucleótidos		
	<400> 728		
15	<b>aacttgaatg gcttgg</b>		16
	<210> 729 <211> 16 <212> ADN <213> Secuencia artificial		
20	<220> <223> Motivo de oligonucleótidos		
25	<400> 729		
	<b>caatgtgtta ctatatt</b>		16
30	<210> 730 <211> 16 <212> ADN <213> Secuencia artificial		
35	<220> <223> Motivo de oligonucleótidos		
	<400> 730		
40	<b>acaatgtggtt actatt</b>		16
	<210> 731 <211> 16 <212> ADN <213> Secuencia artificial		
45	<220> <223> Motivo de oligonucleótidos		
	<400> 731		
50	<b>catctgctat ataaga</b>		16
	<210> 732 <211> 16 <212> ADN <213> Secuencia artificial		
55	<220> <223> Motivo de oligonucleótidos		
60	<400> 732		
	<b>cctagagcaa atactt</b>		16
65	<210> 733		



	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
5	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 733	
10	<b>cagagttaat aataag</b>	16
	<210> 734	
	<211> 16	
	<212> ADN	
15	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
20	<400> 734	
	<b>gttcaagcac aacgaa</b>	16
	<210> 735	
25	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
30	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 735	
	<b>agggttcaag cacaac</b>	16
35	<210> 736	
	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
40	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 736	
45	<b>tgttggagac actggt</b>	16
	<210> 737	
	<211> 16	
50	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
55	<400> 737	
	<b>aaggaggagt taggac</b>	16
60	<210> 738	
	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	

	<220>		
	<223> Motivo de oligonucleótidos		
	<400> 738		
5	<b>ctatgccatt tacgat</b>		16
	<210> 739		
	<211> 16		
10	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
	<223> Motivo de oligonucleótidos		
15	<400> 739		
	<b>tcaaatgcag aattag</b>		16
20	<210> 740		
	<211> 16		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
25	<220>		
	<223> Motivo de oligonucleótidos		
	<400> 740		
30	<b>agtgacaatc aaatgc</b>		16
	<210> 741		
	<211> 16		
	<212> ADN		
35	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
	<223> Motivo de oligonucleótidos		
40	<400> 741		
	<b>aagtgacaat caaatg</b>		16
	<210> 742		
45	<211> 16		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
50	<223> Motivo de oligonucleótidos		
	<400> 742		
	<b>gtgtaccaag taacaa</b>		16
55	<210> 743		
	<211> 16		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
60	<220>		
	<223> Motivo de oligonucleótidos		
	<400> 743		
65			

	<b>tgggatgtta aactga</b>	<b>16</b>
	<210> 744	
	<211> 16	
5	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
10	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 744	
	<b>agtttacatt ttctgc</b>	<b>16</b>
15	<210> 745	
	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
20	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 745	
25	<b>tatgtgaaga ggagag</b>	<b>16</b>
	<210> 746	
	<211> 16	
	<212> ADN	
30	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
35	<400> 746	
	<b>cacctttaaa acccca</b>	<b>16</b>
	<210> 747	
40	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
45	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 747	
	<b>tcctttataa tcacac</b>	<b>16</b>
50	<210> 748	
	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
55	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 748	
60	<b>acggtatttt cacagg</b>	<b>16</b>
	<210> 749	
	<211> 16	

	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
5	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 749	
10	<b>gacactacaa tgagga</b>	16
	<210> 750	
	<211> 16	
	<212> ADN	
15	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 750	
20	<b>tggttttttag gactgt</b>	16
	<210> 751	
	<211> 16	
25	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
30	<400> 751	
	<b>cgacaaattc tatect</b>	16
35	<210> 752	
	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
40	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 752	
45	<b>tgatatacaa tgctac</b>	16
	<210> 753	
	<211> 16	
	<212> ADN	
50	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
55	<400> 753	
	<b>tcgttgggta aattta</b>	16
	<210> 754	
60	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
65	<223> Motivo de oligonucleótidos	

	<400> 754	
5	<b>tgctttataa atggtg</b>	16
	<210> 755	
	<211> 18	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
10	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 755	
15	<b>caagtttaca ttttctgc</b>	18
	<210> 756	
	<211> 18	
20	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
25	<400> 756	
	<b>catatgtgaa gaggagag</b>	18
30	<210> 757	
	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
35	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 757	
40	<b>cacctttaaa acccca</b>	16
	<210> 758	
	<211> 18	
	<212> ADN	
45	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Motivo de oligonucleótidos	
50	<400> 758	
	<b>catcctttat aatcacac</b>	18
	<210> 759	
55	<211> 18	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
60	<223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 759	
	<b>caacggtatt ttcacagg</b>	18

5	<p>&lt;210&gt; 760          &lt;211&gt; 18          &lt;212&gt; ADN          &lt;213&gt; Secuencia artificial</p>	
	<p>&lt;220&gt;          &lt;223&gt; Motivo de oligonucleótidos</p>	
10	<p>&lt;400&gt; 760</p> <p><b>cagacactac aatgagga</b></p>	18
15	<p>&lt;210&gt; 761          &lt;211&gt; 18          &lt;212&gt; ADN          &lt;213&gt; Secuencia artificial</p>	
20	<p>&lt;220&gt;          &lt;223&gt; Motivo de oligonucleótidos</p> <p>&lt;400&gt; 761</p> <p><b>catgggttttt aggactgt</b></p>	18
25	<p>&lt;210&gt; 762          &lt;211&gt; 18          &lt;212&gt; ADN          &lt;213&gt; Secuencia artificial</p>	
30	<p>&lt;220&gt;          &lt;223&gt; Motivo de oligonucleótidos</p> <p>&lt;400&gt; 762</p> <p><b>cacgacaaat tctatcct</b></p>	18
35	<p>&lt;210&gt; 763          &lt;211&gt; 18          &lt;212&gt; ADN          &lt;213&gt; Secuencia artificial</p>	
40	<p>&lt;220&gt;          &lt;223&gt; Motivo de oligonucleótidos</p> <p>&lt;400&gt; 763</p> <p><b>catgatatac aatgctac</b></p>	18
45	<p>&lt;210&gt; 764          &lt;211&gt; 18          &lt;212&gt; ADN          &lt;213&gt; Secuencia artificial</p>	
50	<p>&lt;220&gt;          &lt;223&gt; Motivo de oligonucleótidos</p> <p>&lt;400&gt; 764</p> <p><b>catcgttggg taaattta</b></p>	18
55	<p>&lt;210&gt; 765          &lt;211&gt; 18          &lt;212&gt; ADN          &lt;213&gt; Secuencia artificial</p>	
60	<p>&lt;220&gt;          &lt;223&gt; Motivo de oligonucleótidos</p> <p>&lt;400&gt; 765</p> <p><b>catcgttggg taaattta</b></p>	18
65	<p>&lt;210&gt; 765          &lt;211&gt; 18          &lt;212&gt; ADN          &lt;213&gt; Secuencia artificial</p>	

	<220>		
	<223> Motivo de oligonucleótidos		
5	<400> 765		
	<b>catgctttat aaatggtg</b>		18
10	<210> 766		
	<211> 20		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
15	<220>		
	<223> Motivo de oligonucleótidos		
	<400> 766		
20	<b>caacaaataa tggttactct</b>		20
	<210> 767		
	<211> 18		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
25	<220>		
	<223> Motivo de oligonucleótidos		
	<400> 767		
30	<b>cacagattga tggtagtt</b>		18
	<210> 768		
	<211> 19		
35	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
	<223> Motivo de oligonucleótidos		
40	<400> 768		
	<b>cacctattta acatcagac</b>		19
45	<210> 769		
	<211> 20		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
50	<220>		
	<223> Motivo de oligonucleótidos		
	<400> 769		
55	<b>cactaattgt agtagtactc</b>		20
	<210> 770		
	<211> 20		
	<212> ADN		
60	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
	<223> Motivo de oligonucleótidos		

	<400> 770	
	<b>caataaacaat gaatctctcc</b>	20
5	<210> 771 <211> 17 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
10	<220> <223> Motivo de oligonucleótidos	
	<400> 771	
15	<b>tgattttaatt ctagtca</b>	17
	<210> 772 <211> 16 <212> ADN <213> secuencia artificial	
20	<220> <223> secuencia diana	
25	<400> 772	
	<b>gcagtagagc caatta</b>	16
	<210> 773 <211> 10 <212> PRT <213> artificial	
30	<220> <223> Epítipo del VHB	
35	<400> 773	
	<b>Phe Leu Pro Ser Asp Phe Phe Pro Ser Val</b> <b>1 5 10</b>	
40	<210> 774 <211> 15 <212> PRT <213> Artificial	
45	<220> <223> Epítipo del VHB	
	<400> 774	
50	<b>Gly Arg Glu Thr Val Leu Glu Tyr Leu Val Ser Phe Gly Val Trp</b> <b>1 5 10 15</b>	
	<210> 775 <211> 15 <212> PRT <213> Artificial	
55	<220> <223> Epítipo del VHB	
60	<400> 775	



	<b>Thr</b>	<b>Thr</b>	<b>Phe</b>	<b>His</b>	<b>Gln</b>	<b>Thr</b>	<b>Leu</b>	<b>Gln</b>	<b>Asp</b>	<b>Pro</b>	<b>Arg</b>	<b>Val</b>	<b>Arg</b>	<b>Gly</b>	<b>Leu</b>
	<b>1</b>				<b>5</b>					<b>10</b>					<b>15</b>

5 <210> 776  
 <211> 16  
 <212> PRT  
 <213> Artificial

10 <220>  
 <223> Epítopo del VHB  
 <400> 776

	<b>Gln</b>	<b>Ala</b>	<b>Gly</b>	<b>Phe</b>	<b>Phe</b>	<b>Leu</b>	<b>Leu</b>	<b>Thr</b>	<b>Arg</b>	<b>Ile</b>	<b>Leu</b>	<b>Thr</b>	<b>Ile</b>	<b>Pro</b>	<b>Gln</b>	<b>Ser</b>
	<b>1</b>				<b>5</b>					<b>10</b>					<b>15</b>	

15 <210> 777  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Artificial

20 <220>  
 <223> Epítopo del VHB  
 <400> 777

25 **Phe** **Leu** **Leu** **Thr** **Arg** **Ile** **Leu** **Thr** **Ile**  
**1** **5**

30 <210> 778  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 <213> Artificial

35 <220>  
 <223> Epítopo del VHB  
 <400> 778

	<b>Thr</b>	<b>Ser</b>	<b>Leu</b>	<b>Asn</b>	<b>Phe</b>	<b>Leu</b>	<b>Gly</b>	<b>Gly</b>	<b>Thr</b>	<b>Thr</b>	<b>Val</b>	<b>Cys</b>	<b>Leu</b>	<b>Gly</b>	<b>Gln</b>
	<b>1</b>				<b>5</b>					<b>10</b>					<b>15</b>

40 <210> 779  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Artificial

45 <220>  
 <223> Epítopo del VHB  
 <400> 779

	<b>Phe</b>	<b>Leu</b>	<b>Gly</b>	<b>Gly</b>	<b>Thr</b>	<b>Thr</b>	<b>Val</b>	<b>Cys</b>	<b>Leu</b>
	<b>1</b>				<b>5</b>				

50 <210> 780  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Artificial

55

	<220>	
	<223> Epítopo del VHB	
	<400> 780	
5		
	<b>Trp Leu Ser Leu Leu Val Pro Phe Val</b>	
	<b>1 5</b>	
	<210> 781	
	<211> 21	
10	<212> PRT	
	<213> Artificial	
	<220>	
	<223> Epítopo del VHB	
15		
	<400> 781	
	<b>Ser Leu Leu Val Pro Phe Val Gln Trp Phe Val Gly Leu Ser Pro Thr</b>	
	<b>1 5 10 15</b>	
	<b>Val Trp Leu Ser Val</b>	
	<b>20</b>	
20	<210> 782	
	<211> 10	
	<212> PRT	
	<213> Artificial	
25	<220>	
	<223> Epítopo del VHB	
	<400> 782	
	<b>Gly Leu Ser Pro Thr Val Trp Leu Ser Val</b>	
	<b>1 5 10</b>	
30	<210> 783	
	<211> 10	
	<212> PRT	
35	<213> Artificial	
	<220>	
	<223> Epítopo del VHB	
40	<400> 783	
	<b>Ser Ile Leu Ser Pro Phe Leu Pro Leu Leu</b>	
	<b>1 5 10</b>	
45	<210> 784	
	<211> 19	
	<212> ADN	
	<213> Artificial	
	<220>	
50	<223> Cebador	
	<400> 784	
	<b>ctgtgcattg ggtggcttt</b>	

	<210> 785	
	<211> 24	
	<212> ADN	
5	<213> Artificial	
	<220>	
	<223> Cebador	
10	<400> 785	
	<b>aaggaaagaa gtcagaaggc aaaa</b>	<b>24</b>
	<210> 786	
15	<211> 25	
	<212> ADN	
	<213> Artificial	
	<220>	
20	<223> cebador	
	<400> 786	
	<b>ttctttataa gggtcgatgt ccatg</b>	<b>25</b>
25		

## REIVINDICACIONES

1. Un oligonucleótido antisentido de fórmula CCtatttaacatcAGAC, en el que las letras mayúsculas representan nucleósidos de beta-D-oxi LNA, las letras minúsculas representan nucleósidos de ADN, todos los LNA C son 5-metilcitosina y todos los enlaces internucleosídicos son enlaces internucleosídicos de fosforotioato.
2. Un conjugado de oligonucleótidos antisentido que comprende el oligonucleótido de la reivindicación 1 y un resto de conjugado unido covalentemente a dicho oligonucleótido.
3. El conjugado de oligonucleótidos antisentido de la reivindicación 2, en el que está presente un conector entre el oligonucleótido y el resto de conjugado.
4. El conjugado de oligonucleótidos antisentido de la reivindicación 2 o la reivindicación 3, en el que el resto de conjugado es un resto dirigido al receptor para la asialoglicoproteína.
5. El conjugado de oligonucleótidos antisentido de la reivindicación 4, en el que el resto dirigido al receptor para la asialoglicoproteína es un resto de N-acetilgalactosamina trivalente (GalNAc).
6. El conjugado de oligonucleótidos antisentido de una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 5, en el que el conector es un conector fisiológicamente lábil.
7. El conjugado de oligonucleótidos antisentido de la reivindicación 6, en el que el conector fisiológicamente lábil es un conector susceptible a las nucleasas.
8. El conjugado de oligonucleótidos antisentido de la reivindicación 6 o la reivindicación 7, en el que el conector fisiológicamente lábil comprende un dinucleótido de citidina-adenosina.
9. El conjugado de oligonucleótidos antisentido de la reivindicación 2, en el que está presente un conector entre el oligonucleótido y el resto de conjugado; en el que además el resto de conjugado comprende un resto dirigido al receptor para la asialoglicoproteína que es un resto de N-acetilgalactosamina trivalente (GalNAc); en el que el conector es un conector fisiológicamente lábil; en el que además el conector fisiológicamente lábil comprende un dinucleótido de citidina-adenosina.
10. Una composición farmacéutica que comprende el oligonucleótido antisentido de la reivindicación 1 o el conjugado de oligonucleótidos antisentido de una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 9 y un diluyente, disolvente, vehículo, sal y/o adyuvante farmacéuticamente aceptables.
11. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 10, en la que el diluyente farmacéuticamente aceptable es solución salina tamponada con fosfato estéril.
12. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 10 o la reivindicación 11, en la que la sal farmacéuticamente aceptable es sodio.
13. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 10 o la reivindicación 11, en la que la sal farmacéuticamente aceptable es potasio.
14. Un procedimiento *in vitro* para modular la expresión de PD-L1 en una célula diana que está expresando el PD-L1, comprendiendo dicho procedimiento administrar el oligonucleótido antisentido de la reivindicación 1, el conjugado de oligonucleótidos antisentido de una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 9 o la composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 13 en una cantidad eficaz a dicha célula.
15. El oligonucleótido antisentido de la reivindicación 1, el conjugado de oligonucleótidos antisentido de una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 9 o la composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 13 para su uso en el restablecimiento de la respuesta inmunitaria contra un virus.
16. El oligonucleótido antisentido, el conjugado de oligonucleótidos antisentido o la composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 15, en el que el virus es el VHB.
17. El oligonucleótido antisentido de la reivindicación 1, el conjugado de oligonucleótidos antisentido de una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 9 o la composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 13 para su uso en el restablecimiento de la respuesta inmunitaria contra un parásito.
18. El oligonucleótido antisentido, el conjugado de oligonucleótidos antisentido o la composición farmacéutica para su uso de una cualquiera de las reivindicaciones 15 a 16, en el que el restablecimiento de la respuesta inmunitaria es un incremento en el hígado de los linfocitos T CD8+ específicos para uno o más antígenos del VHB en comparación con un control.

19. El oligonucleótido antisentido de la reivindicación 1, el conjugado de oligonucleótidos antisentido de una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 9 o la composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 13 para su uso como medicamento.

5

20. El oligonucleótido antisentido de la reivindicación 1, el conjugado de oligonucleótidos antisentido de una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 9 o la composición farmacéutica de las reivindicaciones 10 a 13 para su uso en el tratamiento de la infección por el VHB.



Figura 1 (cont.)

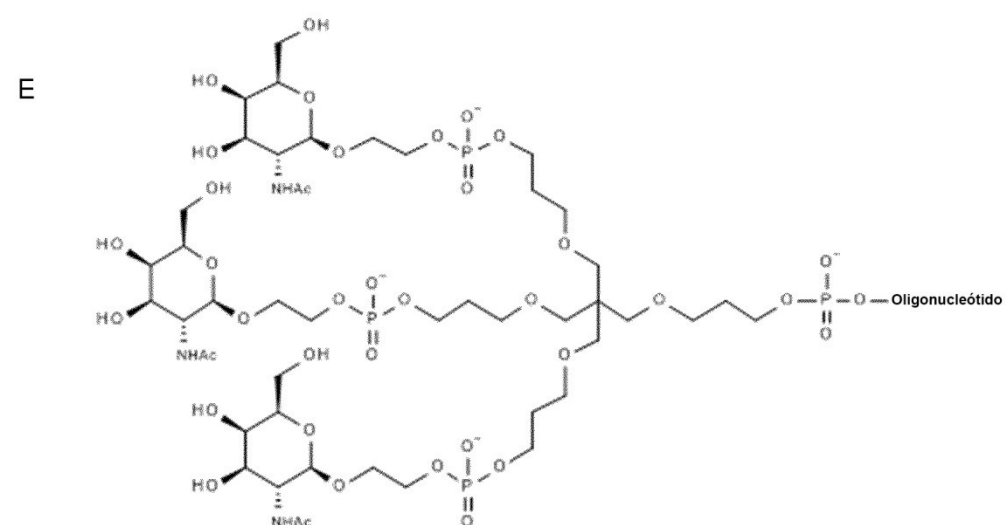
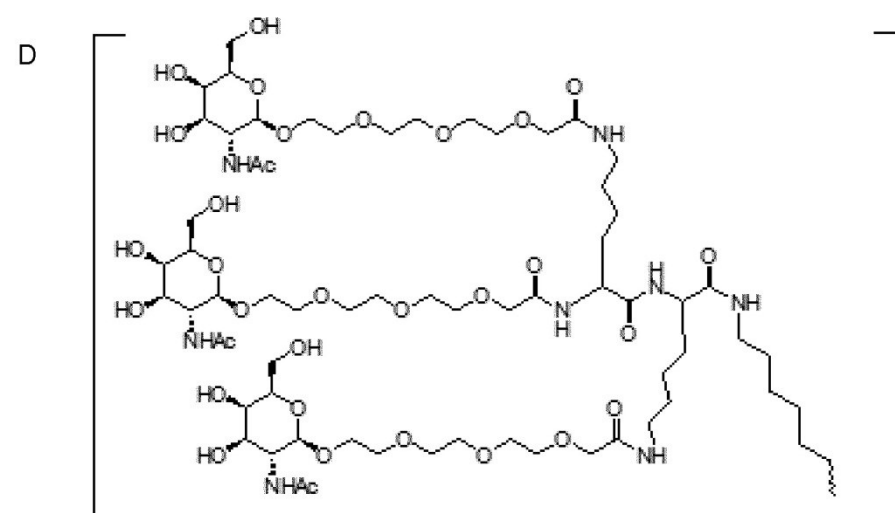
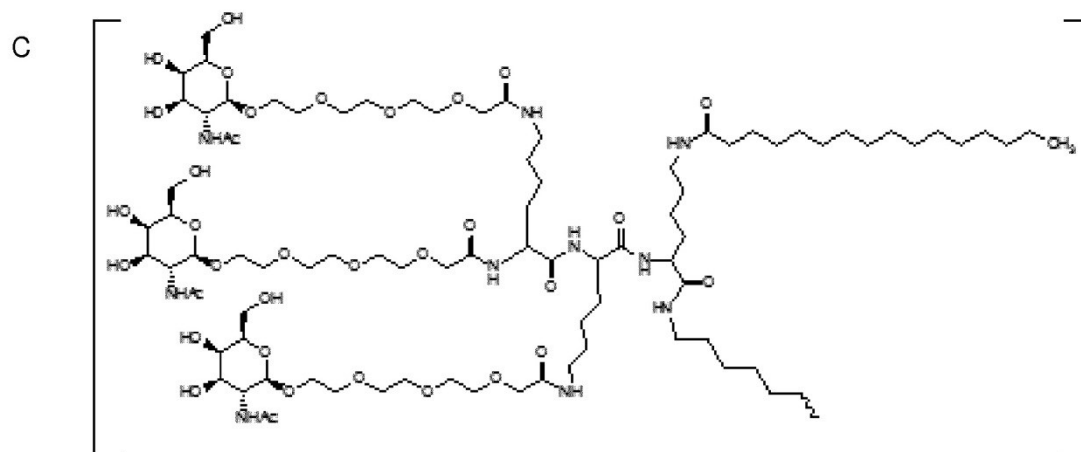


Figura 1 (cont.)

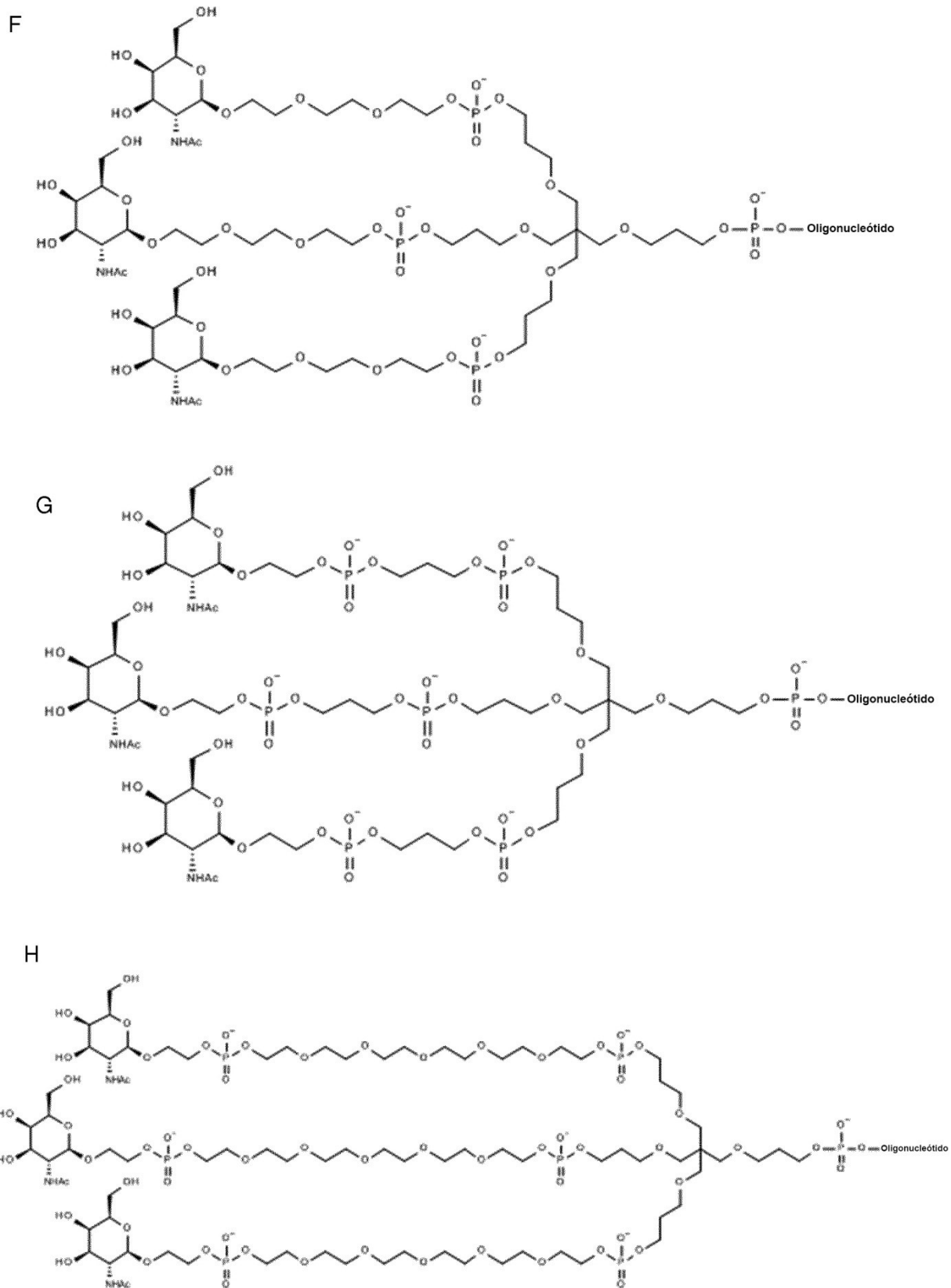




Figura 1 (cont.)

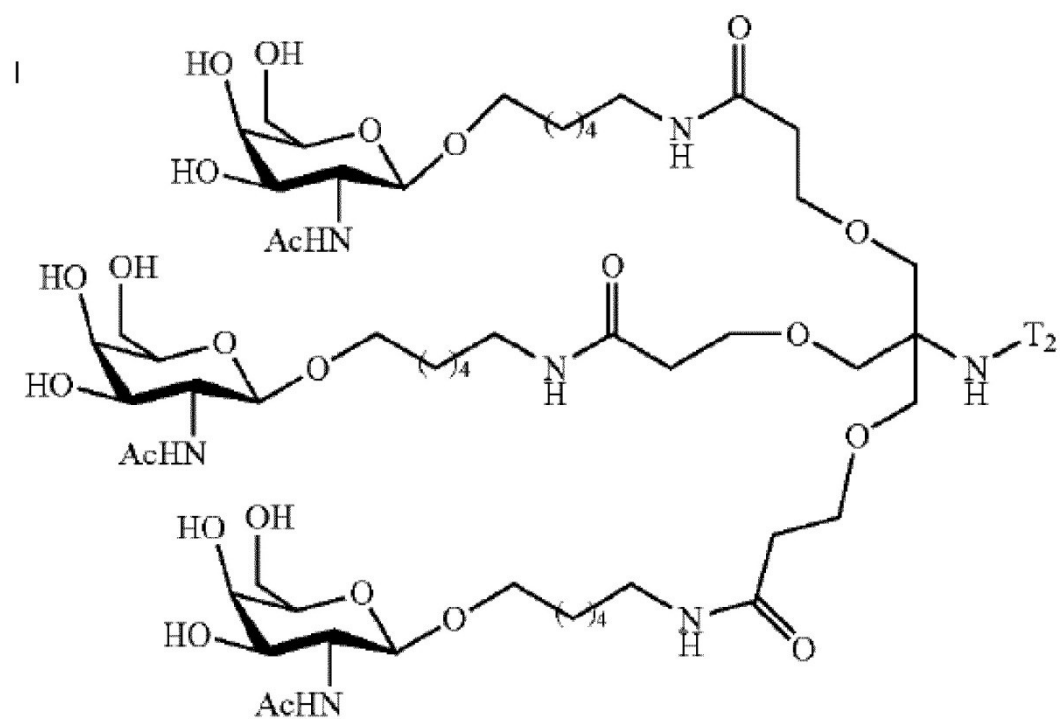


Figura 2

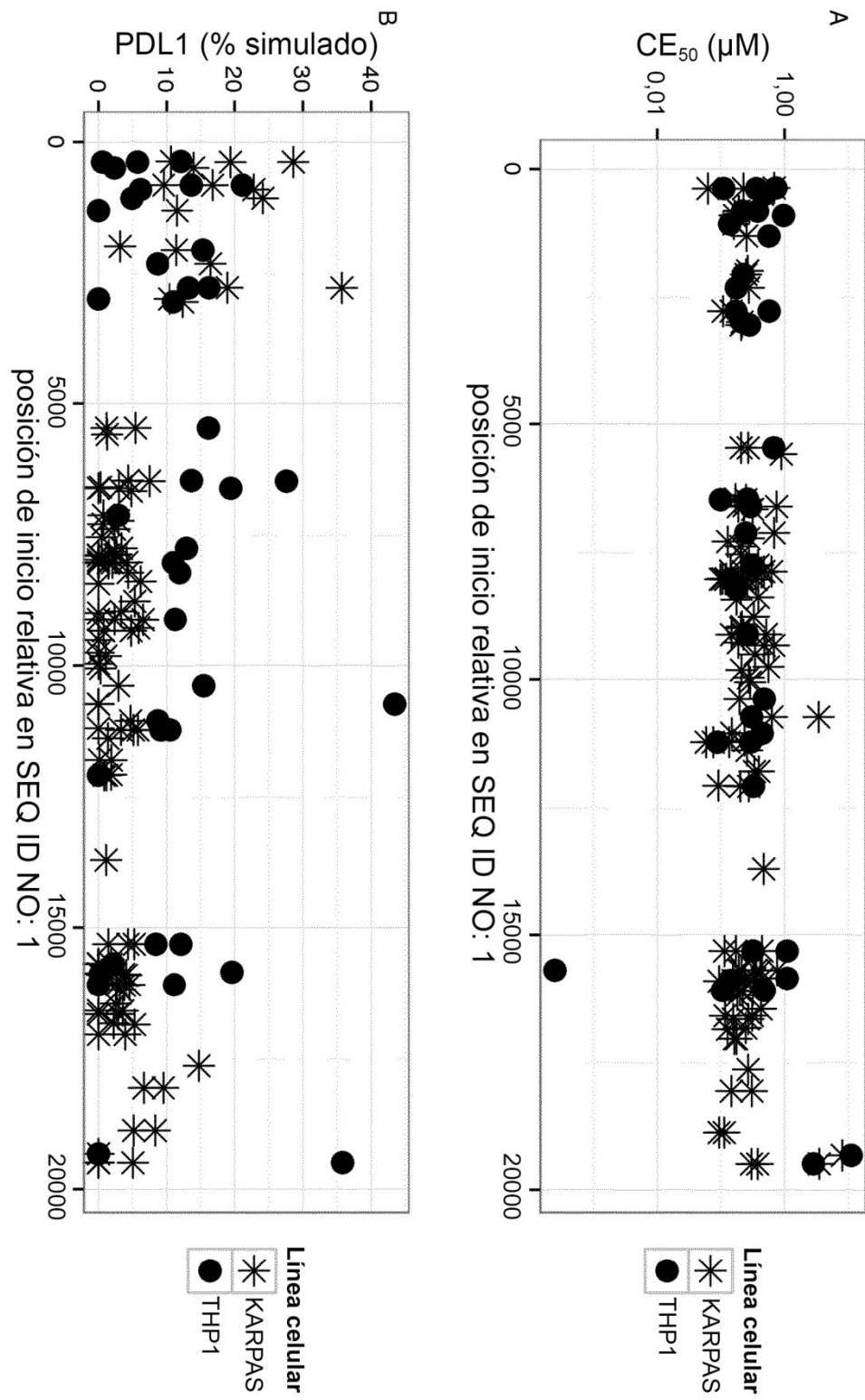


Figura 3

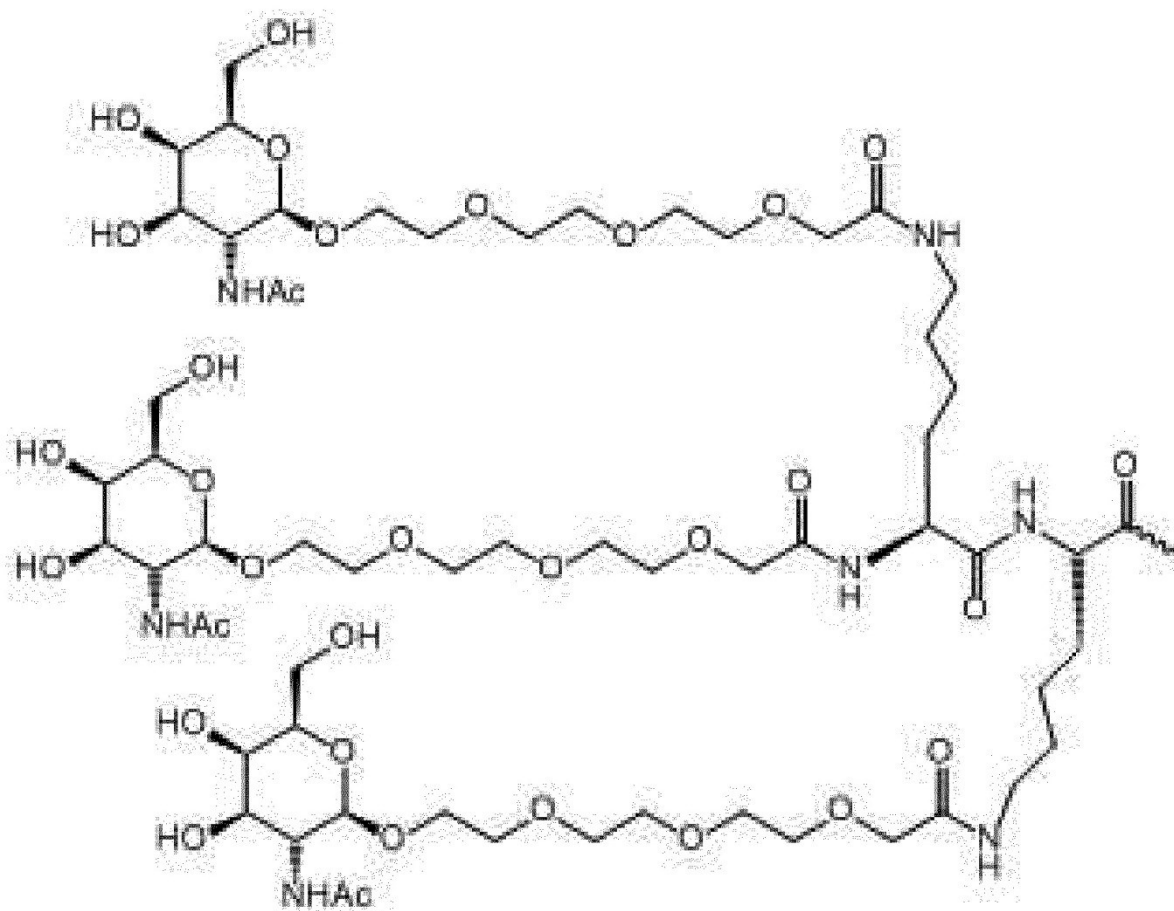


Figura 4

CMP ID NO 766\_2

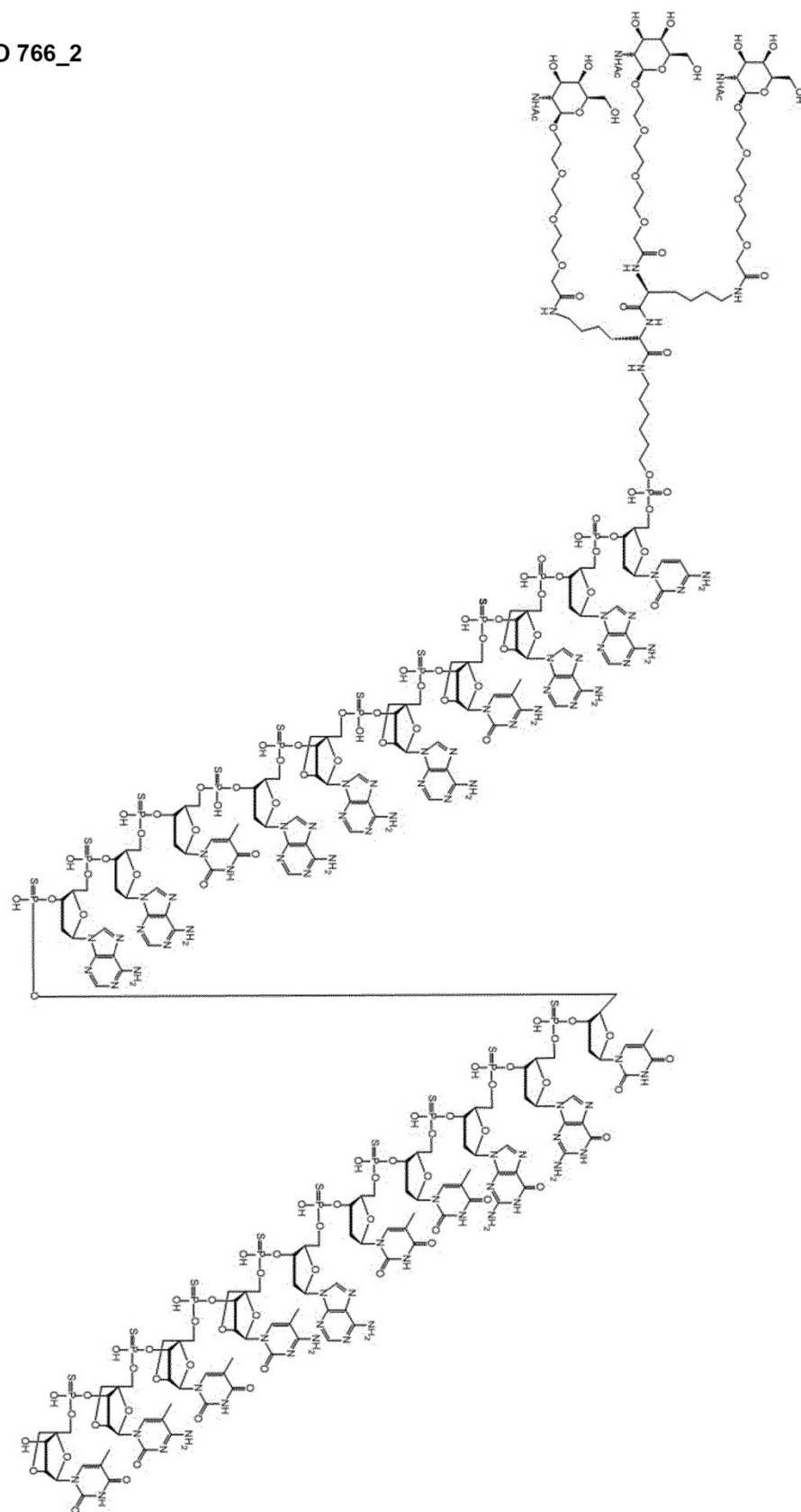


Figura 5

CMP ID NO 767\_2

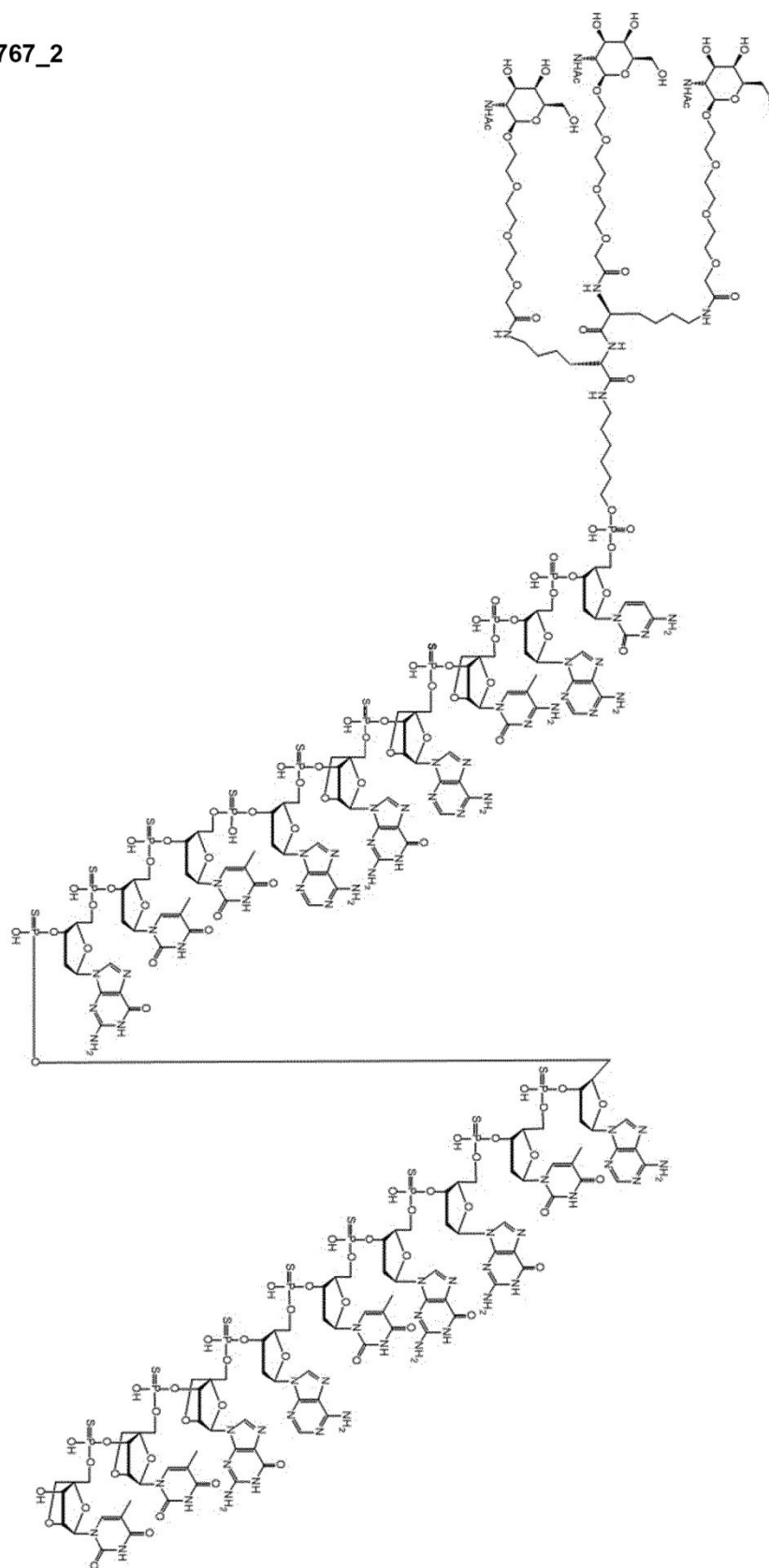


Figura 6

CMP ID NO 768\_2

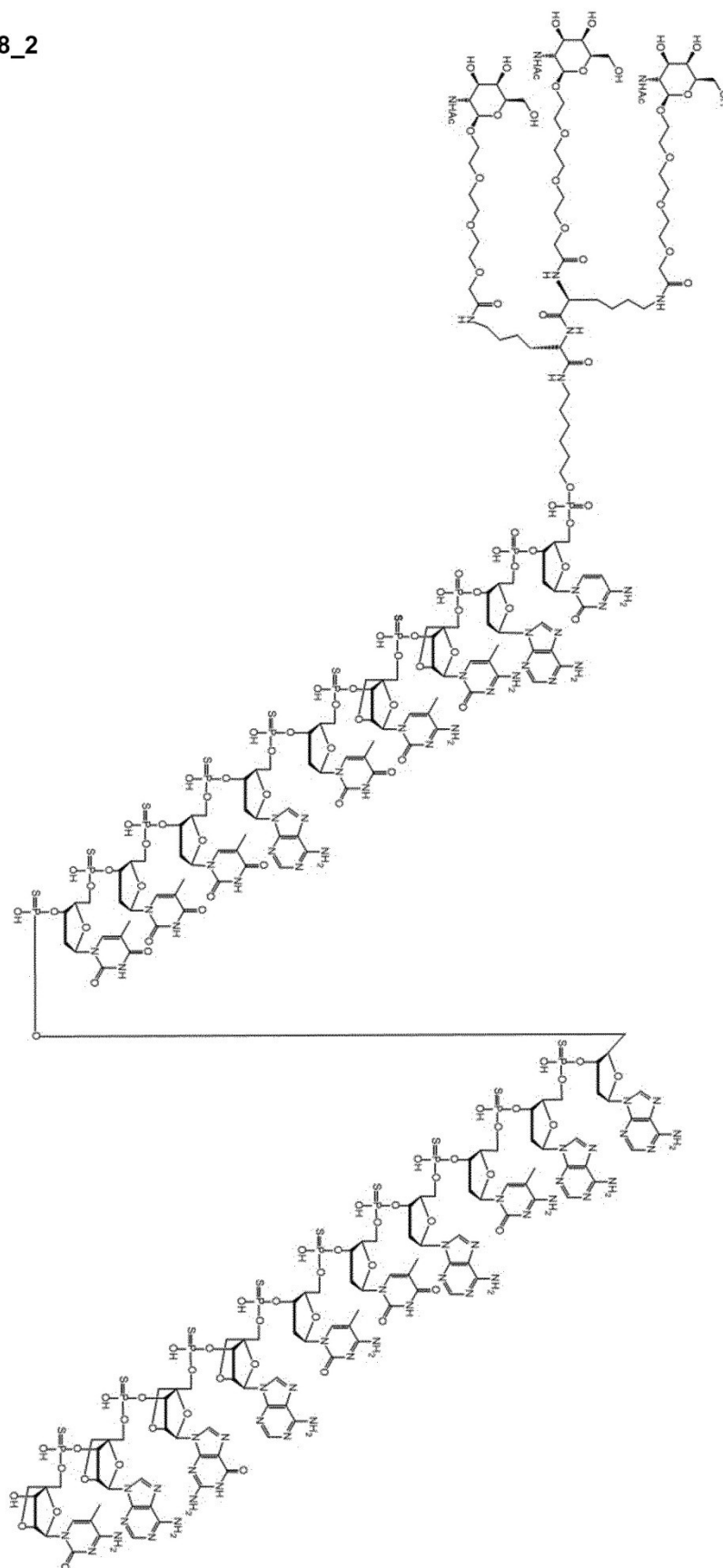


Figura 7

CMP ID NO 769\_2

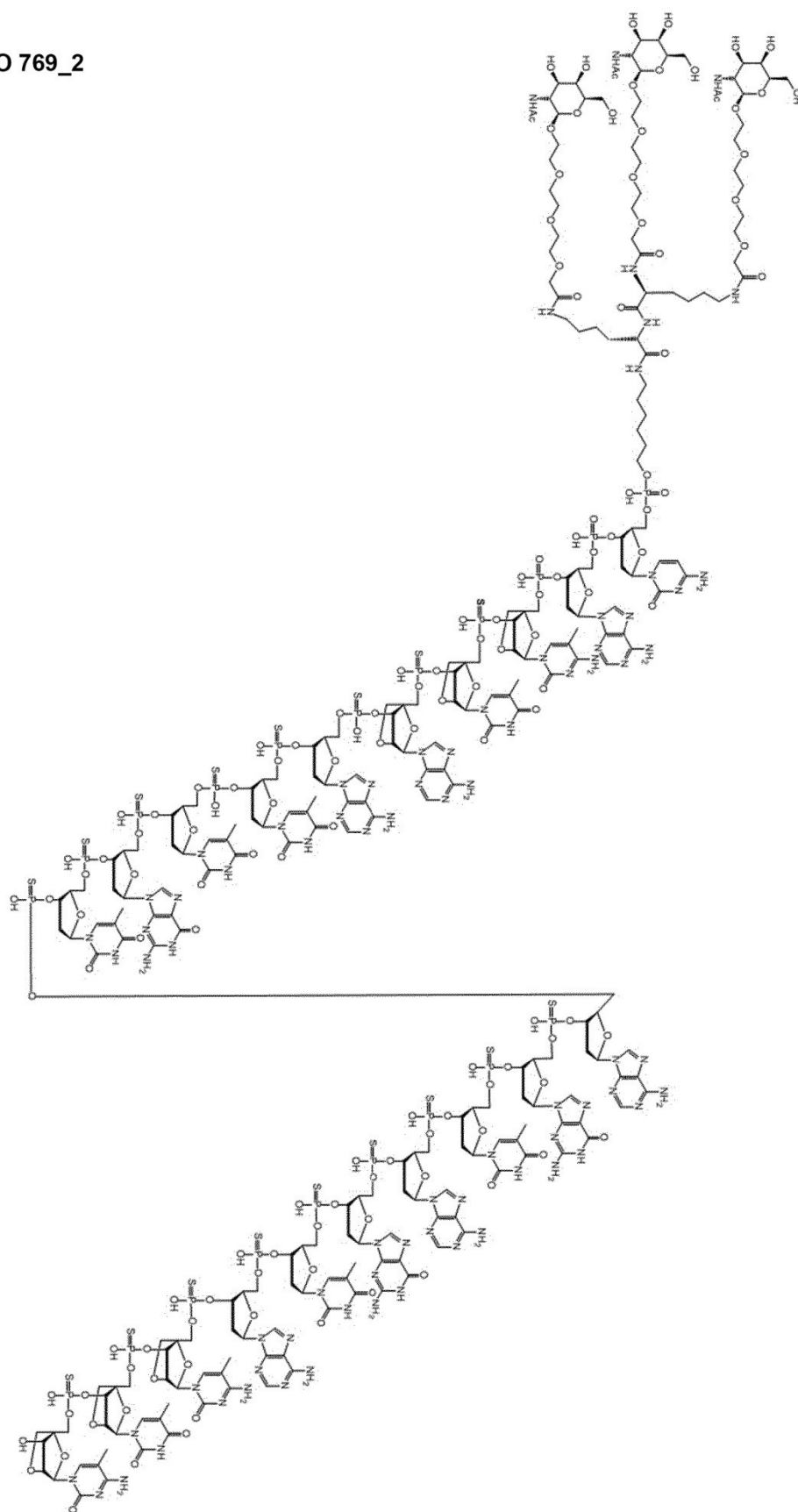
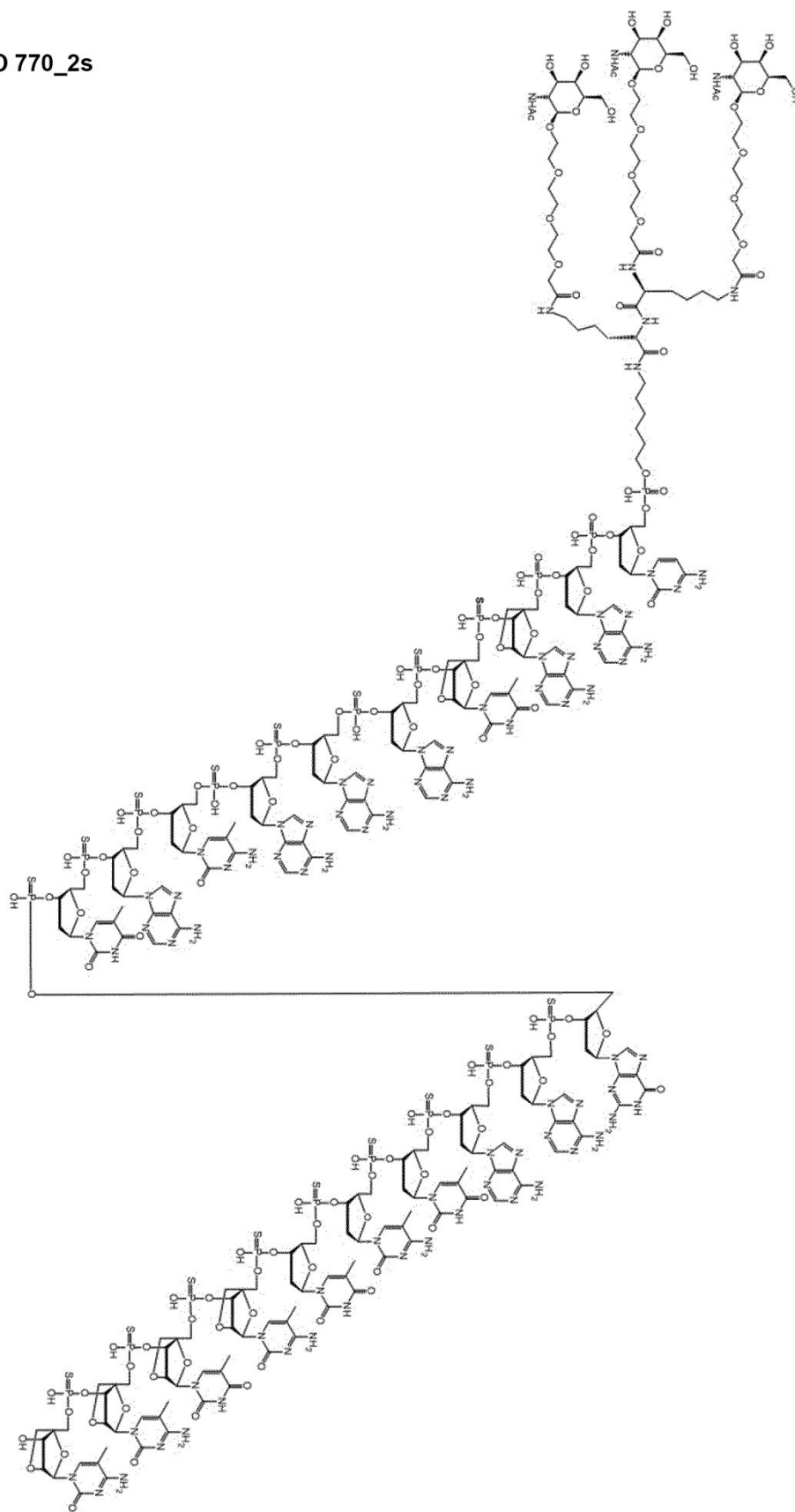


Figura 8

**CMP ID NO 770\_2s**





**Figura 9**

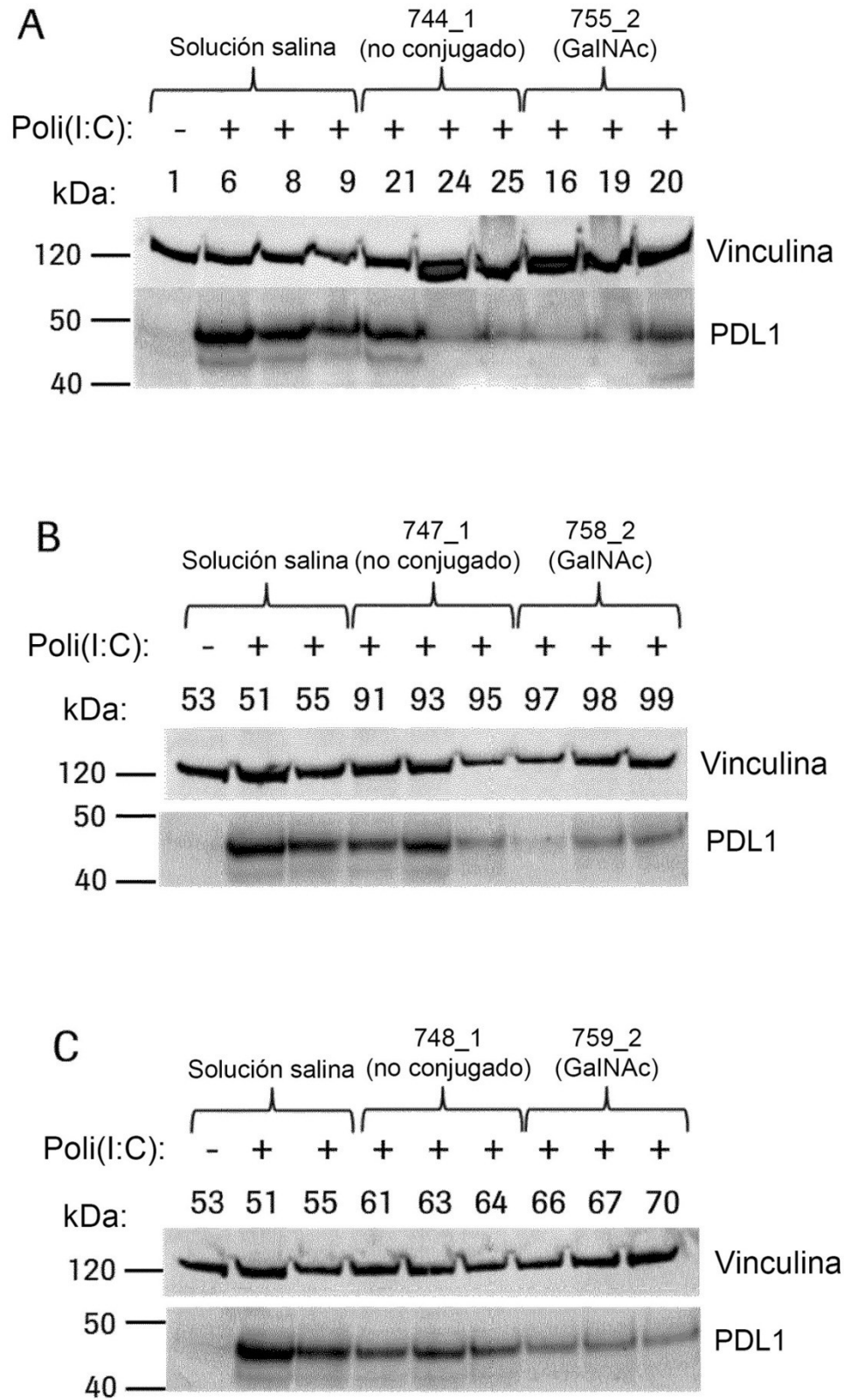


Figura 9 (cont.)

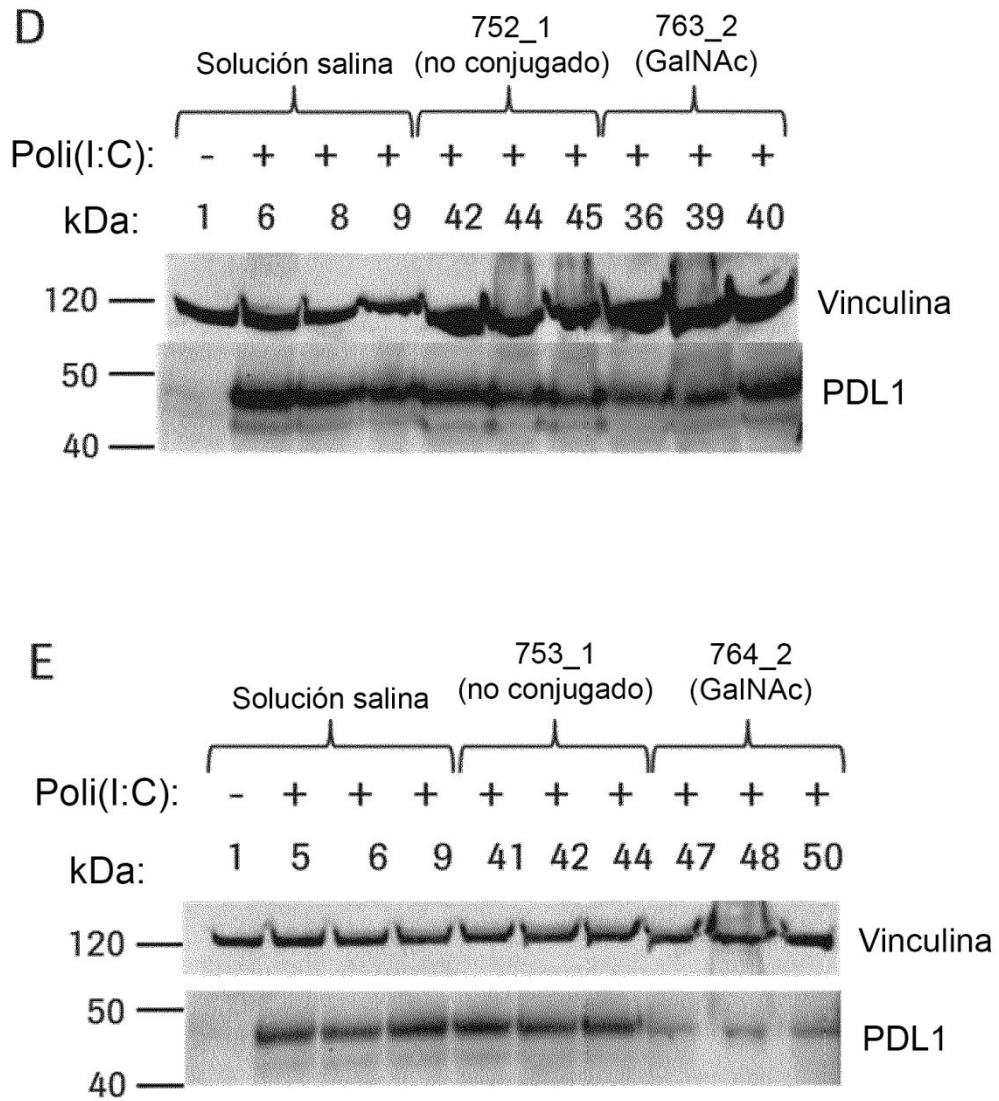


Figura 10

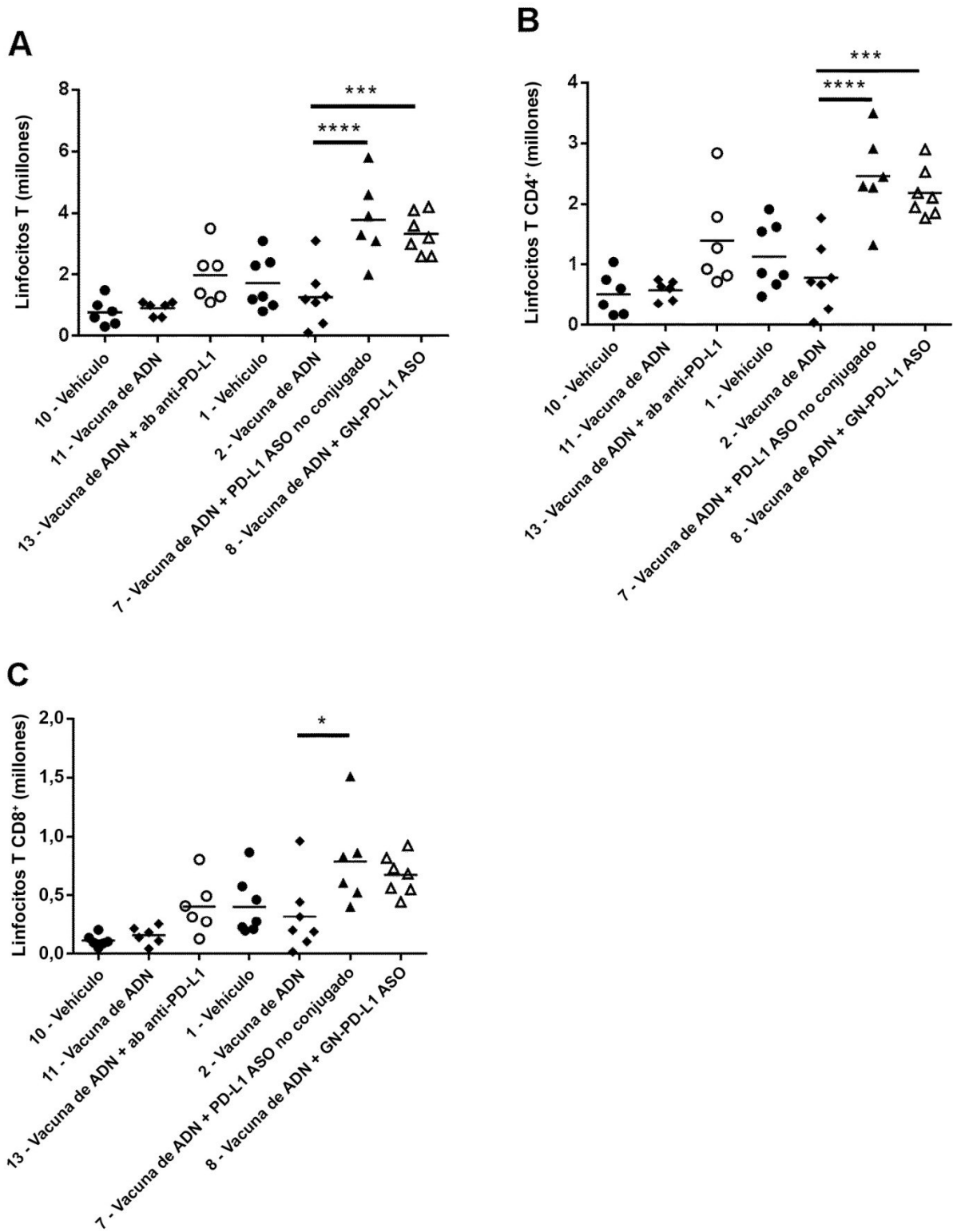


Figura 11

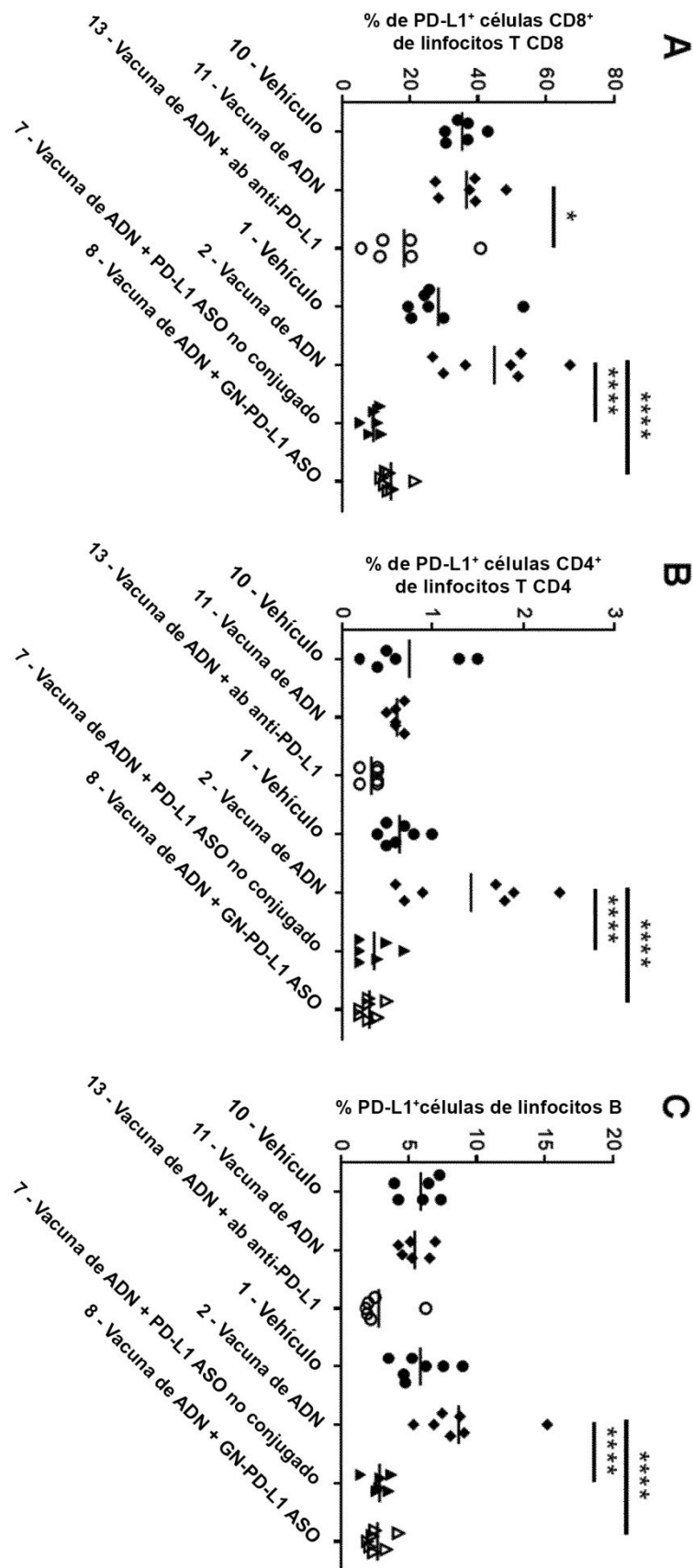


Figura 12

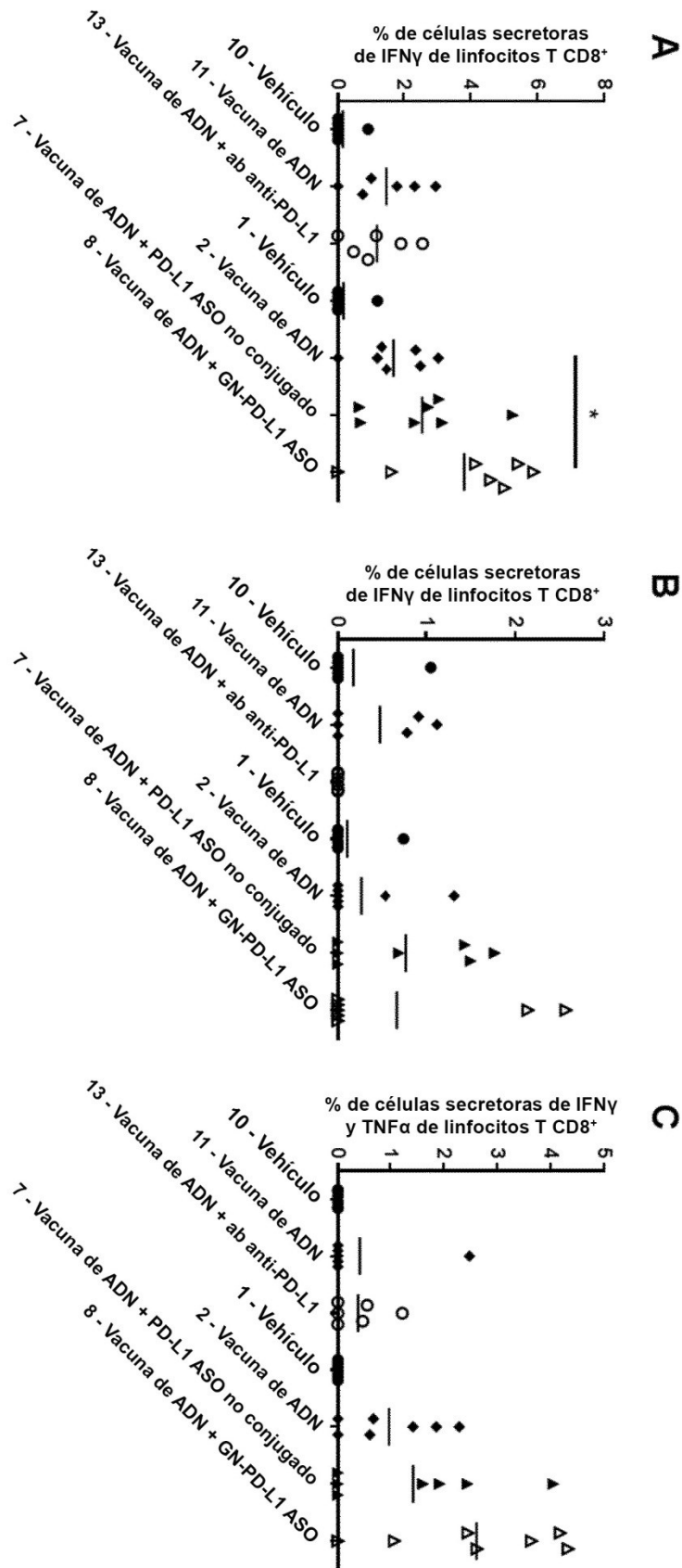


Figura 13

