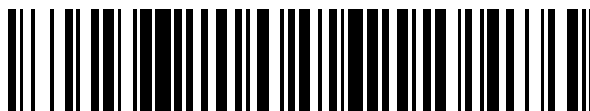


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 856 266**

51 Int. Cl.:

C12N 15/113 (2010.01)

A61K 31/7088 (2006.01)

A61P 31/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.04.2012** **E 19155538 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.11.2020** **EP 3505528**

54 Título: **Modulación de la expresión del virus de la hepatitis B (VHB)**

30 Prioridad:

21.04.2011 US 201161478040 P

24.04.2011 US 201161478038 P

08.02.2012 US 201261596692 P

08.02.2012 US 201261596690 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
27.09.2021

73 Titular/es:

GLAXO GROUP LIMITED (100.0%)
980 Great West Road
Brentford, Middlesex TW8 9GS, GB

72 Inventor/es:

SWAYZE, ERIC E.;
FREIER, SUSAN M. y
MCCALEB, MICHAEL L.

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

ES 2 856 266 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

Modulación de la expresión del virus de la hepatitis B (VHB)

Campo

- 5 Se desvelan en el presente documento procedimientos, compuestos y composiciones para inhibir la expresión de ARNm y proteína del virus de la hepatitis B (VHB) en un animal. Tales procedimientos, compuestos y composiciones son útiles para tratar, prevenir o mejorar enfermedades y trastornos relacionados con el VHB.

Antecedentes

- 10 La hepatitis B es una enfermedad vírica transmitida por vía parenteral por material contaminado tal como sangre y productos sanguíneos, agujas contaminadas, por vía sexual y verticalmente de madres infectadas o portadoras a su descendencia. La Organización Mundial de la Salud estima que más de 2000 millones de personas han sido infectadas en todo el mundo, con aproximadamente 4 millones de casos agudos al año, 1 millón de muertes al año y 350-400 millones de portadores crónicos (Organización Mundial de la Salud: Geographic Prevalence of Hepatitis B Prevalence, 2004. <http://www.who.int/vaccines-surveillance/graphics/htmls/hepbprev.htm>).

- 15 El virus, VHB, es un virus hepatotrópico bicatenario que infecta solo a seres humanos y primates no humanos. La replicación vírica tiene lugar predominantemente en el hígado y, en menor medida, en los riñones, el páncreas, la médula ósea y el bazo (Hepatitis B virus biology. Microbiol Mol Biol Rev. 64: 2000; 51-68.). Los marcadores víricos e inmunitarios son detectables en sangre y los patrones característicos de antígeno-anticuerpo evolucionan con el tiempo. El primer marcador vírico detectable es HBsAg, seguido del antígeno e de la hepatitis B (HBeAg) y el ADN del VHB. Los títulos pueden ser altos durante el periodo de incubación, pero los niveles de ADN del VHB y de HBeAg comienzan a disminuir al inicio de la enfermedad y pueden ser indetectables en el momento de máxima enfermedad clínica (Hepatitis B virus infection-natural history and clinical consequences. N Engl J Med.. 350: 2004; 1118-1129). El HBeAg es un marcador vírico detectable en sangre y se correlaciona con la replicación vírica activa y, por lo tanto, con una alta carga vírica e infectividad (Hepatitis B e antigen-the dangerous end game of hepatitis B. N Engl J Med. 347: 2002; 208-210). La presencia de anti-HBsAb y anti-HBcAb (IgG) indica recuperación e inmunidad
- 25 en un individuo previamente infectado.

- Actualmente, las terapias recomendadas para la infección crónica por VHB por la Asociación Estadounidense para el Estudio de Enfermedades Hepáticas (AASLD) y la Asociación Europea para el Estudio del Hígado (EASL) incluyen interferón alfa (INF α), interferón alfa-2a pegilado (Peg-IFN2a), entecavir y tenofovir. Las terapias con nucleósidos y nucleótidos, entecavir y tenofovir, tienen éxito en la reducción de la carga vírica, pero las tasas de seroconversión de HBeAg y pérdida de HBsAg son incluso menores que las obtenidas usando terapia de IFN α . También se utilizan
- 30 otras terapias similares, incluyendo lamivudina (3TC), telbivudina (LdT) y adefovir, pero para las terapias de nucleósidos/nucleótidos en general, la aparición de resistencia limita la eficacia terapéutica.

- Por tanto, existe la necesidad en la técnica de descubrir y desarrollar nuevas terapias antivíricas. Adicionalmente, existe la necesidad de nuevas terapias anti-VHB capaces de incrementar las tasas de seroconversión de HBeAg y HBsAg. Investigaciones clínicas recientes han encontrado una correlación entre la seroconversión y las reducciones de HBeAg (Fried y col. (2008) Hepatology 47: 428) y las reducciones de HBsAg (Moucari y col. (2009) Hepatology 49: 1151). Las reducciones de los niveles de antígenos pueden haber permitido el control inmunológico de la infección por VHB porque se cree que los niveles altos de antígenos inducen tolerancia inmunológica. Las terapias actuales con nucleósidos para el VHB son capaces de reducir drásticamente los niveles séricos del VHB, pero tienen
- 40 poca influencia sobre los niveles de HBeAg y HBsAg.

- La tecnología antisentido está surgiendo como un medio eficaz para reducir la expresión de productos génicos específicos y, por lo tanto, puede resultar especialmente útil en varias aplicaciones terapéuticas, de diagnóstico y de investigación para la modulación de la expresión del VHB (véanse las publicaciones de patente de los Estados Unidos n.º 2008/0039418 y 2007/0299027). La terapia antisentido se diferencia de la terapia con nucleósidos en que puede dirigirse directamente a los transcritos para los antígenos del VHB y reducir de este modo los niveles séricos de HBeAg y HBsAg. Debido a los múltiples transcritos solapantes producidos tras la infección por VHB, también existe la posibilidad de que un único oligómero antisentido reduzca el ADN del VHB además de tanto HBeAg como HBsAg. Por lo tanto, la tecnología antisentido está surgiendo como un medio eficaz para reducir la expresión de determinados productos génicos y, por lo tanto, puede resultar especialmente útil en varias aplicaciones terapéuticas, de diagnóstico y de investigación para la modulación del VHB.
- 50

- El documento WO 95/191433 describe poli y oligonucleótidos antihepatitis B. El documento US 5.718.528 B1 describe poli y oligonucleótidos antivíricos. Deng y col. (Chinese Journal of Hepatology, 2009: 17 (12): 900-4) describe la inhibición de la replicación del virus de la hepatitis B (VHB) utilizando LNA antisentido dirigido a los genes tanto S como C en el VHB.
- 55 Yu y col. (Biochemical Pharmacology, 2009: 77 (5): 910-9) describe la comparación entre especies de relaciones PK/PD *in vivo* para oligonucleótidos antisentido de segunda generación dirigidos a la apolipoproteína B-100. Henry y col. (Current Opinions in Investigational Drugs, 2001: 2 (10): 1444-9) describe las propiedades farmacológicas de

oligonucleótidos antisentido de segunda generación: ¿cómo son en comparación con sus predecesores? (*Drug properties of second-generation antisense oligonucleotides: how do they measure up to their predecessors?*) Swayze y col. (*Antisense drug technology: strategies and applications*, 2007, páginas 143-82) describe la química medicinal de los oligonucleótidos (*The medicinal chemistry of oligonucleotides*). Stanley y col. (*Antisense drug technology: strategies and applications*, 2007, páginas 327-57) describe las propiedades toxicológicas de inhibidores quiméricos antisentido de 2'-O-metoxietilo en animales y en el hombre (*Toxicologic properties of 2'-O-methoxyethyl chimeric antisense inhibitors in animal and man*).

Sumario

La invención proporciona un compuesto que comprende un oligonucleótido modificado monocatenario, para su uso en el tratamiento de una enfermedad, un trastorno o una afección relacionados con el VHB en un sujeto, en el que la enfermedad, el trastorno o la afección es ictericia, hepatitis, fibrosis hepática, inflamación, cirrosis hepática, insuficiencia hepática, cáncer de hígado, enfermedad inflamatoria hepatocelular difusa, síndrome hemofagocítico, hepatitis sérica, viremia por VHB o trasplante relacionado con hepatopatía, en el que el oligonucleótido modificado monocatenario consiste en 20 nucleósidos ligados que tienen la secuencia de nucleobases de la SEQ ID NO: 226 y comprende: un segmento de hueco que consiste en diez desoxinucleósidos ligados; un segmento de ala 5' que consiste en 5 nucleósidos ligados; y un segmento de ala 3' que consiste en 5 nucleósidos ligados; en el que el segmento de hueco se coloca entre el segmento de ala 5' y el segmento de ala 3', en el que cada nucleósido de cada segmento de ala comprende un azúcar de 2'-O-metoxietilo, en el que cada enlace internucleosídico es un enlace de fosforotioato y en el que cada citosina es una 5-metilcitosina.

La invención también proporciona una composición para su uso en el tratamiento de una enfermedad, un trastorno o una afección relacionados con el VHB en un sujeto, en el que la enfermedad, el trastorno o la afección es ictericia, hepatitis, fibrosis hepática, inflamación, cirrosis hepática, insuficiencia hepática, cáncer de hígado, enfermedad inflamatoria hepatocelular difusa, síndrome hemofagocítico, hepatitis sérica, viremia por VHB o trasplante relacionado con hepatopatía, en la que la composición comprende un compuesto, o sal del mismo, y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, en el que el compuesto comprende un oligonucleótido modificado monocatenario, en el que el oligonucleótido modificado monocatenario consiste en 20 nucleósidos ligados que tienen la secuencia de nucleobases de la SEQ ID NO: 226 y comprende: un segmento de hueco que consiste en diez desoxinucleósidos ligados; un segmento de ala 5' que consiste en 5 nucleósidos ligados; y un segmento de ala 3' que consiste en 5 nucleósidos ligados; en el que el segmento de hueco se coloca entre el segmento de ala 5' y el segmento de ala 3', en el que cada nucleósido de cada segmento de ala comprende un azúcar de 2'-O-metoxietilo, en el que cada enlace internucleosídico es un enlace de fosforotioato y en el que cada citosina es una 5-metilcitosina.

Se desvelan en el presente documento procedimientos, compuestos y composiciones para modular la expresión de ARNm y proteína del VHB. En determinados casos, los compuestos útiles para modular la expresión de ARNm y proteína del VHB son compuestos antisentido. En determinados casos, los compuestos antisentido son oligonucleótidos antisentido.

En determinados casos, se puede producir modulación en una célula o un tejido. En determinados casos, la célula o el tejido está en un animal. En determinados casos, el animal es un ser humano. En determinados casos, se reducen los niveles de ARNm del VHB. En determinados casos, se reducen los niveles de ADN del VHB. En determinados casos, se reducen los niveles de proteína del VHB. En determinados casos, se reducen los niveles de antígeno del VHB. En determinados casos, se reducen los niveles del antígeno s del VHB (HBsAg). En determinados casos, se reducen los niveles del antígeno e del VHB (HBeAg). Dicha reducción puede producirse de manera dependiente del tiempo o de manera dependiente de la dosis.

También se desvelan procedimientos, compuestos y composiciones útiles para prevenir, tratar y aliviar enfermedades, trastornos y afecciones. En determinados casos, tales enfermedades, trastornos y afecciones relacionados con el VHB son hepatopatías. En determinados casos, tales enfermedades, trastornos y afecciones del hígado incluyen ictericia, cáncer de hígado, hepatitis, fibrosis hepática, inflamación, cirrosis hepática, insuficiencia hepática, enfermedad inflamatoria hepatocelular difusa, síndrome hemofagocítico, hepatitis sérica, viremia por VHB y trasplante relacionado con hepatopatía. En determinados casos, tales enfermedades, trastornos y afecciones relacionados con el VHB son enfermedades, trastornos y afecciones hiperproliferativas. En determinados casos, tales enfermedades, trastornos y afecciones hiperproliferativas incluyen cáncer, así como neoplasias malignas y metástasis asociadas. En determinados casos, tales cánceres incluyen cáncer de hígado y cáncer hepatocelular (HCC).

Tales enfermedades, trastornos y afecciones pueden tener uno o más factores de riesgo, causas o resultados en común. Determinados factores de riesgo y causas para el desarrollo de una hepatopatía o una enfermedad hiperproliferativa incluyen el envejecimiento; el consumo de tabaco; la exposición a la luz solar y radiación ionizante; el contacto con determinados productos químicos; la infección con determinados virus y bacterias; determinadas terapias hormonales; los antecedentes familiares de cáncer; el consumo de alcohol; y determinadas elecciones de estilo de vida, incluyendo una dieta deficiente, falta de actividad física y/o sobrepeso. Determinados síntomas y resultados asociados con el desarrollo de una hepatopatía o una enfermedad hiperproliferativa incluyen, pero sin

limitación, los siguientes: enfermedad de tipo gripal, debilidad, dolores, dolor de cabeza, fiebre, pérdida de apetito, diarrea, ictericia, náuseas y vómitos, dolor en la zona del hígado del cuerpo, heces de color arcilla o gris, prurito en todas partes y orina de color oscuro.

Descripción detallada

- 5 Se ha de entender que tanto la descripción general anterior como la siguiente descripción detallada son únicamente ilustrativas y explicativas y no son restrictivas de la invención, tal como se reivindica. En el presente documento, el uso del singular incluye el plural a menos que se indique específicamente lo contrario. Como se usa en el presente documento, el uso de "o" significa "y/o" a menos que se indique lo contrario. Asimismo, el uso del término "incluyendo", así como otras formas, tales como "incluye" e "incluido", no es limitante. Además, términos tales como
- 10 "elemento" o "componente" abarcan tanto elementos como componentes que comprenden una unidad y elementos y componentes que comprenden más de una subunidad, a menos que se indique específicamente lo contrario.

Los encabezados de sección usados en el presente documento tienen fines organizativos solamente y no deben interpretarse como limitantes de la materia objeto descrita.

Definiciones

- 15 A menos que se proporcionen definiciones específicas, las nomenclatura utilizada en relación con, y los procedimientos y técnicas de, química analítica, química orgánica sintética y química médica y farmacéutica descritas en el presente documento son los bien conocidos y habitualmente usados en la técnica. Se pueden utilizar técnicas convencionales para síntesis química y análisis químico.

A menos que se indique otra cosa, las siguientes expresiones tienen los siguientes significados:

- 20 "2'-O-metoxietilo" (también 2'-MOE y 2'-O(CH₂)₂-OCH₃) se refiere a una modificación de O-metoxi-etilo en la posición 2' de un anillo de furanosa. Un azúcar modificado con 2'-O-metoxietilo es un azúcar modificado.

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

- 25 "Nucleósido sustituido en 2'" significa un nucleósido que comprende un sustituyente en la posición 2' del anillo de furanosilo distinto de H u OH. Los nucleósidos sustituidos en 2' incluyen nucleósidos con modificaciones de azúcares bicíclicos.

"Sitio diana 3'" se refiere al nucleótido de un ácido nucleico diana que es complementario del nucleótido más 3' de un compuesto antisentido particular.

- 30 "Sitio diana 5'" se refiere al nucleótido de un ácido nucleico diana que es complementario del nucleótido más 5' de un compuesto antisentido particular.

"5-metilcitosina" significa una citosina modificada con un grupo metilo unido a la posición 5. Una 5-metilcitosina es una nucleobase modificada.

- 35 "Aproximadamente" significa en un intervalo de ± 7 % de un valor. Por ejemplo, si se indica que "los compuestos efectuaron al menos aproximadamente 70 % de inhibición del VHB", se da a entender que los niveles de VHB se inhiben dentro de un intervalo de 63 % y 77 %.

"Perfil de seguridad aceptable" significa un patrón de efectos secundarios que se encuentra dentro de los límites clínicamente aceptables.

- 40 "Agente farmacéutico activo" significa la sustancia o sustancias en una composición farmacéutica que proporcionan un beneficio terapéutico cuando se administran a un individuo. Por ejemplo, un oligonucleótido antisentido dirigido al VHB es un agente farmacéutico activo.

"Región diana activa" significa una región diana a la que se dirigen uno o más compuestos antisentido activos. "Compuestos antisentido activos" significa compuestos antisentido que reducen los niveles de ácido nucleico diana o los niveles de proteína.

- 45 Se produce "infección aguda por hepatitis B" cuando una persona expuesta al virus de la hepatitis B comienza a desarrollar los signos y síntomas de la hepatitis vírica. Este periodo de tiempo, denominado periodo de incubación, es de un promedio de 90 días, pero puede ser tan corto como 45 días o tan largo como 6 meses. Para la mayoría de las personas, esta infección provocará un malestar de leve a moderado, pero desaparecerá por sí sola debido a que la respuesta inmunitaria del cuerpo logra combatir el virus. Sin embargo, algunas personas, en particular las que tienen sistemas inmunitarios deprimidos, tales como personas que padecen
- 50 SIDA, que se están sometiendo a quimioterapia, que están tomando fármacos inmunosupresores o que están tomando esteroides, tiene problemas muy graves como resultado de la infección aguda por VHB y pasa a afecciones más graves, tales como insuficiencia hepática fulminante.

- 5 "Administrado de forma simultánea" se refiere a la coadministración de dos agentes de cualquier manera en la que los efectos farmacológicos de ambos se manifiesten en el paciente al mismo tiempo. La administración simultánea no requiere que ambos agentes se administren en una única composición farmacéutica, en la misma forma de dosificación o por la misma vía de administración. No es necesario que los efectos de ambos agentes se manifiesten al mismo tiempo. Solo es necesario que los efectos se solapen durante un periodo de tiempo y no es necesario que sean coextensivos.
- "Administrar" significa proporcionar un agente farmacéutico a un individuo e incluye, pero sin limitación, la administración por un profesional médico y la autoadministración.
- 10 "Agente" significa una sustancia activa que puede proporcionar un beneficio terapéutico cuando se administra a un animal. "Primer agente" significa un compuesto terapéutico descrito en el presente documento. Por ejemplo, un primer agente puede ser un oligonucleótido antisentido que se dirige al VHB. "Segundo agente" significa un segundo compuesto terapéutico descrito en el presente documento (p. ej., un segundo oligonucleótido antisentido que se dirige al VHB) y/o un compuesto terapéutico distinto de VHB.
- 15 "Mejoría" se refiere a una reducción de al menos un indicador de la gravedad de una afección o enfermedad. La gravedad de los indicadores puede determinarse mediante medidas subjetivas u objetivas que son conocidas por los expertos en la materia.
- "Animal" se refiere a un ser humano o animal no humano, incluyendo, pero sin limitación, ratones, ratas, conejos, perros, gatos, cerdos y primates no humanos, incluyendo, pero sin limitación, monos y chimpancés.
- 20 "Anticuerpo" se refiere a una molécula caracterizada por reaccionar específicamente con un antígeno de alguna manera, definiéndose el anticuerpo y el antígeno cada uno con respecto al otro. Anticuerpo puede referirse a una molécula de anticuerpo completa o cualquier fragmento o región de la misma, tal como la cadena pesada, la cadena ligera, región F_{ab} y región F_c.
- 25 "Actividad antisentido" significa cualquier actividad detectable o medible atribuible a la hibridación de un compuesto antisentido con su ácido nucleico diana. En determinados casos, La actividad antisentido es una disminución en la cantidad o expresión de un ácido nucleico diana o proteína codificada por dicho ácido nucleico diana.
- 30 "Compuesto antisentido" significa un compuesto oligomérico que es capaz de experimentar hibridación con un ácido nucleico diana mediante enlaces de hidrógeno. Los ejemplos de compuestos antisentido incluyen compuestos monocatenarios y bicatenarios, tales como, oligonucleótidos antisentido, ARNip, ARNhc, ARNnop, miARN y repeticiones de satélite.
- "Inhibición antisentido" significa la reducción de los niveles de ácido nucleico diana en presencia de un compuesto antisentido complementario de un ácido nucleico diana en comparación con los niveles de ácido nucleico diana en ausencia del compuesto antisentido.
- 35 Los "mecanismos antisentido" son todos los mecanismos que implican la hibridación de un compuesto con ácido nucleico diana, en los que el resultado o efecto de la hibridación es la degradación de la diana o la ocupación de la diana con la detención simultánea de la maquinaria celular que implica, por ejemplo, transcripción o corte y empalme.
- "Oligonucleótido antisentido" significa un oligonucleótido monocatenario que tiene una secuencia de nucleobases que permite la hibridación con una región o un segmento correspondiente de un ácido nucleico diana.
- 40 "Complementariedad de bases" se refiere a la capacidad para la formación de pares de bases precisa de nucleobases de un oligonucleótido antisentido con nucleobases correspondientes en un ácido nucleico diana (es decir, hibridación) y está mediada por enlaces de hidrógeno de Watson-Crick, Hoogsteen o Hoogsteen inversa entre las nucleobases correspondientes.
- 45 "Azúcar bicíclico" significa un anillo de furanosa modificado por el enlace de dos átomos de carbono no geminales. Un azúcar bicíclico es un azúcar modificado.
- "Peso corporal" se refiere al peso corporal completo de un animal, inclusive de todos los tejidos, incluyendo tejido adiposo.
- "Estructura de caperuza" o "resto de caperuza terminal" significa modificaciones químicas, que se han incorporado en cualquier extremo de un compuesto antisentido.
- 50 "cEt" o "etil restringido" significa un resto de azúcar bicíclico que comprende un enlace que conecta el carbono 4' y el carbono 2', en el que el enlace tiene la fórmula: 4'-CH(CH₃)-O-2'.
- "Etil nucleósido restringido" (también cEt nucleósido) significa un nucleósido que comprende un resto de azúcar bicíclico que comprende un enlace 4'-CH(CH₃)-O-2'.

"Región químicamente definida" se refiere a una región de un compuesto antisentido que de alguna manera es químicamente diferente a otra región del mismo compuesto antisentido. Por ejemplo, una región que tiene nucleótidos de 2'-O-metoxietilo es químicamente distinta de una región que tiene nucleótidos sin modificaciones de 2'-O-metoxietilo.

5 "Compuestos antisentido quiméricos" significa compuestos antisentido que tienen al menos 2 regiones químicamente distintas, teniendo cada posición una pluralidad de subunidades.

Se produce "infección crónica por hepatitis B" cuando una persona inicialmente padece una infección aguda pero después no puede combatir la infección. Si la enfermedad se vuelve crónica o se resuelve por completo depende principalmente de la edad de la persona infectada. Aproximadamente el 90 % de los bebés infectados al nacer progresarán a una enfermedad crónica. Sin embargo, a medida que una persona envejece, el riesgo de infección crónica disminuye de manera que entre el 20 % y el 50 % de los niños y menos del 10 % de los niños mayores o adultos pasarán de una infección aguda a una crónica. Las infecciones crónicas por VHB son el objetivo principal del tratamiento para las realizaciones de la presente invención, aunque las composiciones de ASO de la presente invención también son capaces de tratar afecciones relacionadas con el VHB, tales como inflamación, fibrosis, cirrosis, cáncer de hígado, hepatitis sérica y más.

20 "Coadministración" significa la administración de dos o más agentes farmacéuticos a un individuo. Los dos o más agentes farmacéuticos pueden estar en una única composición farmacéutica o pueden estar en composiciones farmacéuticas separadas. Cada uno de los dos o más agentes farmacéuticos puede administrarse a través de la misma o diferentes vías de administración. La coadministración abarca la administración en paralelo o secuencialmente.

"Complementariedad" significa la capacidad de formar pares entre nucleobases de un primer ácido nucleico y un segundo ácido nucleico.

"Cumplir" significa la observancia de una terapia recomendada por un individuo.

25 Se entenderá que "comprender", "comprende" y "que comprende" implican la inclusión de una etapa o elemento o grupo de etapas o elementos indicados pero no la exclusión de cualquier otra etapa o elemento o grupo de etapas o elementos.

"Nucleobases contiguas" significa nucleobases inmediatamente adyacentes entre sí.

"Curar" significa un procedimiento o ciclo que restaura la salud o un tratamiento prescrito para una enfermedad.

30 "Desoxirribonucleótido" significa un nucleótido que tiene un hidrógeno en la posición 2' de la parte de azúcar del nucleótido. Los desoxirribonucleótidos se pueden modificar con cualquiera de diversos sustituyentes.

"Diseño" o "diseñado para" se refiere al procedimiento de diseño de un compuesto oligomérico que se hibrida específicamente con una molécula de ácido nucleico seleccionada.

35 "Diluyente" significa un ingrediente en una composición que carece de actividad farmacológica, pero es farmacéuticamente necesario o deseable. Por ejemplo, en fármacos que se inyectan, el diluyente puede ser un líquido, p. ej., una solución salina.

"Unidad de dosificación" significa una forma en la que se proporciona un agente farmacéutico, p. ej., píldora, comprimido u otra unidad de dosificación conocida en la técnica.

40 "Dosis" significa una cantidad específica de un agente farmacéutico proporcionada en una sola administración o en un periodo de tiempo específico. En determinados casos, una dosis puede administrarse en dos o más emboladas, comprimidos o inyecciones. Por ejemplo, en determinados casos, cuando se desee la administración subcutánea, la dosis deseada requiere un volumen que no se aloja fácilmente en una sola inyección. En dichos casos, se pueden usar dos o más inyecciones para lograr la dosis deseada. En determinados casos, se puede administrar una dosis en dos o más inyecciones para minimizar la reacción en el lugar de la inyección en un individuo. En otros casos, el agente farmacéutico se administra por infusión durante un periodo prolongado de tiempo o de forma continua. Las dosis se pueden indicar como la cantidad de agente farmacéutico por hora, día, semana o mes.

"Régimen de dosificación" es una combinación de dosis diseñadas para lograr uno o más efectos deseados.

50 "Duración" significa el periodo de tiempo durante el que una actividad o acontecimiento continúa. En determinados casos, la duración del tratamiento es el periodo de tiempo durante el que se administran dosis de un agente farmacéutico.

"Cantidad eficaz" en el contexto de modular una actividad o de tratar o prevenir una afección significa la administración de esa cantidad de principio activo a un sujeto que necesite dicha modulación, tratamiento o profilaxis, ya sea en una dosis única o como parte de una serie, que es eficaz para la modulación de ese efecto o

para el tratamiento o la profilaxis o la mejora de esa afección. La cantidad eficaz variará dependiendo de la salud y condición física del sujeto que se va a tratar, el grupo taxonómico de sujetos que se van a tratar, la formulación de la composición, la evaluación de la situación médica y otros factores relevantes.

"Eficacia" significa la capacidad de producir un efecto deseado.

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

10 "Completamente complementario" o "100 % complementario" significa que cada nucleobase de un primer ácido nucleico tiene una nucleobase complementaria en un segundo ácido nucleico. En determinados casos, un primer ácido nucleico es un compuesto antisentido y un ácido nucleico diana es un segundo ácido nucleico.

"Motivo completamente modificado" se refiere a un compuesto antisentido que comprende una secuencia contigua de nucleósidos en la que esencialmente cada nucleósido es un nucleósido modificado con azúcar que tiene una modificación uniforme.

15 "Oligómero con huecos" significa un compuesto antisentido quimérico en el que una región interna que tiene una pluralidad de nucleósidos que respaldan la escisión por RNasa H se ubica entre regiones externas que tienen uno o más nucleósidos, en el que los nucleósidos que comprenden la región interna son químicamente distintos del nucleósido o nucleósidos que comprenden las regiones externas. La región interna puede denominarse "hueco" y las regiones externas pueden denominarse "alas".

20 "Ensanchado con hueco" significa un compuesto antisentido que tiene un segmento de hueco de 12 o más 2'-desoxirribonucleótidos contiguos situados entre segmentos de ala 5' y 3' que tienen de uno a seis nucleótidos que tienen restos de azúcar modificados.

"VHB" significa virus de la hepatitis B de mamíferos, incluyendo virus de la hepatitis B humana. El término abarca genotipos geográficos del virus de la hepatitis B, en particular el virus de la hepatitis B humana, así como cepas variantes de genotipos geográficos del virus de la hepatitis B.

25 "Antígeno del VHB" significa cualquier antígeno o proteína del virus de la hepatitis B, incluyendo proteínas centrales tales como "antígeno central de la hepatitis B" o "HBcAg" y "antígeno E de la hepatitis B" o "HBeAg" y proteínas de la envoltura tales como "antígeno de superficie del VHB", o "HBsAg" o "HBsAG".

30 El "antígeno E de la hepatitis B" o "HBeAg" o "HBeAG" es una forma no particulada, secretada de la proteína central del VHB. Los antígenos del VHB HBeAg y HBcAg comparten secuencias de aminoácidos primarios, por lo que muestran reactividad cruzada en los linfocitos T. No es necesario HBeAg para el ensamblaje o la replicación vírica, aunque los estudios sugieren que pueden ser necesarios para el establecimiento de una infección crónica. La infección neonatal con el mutante HBeAg negativo con frecuencia da lugar a una infección por VHB aguda fulminante en lugar de crónica (Terezawa y col. (1991) *Pediatr. Res.* 29: 5), mientras que la infección de marmotas jóvenes con mutante WHeAg negativo da lugar a una tasa mucho menor de infección crónica por WHV (Cote y col. (2000) *Hepatology* 31: 190). El HBeAg puede actuar posiblemente como tolerígeno inactivando linfocitos T específicos del núcleo mediante supresión o anergia clonal (Milich y col. (1998) *J. Immunol.* 160: 8102). Existe una correlación positiva entre la reducción de la carga vírica del VHB y los antígenos, y una disminución de la expresión, por linfocitos T, del receptor inhibidor de muerte programada-1 (PD-1; también conocido como PDCD1), un regulador negativo de linfocitos T activados, tras la terapia antivírica y la seroconversión de HBeAg (Evans y col. (2008) *Hepatology* 48: 759).

40 "ARNm del VHB" significa cualquier ARN mensajero expresado por el virus de la hepatitis B.

45 "Ácido nucleico del VHB" o "ADN del VHB" significa cualquier ácido nucleico que codifique el VHB. Por ejemplo, en determinados casos, un ácido nucleico del VHB incluye, sin limitación, cualquier secuencia de ADN vírico que codifique un genoma del VHB o parte del mismo, cualquier secuencia de ARN transcrita a partir de un ADN vírico, incluyendo cualquier secuencia de ARNm que codifique una proteína del VHB.

"Proteína del VHB" significa cualquier proteína secretada por el virus de la hepatitis B. La expresión abarca diversos antígenos del VHB, incluyendo proteínas centrales tales como "antígeno de la hepatitis E", "HBeAg" o "HBeAG" y proteínas de la envoltura tales como "antígeno de superficie del VHB" o "HBsAg".

50 El "antígeno de superficie del VHB", o "HBsAg" o "HBsAG" es la proteína de la envoltura de las partículas virales del VHB infecciosas, pero también se secreta como una partícula no infecciosa con niveles séricos 1000 veces mayores que las partículas víricas del VHB. Los niveles séricos de HBsAg en una persona o animal infectado pueden ser tan altos como 1000 µg/ml (Kann y Gehrich (1998) *Topley & Wilson's Microbiology and Microbial Infections*, 9ª ed. 745). En infecciones agudas por VHB, la semivida del HBsAg en el suero, o t½ sérica, es de 8,3 días (Chulanov y col. (2003) *J. Med. Virol.* 69: 313). La internalización de HBsAg por células dendríticas mieloides inhibe la regulación positiva de moléculas coestimulantes (es decir, B7) e inhibe la capacidad estimulante de linfocitos T (den Brouw y col. (2008) *Immunology* 126: 280), y las células dendríticas de pacientes

con infección crónica también muestran déficits en expresión de moléculas coestimulantes, secreción de IL-12 y estimulación de linfocitos T en presencia de HBsAg (Zheng y col. (2004) J. Viral Hepatitis 11: 217). Las células CD8 específicas de HBsAg de pacientes con CHB muestran una unión de tetrámero alterada. Estas células CD8 no son anérgicas pero pueden tener una topología de TCR que confiere tolerancia parcial o ignorancia (Reignat y col. (2002) J. Exp. Med. 195: 1089). Por otra parte, la reducción del HBsAg en suero >1 log en la semana 24 tiene un valor predictivo alto (92 %) para la respuesta virológica sostenida (RVS, definida como ADN del VHB no detectable por PCR 1 año después del tratamiento) durante la terapia con Peg-IFN α 2a (Moucari y col. (2009) Hepatology 49: 1151).

"Afección relacionada con la hepatitis B" o "afección relacionada con el VHB" significa cualquier enfermedad, afección biológica, afección médica o acontecimiento que es agravado, provocado por, relacionado con, asociado con o rastreable a una infección, exposición o enfermedad de hepatitis B. La expresión afección relacionada con la hepatitis B incluye infección crónica por VHB, inflamación, fibrosis, cirrosis, cáncer de hígado, hepatitis sérica, ictericia, cáncer de hígado, hepatitis, fibrosis hepática, cirrosis hepática, insuficiencia hepática, enfermedad inflamatoria hepatocelular difusa, síndrome hemofagocítico, hepatitis sérica, viremia por VHB, hepatopatía relacionada con el trasplante y afecciones que tienen síntomas que pueden incluir cualquiera o todos los siguientes: enfermedad de tipo gripal, debilidad, dolores, dolor de cabeza, fiebre, pérdida de apetito, diarrea, náuseas y vómitos, dolor en la zona del hígado del cuerpo, heces de color arcilla o gris, prurito en todas partes y orina de color oscuro, cuando se combina con una prueba positiva para la presencia del virus de la hepatitis B, un antígeno vírico de la hepatitis B, o una prueba positiva para la presencia de un anticuerpo específico para un antígeno vírico de la hepatitis B.

"Hibridación" significa el emparejamiento de moléculas de ácido nucleico complementarias. En determinados casos, las moléculas complementarias de ácido nucleico incluyen, pero sin limitación, un compuesto antisentido y una diana de ácido nucleico. En determinados casos, las moléculas complementarias de ácido nucleico incluyen, pero sin limitación, un oligonucleótido antisentido y una diana de ácido nucleico.

"Identificar un animal que tiene una infección por VHB" significa identificar un animal al que se le ha diagnosticado un VHB; o, identificar un animal que tiene cualquier síntoma de una infección por VHB, incluyendo, pero sin limitación, infección crónica por VHB, inflamación, fibrosis, cirrosis, cáncer de hígado, hepatitis sérica, ictericia, cáncer de hígado, hepatitis, fibrosis hepática, cirrosis hepática, insuficiencia hepática, enfermedad inflamatoria hepatocelular difusa, síndrome hemofagocítico, hepatitis sérica, viremia por VHB, hepatopatía relacionada con el trasplante y afecciones que tienen síntomas que pueden incluir cualquiera o todos los siguientes: enfermedad de tipo gripal, debilidad, dolores, dolor de cabeza, fiebre, pérdida de apetito, diarrea, náuseas y vómitos, dolor en la zona del hígado del cuerpo, heces de color arcilla o gris, prurito en todas partes y orina de color oscuro, cuando se combina con una prueba positiva para la presencia del virus de la hepatitis B, un antígeno vírico de la hepatitis B, o una prueba positiva para la presencia de un anticuerpo específico para un antígeno vírico de la hepatitis B, cuando se combina con una prueba positiva para la presencia del virus de la hepatitis B, un antígeno vírico de la hepatitis B, o una prueba positiva para la presencia de un anticuerpo específico para un antígeno vírico de la hepatitis B.

"Inmediatamente adyacente" significa que no hay elementos intermedios entre los elementos inmediatamente adyacentes.

"Individuo" significa un animal humano o no humano seleccionado para tratamiento o terapia.

"Cumplimiento individual" significa la observancia de una terapia recomendada o prescrita por un individuo.

"Inducir", "inhibir", "potenciar", "elevar", "incrementar", "disminuir" o similares, indican en general diferencias cuantitativas entre dos estados. Tales términos pueden referirse a una diferencia estadísticamente significativa entre los dos estados. Por ejemplo, "una cantidad eficaz para inhibir la actividad o expresión del VHB" significa que el nivel de actividad o expresión del VHB en una muestra tratada diferirá cuantitativamente y puede ser estadísticamente significativo, a partir del nivel de actividad o expresión del VHB en células sin tratar. Tales expresiones se aplican a, por ejemplo, niveles de expresión y niveles de actividad.

"Inhibir el VHB" significa reducir el nivel o la expresión de un ARNm, ADN y/o proteína del VHB. En determinados casos, el VHB se inhibe en presencia de un compuesto antisentido que se dirige al VHB, incluyendo un oligonucleótido antisentido que se dirige al VHB, en comparación con la expresión de ARNm, ADN y/o niveles de proteínas del VHB en ausencia de un compuesto antisentido del VHB, tal como un oligonucleótido antisentido.

"Inhibir la expresión o actividad" se refiere a una reducción, un bloqueo de la expresión o actividad y no necesariamente indica una eliminación total de la expresión o actividad.

"Reacción en el lugar de la inyección" significa inflamación o enrojecimiento anómalo de la piel en un lugar de inyección en un individuo. "Enlace internucleosídico" se refiere al enlace químico entre nucleósidos.

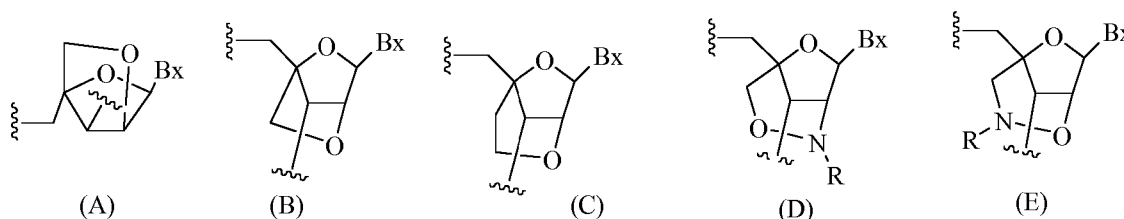
"Administración intraperitoneal" significa la administración mediante infusión o inyección en el peritoneo. "Administración intravenosa" significa administración en una vena.

Son oligonucleótidos antisentido "alargados" los que tienen uno o más nucleósidos adicionales en relación con un oligonucleótido antisentido desvelado en el presente documento.

"Desoxinucleósido ligado" significa una base de ácido nucleico (A, G, C, T, U) sustituida por desoxirribosa ligada por un éster de fosfato para formar un nucleótido.

5 "Nucleósidos ligados" significa nucleósidos adyacentes ligados entre sí por un enlace internucleosídico.

"Ácido nucleico bloqueado" o "LNA" o "nucleósidos de LNA" significa monómeros de ácido nucleico que tienen un enlace que conecta dos átomos de carbono entre la posición 4' y 2' de la unidad de azúcar del nucleósido, formando, de este modo, un azúcar bicíclico. Los ejemplos de tales azúcares bicíclicos incluyen, pero sin limitación, A) α -L-Metilenoxi (4'-CH₂-O-2') LNA, (B) β -D-Metilenoxi (4'-CH₂-O-2') LNA, (C) Etilenoxi (4'-(CH₂)₂-O-2') LNA, (D) Aminooxi (4'-CH₂-O-N(R)-2') LNA y (E) Oxiamino (4'-CH₂-N(R)-O-2') LNA, como se representa a continuación.



Como se usan en el presente documento, los compuestos de LNA incluyen, pero sin limitación, compuestos que tienen al menos un enlace entre la posición 4' y la 2' del azúcar en los que cada uno de los enlaces comprende independientemente 1 o de 2 a 4 grupos ligados seleccionados independientemente de -[C(R₁)(R₂)]_n-, -C(R₁)=C(R₂)-, -C(R₁)=N-, -C(=NR₁)-, -C(=O)-, -C(=S)-, -O-, -Si(R₁)₂-, -S(=O)_x- y -N(R₁)-, en los que: x es 0, 1 o 2; n es 1, 2, 3 o 4; cada R₁ y R₂ es, de manera independiente, H, un grupo protector, hidroxilo, alquilo C₁-C₁₂, alqueno C₁-C₁₂ sustituido, alqueno C₂-C₁₂, alqueno C₂-C₁₂ sustituido, alqueno C₂-C₁₂, alqueno C₂-C₁₂ sustituido, arilo C₅-C₂₀, arilo C₅-C₂₀ sustituido, un radical heterocíclico, un radical heterocíclico sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, radical alicíclico C₅-C₇, radical alicíclico C₅-C₇ sustituido, halógeno, OJ₁, NJ₁J₂, SJ₁, N₃, COOJ₁, acilo (C(=O)-H), acilo sustituido, CN, sulfonilo (S(=O)₂-J₁) o sulfoxilo (S(=O)-J₁); y cada J₁ y J₂ es, de manera independiente, H, alquilo C₁-C₁₂, alquilo C₁-C₁₂ sustituido, alqueno C₂-C₁₂, alqueno C₂-C₁₂ sustituido, alqueno C₂-C₁₂, alqueno C₂-C₁₂ sustituido, arilo C₅-C₂₀, arilo C₅-C₂₀ sustituido, acilo (C(=O)-H), acilo sustituido, un radical heterocíclico, un radical heterocíclico sustituido, aminoalquilo C₁-C₁₂, aminoalquilo C₁-C₁₂ sustituido o un grupo protector.

Los ejemplos de grupos de enlace 4'-2' incluidos en la definición de LNA incluyen, pero sin limitación, una de las fórmulas: -[C(R₁)(R₂)]_n-, -[C(R₁)(R₂)]_n-O-, -C(R₁R₂)-N(R₁)-O- o -C(R₁R₂)-O-N(R₁)-. Asimismo, otros grupos de enlace incluidos en la definición de LNA son enlaces 4'-CH₂-2', 4'-(CH₂)₂-2', 4'-(CH₂)₃-2', 4'-CH₂-O-2', 4'-(CH₂)₂-O-2', 4'-CH₂-ON(R₁)-2' y 4'-CH₂-N(R₁)-O-2', en los que cada R₁ y R₂ es, de manera independiente, H, un grupo protector o alquilo C₁-C₁₂.

También se incluyen dentro de la definición de LNA según la divulgación LNA en los que el grupo 2'-hidroxilo del anillo de azúcar ribosilo está conectado al átomo de carbono 4' del anillo de azúcar, formando de este modo un enlace de metilenoxi (4'-CH₂-O-2') para formar el resto de azúcar bicíclico. El puente también puede ser un grupo metileno (-CH₂-) que conecta el átomo de oxígeno 2' y el átomo de carbono 4', para el que se usa la expresión metilenoxi (4'-CH₂-O-2') LNA. Asimismo; en el caso del resto de azúcar bicíclico que tiene un grupo de enlace de etileno en esta posición, se usa la expresión etilenoxi (4'-CH₂CH₂-O-2') LNA. α -L-metilenoxi (4'-CH₂-O-2'), un isómero de metilenoxi (4'-CH₂-O-2') LNA también está abarcado dentro de la definición de LNA, como se usa en el presente documento.

"Desapareamiento" o "nucleobase no complementaria" se refiere al caso en el que una nucleobase de un primer ácido nucleico no es capaz de emparejarse con la nucleobase correspondiente de un segundo ácido nucleico o ácido nucleico diana.

"Enlace internucleosídico modificado" se refiere a una sustitución o cualquier cambio de un enlace internucleosídico de origen natural (es decir, un enlace internucleosídico de fosfodiéster).

"Nucleobase modificada" significa cualquier nucleobase distinta de adenina, citosina, guanina, timidina o uracilo. Una "nucleobase sin modificar" significa las bases purínicas adenina (A) y guanina (G), y las bases pirimidínicas timina (T), citosina (C) y uracilo (U).

"Nucleósido modificado" significa un nucleósido que tiene, de manera independiente, un resto de azúcar modificado y/o una nucleobase modificada.

"Nucleótido modificado" significa un nucleótido que tiene, de manera independiente, una fracción de azúcar modificada, un enlace internucleosídico modificado o una nucleobase modificada.

"Oligonucleótido modificado" significa un oligonucleótido que comprende al menos un enlace internucleosídico modificado, un azúcar modificado y/o una nucleobase modificada.

"Azúcar modificado" significa sustitución y/o cualquier cambio de un resto de azúcar natural.

5 "Monómero" se refiere a una sola unidad de un oligómero. Los monómeros incluyen, pero sin limitación, nucleósidos y nucleótidos, ya sean de origen natural o modificados.

"Motivo" significa el patrón de nucleósidos modificados y sin modificar en un compuesto antisentido.

"Resto de azúcar natural" significa un resto de azúcar hallado en ADN (2'-H) o ARN (2'-OH).

"Enlace internucleosídico de origen natural" significa un enlace fosfodiéster de 3' a 5'.

10 "Nucleobase no complementaria" se refiere a un par de nucleobases que no forman enlaces de hidrógeno entre sí ni respaldan de otro modo la hibridación.

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

15 "Nucleobase" significa un resto heterocíclico capaz de emparejarse con una base de otro ácido nucleico.

"Complementariedad de nucleobases" se refiere a una nucleobase que es capaz de formar un par de bases con otra nucleobase. Por ejemplo, en el ADN, la adenina (A) es complementaria de la timina (T). Por ejemplo, en ARN, la adenina (A) es complementaria del uracilo (U). En determinados casos, nucleobase complementaria se refiere a una nucleobase de un compuesto antisentido que es capaz de formar un par de bases con una nucleobase de su ácido nucleico diana. Por ejemplo, si una nucleobase en una determinada posición de un compuesto antisentido es capaz de formar enlaces de hidrógeno con una nucleobase en una determinada posición de un ácido nucleico diana, entonces, la posición del enlace de hidrógeno entre el oligonucleótido y el ácido nucleico diana se considera complementaria en ese par de nucleobases.

20 "Secuencia de nucleobases" significa el orden de nucleobases contiguas independientes de cualquier azúcar, enlace y/o modificación de nucleobases.

25 "Nucleósido" significa una nucleobase unida a un azúcar.

30 "Mimético de nucleósidos" incluye las estructuras utilizadas para reemplazar el azúcar o el azúcar y la base y no necesariamente el enlace en una o más posiciones de un compuesto oligomérico tal como, por ejemplo, miméticos de nucleósidos que tienen morfolino, ciclohexenilo, ciclohexilo, tetrahidropiraniolo, miméticos de azúcares bicíclicos o tricíclicos, p. ej., unidades de azúcar sin furanosa. El mimético de nucleótido incluye las estructuras utilizadas para reemplazar el nucleósido y el enlace en una o más posiciones de un compuesto oligomérico tal como, por ejemplo, ácidos nucleicos peptídicos o morfolinos (morfolinos ligados por -N(H)-C(=O)-O- u otro enlace distinto de fosfodiéster). El sustituto de azúcar solapa con el término ligeramente más amplio de mimético de nucleósido, pero se pretende que indique el reemplazo de la unidad de azúcar (anillo de furanosa) solamente. Los anillos de tetrahidropiraniolo proporcionados en el presente documento son ilustrativos de un ejemplo de un sustituto de azúcar en el que el grupo de azúcar de furanosa se ha reemplazado por un sistema de anillo de tetrahidropiraniolo. "Mimético" se refiere a grupos que sustituyen un azúcar, una nucleobase y/o un enlace internucleosídico. En general, se usa un mimético en lugar del azúcar o la combinación de azúcar-enlace internucleosídico, y la nucleobase se mantiene para la hibridación con una diana seleccionada.

40 "Nucleótido" significa un nucleósido que tiene un grupo fosfato unido covalentemente a la parte de azúcar del nucleósido.

"Efecto fuera de diana" se refiere a un efecto biológico no deseado o perjudicial asociado con la modulación de la expresión de ARN o proteína de un gen distinto del ácido nucleico diana previsto.

45 "Compuesto oligomérico" significa un polímero de subunidades monoméricas unidas que es capaz de hibridar con al menos una región de una molécula de ácido nucleico.

"Oligonucleósido" significa un oligonucleótido en el que los enlaces internucleosídicos no contienen un átomo de fósforo.

"Oligonucleótido" significa un polímero de nucleósidos ligados, cada uno de los cuales puede estar modificado o sin modificar, independiente entre sí.

50 "Administración parenteral" significa la administración mediante inyección (p. ej., inyección en embolada) o infusión. La administración parenteral incluye la administración subcutánea, administración intravenosa,

administración intramuscular, administración intraarterial, administración intraperitoneal o administración intracraneal, p. ej., administración intratecal o intracerebroventricular.

"Péptido" significa una molécula formada por la unión de al menos dos aminoácidos mediante enlaces amida. Sin limitación, como se usa en el presente documento, "péptido" se refiere a polipéptidos y proteínas.

5 "Vehículo farmacéuticamente aceptable" significa un medio o diluyente que no interfiere con la estructura del oligonucleótido. Determinados vehículos de este tipo permiten formular composiciones farmacéuticas como, por ejemplo, comprimidos, píldoras, grageas, cápsulas, líquidos, geles, jarabes, pastas, suspensión y pastillas para chupar para la ingestión oral por parte de un sujeto.

10 "Derivado farmacéuticamente aceptable" abarca sales, conjugados, profármacos o isómeros farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en el presente documento.

"Sales farmacéuticamente aceptables" significa sales fisiológica y farmacéuticamente aceptables de compuestos antisentido, es decir, sales que conservan la actividad biológica deseada del oligonucleótido precursor y no transmiten efectos toxicológicos indeseados al mismo.

15 "Agente farmacéutico" significa una sustancia que proporciona un beneficio terapéutico cuando se administra a un individuo. Por ejemplo, en determinados casos, un oligonucleótido antisentido dirigido al VHB es un agente farmacéutico.

20 "Composición farmacéutica" significa una mezcla de sustancias adecuadas para administrar a un sujeto. Por ejemplo, una composición farmacéutica puede comprender un oligonucleótido antisentido y una solución acuosa estéril. En determinados casos, una composición farmacéutica muestra actividad en el ensayo de captación libre en determinadas líneas celulares.

"Enlace fosforotioato" significa un enlace entre nucleósidos en el que el enlace fosfodiéster se modifica reemplazando uno de los átomos de oxígeno que no forman puentes por un átomo de azufre. Un enlace fosforotioato es un enlace internucleosídico modificado.

25 "Parte" significa un número definido de nucleobases contiguas (es decir, ligadas) de un ácido nucleico. En determinados casos, una parte es un número definido de nucleobases contiguas de un ácido nucleico diana. En determinados casos, una parte es un número definido de nucleobases contiguas de un compuesto antisentido.

"Prevención" o "prevenir" se refiere a retardar o prevenir la aparición o el desarrollo de una afección o enfermedad durante un periodo de tiempo de horas a días, preferentemente de semanas a meses.

30 "Profármaco" significa un agente terapéutico que se prepara en una forma inactiva que se convierte en una forma activa (es decir, un fármaco) dentro del cuerpo o células del mismo mediante la acción de enzimas endógenas u otros productos químicos y/o condiciones.

"Cantidad profilácticamente eficaz" se refiere a una cantidad de un agente farmacéutico que proporciona un beneficio profiláctico o preventivo a un animal.

35 "Terapia recomendada" significa un régimen terapéutico recomendado por un profesional médico para el tratamiento, la mejoría o la prevención de una enfermedad.

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

"Ribonucleótido" significa un nucleótido que tiene un hidroxilo en la posición 2' de la parte de azúcar del nucleótido. Los ribonucleótidos se pueden modificar con cualquiera de diversos sustituyentes.

40 "Sales" significa sales fisiológica y farmacéuticamente aceptables de compuestos antisentido, es decir, sales que conservan la actividad biológica deseada del oligonucleótido precursor y no transmiten efectos toxicológicos indeseados al mismo.

Los "segmentos" se definen como partes más pequeñas o subpartes de regiones dentro de un ácido nucleico diana.

45 La "seroconversión" se define como la ausencia de HBeAg sérico más la presencia de HBeAb sérico, si se supervisa el HBeAg como determinante de la seroconversión, o se define como ausencia de HBsAg sérico, si se supervisa el HBsAg como determinante de la seroconversión, según lo determinado por los límites de detección actualmente disponibles de los sistemas de ELISA comerciales.

50 Las versiones "abreviadas" o "truncadas" de los oligonucleótidos antisentido enseñados en el presente documento tienen uno, dos o más nucleósidos suprimidos.

"Efectos secundarios" significa respuestas fisiológicas atribuibles a un tratamiento distintas de los efectos

deseados. En determinados casos, los efectos secundarios incluyen, sin limitación, reacciones en el lugar de la inyección, anomalías en las pruebas de función hepática, anomalías de la función renal, toxicidad hepática, toxicidad renal, anomalías del sistema nervioso central y miopatías. Por ejemplo, el aumento de los niveles de aminotransferasas en suero puede indicar toxicidad hepática o anomalía de la función hepática. Por ejemplo, el aumento de bilirrubina puede indicar toxicidad hepática o anomalía de la función hepática.

"Significativo", como se usa en el presente documento significa medible u observable, p. ej., un resultado significativo, tal como, una mejora significativa o una reducción significativa se refiere en general a un resultado medible u observable, tal como una mejora o reducción medible u observable.

Los "sitios", como se usa en el presente documento, se definen como posiciones únicas de nucleobases dentro de un ácido nucleico diana.

"Retarda la progresión" significa una disminución en el desarrollo de dicha enfermedad.

"Específicamente hibridable" se refiere a un compuesto antisentido que tiene un grado suficiente de complementariedad entre un oligonucleótido antisentido y un ácido nucleico diana para inducir un efecto deseado, presentando al mismo tiempo efectos mínimos o nulos sobre ácidos nucleicos no diana en condiciones en las que se desea una unión específica, es decir, en condiciones fisiológicas en el caso de ensayos *in vivo* y tratamientos terapéuticos. "Condiciones rigurosas de hibridación" o "condiciones rigurosas" se refieren a las condiciones en las que un compuesto oligomérico se hibridará con su secuencia diana, pero con un número mínimo de otras secuencias.

"Estadísticamente significativo", como se usa en el presente documento significa un parámetro medible u observable que es poco probable que se produzca por casualidad.

"Administración subcutánea" significa administración justo debajo de la piel.

"Sujeto" significa un animal humano o no humano seleccionado para tratamiento o terapia.

"Diana" se refiere a una proteína, cuya modulación se desea.

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

"Dirigir" significa el procedimiento de diseño y selección de un compuesto antisentido que se hibridará específicamente con un ácido nucleico diana e inducirá un efecto deseado.

"Ácido nucleico diana", "ARN diana", "transcrito de ARN diana" y "diana de ácido nucleico" significan todos un ácido nucleico al que pueden dirigirse compuestos antisentido.

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

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

"Cantidad terapéuticamente eficaz" significa una cantidad de un agente farmacéutico que proporciona un beneficio terapéutico a un individuo.

"Tratamiento" se refiere a administrar una composición para efectuar una alteración o mejora de la enfermedad o afección.

Nucleobases "sin modificar" significa las bases purínicas adenina (A) y guanina (G), y las bases pirimidínicas timina (T), citosina (C) y uracilo (U).

"Nucleótido sin modificar" significa un nucleótido compuesto de nucleobases de origen natural, restos de azúcar y enlaces internucleosídicos. En determinados casos, un nucleótido sin modificar es un nucleótido de ARN (es decir, β -D-ribonucleósidos) o un nucleótido de ADN (es decir, β -D-desoxirribonucleósido).

"Segmento diana validado" se define como al menos una parte de 8 nucleobases (es decir, 8 nucleobases consecutivas) de una región diana a la que se dirige un compuesto oligomérico activo.

"Segmento de ala" significa una pluralidad de nucleósidos modificados para transmitir a un oligonucleótido propiedades tales como actividad inhibidora mejorada, mayor afinidad de unión por un ácido nucleico diana o resistencia a la degradación por nucleasas *in vivo*.

Determinadas realizaciones

La invención proporciona un compuesto que comprende un oligonucleótido modificado monocatenario, para su uso

en el tratamiento de una enfermedad, un trastorno o una afección relacionados con el VHB en un sujeto, en el que la enfermedad, el trastorno o la afección es ictericia, hepatitis, fibrosis hepática, inflamación, cirrosis hepática, insuficiencia hepática, cáncer de hígado, enfermedad inflamatoria hepatocelular difusa, síndrome hemofagocítico, hepatitis sérica, viremia por VHB o trasplante relacionado con hepatopatía, en el que el oligonucleótido modificado monocatenario consiste en 20 nucleósidos ligados que tienen la secuencia de nucleobases de la SEQ ID NO: 226 y comprende: un segmento de hueco que consiste en diez desoxinucleósidos ligados; un segmento de ala 5' que consiste en 5 nucleósidos ligados; y un segmento de ala 3' que consiste en 5 nucleósidos ligados; en el que el segmento de hueco se coloca entre el segmento de ala 5' y el segmento de ala 3', en el que cada nucleósido de cada segmento de ala comprende un azúcar de 2'-O-metoxietilo, en el que cada enlace internucleosídico es un enlace de fosforotioato.

La invención también proporciona una composición para su uso en el tratamiento de una enfermedad, un trastorno o una afección relacionados con el VHB en un sujeto, en el que la enfermedad, el trastorno o la afección es ictericia, hepatitis, fibrosis hepática, inflamación, cirrosis hepática, insuficiencia hepática, cáncer de hígado, enfermedad inflamatoria hepatocelular difusa, síndrome hemofagocítico, hepatitis sérica, viremia por VHB o trasplante relacionado con hepatopatía, en la que la composición comprende un compuesto, o sal del mismo, y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, en el que el compuesto comprende un oligonucleótido modificado monocatenario, en el que el oligonucleótido modificado monocatenario consiste en 20 nucleósidos ligados que tienen la secuencia de nucleobases de la SEQ ID NO: 226 y comprende: un segmento de hueco que consiste en diez desoxinucleósidos ligados; un segmento de ala 5' que consiste en 5 nucleósidos ligados; y un segmento de ala 3' que consiste en 5 nucleósidos ligados; en el que el segmento de hueco se coloca entre el segmento de ala 5' y el segmento de ala 3', en el que cada nucleósido de cada segmento de ala comprende un azúcar de 2'-O-metoxietilo, en el que cada enlace internucleosídico es un enlace de fosforotioato y en el que cada citosina es una 5-metilcitosina.

En determinadas realizaciones, los compuestos o composiciones comprenden una sal del oligonucleótido modificado.

En determinadas realizaciones, los compuestos o composiciones comprenden además un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

En determinadas realizaciones, los compuestos y las composiciones inhiben la expresión de ARNm del VHB y/o los niveles de ADN y/o los niveles de proteínas y/o los niveles de antígenos.

En el presente documento se desvela un procedimiento para tratar enfermedades, trastornos y afecciones relacionados con un VHB en un mamífero, comprendiendo el procedimiento administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquier composición farmacéutica como se ha descrito anteriormente a un mamífero que lo necesite, para tratar las enfermedades, los trastornos y las afecciones relacionados con el VHB. En casos relacionados, el mamífero es un ser humano y la enfermedad, el trastorno y la afección relacionado con el VHB es una infección por el virus de la hepatitis B de un virus de la hepatitis B humana. Más en particular, el virus de la hepatitis B humana puede ser cualquiera de los genotipos geográficos humanos: A (Noroeste de Europa, Norteamérica, Centroamérica); B (Indonesia, China, Vietnam); C (Asia oriental, Corea, China, Japón, Polinesia, Vietnam); D (zona mediterránea, Oriente Medio, India); E (África); F (nativos americanos, Polinesia); G (Estados Unidos, Francia); o H (Centroamérica).

En determinadas realizaciones, ISIS 505358 efectúa al menos un 50 % de inhibición de un ARNm del VHB.

En determinadas realizaciones, ISIS 505358 efectúa al menos un 60 % de inhibición de un ARNm del VHB.

En determinadas realizaciones, ISIS 505358 efectúa al menos un 70 % de inhibición de un ARNm del VHB.

En determinadas realizaciones, ISIS 505358 efectúa al menos un 80 % de inhibición de un ARNm del VHB.

Los ejemplos de enfermedades, trastornos o condiciones relacionados con el VHB incluyen, pero sin limitación, infección crónica por VHB, ictericia, cáncer de hígado, hepatitis, fibrosis hepática, cirrosis hepática, insuficiencia hepática, enfermedad inflamatoria hepatocelular difusa, síndrome hemofagocítico, hepatitis sérica, viremia por VHB y afecciones que tienen síntomas que pueden incluir cualquiera o todos los siguientes: enfermedad de tipo gripal, debilidad, dolores, dolor de cabeza, fiebre, pérdida de apetito, diarrea, náuseas y vómitos, dolor en la zona del hígado del cuerpo, heces de color arcilla o gris, prurito en todas partes y orina de color oscuro, cuando se combina con una prueba positiva para la presencia del virus de la hepatitis B, un antígeno vírico de la hepatitis B, o una prueba positiva para la presencia de un anticuerpo específico para un antígeno vírico de la hepatitis B.

En el presente documento se desvela un procedimiento para reducir la expresión de ARNm del VHB en un animal que comprende administrar al animal un compuesto o composición descrito en el presente documento. En determinados casos, el compuesto o composición comprende un oligonucleótido modificado de 10 a 30 nucleósidos ligados de longitud dirigida al VHB. En determinados casos, la reducción de la expresión del ARNm del VHB en un animal previene, mejora o trata una enfermedad, trastorno o afección relacionado con el VHB. En determinados casos, la reducción de la expresión del ARNm del VHB en un animal previene, mejora o trata la hepatopatía. En

determinados casos, la expresión del ARNm del VHB se reduce en al menos 5 %, 10 %, 20 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 % o 100 %.

En el presente documento se desvela un procedimiento para reducir los niveles de proteína del VHB en un animal que comprende administrar al animal un compuesto o composición descrito en el presente documento. En determinados casos, el compuesto o composición comprende un oligonucleótido modificado de 10 a 30 nucleósidos ligados de longitud dirigido al VHB. En determinados casos, la reducción de los niveles de proteína del VHB en un animal previene, mejora o trata una enfermedad, trastorno o afección relacionado con el VHB. En determinados casos, la reducción de los niveles de proteína del VHB en un animal previene, mejora o trata la hepatopatía. En determinados casos, el nivel de proteína del VHB se reduce en al menos 5 %, 10 %, 20 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 % o 100 %.

En el presente documento se desvela un procedimiento para reducir los niveles de ADN del VHB en un animal que comprende administrar al animal un compuesto o composición descrito en el presente documento. En determinados casos, el compuesto o composición comprende un oligonucleótido modificado de 10 a 30 nucleósidos ligados de longitud dirigido al VHB. En determinados casos, la reducción de los niveles de ADN del VHB en un animal previene, mejora o trata una enfermedad, trastorno o afección relacionado con el VHB. En determinados casos, el mamífero puede ser humano y el virus de la hepatitis B puede ser un virus de la hepatitis B humano. Más en particular, el virus de la hepatitis B humana puede ser cualquiera de los genotipos geográficos humanos: A (Noroeste de Europa, Norteamérica, Centroamérica); B (Indonesia, China, Vietnam); C (Asia oriental, Corea, China, Japón, Polinesia, Vietnam); D (zona mediterránea, Oriente Medio, India); E (África); F (nativos americanos, Polinesia); G (Estados Unidos, Francia); o H (Centroamérica). En determinados casos, la reducción de los niveles de ADN del VHB en un animal previene, mejora o trata la hepatopatía. En determinados casos, el nivel de ADN del VHB se reduce en al menos 5 %, 10 %, 20 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 % o 100 %.

En el presente documento se desvela un procedimiento para reducir los niveles de antígeno del VHB en un animal que comprende administrar al animal un compuesto o composición descrito en el presente documento. En determinados casos, el compuesto o composición comprende un oligonucleótido modificado de 10 a 30 nucleósidos ligados de longitud dirigido al VHB. En determinados casos, el antígeno es HBsAg o HBeAg. En determinados casos, la reducción de los niveles de antígeno del VHB en un animal previene, mejora o trata una enfermedad, trastorno o afección relacionado con el VHB. En determinados casos, la reducción de los niveles de antígeno del VHB en un animal previene, mejora o trata la hepatopatía. En determinados casos, los niveles de antígeno del VHB se reducen en al menos 5 %, 10 %, 20 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 % o 100 %.

En el presente documento se desvela un procedimiento para reducir el ADN del VHB y el antígeno del VHB en un animal infectado con un virus de la hepatitis B, que comprende administrar al animal un compuesto o composición descritos en el presente documento. En determinados casos, el compuesto o composición comprende un oligonucleótido modificado de 10 a 30 nucleósidos ligados de longitud dirigido al VHB. En determinados casos, el antígeno es HBsAg o HBeAg. En determinados casos, la cantidad de antígeno del VHB puede reducirse lo suficiente para dar lugar a seroconversión, definida como la ausencia de HBeAg sérico más la presencia de HBeAb sérico si se supervisa el HBeAg como determinante de la seroconversión o definida como la ausencia de HBsAg sérico si se supervisa el HBsAg como determinante de la seroconversión, según lo determinado por los límites de detección actualmente disponibles de los sistemas de ELISA comerciales.

En el presente documento se desvela un procedimiento para tratar a un animal con una enfermedad, trastorno o afección relacionado con el VHB, que comprende: a) identificar dicho animal con la enfermedad, trastorno o afección relacionado con el VHB y b) administrar a dicho animal una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o composición que comprende un oligonucleótido modificado que consiste en 14 a 20 nucleósidos ligados y que tiene una secuencia de nucleobases al menos 90 % complementaria de cualquiera de las SEQ ID NO: 1273, 1274, 1275, 1276, 1277, 1278, 1279, 1280, 1281, 1282, 1283, 1284, 1285, 1287, 1352, 1353, 1354, 1359, 1360, 1361, 1362 y 1363, medida sobre la totalidad de dicho oligonucleótido modificado. En determinados casos, la cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto o composición administrado al animal trata o reduce la enfermedad, trastorno o afección relacionada con el VHB, o un síntoma del mismo, en el animal. En determinados casos, la enfermedad, trastorno o afección relacionado con el VHB es una hepatopatía. En determinados casos, la enfermedad, trastorno o afección relacionado es una infección crónica por VHB, ictericia, cáncer de hígado, hepatitis, fibrosis hepática, cirrosis hepática, insuficiencia hepática, enfermedad inflamatoria hepatocelular difusa, síndrome hemofagocítico, hepatitis sérica, viremia por VHB o trasplante relacionado con hepatopatía.

En el presente documento se desvela un procedimiento para tratar a un animal con una enfermedad, trastorno o afección relacionado con el VHB, que comprende: a) identificar dicho animal con la enfermedad, trastorno o afección relacionado con el VHB y b) administrar a dicho animal una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o composición que comprende un oligonucleótido modificado que consiste en 14 a 20 nucleósidos ligados y que tiene una secuencia de nucleobases al menos 90 % complementaria de la SEQ ID NO: 1, medida sobre la totalidad de dicho oligonucleótido modificado. En determinados casos, la cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto o composición administrado al animal trata o reduce la enfermedad, trastorno o afección relacionada con el VHB, o un

síntoma del mismo, en el animal. En determinados casos, la enfermedad, trastorno o afección relacionado con el VHB es una hepatopatía. En determinados casos, la enfermedad, trastorno o afección relacionado es una infección crónica por VHB, ictericia, cáncer de hígado, hepatitis, fibrosis hepática, cirrosis hepática, insuficiencia hepática, enfermedad inflamatoria hepatocelular difusa, síndrome hemofagocítico, hepatitis sérica, viremia por VHB o trasplante relacionado con hepatopatía.

En determinados casos, el animal es un ser humano.

En determinados casos, los compuestos o composiciones se designan como primer agente. En determinados casos, los procedimientos comprenden administrar un primer agente y uno o más segundos agentes. En determinados casos, los procedimientos comprenden administrar un primer agente y uno o más segundos agentes. En determinados casos, el primer agente y uno o más segundos agentes se administran conjuntamente. En determinados casos, el primer agente y uno o más segundos agentes se administran conjuntamente de forma secuencial o simultánea.

En determinados casos, el o los segundos agentes también son un compuesto o composición descritos en el presente documento. En determinados casos, el o los segundos agentes son diferentes de un compuesto o composición descritos en el presente documento. Los ejemplos de uno o más segundos agentes incluyen, pero sin limitación, un agente antiinflamatorio, agente quimioterapéutico o agente antiinfeccioso.

En otros casos relacionados, el agente terapéutico adicional puede ser un agente del VHB, un agente del VHC, un agente quimioterapéutico, un antibiótico, un analgésico, un agente antiinflamatorio no esteroideo (AINE), un agente antifúngico, un agente antiparasitario, un agente contra las náuseas, un agente antidiarreico o un agente inmunosupresor.

En determinados casos, el o los segundos agentes son un agente del VHB. En determinados casos, el agente del VHB puede incluir, pero sin limitación, interferón alfa-2b, interferón alfa-2a e interferón alfacon-1 (pegilado y no pegilado), ribavirina; un inhibidor de la replicación del ARN del VHB; un segundo oligómero antisentido; una vacuna terapéutica contra el VHB; una vacuna profiláctica contra el VHB; lamivudina (3TC); entecavir (ETV); fumarato diisoproxilico de tenofovir (TDF); telbivudina (LdT); adefovir; o una terapia con anticuerpos (monoclonal o policlonal) contra el VHB.

En determinados casos, el o los segundos agentes son un agente del VHC. En determinados casos, el agente del VHB puede incluir, pero sin limitación, interferón alfa-2b, interferón alfa-2a e interferón alfacon-1 (pegilado y no pegilado); ribavirina; un inhibidor de la replicación del ARN del VHC (p. ej., serie VP50406 de ViroPharma); un agente antisentido del VHC; una vacuna terapéutica contra el VHC; un inhibidor de la proteasa del VHC; un inhibidor de la helicasa del VHC; o una terapia con anticuerpos monoclonales o policlonales del VHC.

En determinados casos, el o los segundos agentes son un agente antiinflamatorio (es decir, una terapia para reducir la inflamación). En determinados casos, la terapia para reducir la inflamación puede incluir, pero sin limitación, un cambio de estilo de vida terapéutico, un esteroide, un AINE o un FARME. El esteroide puede ser un corticoesteroide. El AINE puede ser una aspirina, paracetamol, ibuprofeno, naproxeno, inhibidores de COX, indometacina y similares. El FARME puede ser un inhibidor de TNF, inhibidor de la síntesis de purina, inhibidor de calcineurina, inhibidor de la síntesis de pirimidina, una sulfasalazina, metotrexato y similares.

En determinados casos, el o los segundos agentes son un agente quimioterapéutico (es decir, un agente de tratamiento del cáncer). Los agentes quimioterapéuticos pueden incluir, pero sin limitación, daunorrubicina, daunomicina, dactinomicina, doxorubicina, epirubicina, idarrubicina, esorubicina, bleomicina, mafosfamida, ifosfamida, arabinósido de citosina, bis-cloroetilnitrosourea, busulfano, mitomicina C, actinomicina D, mitramicina, prednisona, hidroxiprogesterona, testosterona, tamoxifeno, dacarbazina, procarbazona, hexametilmelamina, pentametilmelamina, mitoxantrona, amsacrina, clorambucilo, metilciclohexilnitrosourea, mostazas nitrogenadas, melfalán, ciclofosfamida, 6-mercaptopurina, 6-tioguanina, citarabina (CA), 5-azacitidina, hidroxiurea, desoxicoformicina, 4-hidroxiperoxifosforamida, 5-fluorouracilo (5-FU), 5-fluorodesoxiuridina (5-FuDR), metotrexato (MTX), colchicina, taxol, vincristina, vinblastina, etopósido, trimetrexato, tenipósido, cisplatino, gemcitabina y dietilestilbestrol (DES).

En determinados casos, el o los segundos agentes son un agente antiinfeccioso. Los ejemplos de agentes antiinfecciosos incluyen, pero sin limitación, antibióticos, fármacos antifúngicos y fármacos antivíricos.

En determinados casos, la administración comprende la administración parenteral.

En el presente documento se desvela un procedimiento para reducir una cantidad de ARNm del VHB, ADN, proteína y/o una cantidad de antígeno del VHB en un mamífero infectado con un virus de la hepatitis B, comprendiendo el procedimiento la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica como se ha descrito anteriormente a un mamífero que lo necesite para reducir la infección por el virus de la hepatitis B y el antígeno de la hepatitis B, en comparación con la cantidad de ARNm del VHB, proteína y una cantidad de antígeno del VHB en el mamífero antes del tratamiento. En algunos casos, el mamífero puede ser humano y el virus de la hepatitis B puede ser un virus de la hepatitis B humano. Más en particular, el virus de la hepatitis B humana puede

ser cualquiera de los genotipos geográficos humanos: A (Noroeste de Europa, Norteamérica, Centroamérica); B (Indonesia, China, Vietnam); C (Asia oriental, Corea, China, Japón, Polinesia, Vietnam); D (zona mediterránea, Oriente Medio, India); E (África); F (nativos americanos, Polinesia); G (Estados Unidos, Francia); o H (Centroamérica).

- 5 En determinados casos, se desvela un procedimiento para reducir una cantidad de ARNm del VHB, ADN, proteína y/o una cantidad de antígeno del VHB en un mamífero infectado con un virus de la hepatitis B, comprendiendo el procedimiento la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica como se ha descrito anteriormente a un mamífero que lo necesite para reducir la infección por el virus de la hepatitis B y el antígeno de la hepatitis B, en comparación con la cantidad de ARNm del VHB, proteína y una cantidad de antígeno del VHB en el mamífero antes del tratamiento, en el que la cantidad de ARNm se reduce al menos 70 % en comparación con la cantidad antes de la administración del oligonucleótido antisentido modificado. En determinados casos, se desvela un procedimiento para reducir una cantidad de ARNm del VHB, ADN, proteína y/o una cantidad de antígeno del VHB en un mamífero infectado con un virus de la hepatitis B, comprendiendo el procedimiento la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica como se ha descrito anteriormente a un mamífero que lo necesite para reducir la infección por el virus de la hepatitis B y el antígeno de la hepatitis B, en comparación con la cantidad de ARNm del VHB, proteína y una cantidad de antígeno del VHB en el mamífero antes del tratamiento, en el que la cantidad de ARNm se reduce al menos 75 % en comparación con la cantidad antes de la administración del oligonucleótido antisentido modificado. En determinados casos, se desvela un procedimiento para reducir una cantidad de ARNm del VHB, ADN, proteína y/o una cantidad de antígeno del VHB en un mamífero infectado con un virus de la hepatitis B, comprendiendo el procedimiento la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica como se ha descrito anteriormente a un mamífero que lo necesite para reducir la infección por el virus de la hepatitis B y el antígeno de la hepatitis B, en comparación con la cantidad de ARNm del VHB, proteína y una cantidad de antígeno del VHB en el mamífero antes del tratamiento, en el que la cantidad de ARNm se reduce al menos 80 % en comparación con la cantidad antes de la administración del oligonucleótido antisentido modificado. En determinados casos, se desvela un procedimiento para reducir una cantidad de ARNm del VHB, ADN, proteína y/o una cantidad de antígeno del VHB en un mamífero infectado con un virus de la hepatitis B, comprendiendo el procedimiento la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica como se ha descrito anteriormente a un mamífero que lo necesite para reducir la infección por el virus de la hepatitis B y el antígeno de la hepatitis B, en comparación con la cantidad de ARNm del VHB, proteína y una cantidad de antígeno del VHB en el mamífero antes del tratamiento, en el que la cantidad de ARNm se reduce al menos 85 % en comparación con la cantidad antes de la administración del oligonucleótido antisentido modificado. En determinados casos, se desvela un procedimiento para reducir una cantidad de ARNm del VHB, ADN, proteína y/o una cantidad de antígeno del VHB en un mamífero infectado con un virus de la hepatitis B, comprendiendo el procedimiento la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica como se ha descrito anteriormente a un mamífero que lo necesite para reducir la infección por el virus de la hepatitis B y el antígeno de la hepatitis B, en comparación con la cantidad de ARNm del VHB, proteína y una cantidad de antígeno del VHB en el mamífero antes del tratamiento, en el que la cantidad de ARNm se reduce al menos 90 % en comparación con la cantidad antes de la administración del oligonucleótido antisentido modificado. En determinados casos, se desvela un procedimiento para reducir una cantidad de ARNm del VHB, ADN, proteína y/o una cantidad de antígeno del VHB en un mamífero infectado con un virus de la hepatitis B, comprendiendo el procedimiento la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica como se ha descrito anteriormente a un mamífero que lo necesite para reducir la infección por el virus de la hepatitis B y el antígeno de la hepatitis B, en comparación con la cantidad de ARNm del VHB, proteína y una cantidad de antígeno del VHB en el mamífero antes del tratamiento, en el que la cantidad de ARNm se reduce al menos 95 % en comparación con la cantidad antes de la administración del oligonucleótido antisentido modificado. En procedimientos relacionados, el antígeno del VHB puede ser HBsAg o puede ser HBeAg y, más en particular, la cantidad de antígeno del VHB puede reducirse lo suficiente para dar lugar a seroconversión, definida como la ausencia de HBeAg sérico más la presencia de HBeAb sérico si se supervisa el HBeAg como determinante de la seroconversión o definida como la ausencia de HBsAg sérico si se supervisa el HBsAg como determinante de la seroconversión, según lo determinado por los límites de detección actualmente disponibles de los sistemas de ELISA comerciales.

- 55 En el presente documento se desvela un procedimiento para promover la seroconversión de un virus de la hepatitis B en un mamífero infectado con el VHB, comprendiendo el procedimiento administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica como se ha descrito anteriormente a un mamífero infectado con hepatitis B; supervisar para detectar la presencia de HBeAg más HBeAb en una muestra de suero del mamífero o supervisar para determinar la presencia de HBsAg en una muestra de suero del mamífero, de modo que la ausencia de HBeAg más la presencia de HBeAb en la muestra de suero si se supervisa el HBeAg como determinante de la seroconversión o la ausencia de HBsAg en la muestra de suero si se supervisa el HBsAg como determinante de la seroconversión, según lo determinado por los límites de detección actuales de los sistemas de ELISA comerciales, es una indicación de seroconversión en el mamífero.

En el presente documento se desvela el uso de un compuesto o composición como se describe en el presente documento para prevenir, mejorar o tratar la hepatopatía, o síntoma de la misma, en un animal.

En determinadas realizaciones, los compuestos o composiciones como se describen en el presente documento son

eficaces en virtud de tener al menos una de una CI_{50} *in vitro* de menos de 250 nM, menos de 200 nM, menos de 150 nM, menos de 100 nM, menos de 90 nM, menos de 80 nM, menos de 70 nM, menos de 65 nM, menos de 60 nM, menos de 55 nM, menos de 50 nM, menos de 49 nM, menos de 47 nM, menos de 46 nM, cuando se suministran a células HepG2.2.1. En determinados casos, la inhibición se mide con el conjunto de sondas de cebadores RTS3370, como se describe en el presente documento.

En determinadas realizaciones, los compuestos o composiciones como se describen en el presente documento son eficaces en virtud de tener al menos una de una CI_{50} *in vitro* de menos de 250 nM, menos de 200 nM, menos de 100 nM, menos de 90 nM, menos de 80 nM, menos de 70 nM, menos de 60 nM, menos de 50 nM, menos de 40 nM, menos de 35 nM, menos de 34 nM, menos de 33 nM, menos de 32 nM, menos de 31 nM, cuando se suministran a células HepG2.2.1. En determinados casos, la inhibición se mide con el conjunto de sondas de cebadores RTS3371, como se describe en el presente documento.

En determinadas realizaciones, los compuestos o composiciones como se describen en el presente documento son eficaces en virtud de tener al menos una de una CI_{50} *in vitro* de menos de 20 μ M, menos de 10 μ M, menos de 9,5 μ M, menos de 9,0 μ M, menos de 8,5 μ M, menos de 8,0 μ M, menos de 7,5 μ M, menos de 7,0 μ M, menos de 6,5 μ M, menos de 6,0 μ M, menos de 5,5 μ M, menos de 5,0 μ M, menos de 4,5 μ M, menos de 4,0 μ M, menos de 3,5 μ M, menos de 3,0 μ M, menos de 2,5 μ M, cuando se suministran a células HepG2.2.1 como se describe en el presente documento.

En determinadas realizaciones, los compuestos o composiciones como se describen en el presente documento son muy tolerables como se demuestra al tener al menos uno de un aumento de un valor de ALT o AST de no más de 4 veces, 3 veces o 2 veces más que los animales tratados con solución salina o un aumento del peso del hígado, bazo o riñón no superior al 30 %, 20 %, 15 %, 12 %, 10 %, 5 % o 2 %. En determinadas realizaciones, los compuestos o composiciones como se describen en el presente documento son muy tolerables, como se demuestra al no tener aumento de ALT o AST sobre los animales tratados con solución salina. En determinadas realizaciones, los compuestos o composiciones como se describen en el presente documento son muy tolerables, como se demuestra al no tener aumento del peso del hígado, bazo o riñón sobre los animales tratados con solución salina.

En el presente documento se desvela un equipo para tratar, prevenir o mejorar una enfermedad, trastorno o afección relacionada con el VHB, o un síntoma del mismo, como se describe en el presente documento en el que el equipo comprende: a) un compuesto o composiciones descritos en el presente documento; y opcionalmente b) un agente o terapia adicional como se describe en el presente documento. El equipo puede incluir además instrucciones o una etiqueta para usar el equipo para tratar, prevenir o mejorar la enfermedad, trastorno o afección relacionado con el VHB.

Compuestos antisentido

Los compuestos oligoméricos incluyen, pero sin limitación, oligonucleótidos, oligonucleósidos, análogos de oligonucleótidos, miméticos de oligonucleótidos, compuestos antisentido, oligonucleótidos antisentido y ARNip. Un compuesto oligomérico puede ser "antisentido" para un ácido nucleico diana, lo que significa que es capaz de experimentar hibridación con un ácido nucleico diana a través de enlaces de hidrógeno.

Un compuesto antisentido tiene una secuencia de nucleobases que, cuando se escribe en la dirección de 5' a 3', comprende el complemento inverso del segmento diana de un ácido nucleico diana al que se dirige. Un oligonucleótido antisentido tiene una secuencia de nucleobases que, cuando se escribe en la dirección de 5' a 3', comprende el complemento inverso del segmento diana de un ácido nucleico diana al que se dirige.

Motivos de compuestos antisentido

El compuesto antisentido para su uso según la invención está dirigido a un ácido nucleico del VHB y tiene subunidades modificadas químicamente dispuestas en patrones, o motivos, para conferir al compuesto antisentido propiedades tales como actividad inhibidora mejorada, mayor afinidad de unión por un ácido nucleico diana o resistencia a la degradación por nucleasas *in vivo*.

Los compuestos antisentido quiméricos contienen normalmente al menos una región modificada para conferir mayor resistencia a la degradación por nucleasa, mayor captación celular, mayor afinidad de unión por el ácido nucleico diana y/o aumento de la actividad inhibidora. Una segunda región de un compuesto antisentido quimérico puede actuar opcionalmente como sustrato para la endonucleasa celular RNasa H, que escinde la hebra de ARN de una doble cadena ARN:ADN.

Los compuestos antisentido que tienen un motivo de oligómero con huecos se consideran compuestos antisentido quiméricos. En un oligómero con huecos, una región interna que tiene una pluralidad de nucleótidos que respaldan la escisión por RNasaH se coloca entre regiones externas que tienen una pluralidad de nucleótidos que son químicamente distintos de los nucleósidos de la región interna. En el caso de un oligonucleótido antisentido que tiene un motivo de oligómero con huecos, el segmento de hueco generalmente actúa como sustrato para la escisión por endonucleasas, mientras que los segmentos de alas comprenden nucleósidos modificados. En determinados casos, las regiones de un oligómero con huecos se diferencian por los tipos de restos de azúcar que comprenden

cada región distinta. Los tipos de restos de azúcar que se utilizan para diferenciar las regiones de un oligómero con huecos pueden incluir en algunos casos β -D-ribonucleósidos, β -D-desoxirribonucleósidos, nucleósidos modificados en 2' (tales nucleósidos modificados en 2' pueden incluir 2'-MOE y 2'-O-CH₃, entre otros) y nucleósidos modificados con azúcar bicíclico (tales nucleósidos modificados con azúcar bicíclico pueden incluir los que tienen un etilo restringido). En determinados casos, los nucleósidos en las alas pueden incluir varios restos de azúcar modificados, incluyendo, por ejemplo, 2'-MOE y restos de azúcar bicíclico tales como etilo restringido o LNA. En determinados casos, las alas pueden incluir varios restos de azúcar modificados y no modificados. En determinados casos, las alas pueden incluir diversas combinaciones de nucleósidos 2'-MOE, restos de azúcar bicíclico tales como nucleósidos de etilo restringidos o nucleósidos de LNA y 2'-desoxinucleósidos.

Cada región distinta puede comprender restos de azúcar uniformes, variantes o restos de azúcar alternos. El motivo de ala-hueco-ala se describe con frecuencia como "XYZ", en el que "X" representa la longitud del ala 5', "Y" representa la longitud del hueco y "Z" representa la longitud del ala 3'. "X" y "Z" pueden comprender restos de azúcar uniformes, variantes o alternos. En determinados casos, "X" e "Y" pueden incluir uno o más 2'-desoxinucleósidos. "Y" puede comprender 2'-desoxinucleósidos. Como se usa en el presente documento, un oligómero con huecos descrito como "XYZ" tiene una configuración tal que el hueco se sitúa inmediatamente adyacente a cada una de las alas 5' y 3'. Por tanto, no existen nucleótidos intermedios entre el ala 5' y el hueco o entre el hueco y el ala 3'. Cualquiera de los compuestos antisentido descritos en el presente documento puede tener un motivo de oligómero con huecos.

Ácidos nucleicos diana, regiones diana y secuencias de nucleótidos

Las secuencias de nucleótidos que codifican el VHB incluyen, sin limitación, las siguientes: referencia de GENBANK U95551.1 (incorporada en el presente documento como SEQ ID NO: 1).

Se entiende que la secuencia expuesta en cada SEQ ID NO en los ejemplos contenidos en el presente documento es independiente de cualquier modificación de un resto de azúcar, un enlace internucleosídico o una nucleobase. Como tales, los compuestos antisentido definidos por una SEQ ID NO pueden comprender, de manera independiente, una o más modificaciones de un resto de azúcar, un enlace internucleosídico o una nucleobase. Los compuestos antisentido descritos por el número de Isis (n.º de Isis) indican una combinación de secuencia de nucleobases y motivo.

En determinados casos, una región diana es una región definida estructuralmente del ácido nucleico diana. Por ejemplo, una región diana puede abarcar una UTR 3', una UTR 5', un exón, un intrón, un punto de unión de exón/intrón, una región codificante, una región de iniciación de la traducción, región de terminación de la traducción u otra región de ácido nucleico definida. Las regiones definidas estructuralmente para el VHB se pueden obtener mediante el número de referencia a partir de bases de datos de secuencias tales como NCBI. En determinados casos, una región diana puede abarcar la secuencia desde un sitio diana 5' de un segmento diana dentro de la región diana hasta un sitio diana 3' de otro segmento diana dentro de la misma región diana.

El direccionamiento incluye la determinación de al menos un segmento diana con el que se hibrida un compuesto antisentido, de modo que se produzca un efecto deseado. En determinados casos, el efecto deseado es una reducción de los niveles de ácido nucleico diana de ARNm. En determinados casos, el efecto deseado es la reducción de los niveles de proteína codificada por el ácido nucleico diana o un cambio fenotípico asociado con el ácido nucleico diana.

La determinación de segmentos diana adecuados puede incluir una comparación de la secuencia de un ácido nucleico diana con otras secuencias a lo largo del genoma. Por ejemplo, el algoritmo BLAST puede usarse para identificar regiones de similitud entre diferentes ácidos nucleicos. Esta comparación puede evitar la selección de secuencias de compuestos antisentido que pueden hibridar de una manera inespecífica con secuencias distintas de un ácido nucleico diana seleccionado (es decir, secuencias no diana o fuera de la diana).

Puede haber variación de la actividad (p. ej., según se define por el porcentaje de reducción de los niveles de ácido nucleico diana) de los compuestos antisentido dentro de una región diana activa. En determinadas realizaciones, las reducciones de los niveles de ARNm del VHB son indicativas de la inhibición de la expresión del VHB. Las reducciones de los niveles de una proteína del VHB también son indicativas de la inhibición de la expresión del ARNm diana. Además, los cambios fenotípicos son indicativos de inhibición de la expresión del VHB. En determinadas realizaciones, la reducción de la fatiga, la reducción de los síntomas de tipo gripal, el aumento del apetito, la reducción de las náuseas, la reducción del dolor articular, la reducción de la ictericia, la reducción del dolor en el abdomen, la reducción de la debilidad, la reducción de la pérdida de peso, la reducción de la ginecomastia, la reducción de la erupción en las palmas, la reducción de las dificultades con la coagulación sanguínea, la reducción de la cirrosis, la reducción de las arañas vasculares en la piel, el aumento de la absorción de vitaminas A y D, la reducción del crecimiento tumoral, la reducción del volumen tumoral, la reducción de la cefalea, la reducción de la fiebre, la reducción de la diarrea, la reducción del dolor en la zona del hígado del cuerpo, la reducción de las heces de color arcilla o gris, la reducción del prurito, la reducción de la orina de color oscuro y la reducción de las náuseas y los vómitos pueden ser indicativos de inhibición de la expresión del VHB. En determinadas realizaciones, la mejoría de los síntomas asociados con afecciones, enfermedad y trastornos relacionados con el VHB pueden ser indicativos de inhibición de la expresión del VHB. En determinadas realizaciones, la reducción de la cirrosis es

indicativa de inhibición de la expresión del VHB. En determinadas realizaciones, la reducción de los marcadores de cáncer de hígado puede ser indicativa de inhibición de la expresión del VHB.

Hibridación

- 5 En algunos casos, se produce hibridación entre un compuesto antisentido desvelado en el presente documento y un ácido nucleico del VHB. El mecanismo más habitual de hibridación implica enlaces de hidrógeno (p. ej., enlaces de hidrógeno de Watson-Crick, Hoogsteen o Hoogsteen inversa) entre nucleobases complementarias de las moléculas de ácido nucleico.

Puede producirse hibridación en diversas condiciones. Las condiciones rigurosas dependen de la secuencia y están determinadas por la naturaleza y composición de las moléculas de ácido nucleico que se van a hibridar.

- 10 Se conocen en la técnica procedimientos para determinar si una secuencia se puede hibridar específicamente con un ácido nucleico diana. El compuesto antisentido descrito en el presente documento se puede hibridar específicamente con un ácido nucleico del VHB.

Complementariedad

- 15 Un compuesto antisentido y un ácido nucleico diana son complementarios entre sí cuando un número suficiente de nucleobases del compuesto antisentido pueden formar enlaces de hidrógeno con las nucleobases correspondientes del ácido nucleico diana, de modo que se produzca un efecto deseado (p. ej., inhibición antisentido de un ácido nucleico diana, tal como un ácido nucleico del VHB).

- 20 Pueden tolerarse nucleobases no complementarias entre un compuesto antisentido y un ácido nucleico del VHB siempre que el compuesto antisentido siga siendo capaz de hibridar específicamente con un ácido nucleico diana. Por otra parte, un compuesto antisentido puede hibridar sobre uno o más segmentos de un ácido nucleico del VHB de modo que los segmentos intermedios o adyacentes no estén implicados en el acontecimiento de hibridación (p. ej., una estructura de bucle, desapareamiento o estructura en horquilla). El porcentaje de complementariedad de un compuesto antisentido con un ácido nucleico diana se puede determinar usando procedimientos rutinarios.

- 25 Por ejemplo, un compuesto antisentido en el que 18 de 20 nucleobases del compuesto antisentido son complementarias de una región diana y, por lo tanto, hibridaría específicamente, representaría un 90 por ciento de complementariedad. En este ejemplo, las nucleobases no complementarias restantes pueden agruparse o intercarse con nucleobases complementarias y no es necesario que sean contiguas entre sí o con nucleobases complementarias. Como tal, un compuesto antisentido que tiene 18 nucleobases de longitud que tiene cuatro nucleobases no complementarias que están flanqueadas por dos regiones de complementariedad completa con el
- 30 ácido nucleico diana tendría 77,8 % de complementariedad global con el ácido nucleico diana. El porcentaje de complementariedad de un compuesto antisentido con una región de un ácido nucleico diana se puede determinar de forma rutinaria utilizando programas BLAST (herramientas básicas de búsqueda de alineación local) y programas PowerBLAST conocidos en la técnica (Altschul y col., J. Mol. Biol., 1990, 215, 403 410; Zhang y Madden, Genome Res., 1997, 7, 649 656). El porcentaje de homología, la identidad de secuencia o la complementariedad, se pueden
- 35 determinar, por ejemplo, mediante el programa Gap (Paquete de análisis de secuencias de Wisconsin, versión 8 para Unix, Genetics Computer Group, University Research Park, Madison Wis.), usando la configuración predeterminada, que utiliza el algoritmo de Smith y Waterman (Adv. Appl. Math., 1981, 2, 482 489).

- 40 El compuesto antisentido, o partes específicas del mismo, es completamente complementario (es decir, 100 % complementario) a un ácido nucleico diana o una parte específica del mismo. Por ejemplo, un compuesto antisentido puede ser completamente complementario de un ácido nucleico del VHB, o una región diana o un segmento diana o secuencia diana del mismo. Como se usa en el presente documento, "completamente complementario" significa que cada nucleobase de un compuesto antisentido es capaz de formar pares de bases de forma precisa con las nucleobases correspondientes de un ácido nucleico diana. Por ejemplo, un compuesto antisentido de 20 nucleobases es completamente complementario de una secuencia diana que tiene 400 nucleobases de longitud,
- 45 siempre que haya una parte correspondiente de 20 nucleobases del ácido nucleico diana que sea completamente complementaria del compuesto antisentido. También se puede usar completamente complementario en referencia a una parte específica del primer y/o segundo ácido nucleico. Por ejemplo, una parte de 20 nucleobases de un compuesto antisentido de 30 nucleobases puede ser "completamente complementaria" de una secuencia diana que tiene 400 nucleobases de longitud. La parte de 20 nucleobases del oligonucleótido de 30 nucleobases es
- 50 completamente complementaria de la secuencia diana si la secuencia diana tiene una parte de 20 nucleobases correspondiente en la que cada nucleobase es complementaria de la parte de 20 nucleobases del compuesto antisentido. Al mismo tiempo, el compuesto antisentido completo de 30 nucleobases puede ser o no completamente complementario de la secuencia diana, dependiendo de si las 10 nucleobases restantes del compuesto antisentido también son complementarias de la secuencia diana.

- 55 La ubicación de una nucleobase no complementaria puede estar en el extremo 5' o en el extremo 3' del compuesto antisentido. Como alternativa, la nucleobase o las nucleobases no complementarias pueden estar en una posición interna del compuesto antisentido. Cuando están presentes dos o más nucleobases no complementarias, pueden ser contiguas (es decir, ligadas) o no contiguas.

Los compuestos antisentido desvelados también incluyen los que son complementarios de una parte de un ácido nucleico diana. Como se usa en el presente documento, "parte" se refiere a un número definido de nucleobases contiguas (es decir, ligadas) dentro de una región o segmento de un ácido nucleico diana. Una "parte" también puede referirse a un número definido de nucleobases contiguas de un compuesto antisentido.

5 *Identidad*

Los compuestos antisentido desvelados en el presente documento también pueden tener un porcentaje definido de identidad con una secuencia de nucleótidos en particular, SEQ ID NO o compuesto representado por un número Isis específico, o parte del mismo. Como se usa en el presente documento, un compuesto antisentido es idéntico a la secuencia desvelada en el presente documento si tiene la misma capacidad de formación de pares de nucleobases. Por ejemplo, un ARN que contiene uracilo en lugar de timidina en una secuencia de ADN desvelada se consideraría idéntico a la secuencia de ADN ya que tanto el uracilo como la timidina se emparejan con la adenina. También se contemplan versiones acortadas y alargadas de los compuestos antisentido descritos en el presente documento, así como compuestos que tienen bases no idénticas con respecto a los compuestos antisentido desvelados en el presente documento. Las bases no idénticas pueden estar adyacentes entre sí o dispersas a lo largo del compuesto antisentido. El porcentaje de identidad de un compuesto antisentido se calcula según el número de bases que tienen formación de pares de bases idéntica en relación con la secuencia con la que se está comparando.

Modificaciones

Un nucleósido es una combinación de base y azúcar. La parte de nucleobase (también conocida como base) del nucleósido es normalmente un resto de base heterocíclica. Los nucleótidos son nucleósidos que incluyen además un grupo fosfato unido covalentemente a la parte de azúcar del nucleósido. Para los nucleósidos que incluyen un azúcar de pentofuranosilo, el grupo fosfato se puede ligar al resto hidroxilo 2', 3' o 5' del azúcar. Se forman oligonucleótidos a través del enlace covalente de nucleósidos adyacentes entre sí, para formar un oligonucleótido polimérico lineal. Dentro de la estructura oligonucleotídica, se indica habitualmente que los grupos fosfato forman los enlaces internucleosídicos del oligonucleótido.

Las modificaciones de compuestos antisentido abarcan sustituciones o cambios en enlaces internucleosídicos, restos de azúcar o nucleobases. Los compuestos antisentido modificados son con frecuencia preferidos sobre formas naturales debido a propiedades deseables tales como, por ejemplo, mejor captación celular, mejor afinidad por el ácido nucleico diana, mayor estabilidad en presencia de nucleasas o mayor actividad inhibidora.

También pueden emplearse nucleósidos químicamente modificados para aumentar la afinidad de unión de un oligonucleótido antisentido acortado o truncado por su ácido nucleico diana. En consecuencia, con frecuencia se pueden obtener resultados comparables con compuestos antisentido más cortos que tienen tales nucleósidos modificados químicamente.

Enlaces internucleosídicos modificados

El enlace internucleosídico de origen natural de ARN y ADN es un enlace fosfodiéster de 3' a 5'. Con frecuencia se seleccionan compuestos antisentido que tienen uno o más enlaces internucleosídicos modificados, es decir, de origen no natural, sobre compuestos antisentido que tienen enlaces internucleosídicos de origen natural debido a propiedades deseables tales como, por ejemplo, mejor captación celular, mayor afinidad por los ácidos nucleicos diana y mayor estabilidad en presencia de nucleasas.

Los oligonucleótidos que tienen enlaces internucleosídicos modificados incluyen enlaces internucleosídicos que retienen un átomo de fósforo así como enlaces internucleosídicos que no tienen un átomo de fósforo. Los enlaces internucleosídicos que contienen fósforo representativos incluyen, pero sin limitación, fosfodiésteres, fosfotriésteres, metilfosfonatos, fosforamidato y fosforotioatos. Se conocen bien procedimientos de preparación de enlaces que contienen fósforo y que no contienen fósforo.

Restos de azúcares modificados

Los compuestos antisentido desvelados en el presente documento pueden contener opcionalmente uno o más nucleósidos en los que el grupo azúcar se ha modificado. Dichos nucleósidos modificados con azúcar pueden transmitir mejor estabilidad frente a nucleasas, mayor afinidad de unión o alguna otra propiedad biológica beneficiosa a los compuestos antisentido. En determinados casos, los nucleósidos comprenden un resto de anillo de ribofuranosa modificado químicamente. Los ejemplos de anillos de ribofuranosa modificados químicamente incluyen, sin limitación, la adición de grupos sustituyentes (incluyendo grupos sustituyentes 5' y 2'); el enlace de átomos de anillos no geminales para formar ácidos nucleicos bicíclicos (BNA); el reemplazo del átomo de oxígeno del anillo de ribosilo por S, N(R) o C(R1)(R)2 (R = H, alquilo C₁-C₁₂ o un grupo protector); y combinaciones de los mismos. Los ejemplos de azúcares químicamente modificados incluyen, nucleósido 2'-F-5'-metilo sustituido (véase, solicitud internacional PCT WO 2008/101157, publicada el 21/8/08 para otros nucleósidos 5', 2'-bis sustituidos desvelados), reemplazo del átomo de oxígeno del anillo de ribosilo por S con sustitución adicional en la posición 2' (véase, solicitud de patente de los Estados Unidos publicada US2005/0130923, publicada el 16 de junio de 2005) o, como alternativa, sustitución en 5' de un BNA (véase, solicitud internacional PCT WO 2007/134181, publicada el 22/11/07,

en la que LNA se sustituye por, por ejemplo, un grupo 5'-metilo o 5'-vinilo).

Los ejemplos de nucleósidos que tienen restos de azúcares modificados incluyen, sin limitación, nucleósidos que comprenden grupos sustituyentes 5'-vinilo, 5'-metilo (R o S), 4'- S , 2'- F , 2'- OCH_3 y 2'- $O(CH_2)_2OCH_3$. El sustituyente en la posición 2' también se puede seleccionar entre alilo, amino, azido, tio, O-alilo, O-alquilo C_1-C_{10} , OCF_3 , $O(CH_2)_2SCH_3$, $O(CH_2)_2-O-N(R_m)(R_n)$ y $O-CH_2-C(=O)-N(R_m)(R_n)$, en los que cada R_m y R_n es, de manera independiente, H o alquilo C_1-C_{10} sustituido o sin sustituir.

Como se usa en el presente documento, "azúcar modificado en 2'" significa un azúcar furanosilo modificado en la posición 2'. En determinados casos, tales modificaciones incluyen sustituyentes seleccionados de: un haluro, incluyendo, pero sin limitación, alcoxi sustituido y sin sustituir, tioalquilo sustituido y sin sustituir, aminoalquilo sustituido y sin sustituir, alquilo sustituido y sin sustituir, alilo sustituido y sin sustituir y alquinilo sustituido y sin sustituir. En determinados casos, las modificaciones 2' se seleccionan de sustituyentes que incluyen, pero sin limitación: $O[(CH_2)_nO]_mCH_3$, $O(CH_2)_nNH_2$, $O(CH_2)_nCH_3$, $O(CH_2)_nONH_2$, $OCH_2C(=O)N(H)CH_3$ y $O(CH_2)_nON[(CH_2)_nCH_3]_2$, en los que n y m son de 1 a aproximadamente 10. También se pueden seleccionar otros grupos sustituyentes 2' de: alquilo C_1-C_{12} ; alquilo sustituido; alquenilo; alquinilo; alcarilo; aralquilo; O-alcarilo u O-aralquilo; SH; SCH_3 ; OCN; Cl; Br; CN; CF_3 ; OCF_3 ; $SOCH_3$; SO_2CH_3 ; ONO_2 ; NO_2 ; N_3 ; NH_2 ; heterocicloalquilo; heterocicloalcarilo; aminoalquilamino; polialquilamino; sililo sustituido; un grupo de escisión de ARN; un grupo indicador; un intercalador; un grupo para mejorar las propiedades farmacocinéticas; y un grupo para mejorar las propiedades farmacodinámicas de un compuesto antisentido y otros sustituyentes que tienen propiedades similares. En la invención reivindicada, los nucleósidos modificados comprenden una cadena lateral 2'-MOE (véase, p. ej., Baker y col., J. Biol. Chem., 1997, 272, 11944-12000). Se ha descrito que dicha sustitución 2'-MOE tiene afinidad de unión mejorada en comparación con los nucleósidos sin modificar y con otros nucleósidos modificados, tales como 2'-O-metilo, O-propilo y O-aminopropilo. También se ha mostrado que los oligonucleótidos que tienen el sustituyente 2'-MOE son inhibidores antisentido de la expresión génica con características prometedoras para su uso *in vivo* (véase, p. ej., Martin, P., Helv. Chim. Acta, 1995, 78, 486-504; Altmann y col., Chimia, 1996, 50, 168-176; Altmann y col., Biochem. Soc. Trans., 1996, 24, 630-637; y Altmann y col., Nucleosides Nucleotides, 1997, 16, 917-926).

Como se usa en el presente documento, "nucleósido modificado en 2'" o "nucleósido sustituido en 2'" se refiere a un nucleósido que comprende un azúcar que comprende un sustituyente en la posición 2' de un anillo de furanosa distinto de H u OH. Los nucleósidos modificados en 2', incluyen, pero sin limitación, nucleósidos bicíclicos en los que el enlace que conecta dos átomos de carbono del anillo de azúcar conecta el carbono 2' y otro carbono del anillo de azúcar y nucleósidos con sustituyentes 2' que no forman enlace, tales como alilo, amino, azido, tio, O-alilo, O-alquilo C_1-C_{10} , $-OCF_3$, $O-(CH_2)_2-O-CH_3$, 2'- $O(CH_2)_2SCH_3$, $O-(CH_2)_2-O-N(R_m)(R_n)$ u $O-CH_2-C(=O)-N(R_m)(R_n)$, en los que cada R_m y R_n es, de manera independiente, H o alquilo C_1-C_{10} sustituido o sin sustituir. Los nucleósidos modificados en 2' pueden comprender además otras modificaciones, por ejemplo, en otras posiciones del azúcar y/o en la nucleobase.

Como se usa en el presente documento, "2'- F " se refiere a un azúcar que comprende un grupo fluoro en la posición 2'.

Como se usa en el presente documento, "2'-OMe" o "2'- OCH_3 " o "2'-O-metilo" se refieren cada uno a un nucleósido que comprende un azúcar que comprende un grupo $-OCH_3$ en la posición 2' del anillo de azúcar.

Como se usa en el presente documento, "oligonucleótido" se refiere a un compuesto que comprende una pluralidad de nucleósidos ligados.

Son bien conocidas por los expertos en la materia procedimientos para la preparación de azúcares modificados.

En nucleótidos que tienen restos de azúcares modificados, los restos de nucleobases (naturales, modificados o una combinación de los mismos) se mantienen para la hibridación con un ácido nucleico diana adecuado.

Composiciones y procedimientos para formular composiciones farmacéuticas

Los oligonucleótidos antisentido 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, incluyendo, pero sin limitación, la vía de administración, el alcance de la enfermedad o la dosis que se va a administrar.

Se puede utilizar un compuesto antisentido dirigido a un ácido nucleico del VHB en composiciones farmacéuticas combinando el compuesto antisentido con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable adecuado. Un diluyente farmacéuticamente aceptable incluye solución salina tamponada con fosfato (PBS). PBS es un diluyente adecuado para su uso en composiciones que se administran por vía parenteral. Por consiguiente, en una realización, se emplea en los procedimientos descritos en el presente documento una composición farmacéutica para su uso según la invención que comprende un compuesto antisentido para su uso según la invención y un diluyente farmacéuticamente aceptable. En determinadas realizaciones, el diluyente farmacéuticamente aceptable es PBS.

Las composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos antisentido abarcan cualquier sal, éster o sal de dicho éster farmacéuticamente aceptable o cualquier otro oligonucleótido que, tras su administración a un animal,

incluyendo un ser humano, es capaz de proporcionar (directa o indirectamente) el metabolito biológicamente activo o resto del mismo. Por consiguiente, por ejemplo, la divulgación también se refiere a sales farmacéuticamente aceptables de compuestos antisentido, profármacos, sales farmacéuticamente aceptables de tales profármacos y otros bioequivalentes. Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas incluyen, pero sin limitación, sales de sodio y potasio.

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

Compuestos antisentido conjugados

Los compuestos antisentido se pueden unir covalentemente a uno o más restos o conjugados que mejoran la actividad, la distribución celular o la captación celular de los oligonucleótidos antisentido resultantes. Los grupos conjugados habituales incluyen restos de colesterol y restos de lípidos. Los grupos conjugados adicionales incluyen carbohidratos, fosfolípidos, biotina, fenazina, folato, fenantridina, antraquinona, acridina, fluoresceínas, rodaminas, cumarinas y colorantes.

Los compuestos antisentido también se pueden modificar para tener uno o más grupos estabilizantes que generalmente están unidos a uno o ambos extremos de los compuestos antisentido para mejorar propiedades tales como, por ejemplo, la estabilidad frente a nucleasa. Se incluyen en los grupos estabilizadores las estructuras de caperuza. Estas modificaciones terminales protegen el compuesto antisentido que tiene un ácido nucleico terminal de la degradación de la exonucleasa y pueden ayudar en el suministro y/o la ubicación dentro de una célula. La caperuza puede estar presente en el extremo 5' (caperuza 5') o en el extremo 3' (caperuza 3'), o puede estar presente en ambos extremos. Las estructuras de caperuza son bien conocidas en la técnica e incluyen, por ejemplo, caperuzas abásicas desoxi invertidas. Otros grupos estabilizadores 3' y 5' que se pueden utilizar para proteger uno o ambos extremos de un compuesto antisentido para transmitir estabilidad frente a nucleasa incluyen los desvelados en el documento WO 03/004602 publicado el 16 de enero de 2003.

Tratamiento de cultivos celulares y compuestos antisentido

Los efectos de los compuestos antisentido en el nivel, la actividad o la expresión de ácidos nucleicos del VHB se pueden probar *in vitro* en diversos tipos celulares. Los tipos celulares utilizados para tales análisis están disponibles de proveedores comerciales (p. ej., Colección Americana de Cultivos Tipo, Manassus, VA; Zen-Bio, Inc., Research Triangle Park, NC; Clonetics Corporation, Walkersville, MD) y se cultivan según las instrucciones del proveedor utilizando reactivos disponibles en el mercado (p. ej., Invitrogen Life Technologies, Carlsbad, CA). Los tipos celulares ilustrativos incluyen, pero sin limitación, células HuVEC, células b.END, células HepG2, células Hep3B y hepatocitos primarios.

Pruebas in vitro de oligonucleótidos antisentido

En el presente documento se describen procedimientos para el tratamiento de células con oligonucleótidos antisentido, que puede modificarse adecuadamente para el tratamiento con otros compuestos antisentido.

Las células se pueden tratar con oligonucleótidos antisentido cuando las células alcanzan aproximadamente 60-80 % de confluencia en cultivo.

Un reactivo utilizado habitualmente para introducir oligonucleótidos antisentido en células cultivadas incluye el reactivo de transfección de lípidos catiónicos LIPOFECTIN (Invitrogen, Carlsbad, CA). Los oligonucleótidos antisentido se pueden mezclar con LIPOFECTIN en OPTI-MEM 1 (Invitrogen, Carlsbad, CA) para lograr la concentración final deseada de oligonucleótido antisentido y una concentración de LIPOFECTIN que puede variar entre 2 y 12 ug/ml por oligonucleótido antisentido 100 nM.

Otro reactivo utilizado para introducir oligonucleótidos antisentido en células cultivadas incluye LIPOFECTAMINE (Invitrogen, Carlsbad, CA). El oligonucleótido antisentido se mezcla con LIPOFECTAMINE en medio de suero reducido OPTI-MEM 1 (Invitrogen, Carlsbad, CA) para lograr la concentración deseada de oligonucleótido antisentido y una concentración de LIPOFECTAMINE que puede variar entre 2 y 12 ug/ml por oligonucleótido antisentido 100 nM.

Otra técnica utilizada para introducir oligonucleótidos antisentido en células cultivadas incluye la electroporación.

Las células se tratan con oligonucleótidos antisentido mediante procedimientos rutinarios. Las células se pueden recoger 16-24 horas después del tratamiento con oligonucleótidos antisentido, momento en el cual los niveles de ARN o proteína de ácidos nucleicos diana se miden mediante procedimientos conocidos en la técnica y descritos en el presente documento. En general, cuando los tratamientos se realizan en múltiples repeticiones, los datos se presentan como el promedio de los tratamientos repetidos.

La concentración de oligonucleótido antisentido usada varía de una línea celular a otra. Se conocen bien en la técnica procedimientos para determinar la concentración óptima de oligonucleótidos antisentido para una línea

celular en particular. Los oligonucleótidos antisentido se utilizan normalmente a concentraciones que varían de 1 nM a 300 nM cuando se transfectan con LIPOFECTAMINE. Los oligonucleótidos antisentido se usan a concentraciones más altas que varían de 625 a 20.000 nM cuando se transfectan utilizando electroporación.

Aislamiento de ARN

- 5 Se puede realizar análisis de ARN en ARN celular total o ARNm poli(A)+. Se conocen bien en la técnica procedimientos de aislamiento de ARN. El ARN se prepara usando procedimientos bien conocidos en la técnica, por ejemplo, utilizando el reactivo TRIZOL (Invitrogen, Carlsbad, CA) según los protocolos recomendados por el fabricante.

Análisis de inhibición de niveles o expresión diana

- 10 La inhibición de los niveles o la expresión de un ácido nucleico de VHB puede ensayarse de diversas formas conocidas en la técnica. Por ejemplo, los niveles de ácido nucleico diana se pueden cuantificar mediante, p. ej., análisis de transferencia de Northern, reacción en cadena de la polimerasa (PCR) competitiva o PCR cuantitativa en tiempo real. Se puede realizar análisis de ARN en ARN celular total o ARNm poli(A)+. Se conocen bien en la técnica procedimientos de aislamiento de ARN. El análisis de transferencia de Northern también es rutinario en la técnica.
- 15 PCR cuantitativa en tiempo real se puede realizar cómodamente utilizando el sistema de detección de secuencias disponible en el mercado ABI PRISM 7600, 7700 o 7900, disponible de PE-Applied Biosystems, Foster City, CA y se utiliza según las instrucciones del fabricante.

Análisis por PCR cuantitativa en tiempo real de los niveles de ARN diana

- 20 La cuantificación de los niveles de ARN diana se puede realizar mediante PCR cuantitativa en tiempo real utilizando el sistema de detección de secuencias ABI PRISM 7600, 7700 o 7900 (PE-Applied Biosystems, Foster City, CA) según las instrucciones del fabricante. Se conocen bien en la técnica procedimientos de PCR cuantitativa en tiempo real.

- 25 Antes de la PCR en tiempo real, el ARN aislado se somete a una reacción de transcriptasa inversa (RT), que produce ADN complementario (ADNc) que después se utiliza como sustrato para la amplificación por PCR en tiempo real. Las reacciones de RT y PCR en tiempo real se realizan secuencialmente en el mismo pocillo de muestra. Los reactivos de RT y PCR en tiempo real se pueden obtener de Invitrogen (Carlsbad, CA). Las reacciones de RT-PCR en tiempo real se llevan a cabo mediante procedimientos bien conocidos por los expertos en la materia.

- 30 Las cantidades diana de genes (o ARN) obtenidas por PCR en tiempo real se normalizan utilizando el nivel de expresión de un gen cuya expresión es constante, tal como ciclofilina A, o cuantificando el ARN total utilizando RIBOGREEN (Invitrogen, Inc. Carlsbad, CA). La expresión de ciclofilina A se cuantifica mediante PCR en tiempo real, al ejecutarse simultáneamente con la diana, en forma múltiple, o por separado. El ARN total se cuantifica utilizando el reactivo de cuantificación de ARN RIBOGREEN (Invitrogen, Inc. Eugene, OR). Se enseñan procedimientos de cuantificación de ARN por RIBOGREEN en Jones, L.J., y col., (Analytical Biochemistry, 1998, 265, 368-374). Se utiliza un instrumento CYTOFLUOR 4000 (PE Applied Biosystems) para medir la fluorescencia de
- 35 RIBOGREEN.

- Las sondas y los cebadores están diseñados para hibridar con un ácido nucleico del VHB. Se conocen bien en la técnica procedimientos para diseñar cebadores y sondas de PCR en tiempo real y pueden incluir el uso de programas informáticos tales como el programa informático PRIMER EXPRESS (Applied Biosystems, Foster City, CA).

Análisis por PCR cuantitativa en tiempo real de los niveles de ADN diana

- La cuantificación de los niveles de ADN diana se puede realizar mediante PCR cuantitativa en tiempo real utilizando el sistema de detección de secuencias ABI PRISM 7600, 7700 o 7900 (PE-Applied Biosystems, Foster City, CA) según las instrucciones del fabricante. Se conocen bien en la técnica procedimientos de PCR cuantitativa en tiempo real.

- 45 Las cantidades diana de genes (o ADN) obtenidas por PCR en tiempo real se normalizan utilizando el nivel de expresión de un gen cuya expresión es constante, tal como ciclofilina A, o cuantificando el ADN total utilizando RIBOGREEN (Invitrogen, Inc. Carlsbad, CA). La expresión de ciclofilina A se cuantifica mediante PCR en tiempo real, al ejecutarse simultáneamente con la diana, en forma múltiple, o por separado. El ADN total se cuantifica utilizando el reactivo de cuantificación de ARN RIBOGREEN (Invitrogen, Inc. Eugene, OR). Se enseñan procedimientos de cuantificación de ADN por RIBOGREEN en Jones, L.J., y col., (Analytical Biochemistry, 1998, 265, 368-374). Se utiliza un instrumento CYTOFLUOR 4000 (PE Applied Biosystems) para medir la fluorescencia de
- 50 RIBOGREEN.

- Las sondas y los cebadores están diseñados para hibridar con un ácido nucleico del VHB. Se conocen bien en la técnica procedimientos para diseñar cebadores y sondas de PCR en tiempo real y pueden incluir el uso de programas informáticos tales como el programa informático PRIMER EXPRESS (Applied Biosystems, Foster City, CA).
- 55

Análisis de los niveles de proteínas

La inhibición antisentido de los ácidos nucleicos del VHB puede evaluarse midiendo los niveles de proteínas del VHB. Los niveles de proteínas del VHB se pueden evaluar o cuantificar de diversas maneras bien conocidas en la técnica, tales como inmunoprecipitación, análisis de transferencia de Western (inmunotransferencia), ensayo de inmunoadsorción ligado a enzimas (ELISA), ensayos cuantitativos de proteínas, ensayos de actividad proteica (por ejemplo, ensayos de actividad caspasa), inmunohistoquímica, inmunocitoquímica o clasificación de células activadas por fluorescencia (FACS). Los anticuerpos dirigidos a una diana se pueden identificar y obtener de diversas fuentes, tales como el catálogo de anticuerpos MSRS (Aerie Corporation, Birmingham, MI), o se pueden preparar mediante procedimientos convencionales de generación de anticuerpos monoclonales o policlonales bien conocidos en la técnica.

Pruebas in vivo de compuestos antisentido

Los compuestos antisentido, por ejemplo, oligonucleótidos antisentido, se prueban en animales para evaluar su capacidad para inhibir la expresión del VHB y producir cambios fenotípicos. Las pruebas se pueden realizar en animales normales o en modelos experimentales de enfermedades. Para administración a animales, los oligonucleótidos antisentido se formulan en un diluyente farmacéuticamente aceptable, tal como solución salina tamponada con fosfato. La administración incluye vías de administración parenterales, tales como intraperitoneal, intravenosa, subcutánea, intratecal e intracerebroventricular. El cálculo de la dosificación de oligonucleótidos antisentido y la frecuencia de dosificación está dentro de las capacidades de los expertos en la técnica y depende de factores tales como la vía de administración y el peso corporal del animal. Después de un periodo de tratamiento con oligonucleótidos antisentido, el ARN se aísla del tejido hepático y se miden los cambios en la expresión del ácido nucleico del VHB. También se miden los cambios en los niveles de ADN del VHB. También se miden los cambios en los niveles de proteína del VHB. También se miden los cambios en los niveles de HBeAg del VHB. También se miden los cambios en los niveles de HBsAg del VHB.

Determinadas indicaciones

En determinados casos, se desvelan en el presente documento procedimientos, compuestos y composiciones para tratar a un individuo que comprenden administrar una o más composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento. En determinados casos, el individuo tiene una afección relacionada con el VHB. En determinados casos, infección crónica por VHB, inflamación, fibrosis, cirrosis, cáncer de hígado, hepatitis sérica, ictericia, cáncer de hígado, hepatitis, fibrosis hepática, cirrosis hepática, insuficiencia hepática, enfermedad inflamatoria hepatocelular difusa, síndrome hemofagocítico, hepatitis sérica y viremia por VHB. En determinados casos, la afección relacionada con el VHB puede tener, que puede incluir cualquiera o todos los siguientes: enfermedad de tipo gripal, debilidad, dolores, dolor de cabeza, fiebre, pérdida de apetito, diarrea, ictericia, náuseas y vómitos, dolor en la zona del hígado del cuerpo, heces de color arcilla o gris, prurito en todas partes y orina de color oscuro, cuando se combina con una prueba positiva para la presencia del virus de la hepatitis B, un antígeno vírico de la hepatitis B, o una prueba positiva para la presencia de un anticuerpo específico para un antígeno vírico de la hepatitis B. En determinados casos, el individuo está en riesgo de padecer una afección relacionada con el VHB. Esto incluye a individuos que tienen uno o más factores de riesgo para el desarrollo de una afección relacionada con el VHB, incluyendo la exposición sexual a un individuo infectado con el virus de la hepatitis B, vivir en la misma casa que un individuo con una infección permanente por el virus de la hepatitis B, exposición a sangre humana infectada con el virus de la hepatitis B, inyección de drogas ilícitas, ser una persona que tiene hemofilia y visitar un área donde la hepatitis B es común. En determinados casos, se ha identificado que el individuo necesita tratamiento para una afección relacionada con el VHB. Se desvelan en el presente documento procedimientos para reducir profilácticamente la expresión del VHB en un individuo. Determinados casos incluyen tratar a un individuo que lo necesite administrando a un individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto antisentido dirigido a un ácido nucleico del VHB.

Debido a vías de transmisión solapantes, muchas personas han estado expuestas tanto al virus de la hepatitis B (VHB) como al virus de la hepatitis C (VHC), y una proporción menor está infectada de forma crónica con ambos virus, especialmente en regiones tales como Asia donde el VHB es endémico. Las estimaciones sugieren que hasta el 10 % de las personas con VHC también pueden tener VHB, mientras que quizás el 20 % de las personas con VHB están coinfectadas con el VHC. Sin embargo, el tratamiento de la hepatitis B o la hepatitis C en individuos coinfectados por VHB-VHC no está bien estudiado. El tratamiento se complica por el hecho de que el VHC y el VHB parecen inhibir cada uno la replicación del otro (aunque no todos los estudiados han observado esta interacción). Por lo tanto, un tratamiento que suprima por completo el VHB podría potencialmente permitir que el VHC reaparezca, o viceversa. Por lo tanto, los compuestos y composiciones descritos en el presente documento pueden utilizarse provechosamente para tratar a pacientes infectados tanto con VHB como con VHC. Las opciones de tratamiento ilustrativas para la hepatitis C (VHC) incluyen interferones, p. ej., interferón alfa-2b, interferón alfa-2a e interferón alfacon-1. Se puede lograr una dosificación de interferón menos frecuente utilizando interferón pegilado (interferón unido a un resto de polietilenglicol que mejora su perfil farmacocinético). También se ha mostrado que la terapia combinada con interferón alfa-2b (pegilado y no pegilado) y ribavirina es eficaz para algunas poblaciones de pacientes. Otros agentes que se están desarrollando actualmente incluyen inhibidores de la replicación del ARN del VHC (p. ej., serie VP50406 de ViroPharma), agentes antisentido del VHC, vacunas terapéuticas contra el VHC,

inhibidores de la proteasa del VHC, inhibidores de la helicasa del VHC y terapia con anticuerpos (monoclonales o policlonales) contra el VHC.

En determinados casos, el tratamiento con los procedimientos, compuestos y composiciones descritos en el presente documento es útil para prevenir una afección relacionada con el VHB asociada con la presencia del virus de la hepatitis B. En determinados casos, el tratamiento con los procedimientos, compuestos y composiciones descritos en el presente documento es útil para prevenir una afección relacionada con el VHB.

En un caso, la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto antisentido dirigido a un ácido nucleico del VHB se acompaña de la supervisión de los niveles de ARNm del VHB en el suero de un individuo para determinar la respuesta del individuo a la administración del compuesto antisentido. En determinados casos, la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto antisentido dirigido a un ácido nucleico del VHB se acompaña de la supervisión de los niveles de ADN del VHB en el suero de un individuo para determinar la respuesta del individuo a la administración del compuesto antisentido. En determinados casos, la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto antisentido dirigido a un ácido nucleico del VHB se acompaña de la supervisión de los niveles de proteína del VHB en el suero de un individuo para determinar la respuesta de un individuo a la administración del compuesto antisentido. En determinados casos, la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto antisentido dirigido a un ácido nucleico del VHB se acompaña de la supervisión de los niveles de antígeno S del VHB (HBsAg) en el suero de un individuo para determinar la respuesta del individuo a la administración del compuesto antisentido. En determinados casos, la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto antisentido dirigido a un ácido nucleico del VHB se acompaña de la supervisión de los niveles de antígeno E del VHB (HBeAg) en el suero de un individuo para determinar la respuesta del individuo a la administración del compuesto antisentido. Un médico usa la respuesta de un individuo a la administración del compuesto antisentido para determinar la cantidad y duración de la intervención terapéutica.

En determinados casos, la administración de un compuesto antisentido dirigido a un ácido nucleico del VHB da lugar a la reducción de la expresión del VHB en al menos 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 o 99 %, o un intervalo definido por dos cualesquiera de estos valores. En determinados casos, la administración de un compuesto antisentido dirigido a un ácido nucleico del VHB da lugar a la reducción de los síntomas asociados con la afección relacionada con el VHB y la reducción de los marcadores relacionados con el VHB en la sangre. En determinados casos, la administración de un compuesto antisentido del VHB disminuye los niveles de ARN del VHB, niveles de ADN del VHB, niveles de proteína del VHB, niveles de HBsAg o niveles de HBeAg en al menos 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 o 99 %, o un intervalo definido por dos cualesquiera de estos valores.

En determinados casos, las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto antisentido dirigido al VHB se utilizan para la preparación de un medicamento para tratar a un paciente que padece o es susceptible a una afección relacionada con el VHB.

Determinadas terapias combinadas

En determinadas realizaciones, una o más composiciones farmacéuticas proporcionadas para su uso según la invención se administran conjuntamente con uno o más agentes farmacéuticos adicionales. En determinadas realizaciones, tales uno o más agentes farmacéuticos adicionales están diseñados para tratar la misma enfermedad, trastorno o afección que la o las composiciones farmacéuticas proporcionadas para su uso según la invención. En determinadas realizaciones, tales uno o más agentes farmacéuticos adicionales están diseñados para tratar una enfermedad, trastorno o afección diferente que la o las composiciones farmacéuticas proporcionadas para su uso según la invención. En determinadas realizaciones, tales uno o más agentes farmacéuticos adicionales están diseñados para tratar un efecto secundario no deseado de una o más composiciones farmacéuticas proporcionadas para su uso según la invención. En determinadas realizaciones, una o más composiciones farmacéuticas proporcionadas para su uso según la invención se administran conjuntamente con otro agente farmacéutico para tratar un efecto no deseado de ese otro agente farmacéutico. En determinadas realizaciones, una o más composiciones farmacéuticas proporcionadas para su uso según la invención se administran conjuntamente con otro agente farmacéutico para producir un efecto combinatorio. En determinadas realizaciones, una o más composiciones farmacéuticas para su uso según la invención en el presente documento se administran conjuntamente con otro agente farmacéutico para producir un efecto sinérgico.

En determinadas realizaciones, una o más composiciones farmacéuticas proporcionadas para su uso según la invención y uno o más agentes farmacéuticos adicionales se administran al mismo tiempo. En determinadas realizaciones, una o más composiciones farmacéuticas proporcionadas para su uso según la invención y uno o más agentes farmacéuticos adicionales se administran en momentos diferentes. En determinadas realizaciones, una o más composiciones farmacéuticas proporcionadas para su uso según la invención y uno o más agentes farmacéuticos adicionales se preparan juntos en una única formulación. En determinadas realizaciones, una o más composiciones farmacéuticas proporcionadas para su uso según la invención y uno o más agentes farmacéuticos adicionales se preparan por separado. En determinadas realizaciones, los oligonucleótidos antisentido desvelados se administran en combinación con un agente del VHC. En realizaciones adicionales, el compuesto del HCV se

administra simultáneamente como compuesto antisentido; en otras realizaciones, el compuesto del HCV se administra por separado; de modo que una dosis de cada uno de los agentes del VHC y el compuesto antisentido se solapen, en el tiempo, dentro del cuerpo del paciente. En realizaciones relacionadas, el agente del VHC puede seleccionarse de interferón alfa-2b, interferón alfa-2a e interferón alfacon-1 (pegilado y no pegilado); ribavirina; un inhibidor de la replicación del ARN del VHC (p. ej., serie VP50406 de ViroPharma); un agente antisentido del VHC; una vacuna terapéutica contra el VHC; un inhibidor de la proteasa del VHC; un inhibidor de la helicasa del VHC; y una terapia con anticuerpos (monoclonal o policlonal) contra el VHC.

En otras realizaciones, un compuesto antisentido del VHB para su uso según la presente invención puede administrarse a un paciente infectado con el VHB, en combinación con uno o más agentes terapéuticos del VHB, en el que el uno o más agentes terapéuticos del VHB se pueden administrar en la misma formulación farmacológica que el compuesto ASO del VHB, o se pueden administrar en una formulación separada. El o los agentes terapéuticos del VHB se pueden administrar simultáneamente con el compuesto ASO del VHB, o se pueden administrar por separado, de modo que una dosis de cada uno de los compuestos ASO del VHB y el agente terapéutico del VHB se solapen, en el tiempo, dentro del cuerpo del paciente. En realizaciones relacionadas, el o los agentes terapéuticos del VHB pueden seleccionarse de interferón alfa-2b, interferón alfa-2a e interferón alfacon-1 (pegilado y no pegilado), ribavirina; un inhibidor de la replicación del ARN del VHB; un segundo compuesto antisentido del VHB; una vacuna terapéutica contra el VHB; una vacuna profiláctica contra el VHB; lamivudina (3TC); entecavir; tenofovir; telbivudina (LdT); adefovir; y una terapia con anticuerpos (monoclonal o policlonal) contra el VHB.

Ejemplos

Divulgación no limitante

Aunque determinados compuestos, composiciones y procedimientos descritos en el presente documento se han descrito con especificidad de acuerdo con determinadas realizaciones, los siguientes ejemplos sirven solo para ilustrar los compuestos descritos en el presente documento y no se pretende que los limiten.

Los aspectos de estos ejemplos que no están relacionados con la invención reivindicada son solo para comparación e ilustración.

Ejemplo 1: Inhibición antisentido de ARNm vírico del VHB en células HepG2.2.15 por oligómeros con huecos de MOE

Se diseñaron oligonucleótidos antisentido que se dirigen a un ácido nucleico vírico del VHB y se probaron sus efectos sobre el ARNm del VHB *in vitro*. Se transfectaron células HepG2.2.15 cultivadas a una densidad de 25.000 células por pocillo utilizando electroporación con oligonucleótido antisentido 15.000 nM. Después de un periodo de tratamiento de aproximadamente 24 horas, se aisló ARN de las células y se midieron los niveles de ARNm del VHB mediante PCR cuantitativa en tiempo real. El conjunto de sondas de cebadores víricos RTS3370 (secuencia directa CTTGGTCATGGGCCATCAG, designada en el presente documento SEQ ID NO: 2; secuencia inversa CGGCTAGGAGTTCCGCAGTA, designada en el presente documento SEQ ID NO: 3; secuencia de sonda TGCGTGGAACCTTTTCGGCTCC, designada en el presente documento SEQ ID NO: 4) se utilizó para medir los niveles de ARNm. Los niveles de ARNm del VHB se ajustaron según el contenido de ARN total, medido por RIBOGREEN®. Los resultados se presentan como porcentaje de inhibición del VHB, en relación con las células de control sin tratar.

Los oligonucleótidos antisentido quiméricos de nuevo diseño en la tabla 1 se diseñaron como oligómeros con huecos de MOE 5-10-5 u oligómeros con huecos de MOE 3-10-4. Los oligómeros con huecos de MOE 5-10-5 tienen 20 nucleósidos de longitud, en los que el segmento de hueco central comprende diez 2'-desoxinucleósidos y está flanqueado en ambos lados (en las direcciones 5' y 3') por alas que comprenden cinco nucleósidos cada una. Los oligómeros con huecos de MOE 3-10-4 tienen 17 nucleósidos de longitud, en los que el segmento de hueco central comprende diez 2'-desoxinucleósidos y está flanqueado en ambos lados (en las direcciones 5' y 3') por alas que comprenden tres y 4 nucleósidos respectivamente. Cada nucleósido en el segmento del ala 5' y cada nucleósido en el segmento del ala 3' tiene una modificación de azúcar MOE. Cada nucleósido en el segmento de hueco central tiene una modificación de azúcar desoxi. Los enlaces internucleosídicos a lo largo de cada oligómero con huecos son enlaces fosforotioato (P=S). Todos los restos de citosina a lo largo de cada oligómero con huecos son 5-metilcitosinas.

El "sitio de inicio de la diana vírica" indica el nucleótido más 5' al que se dirige el oligómero con huecos en la secuencia del gen vírico. El "sitio de detención de la diana vírica" indica el nucleótido más 3' al que se dirige el oligómero con huecos en la secuencia del gen vírico. La columna 'motivo' indica el hueco y la estructura del ala de cada oligómero con huecos. Cada oligómero con huecos enumerado en la tabla 1 está dirigido a la secuencia genómica vírica, designada en el presente documento SEQ ID NO: 1 (n.º de referencia de GENBANK U95551.1).

Tabla 1

Inhibición de los niveles de ARNm vírico del VHB por oligómeros con huecos de MOE dirigidos a la SEQ ID NO: 1						
Sitio vírico de inicio	Sitio vírico de detención	N.º de ISIS	Secuencia	Motivo	% de inhibición	SEQ ID NO
245	261	510088	CCACGAGTCTAGACTCT	3-10-4	55	5
250	266	510089	GTCCACCACGAGTCTAG	3-10-4	59	6
251	267	510090	AGTCCACCACGAGTCTA	3-10-4	60	7
252	268	510091	AAGTCCACCACGAGTCT	3-10-4	47	8
253	269	510092	GAAGTCCACCACGAGTC	3-10-4	59	9
254	270	510093	AGAAGTCCACCACGAGT	3-10-4	32	10
255	271	510094	GAGAAGTCCACCACGAG	3-10-4	41	11
256	272	510095	AGAGAAGTCCACCACGA	3-10-4	44	12
257	273	510096	GAGAGAAGTCCACCACG	3-10-4	54	13
258	274	510097	TGAGAGAAGTCCACCAC	3-10-4	57	14
384	400	510098	TGATAAAACGCCGCAGA	3-10-4	55	15
385	401	510099	ATGATAAAACGCCGCAG	3-10-4	59	16
411	427	510100	GGCATAGCAGCAGGATG	3-10-4	85	17
412	428	510101	AGGCATAGCAGCAGGAT	3-10-4	51	18
413	429	510102	GAGGCATAGCAGCAGGA	3-10-4	69	19
414	433	505330	AGATGAGGCATAGCAGCAGG	5-10-5	74	20
414	430	510103	TGAGGCATAGCAGCAGG	3-10-4	12	21
415	434	509928	AAGATGAGGCATAGCAGCAG	5-10-5	71	22
415	431	510104	ATGAGGCATAGCAGCAG	3-10-4	69	23
416	435	509929	GAAGATGAGGCATAGCAGCA	5-10-5	78	24
416	432	510105	GATGAGGCATAGCAGCA	3-10-4	69	25
417	436	509930	AGAAGATGAGGCATAGCAGC	5-10-5	72	26
417	433	510106	AGATGAGGCATAGCAGC	3-10-4	77	27
418	437	146783	AAGAAGATGAGGCATAGCAG	5-10-5	15	28
418	434	510107	AAGATGAGGCATAGCAG	3-10-4	69	29
419	435	510108	GAAGATGAGGCATAGCA	3-10-4	59	30
420	436	510109	AGAAGATGAGGCATAGC	3-10-4	0	31
421	437	510110	AAGAAGATGAGGCATAG	3-10-4	38	32
457	473	510111	ACGGGCAACATACCTTG	3-10-4	62	33
639	658	146784	CTGAGGCCCACTCCCATAGG	5-10-5	5	34
639	655	510112	AGGCCCACTCCCATAGG	3-10-4	44	35
640	656	510113	GAGGCCCACTCCCATAG	3-10-4	27	36
641	657	510114	TGAGGCCCACTCCCATATA	3-10-4	44	37
642	658	510115	CTGAGGCCCACTCCCAT	3-10-4	52	38
687	706	509931	CGAACCACTGAACAAATGGC	5-10-5	89	39
687	703	510116	ACCACTGAACAAATGGC	3-10-4	89	40
688	704	510117	AACCACTGAACAAATGG	3-10-4	69	41
689	705	510118	GAACCACTGAACAAATG	3-10-4	63	42
690	706	510119	CGAACCACTGAACAAAT	3-10-4	74	43
738	754	510120	ACCACATCATCCATATA	3-10-4	71	44
1176	1192	510121	TCAGCAAACACTTGCA	3-10-4	73	45
1778	1797	509932	AATTTATGCCTACAGCCTCC	5-10-5	76	46
1778	1794	510122	TTATGCCTACAGCCTCC	3-10-4	76	47
1779	1798	509933	CAATTTATGCCTACAGCCTC	5-10-5	72	48
1779	1795	510123	TTTATGCCTACAGCCTC	3-10-4	75	49

(continuación)

Inhibición de los niveles de ARNm vírico del VHB por oligómeros con huecos de MOE dirigidos a la SEQ ID NO: 1						
Sitio vírico de inicio	Sitio vírico de detención	N.º de ISIS	Secuencia	Motivo	% de inhibición	SEQ ID NO
1780	1799	509934	CCAATTTATGCCTACAGCCT	5-10-5	75	50
1780	1796	510124	ATTTATGCCTACAGCCT	3-10-4	73	51
1781	1800	509935	ACCAATTTATGCCTACAGCC	5-10-5	72	52
1781	1797	510125	AATTTATGCCTACAGCC	3-10-4	69	53
1782	1798	510126	CAATTTATGCCTACAGC	3-10-4	59	54
1783	1799	510127	CCAATTTATGCCTACAG	3-10-4	58	55
1784	1800	510128	ACCAATTTATGCCTACA	3-10-4	60	56
1822	1838	510129	AGGCAGAGGTGAAAAAG	3-10-4	47	57
1823	1839	510130	TAGGCAGAGGTGAAAAA	3-10-4	30	58
1865	1884	509936	GCACAGCTTGGAGGCTTGAA	5-10-5	39	59
1865	1881	510131	CAGCTTGGAGGCTTGAA	3-10-4	4	60
1866	1885	509937	GGCACAGCTTGGAGGCTTGA	5-10-5	35	61
1866	1882	510132	ACAGCTTGGAGGCTTGA	3-10-4	0	62
1867	1886	505370	AGGCACAGCTTGGAGGCTTG	5-10-5	36	63
1867	1883	510133	CACAGCTTGGAGGCTTG	3-10-4	12	64
1868	1887	509938	AAGGCACAGCTTGGAGGCTT	5-10-5	7	65
1868	1884	510134	GCACAGCTTGGAGGCTT	3-10-4	20	66
1869	1888	509939	CAAGGCACAGCTTGGAGGCT	5-10-5	36	67
1869	1885	510135	GGCACAGCTTGGAGGCT	3-10-4	22	68
1870	1889	505371	CCAAGGCACAGCTTGGAGGC	5-10-5	35	69
1870	1886	510136	AGGCACAGCTTGGAGGC	3-10-4	14	70
1871	1887	510137	AAGGCACAGCTTGGAGG	3-10-4	0	71
1872	1888	510138	CAAGGCACAGCTTGGAG	3-10-4	6	72
1873	1889	510139	CCAAGGCACAGCTTGGGA	3-10-4	17	73
1918	1934	510140	GCTCCAAATTCTTTATA	3-10-4	59	74
2378	2397	509940	TCTGCGAGGCGAGGGAGTTC	3-10-4	10	75
2378	2394	510141	GCGAGGCGAGGGAGTTC	3-10-4	5	76
2379	2395	510142	TGCGAGGCGAGGGAGTT	3-10-4	0	77
2380	2396	510143	CTGCGAGGCGAGGGAGT	3-10-4	8	78
2381	2397	510144	TCTGCGAGGCGAGGGAG	3-10-4	17	79
2820	2836	510145	TTCCCAAGAATATGGTG	3-10-4	22	80
2821	2837	510146	GTTCCCAAGAATATGGT	3-10-4	11	81
2822	2838	510147	TGTTCCCAAGAATATGG	3-10-4	21	82

Ejemplo 2: Inhibición antisentido de ARNm vírico del VHB en células HepG2.2.15 por oligómeros con huecos de MOE

Se diseñaron oligonucleótidos antisentido adicionales que se dirigen a un ácido nucleico vírico del VHB y se probaron sus efectos sobre el ARNm del VHB *in vitro*. Se transfectaron células HepG2.2.15 cultivadas a una densidad de 25.000 células por pocillo utilizando electroporación con oligonucleótido antisentido 15.000 nM. Después de un periodo de tratamiento de aproximadamente 24 horas, se aisló ARN de las células y se midieron los niveles de ARNm del VHB mediante PCR cuantitativa en tiempo real. Se utilizó el conjunto de sondas de cebadores víricos RTS3370 para medir los niveles de ARNm. RTS3370 detecta el ARNm de longitud completa y las segundas partes de los transcritos de ARNm pre-S1, pre-S2 y pre-C. Los oligómeros con huecos también se exploraron con conjuntos de sondas de cebadores adicionales. El conjunto de sondas de cebadores víricos RTS3371 (secuencia directa CCAAACCTTCGGACGGAAA, designada en el presente documento SEQ ID NO: 311; secuencia inversa TGAGGCCCACTCCCATAGG, designada en el presente documento SEQ ID NO: 312; secuencia de sonda CCCATCATCCTGGGCTTTCCGAAAAT, designada en el presente documento SEQ ID NO: 313) se utilizó también para medir los niveles de ARNm. RTS3371 detecta el ARNm de longitud completa y las segundas partes de los transcritos de ARNm pre-S1, pre-S2 y pre-C, de forma similar a RTS3370, pero en diferentes regiones. El conjunto de sondas de cebadores víricos RTS3372 (secuencia directa ATCCTATCAACACTTCCGGAAGT, designada en el

- presente documento SEQ ID NO: 314; secuencia inversa CGACGCGGCGATTGAG, designada en el presente documento SEQ ID NO: 315; secuencia de sonda AAGAACTCCCTCGCCTCGCAGACG, designada en el presente documento SEQ ID NO: 316) se utilizó para medir los niveles de ARNm. RTS3372 detecta la secuencia genómica de longitud completa. El conjunto de sondas de cebadores víricos RTS3373MGB (secuencia directa CCGACCTTGAGGCATACTTCA, designada en el presente documento SEQ ID NO: 317; secuencia inversa AATTTATGCCTACAGCCTCCTAGTACA, designada en el presente documento SEQ ID NO: 318; secuencia de sonda TTAAAGACTGGGAGGAGTTG, designada en el presente documento SEQ ID NO: 319) se utilizó para medir los niveles de ARNm. RTS3373MGB detecta el ARNm de longitud completa y las segundas partes de los transcritos de ARNm pre-S1, pre-S2, pre-C y pre-X.
- 10 Los niveles de ARNm del VHB se ajustaron según el contenido de ARN total, medido por RIBOGREEN®. Los resultados se presentan como porcentaje de inhibición del VHB, en relación con las células de control sin tratar.
- Los oligonucleótidos antisentido quiméricos de nuevo diseño en la tabla 2 se diseñaron como oligómeros con huecos de MOE 5-10-5, oligómeros con huecos de MOE 3-10-3 u oligómeros con huecos de MOE 2-10-2. Los oligómeros con huecos de MOE 5-10-5 tienen 20 nucleósidos de longitud, en los que el segmento de hueco central comprende diez 2'-desoxinucleósidos y está flanqueado en ambos lados (en las direcciones 5' y 3') por alas que comprenden cinco nucleósidos cada una. Los oligómeros con huecos de MOE 3-10-3 tienen 16 nucleósidos de longitud, en los que el segmento de hueco central comprende diez 2'-desoxinucleósidos y está flanqueado en ambos lados (en las direcciones 5' y 3') por alas que comprenden tres nucleósidos cada una. Los oligómeros con huecos de MOE 2-10-2 tienen 14 nucleósidos de longitud, en los que el segmento de hueco central comprende diez 2'-desoxinucleósidos y está flanqueado en ambos lados (en las direcciones 5' y 3') por alas que comprenden dos nucleósidos cada una. Cada nucleósido en el segmento del ala 5' y cada nucleósido en el segmento del ala 3' tiene una modificación de azúcar MOE. Cada nucleósido en el segmento de hueco central tiene una modificación de azúcar desoxi. Los enlaces internucleosídicos a lo largo de cada oligómero con huecos son enlaces fosforotioato (P=S). Todos los restos de citosina a lo largo de cada oligómero con huecos son 5'-metilcitosinas.
- 25 El "sitio de inicio" indica el nucleótido más 5' al que se dirige el oligómero con huecos en la secuencia del gen vírico. El "sitio de detención" indica el nucleótido más 3' al que se dirige el oligómero con huecos en la secuencia del gen vírico. La columna 'motivo' indica el hueco y la estructura del ala de cada oligómero con huecos. Cada oligómero con huecos enumerado en la tabla 2 está dirigido a la secuencia genómica vírica, designada en el presente documento SEQ ID NO: 1 (n.º de referencia de GENBANK U95551.1).
- 30

Tabla 2

Inhibición de los niveles de ARNm vírico del VHB por oligómeros con huecos de MOE dirigidos a la SEQ ID NO: 1 (detectados por RTS3370, RTS3371, RTS3372 y RTS3373MGB)									
Sitio de inicio	Sitio de detención	N.º de ISIS	Secuencia	% de inhibición de RTS3370	% de inhibición de RTS3371	% de inhibición de RTS3372	% de inhibición de RTS3373 MGB	Motivo	SEQ ID NO
58	77	146779	GAACTGGA GCCACCAG CAGG	76	80	82	81	5-10-5	83
58	71	510019	GAGCCACC AGCAGG	38	32	45	31	2-10-2	84
61	80	505314	CCTGAACT GGAGCCAC CAGC	68	71	67	66	5-10-5	85
62	77	509941	GAACTGGA GCCACCAG	36	32	71	53	3-10-3	86
196	215	505315	AAAAACCC CGCCTGTA ACAC	69	74	80	88	5-10-5	87
199	218	505316	AAGAAAAA CCCCGCCCTG TAA	60	60	64	64	5-10-5	88
205	224	505317	GTCACAAA GAAAAACC CCGC	85	83	79	85	5-10-5	89
228	241	510020	GTATTGTGA GGATT	28	18	0	16	2-10-2	90
229	242	510021	GGTATTGTG AGGAT	40	37	19	34	2-10-2	91
244	263	146821	CACCACGA GTCTAGACT CTG	74	73	62	75	5-10-5	92

(continuación)

Inhibición de los niveles de ARNm vírico del VHB por oligómeros con huecos de MOE dirigidos a la SEQ ID NO: 1 (detectados por RTS3370, RTS3371, RTS3372 y RTS3373MGB)									
Sitio de inicio	Sitio de detención	N.º de ISIS	Secuencia	% de inhibición de RTS3370	% de inhibición de RTS3371	% de inhibición de RTS3372	% de inhibición de RTS3373 MGB	Motivo	SEQ ID NO
245	260	509942	CACGAGTC TAGACTCT	18	15	45	46	3-10-3	93
245	258	510022	CGAGTCTA GACTCT	32	26	23	19	2-10-2	94
246	261	509943	CCACGAGT CTAGACTC	34	35	63	60	3-10-3	95
247	266	505318	GTCACCCA CGAGTCTA GACT	75	77	64	75	5-10-5	96
250	269	509921	GAAAGTCCA CCACGAGT CTAG	46	46	39	40	5-10-5	97
250	265	509944	TCCACCAC GAGTCTAG	38	39	65	59	3-10-3	98
251	270	509922	AGAAAGTCC ACCACGAG TCTA	55	56	17	38	5-10-5	99
251	266	509945	GTCCACCA CGAGTCTA	34	35	64	51	3-10-3	100
252	271	509923	GAGAAAGTC CACCACGA GTCT	39	38	39	33	5-10-5	101
252	267	509946	AGTCCACC ACGAGTCT	47	51	50	45	3-10-3	102

(continuación)

Inhibición de los niveles de ARNm vírico del VHB por oligómeros con huecos de MOE dirigidos a la SEQ ID NO: 1 (detectados por RTS3370, RTS3371, RTS3372 y RTS3373MGB)									
Sitio de inicio	Sitio de detención	N.º de ISIS	Secuencia	% de inhibición de RTS3370	% de inhibición de RTS3371	% de inhibición de RTS3372	% de inhibición de RTS3373 MGB	Motivo	SEQ ID NO
253	272	505319	AGAGAAAGT CCACCACG AGTC	88	83	80	78	5-10-5	103
253	268	509947	AAGTCCAC CACGAGTC	46	50	56	46	3-10-3	104
254	273	509924	GAGAGAAG TCCACCAC GAGT	43	40	49	44	5-10-5	105
254	269	509948	GAAGTCCA CCACGAGT	41	46	51	44	3-10-3	106
254	267	510023	AGTCCACC ACGAGT	41	32	47	48	2-10-2	107
255	274	509925	TGAGAGAA GTCCACCA CGAG	50	57	55	55	5-10-5	108
255	270	509949	AGAAGTCC ACACGAG	40	41	52	34	3-10-3	109
255	268	510024	AAGTCCAC CACGAG	26	29	19	23	2-10-2	110
256	275	505320	TTGAGAGA AGTCCACC ACGA	51	57	55	66	5-10-5	111
256	271	509950	GAGAAGTC CACCACGA	30	31	43	33	3-10-3	112
256	269	510025	GAAGTCCA CCACGA	44	38	53	54	2-10-2	113

(continuación)

Inhibición de los niveles de ARNm vírico del VHB por oligómeros con huecos de MOE dirigidos a la SEQ ID NO: 1 (detectados por RTS3370, RTS3371, RTS3372 y RTS3373MGB)									
Sitio de inicio	Sitio de detención	N.º de ISIS	Secuencia	% de inhibición de RTS3370	% de inhibición de RTS3371	% de inhibición de RTS3372	% de inhibición de RTS3373 MGB	Motivo	SEQ ID NO
257	270	510026	AGAAAGTCC ACCACG	39	42	32	25	2-10-2	114
258	273	509952	GAGAGAAAG TCCACCAC	54	52	60	48	3-10-3	115
258	271	510027	GAGAAAGTC CACCAC	29	30	25	19	2-10-2	116
259	274	509953	TGAGAGAA GTCCACCA	39	44	47	38	3-10-3	117
259	272	510028	AGAGAAAGT CCACCA	31	29	3	15	2-10-2	118
260	273	510029	GAGAGAAAG TCCACC	21	19	23	18	2-10-2	119
261	274	510030	TGAGAGAA GTCCAC	16	22	21	20	2-10-2	120
262	281	505321	AGAAAAATT GAGAGAAAG TCCA	53	58	52	56	5-10-5	121
265	284	505322	CCTAGAAA ATTGAGAG AAGT	62	65	69	67	5-10-5	122
293	312	505323	ATTTTGGCC AAGACACA CGG	86	84	81	85	5-10-5	123
296	315	505324	CGAATTTTG GCCAAGAC ACA	67	67	69	64	5-10-5	124

(continuación)

Inhibición de los niveles de ARNm vírico del VHB por oligómeros con huecos de MOE dirigidos a la SEQ ID NO: 1 (detectados por RTS3370, RTS3371, RTS3372 y RTS3373MGB)									
Síto de inicio	Síto de detención	N.º de ISIS	Secuencia	% de inhibición de RTS3370	% de inhibición de RTS3371	% de inhibición de RTS3372	% de inhibición de RTS3373 MGB	Motivo	SEQ ID NO
302	321	505325	GGACTGCG AATTTTGGC CAA	77	75	73	76	5-10-5	125
360	379	505326	TCCAGCGA TAAACCAGG ACAA	89	90	77	91	5-10-5	126
366	385	505327	GACACATC CAGCGATA ACCA	83	85	75	86	5-10-5	127
369	388	505328	GCAGACAC ATCCAGCG ATAA	65	68	49	57	5-10-5	128
384	399	509954	GATAAAAC GCCGCAGA	37	46	53	35	3-10-3	129
384	397	510031	TAAACGCG CGCAGA	36	36	33	33	2-10-2	130
385	398	510032	ATAAAACG CCGCAG	12	7	19	15	2-10-2	131
386	401	509955	ATGATAAA ACGCCGCA	49	55	57	53	3-10-3	132
386	399	510033	GATAAAAC GCCGCA	39	39	45	37	2-10-2	133
387	400	510034	TGATAAAA CGCCGC	40	37	29	39	2-10-2	134
388	401	510035	ATGATAAA ACGCCG	22	24	9	22	2-10-2	135

(continuación)

Inhibición de los niveles de ARNm vírico del VHB por oligómeros con huecos de MOE dirigidos a la SEQ ID NO: 1 (detectados por RTS3370, RTS3371, RTS3372 y RTS3373MGB)									
Sitio de inicio	Sitio de detención	N.º de ISIS	Secuencia	% de inhibición de RTS3370	% de inhibición de RTS3371	% de inhibición de RTS3372	% de inhibición de RTS3373 MGB	Motivo	SEQ ID NO
411	430	505329	TGAGGCAT AGCAGCAG GATG	60	64	47	55	5-10-5	136
411	426	509956	GCATAGCA GCAGGATG	62	64	71	60	3-10-3	137
411	424	510036	ATAGCAGC AGGATG	44	34	30	48	2-10-2	138
412	431	509926	ATGAGGCA TAGCAGCA GGAT	45	54	71	62	5-10-5	139
412	427	509957	GGCATAGC AGCAGGAT	72	75	80	71	3-10-3	140
412	425	510037	CATAGCAG CAGGAT	29	24	24	20	2-10-2	141
413	432	509927	GATGAGGC ATAGCAGC AGGA	54	58	54	49	5-10-5	142
413	428	509958	AGGCATAG CAGCAGGA	63	66	68	64	3-10-3	143
413	426	510038	GCATAGCA GCAGGA	55	54	37	46	2-10-2	144
414	433	505330	AGATGAGG CATAGCAG CAGG	85	87	74	82	5-10-5	20
414	429	509959	GAGGCATA GCAGCAGG	64	64	80	68	3-10-3	145

(continuación)

Inhibición de los niveles de ARNm vírico del VHB por oligómeros con huecos de MOE dirigidos a la SEQ ID NO: 1 (detectados por RTS3370, RTS3371, RTS3372 y RTS3373MGB)									
Sitio de inicio	Sitio de detención	N.º de ISIS	Secuencia	% de inhibición de RTS3370	% de inhibición de RTS3371	% de inhibición de RTS3372	% de inhibición de RTS3373 MGB	Motivo	SEQ ID NO
414	427	510039	GGCATAGC AGCAGG	58	54	41	45	2-10-2	146
415	430	509960	TGAGGCAT AGCAGCAG	59	59	66	64	3-10-3	147
415	428	510040	AGGCATAG CAGCAG	58	55	38	41	2-10-2	148
416	431	509961	ATGAGGCA TAGCAGCA	56	54	65	56	3-10-3	149
416	429	510041	GAGGCATA GCAGCA	64	62	64	57	2-10-2	150
417	432	509962	GATGAGGC ATAGCAGC	57	52	58	49	3-10-3	151
417	430	510042	TGAGGCAT AGCAGC	48	50	55	48	2-10-2	152
418	433	509963	AGATGAGG CATAGCAG	50	52	64	51	3-10-3	153
418	431	510043	ATGAGGCA TAGCAG	36	31	36	26	2-10-2	154
419	434	509964	AAGATGAG GCATAGCA	48	47	72	65	3-10-3	155
419	432	510044	GATGAGGC ATAGCA	44	28	0	14	2-10-2	156
420	435	509965	GAAAGATGA GGCATAGC	45	41	65	62	3-10-3	157

(continuación)

Inhibición de los niveles de ARNm vírico del VHB por oligómeros con huecos de MOE dirigidos a la SEQ ID NO: 1 (detectados por RTS3370, RTS3371, RTS3372 y RTS3373MGB)									
Sitio de inicio	Sitio de detención	N.º de ISIS	Secuencia	% de inhibición de RTS3370	% de inhibición de RTS3371	% de inhibición de RTS3372	% de inhibición de RTS3373 MGB	Motivo	SEQ ID NO
420	433	510045	AGATGAGG CATAG	41	43	37	29	2-10-2	158
421	436	509966	AGAAAGATG AGGCATAG	32	29	64	51	3-10-3	159
421	434	510046	AAGATGAG GCATAG	21	18	26	27	2-10-2	160
422	437	509967	AAGAAAGAT GAGGCATA	21	17	55	46	3-10-3	161
422	435	510047	GAAGATGA GGCATA	25	24	23	25	2-10-2	162
423	436	510048	AGAAGATG AGGCAT	21	17	25	19	2-10-2	163
424	437	510049	AAGAAAGAT GAGGCA	17	11	38	27	2-10-2	164
454	473	505331	ACGGGCAA CATACCTTG ATA	55	57	65	60	5-10-5	165
457	476	505332	CAAAACGGG CAACATAC CTTG	73	77	77	74	5-10-5	166
457	472	509968	CGGGCAAC ATACCTTG	60	61	73	70	3-10-3	167
458	473	509969	ACGGGCAA CATACCTT	58	63	64	58	3-10-3	168
458	471	510050	GGGCAACA TACCTT	58	56	57	46	2-10-2	169

(continuación)

Inhibición de los niveles de ARNm vírico del VHB por oligómeros con huecos de MOE dirigidos a la SEQ ID NO: 1 (detectados por RTS3370, RTS3371, RTS3372 y RTS3373MGB)									
Sitio de inicio	Sitio de detención	N.º de ISIS	Secuencia	% de inhibición de RTS3370	% de inhibición de RTS3371	% de inhibición de RTS3372	% de inhibición de RTS3373 MGB	Motivo	SEQ ID NO
459	472	510051	CGGGCAAC ATACCT	49	43	47	37	2-10-2	170
460	473	510052	ACGGGCAA CATACC	50	50	54	51	2-10-2	171
463	482	505333	AGAGGACA AACGGGCA ACAT	64	68	64	71	5-10-5	172
466	485	505334	ATTAGAGG ACAAACGG GCAA	59	62	42	69	5-10-5	173
472	491	505335	CCTGGAATT AGAGGACA AAC	78	81	73	86	5-10-5	174
475	494	505336	GATCCTGG AATTAGAG GACA	56	65	61	72	5-10-5	175
639	654	509970	GGCCCACT CCCATAGG	38	55	74	48	3-10-3	176
641	656	509971	GAGGCCCA CTCCCAT	30	46	77	54	3-10-3	177
642	657	509972	TGAGGCCC ACTCCCAT	58	57	84	66	3-10-3	178
643	658	509973	CTGAGGCC CACTCCCA	38	53	70	66	3-10-3	179

(continuación)

Inhibición de los niveles de ARNm vírico del VHB por oligómeros con huecos de MOE dirigidos a la SEQ ID NO: 1 (detectados por RTS3370, RTS3371, RTS3372 y RTS3373MGB)									
Sitio de inicio	Sitio de detención	N.º de ISIS	Secuencia	% de inhibición de RTS3370	% de inhibición de RTS3371	% de inhibición de RTS3372	% de inhibición de RTS3373 MGB	Motivo	SEQ ID NO
670	689	146823	GGCACTAG TAAACTGA GCCA	61	64	63	63	5-10-5	180
670	685	509974	CTAGTAAA CTGAGCCA	71	71	78	80	3-10-3	181
670	683	510053	AGTAAACT GAGCCA	49	48	52	53	2-10-2	182
671	684	510054	TAGTAAAC TGAGCC	41	38	19	30	2-10-2	183
672	685	510055	CTAGTAAA CTGAGC	25	27	42	47	2-10-2	184
673	692	505337	AATGGCAC TAGTAAAC TGAG	34	46	49	52	5-10-5	185
679	698	505338	TGAACAAA TGGCACTA GTAA	74	77	71	80	5-10-5	186
682	701	505339	CACTGAAC AAATGGCA CTAG	82	83	71	82	5-10-5	187
687	702	509975	CCACTGAA CAAATGGC	72	73	76	80	3-10-3	188
688	707	505340	ACGAACCA CTGAACAA ATGG	69	69	78	76	5-10-5	189

(continuación)

Inhibición de los niveles de ARNm vírico del VHB por oligómeros con huecos de MOE dirigidos a la SEQ ID NO: 1 (detectados por RTS3370, RTS3371, RTS3372 y RTS3373MGB)									
Síto de inicio	Síto de detención	N.º de ISIS	Secuencia	% de inhibición de RTS3370	% de inhibición de RTS3371	% de inhibición de RTS3372	% de inhibición de RTS3373 MGB	Motivo	SEQ ID NO
688	703	509976	ACCACTGA ACAAATGG	47	48	67	65	3-10-3	190
689	704	509977	AACCACTG AACAAATG	33	33	39	41	3-10-3	191
690	705	509978	GAACCACT GAACAAAT	50	49	63	48	3-10-3	192
691	710	505341	CCTACGAA CCACTGAA CAAA	64	70	70	72	5-10-5	193
691	706	509979	CGAACCCAC TGAACAAA	67	66	78	77	3-10-3	194
691	704	510056	AACCACTG AACAAA	36	36	23	32	2-10-2	195
692	705	510057	GAACCACT GAACAA	45	44	51	43	2-10-2	196
693	706	510058	CGAACCCAC TGAACA	59	52	48	49	2-10-2	197
697	716	505342	GAAAGCCC TACGAACC ACTG	76	80	73	83	5-10-5	198
738	753	509980	CCACATCAT CCATATA	40	33	62	54	3-10-3	199
738	751	510059	ACATCATCC ATATA	19	9	30	27	2-10-2	200
739	754	509981	ACCACATC ATCCATAT	76	78	93	85	3-10-3	201

(continuación)

Inhibición de los niveles de ARNm vírico del VHB por oligómeros con huecos de MOE dirigidos a la SEQ ID NO: 1 (detectados por RTS3370, RTS3371, RTS3372 y RTS3373MGB)									
Sitio de inicio	Sitio de detención	N.º de ISIS	Secuencia	% de inhibición de RTS3370	% de inhibición de RTS3371	% de inhibición de RTS3372	% de inhibición de RTS3373 MGB	Motivo	SEQ ID NO
739	752	510060	CACATCATC CATAT	45	35	24	17	2-10-2	202
740	753	510061	CCACATCAT CCATA	52	49	43	40	2-10-2	203
741	754	510062	ACCACATC ATCCAT	44	45	48	47	2-10-2	204
756	775	505343	TGTACAGA CTTGGCCCC CAA	47	56	55	68	5-10-5	205
823	842	505344	AGGGTTTA AATGTATA CCCA	66	71	64	72	5-10-5	206
1170	1189	505345	GCAAAACAC TTGGCACA GACC	76	80	35	70	5-10-5	207
1176	1191	509982	CAGCAAAC ACTTGCA	42	44	56	54	3-10-3	208
1177	1192	509983	TCAGCAAA CACTTGGC	60	54	74	70	3-10-3	209
1259	1278	505346	CCGCAGTA TGGATCGG CAGA	88	82	57	80	5-10-5	210
1261	1276	509984	GCAGTATG GATCGGCA	61	58	65	72	3-10-3	211

(continuación)

Inhibición de los niveles de ARNm vírico del VHB por oligómeros con huecos de MOE dirigidos a la SEQ ID NO: 1 (detectados por RTS3370, RTS3371, RTS3372 y RTS3373MGB)									
Sitio de inicio	Sitio de detención	N.º de ISIS	Secuencia	% de inhibición de RTS3370	% de inhibición de RTS3371	% de inhibición de RTS3372	% de inhibición de RTS3373 MGB	Motivo	SEQ ID NO
1262	1281	505347	GTTCCGCA GTATGGAT CGGC	84	81	71	83	5-10-5	212
1268	1287	505348	CTAGGAGT TCCGCAGT ATGG	78	68	70	79	5-10-5	213
1271	1290	505349	CGGCTAGG AGTTCCGC AGTA	47	54	59	61	5-10-5	214
1277	1296	505350	AACAAGCG GCTAGGAG TTCC	55	62	69	69	5-10-5	215
1280	1299	505351	CAAAACAA GCGGCTAG GAGT	20	49	49	54	5-10-5	216
1283	1302	505352	GAGCAAAA CAAGCGGC TAGG	53	83	73	87	5-10-5	217
1286	1305	505353	TGCGAGCA AAACAAGC GGCT	64	73	68	78	5-10-5	218
1413	1426	510063	ACAAAGGA CGTCCC	14	8	0	0	2-10-2	219
1515	1534	505354	GAGGTCG CCCCGTGGT CGG	68	81	61	80	5-10-5	220

(continuación)

Inhibición de los niveles de ARNm vírico del VHB por oligómeros con huecos de MOE dirigidos a la SEQ ID NO: 1 (detectados por RTS3370, RTS3371, RTS3372 y RTS3373MGB)									
Sitio de inicio	Sitio de detención	N.º de ISIS	Secuencia	% de inhibición de RTS3370	% de inhibición de RTS3371	% de inhibición de RTS3372	% de inhibición de RTS3373 MGB	Motivo	SEQ ID NO
1518	1537	505355	AGAGAGGT GCGCCCCG TGGT	59	75	75	84	5-10-5	221
1521	1540	505356	TAAAGAGA GGTGGCC CCGT	63	76	83	78	5-10-5	222
1550	1563	510064	AAGGCACA GACGGG	35	38	25	32	2-10-2	223
1577	1596	146786	GTGAAGCG AAGTGCAC ACGG	88	91	84	93	5-10-5	224
1580	1599	505357	GAGGTGAA GCGAAGTG CACA	70	75	71	82	5-10-5	225
1583	1602	505358	GCAGAGGT GAAGCGAA GTGC	77	82	72	84	5-10-5	226
1586	1605	505359	CGTGCAGA GGTGAAGC GAAG	72	73	67	80	5-10-5	227
1655	1674	505360	AGTCCAAG AGTCCTCTT ATG	66	68	54	68	5-10-5	228
1706	1719	510065	CAGTCTTTG AAGTA	19	19	26	17	2-10-2	229
1778	1793	509985	TATGCCCTAC AGCCTCC	64	60	64	63	3-10-3	230

(continuación)

Inhibición de los niveles de ARNm vírico del VHB por oligómeros con huecos de MOE dirigidos a la SEQ ID NO: 1 (detectados por RTS3370, RTS3371, RTS3372 y RTS3373MGB)									
Sitio de inicio	Sitio de detención	N.º de ISIS	Secuencia	% de inhibición de RTS3370	% de inhibición de RTS3371	% de inhibición de RTS3372	% de inhibición de RTS3373 MGB	Motivo	SEQ ID NO
1779	1794	509986	TTATGCCTA CAGCCTC	66	66	77	73	3-10-3	231
1780	1795	509987	TTTATGCCT ACAGCCT	56	55	68	67	3-10-3	232
1781	1796	509988	ATTTATGCC TACAGCC	52	52	68	63	3-10-3	233
1782	1797	509989	AATTTATGC CTACAGC	48	44	70	59	3-10-3	234
1783	1798	509990	CAATTTATG CCTACAG	24	18	39	40	3-10-3	235
1784	1799	509991	CCAATTTAT GCCTACA	37	37	55	55	3-10-3	236
1785	1800	509992	ACCAATTTA TGCCTAC	35	36	60	55	3-10-3	237
1806	1825	505361	AAAGTTGC ATGGTGCT GGTG	42	55	75	61	5-10-5	238
1809	1828	505362	GAAAAAGT TGCATGGT GCTG	45	56	64	53	5-10-5	239
1812	1831	505363	GGTGAAAA AGTTGCAT GGTG	71	70	80	72	5-10-5	240
1815	1834	505364	AGAGGTGA AAAAAGTTG CATG	51	57	77	82	5-10-5	241

(continuación)

Inhibición de los niveles de ARNm vírico del VHB por oligómeros con huecos de MOE dirigidos a la SEQ ID NO: 1 (detectados por RTS3370, RTS3371, RTS3372 y RTS3373MGB)									
Síto de inicio	Síto de detención	N.º de ISIS	Secuencia	% de inhibición de RTS3370	% de inhibición de RTS3371	% de inhibición de RTS3372	% de inhibición de RTS3373 MGB	Motivo	SEQ ID NO
1818	1837	505365	GGCAGAGG TGAAAAAG TTGC	54	63	76	78	5-10-5	242
1821	1840	505366	TTAGGCAG AGGTGAAA AAGT	61	65	80	66	5-10-5	243
1822	1837	509993	GGCAGAGG TGAAAAAG	47	51	74	54	3-10-3	244
1823	1838	509994	AGGCAGAG GTGAAAAA	47	40	76	54	3-10-3	245
1824	1843	505367	TGATTAGG CAGAGGTG AAAA	41	39	62	29	5-10-5	246
1824	1839	509995	TAGGCAGA GGTGAAAA	46	42	79	59	3-10-3	247
1826	1839	510066	TAGGCAGA GGTGAA	40	33	44	31	2-10-2	248
1827	1846	505368	AGATGATT AGGCAGAG GTGA	27	46	62	51	5-10-5	249
1861	1880	146787	AGCTTGGA GGCTTGAA CAGT	59	61	65	72	5-10-5	250
1864	1883	505369	CACAGCTT GGAGGCTT GAAC	11	21	48	31	5-10-5	251

(continuación)

Inhibición de los niveles de ARNm vírico del VHB por oligómeros con huecos de MOE dirigidos a la SEQ ID NO: 1 (detectados por RTS3370, RTS3371, RTS3372 y RTS3373MGB)									
Sitio de inicio	Sitio de detención	N.º de ISIS	Secuencia	% de inhibición de RTS3370	% de inhibición de RTS3371	% de inhibición de RTS3372	% de inhibición de RTS3373 MGB	Motivo	SEQ ID NO
1865	1880	509996	AGCTTGGA GGCTTGAA	13	1	45	40	3-10-3	252
1865	1878	510067	CTTGAGG CTTGAA	22	17	20	14	2-10-2	253
1866	1881	509997	CAGCTTGG AGGCTTGA	29	19	51	45	3-10-3	254
1866	1879	510068	GCTTGGAG GCTTGA	24	25	37	32	2-10-2	255
1867	1886	505370	AGGCACAG CTTGGAGG CTTG	32	36	58	33	5-10-5	63
1867	1882	509998	ACAGCTTG GAGGCTTG	1	4	23	12	3-10-3	256
1867	1880	510069	AGCTTGGA GGCTTG	23	24	17	23	2-10-2	257
1868	1883	509999	CACAGCTT GGAGGCTT	5	1	48	41	3-10-3	258
1868	1881	510070	CAGCTTGG AGGCTT	21	20	0	18	2-10-2	259
1869	1884	510000	GCACAGCT TGGAGGCT	14	10	50	37	3-10-3	260
1869	1882	510071	ACAGCTTG GAGGCT	19	22	24	27	2-10-2	261
1870	1889	505371	CCAAGGCA CAGCTTGG AGGC	27	40	68	38	5-10-5	69

(continuación)

Inhibición de los niveles de ARNm vírico del VHB por oligómeros con huecos de MOE dirigidos a la SEQ ID NO: 1 (detectados por RTS3370, RTS3371, RTS3372 y RTS3373MGB)									
Sitio de inicio	Sitio de detención	N.º de ISIS	Secuencia	% de inhibición de RTS3370	% de inhibición de RTS3371	% de inhibición de RTS3372	% de inhibición de RTS3373 MGB	Motivo	SEQ ID NO
1870	1885	510001	GGCACAGC TTGGAGGC	10	12	43	16	3-10-3	262
1870	1883	510072	CACAGCTT GGAGGC	28	31	33	30	2-10-2	263
1871	1886	510002	AGGCACAG CTTGGAGG	24	20	46	25	3-10-3	264
1871	1884	510073	GCACAGCT TGGAGG	20	18	22	15	2-10-2	265
1872	1887	510003	AAGGCACA GCTTGGAG	6	0	45	24	3-10-3	266
1872	1885	510074	GGCACAGC TTGGAG	18	18	32	23	2-10-2	267
1873	1892	505372	CACCCAAG GCACAGCT TGGA	18	8	55	16	5-10-5	268
1873	1888	510004	CAAGGCAC AGCTTGA	9	0	31	15	3-10-3	269
1873	1886	510075	AGGCACAG CTTGA	23	9	27	10	2-10-2	270
1874	1889	510005	CCAAGGCA CAGCTTGG	0	0	39	25	3-10-3	271
1876	1895	505373	AGCCACCC AAGGCACA GCTT	47	50	69	56	5-10-5	272

(continuación)

Inhibición de los niveles de ARNm vírico del VHB por oligómeros con huecos de MOE dirigidos a la SEQ ID NO: 1 (detectados por RTS3370, RTS3371, RTS3372 y RTS3373MGB)									
Sitio de inicio	Sitio de detención	N.º de ISIS	Secuencia	% de inhibición de RTS3370	% de inhibición de RTS3371	% de inhibición de RTS3372	% de inhibición de RTS3373 MGB	Motivo	SEQ ID NO
1879	1898	505374	CAAAAGCCA CCCAAGGC ACAG	27	27	55	30	5-10-5	273
1882	1901	505375	CCCCAAAG CCACCCAA GGCA	34	40	54	39	5-10-5	274
1885	1904	505376	ATGCCCCA AAGCCACC CAAG	41	43	54	52	5-10-5	275
1888	1907	505377	TCCATGCC CAAAAGCCA CCC	40	42	72	40	5-10-5	276
1891	1910	505378	ATGTCCATG CCCCAAAG CCA	35	33	70	40	5-10-5	277
1918	1933	510006	CTCCAAATT CTTTATA	9	2	53	41	3-10-3	278
1918	1931	510076	CCAAATTCT TTATA	28	22	7	22	2-10-2	279
1919	1934	510007	GCTCCAAA TTCCTTAT	43	39	72	57	3-10-3	280
1919	1932	510077	TCCAAATTC TTTAT	19	11	0	2	2-10-2	281
1920	1933	510078	CTCCAAATT CTTTA	19	11	0	0	2-10-2	282

(continuación)

Inhibición de los niveles de ARNm vírico del VHB por oligómeros con huecos de MOE dirigidos a la SEQ ID NO: 1 (detectados por RTS3370, RTS3371, RTS3372 y RTS3373MGB)									
Sitio de inicio	Sitio de detención	N.º de ISIS	Secuencia	% de inhibición de RTS3370	% de inhibición de RTS3371	% de inhibición de RTS3372	% de inhibición de RTS3373 MGB	Motivo	SEQ ID NO
1921	1934	510079	GCTCCAAA TTCTTT	50	48	61	55	2-10-2	283
1957	1976	505379	GGAAAGAA GTCAGGAAG GCAA	17	14	81	39	5-10-5	284
2270	2285	510008	GTGCGAAT CCACACTC	21	4	36	11	3-10-3	285
2270	2283	510080	GCGAATCC ACACTC	32	29	41	33	2-10-2	286
2271	2284	510081	TGCGAATC CACACT	28	20	25	11	2-10-2	287
2272	2285	510082	GTGCGAAT CCACAC	28	20	32	22	2-10-2	288
2368	2387	505380	GAGGGAGT TCTTCTTCT AGG	24	22	90	48	5-10-5	289
2378	2393	510009	CGAGGCGA GGGAGTTC	12	1	65	10	3-10-3	290
2378	2391	510083	AGGCGAGG GAGTTC	17	18	29	25	2-10-2	291
2379	2394	510010	GCGAGGCG AGGGAGTT	18	13	82	37	3-10-3	292
2379	2392	510084	GAGGCGAG GGAGTT	29	22	54	30	2-10-2	293
2380	2395	510011	TGCGAGGC GAGGGAGT	13	11	69	44	3-10-3	294

(continuación)

Inhibición de los niveles de ARNm vírico del VHB por oligómeros con huecos de MOE dirigidos a la SEQ ID NO: 1 (detectados por RTS3370, RTS3371, RTS3372 y RTS3373MGB)									
Sitio de inicio	Sitio de detención	N.º de ISIS	Secuencia	% de inhibición de RTS3370	% de inhibición de RTS3371	% de inhibición de RTS3372	% de inhibición de RTS3373 MGB	Motivo	SEQ ID NO
2380	2393	510085	CGAGGCGA GGGAGT	25	20	53	42	2-10-2	295
2381	2396	510012	CTGCGAGG CGAGGGAG	17	14	79	53	3-10-3	296
2381	2394	510086	GCGAGGCG AGGGAG	33	29	66	48	2-10-2	297
2382	2397	510013	TCTGCGAG GCGAGGGA	18	4	77	47	3-10-3	298
2420	2439	505381	CCGAGATT GAGATCTTC TGC	12	18	83	28	5-10-5	299
2459	2478	505382	CCCACCTTA TGAGTCCA AGG	14	19	80	36	5-10-5	300
2819	2838	505383	TGTTCCCAA GAATATGG TGA	29	32	78	44	5-10-5	301
2820	2835	510014	TCCCAAGA ATATGGTG	10	10	68	40	3-10-3	302
2821	2836	510015	TTCCCAAG AATATGGT	5	0	62	24	3-10-3	303
2822	2837	510016	GTTCCTCAA GAATATGG	6	2	42	16	3-10-3	304
2823	2838	510017	TGTTCCCAA GAATATG	18	18	47	18	3-10-3	305

(continuación)

Inhibición de los niveles de ARNm vírico del VHB por oligómeros con huecos de MOE dirigidos a la SEQ ID NO: 1 (detectados por RTS3370, RTS3371, RTS3372 y RTS3373MGB)									
Síto de inicio	Síto de detención	N.º de ISIS	Secuencia	% de inhibición de RTS3370	% de inhibición de RTS3371	% de inhibición de RTS3372	% de inhibición de RTS3373 MGB	Motivo	SEQ ID NO
2824	2839	510018	TTGTTCCCA AGAATAT	7	5	57	19	3-10-3	306
2825	2838	510087	TGTTCCCAA GAATA	25	20	44	25	2-10-2	307
2873	2892	505384	GAAAGAAT CCCAGAGG ATTG	8	4	61	22	5-10-5	308
3161	3180	146833	ACTGCATG GCCTGAGG ATGA	47	46	82	54	5-10-5	309
3163	3182	505385	CCACTGCAT GGCCTGAG GAT	25	34	69	19	5-10-5	310

Ejemplo 3: Inhibición antisentido de ARNm vírico del VHB en células HepAD38 (Tet-VHB) por oligómeros con huecos de MOE

Determinados oligonucleótidos antisentido seleccionados del estudio descrito en el ejemplo 2 se probaron para determinar sus efectos sobre el ARNm del VHB en otra línea celular, células HepAD38 de hepatoma humano, en la que la producción del VHB está bajo el control de un promotor regulado por tetraciclina. Se transfectaron células HepAD38 (Tet-VHB) cultivadas a una densidad de 45.000 células por pocillo utilizando electroporación con oligonucleótido antisentido 15.000 nM. Después de un periodo de tratamiento de aproximadamente 24 horas, se aisló ARN de las células y se midieron los niveles de ARNm del VHB mediante PCR cuantitativa en tiempo real. Los conjuntos de sondas de cebadores víricos RTS3372 y RTS3373MGB se utilizaron individualmente para medir los niveles de ARNm. Los niveles de ARNm del VHB se ajustaron según el contenido de ARN total, medido por RIBOGREEN®. Los resultados se presentan en la tabla 3 como porcentaje de inhibición del VHB, en relación con las células de control sin tratar.

Tabla 3

Inhibición de los niveles de ARNm vírico del VHB por oligómeros con huecos de MOE en células HepAD38 (Tet-VHB) (detectadas por RTS3372 y RTS3373MGB)						
Sitio de inicio	Sitio de detención	N.º de ISIS	Motivo	% de inhibición de RTS3373MGB	% de inhibición de RTS3372	SEQ ID NO
58	77	146779	5-10-5	76	82	83
58	71	510019	5-10-5	0	9	84
61	80	505314	5-10-5	65	75	85
196	215	505315	5-10-5	46	65	87
199	218	505316	5-10-5	57	71	88
205	224	505317	5-10-5	83	87	89
228	241	510020	2-10-2	6	0	90
229	242	510021	2-10-2	19	24	91
244	263	146821	5-10-5	72	71	92
245	258	510022	2-10-2	6	24	94
247	266	505318	5-10-5	68	77	96
250	269	509921	5-10-5	25	47	97
251	270	509922	5-10-5	28	46	99
252	271	509923	5-10-5	19	40	101
253	272	505319	5-10-5	69	66	103
254	273	509924	5-10-5	9	39	105
254	267	510023	2-10-2	19	15	107
255	274	509925	5-10-5	26	55	108
255	268	510024	2-10-2	0	5	110
256	275	505320	5-10-5	62	68	111
256	269	510025	2-10-2	0	8	113
257	270	510026	2-10-2	7	21	114
258	271	510027	2-10-2	0	0	116
259	272	510028	2-10-2	0	0	118
260	273	510029	2-10-2	0	9	119
261	274	510030	2-10-2	0	0	120
262	281	505321	5-10-5	53	54	121
265	284	505322	5-10-5	59	60	122
293	312	505323	5-10-5	65	77	123
296	315	505324	5-10-5	78	83	124
302	321	505325	5-10-5	71	80	125
360	379	505326	5-10-5	76	84	126
366	385	505327	5-10-5	77	83	127
369	388	505328	5-10-5	65	78	128

(continuación)

Inhibición de los niveles de ARNm vírico del VHB por oligómeros con huecos de MOE en células HepAD38 (Tet-VHB) (detectadas por RTS3372 y RTS3373MGB)						
Sitio de inicio	Sitio de detención	N.º de ISIS	Motivo	% de inhibición de RTS3373MGB	% de inhibición de RTS3372	SEQ ID NO
384	397	510031	2-10-2	0	16	130
385	398	510032	2-10-2	0	0	131
386	399	510033	2-10-2	1	21	133
387	400	510034	2-10-2	8	28	134
388	401	510035	2-10-2	0	0	135
411	430	505329	5-10-5	58	72	136
411	424	510036	2-10-2	6	11	138
412	431	509926	5-10-5	20	54	139
412	425	510037	2-10-2	0	10	141
413	432	509927	5-10-5	56	76	142
413	426	510038	2-10-2	54	68	144
414	433	505330	5-10-5	66	81	20
414	427	510039	2-10-2	60	74	146
415	428	510040	2-10-2	33	39	148
416	429	510041	2-10-2	30	58	150
417	430	510042	2-10-2	34	57	152
418	431	510043	2-10-2	0	2	154
419	432	510044	2-10-2	0	29	156
420	433	510045	2-10-2	3	31	158
421	434	510046	2-10-2	0	0	160
422	435	510047	2-10-2	0	0	162
423	436	510048	2-10-2	0	0	163
424	437	510049	2-10-2	0	0	164
454	473	505331	5-10-5	60	77	165
457	476	505332	5-10-5	55	74	166
458	471	510050	2-10-2	47	47	169
459	472	510051	2-10-2	35	55	170
460	473	510052	2-10-2	27	41	171
463	482	505333	5-10-5	66	78	172
466	485	505334	5-10-5	53	63	173
472	491	505335	5-10-5	70	76	174
475	494	505336	5-10-5	64	77	175
670	689	146823	5-10-5	74	79	180
670	683	510053	2-10-2	18	20	182
671	684	510054	2-10-2	13	21	183
672	685	510055	2-10-2	4	2	184
673	692	505337	5-10-5	60	72	185
679	698	505338	5-10-5	62	75	186
682	701	505339	5-10-5	81	90	187
688	707	505340	5-10-5	67	81	189
691	710	505341	5-10-5	68	80	193
691	704	510056	2-10-2	0	0	195
692	705	510057	2-10-2	37	48	196
693	706	510058	2-10-2	44	59	197
697	716	505342	5-10-5	80	87	198

ES 2 856 266 T3

(continuación)

Inhibición de los niveles de ARNm vírico del VHB por oligómeros con huecos de MOE en células HepAD38 (Tet-VHB) (detectadas por RTS3372 y RTS3373MGB)						
Sitio de inicio	Sitio de detención	N.º de ISIS	Motivo	% de inhibición de RTS3373MGB	% de inhibición de RTS3372	SEQ ID NO
738	751	510059	2-10-2	0	0	200
739	752	510060	2-10-2	0	0	202
740	753	510061	2-10-2	23	19	203
741	754	510062	2-10-2	25	30	204
756	775	505343	5-10-5	62	71	205
823	842	505344	5-10-5	52	66	206
1170	1189	505345	5-10-5	83	81	207
1259	1278	505346	5-10-5	84	81	210
1262	1281	505347	5-10-5	89	84	212
1268	1287	505348	5-10-5	78	78	213
1271	1290	505349	5-10-5	74	77	214
1277	1296	505350	5-10-5	75	77	215
1280	1299	505351	5-10-5	49	62	216
1283	1302	505352	5-10-5	70	66	217
1286	1305	505353	5-10-5	62	60	218
1413	1426	510063	2-10-2	0	0	219
1515	1534	505354	5-10-5	85	75	220
1518	1537	505355	5-10-5	81	74	221
1521	1540	505356	5-10-5	57	52	222
1550	1563	510064	2-10-2	0	0	223
1577	1596	146786	5-10-5	94	85	224
1580	1599	505357	5-10-5	86	79	225
1583	1602	505358	5-10-5	89	79	226
1586	1605	505359	5-10-5	82	68	227
1655	1674	505360	5-10-5	84	74	228
1706	1719	510065	2-10-2	0	0	229
1806	1825	505361	5-10-5	66	66	238
1809	1828	505362	5-10-5	52	59	239
1812	1831	505363	5-10-5	72	75	240
1815	1834	505364	5-10-5	73	80	241
1818	1837	505365	5-10-5	68	82	242
1821	1840	505366	5-10-5	50	76	243
1824	1843	505367	5-10-5	58	76	246
1826	1839	510066	2-10-2	0	31	248
1827	1846	505368	5-10-5	71	84	249
1861	1880	146787	5-10-5	25	35	250
1864	1883	505369	5-10-5	29	65	251
1865	1878	510067	2-10-2	0	0	253
1866	1879	510068	2-10-2	0	20	255
1867	1886	505370	5-10-5	45	70	63
1867	1880	510069	2-10-2	0	0	257
1868	1881	510070	2-10-2	0	0	259
1869	1882	510071	2-10-2	0	0	261
1870	1889	505371	5-10-5	48	66	69
1870	1883	510072	2-10-2	0	0	263

(continuación)

Inhibición de los niveles de ARNm vírico del VHB por oligómeros con huecos de MOE en células HepAD38 (Tet-VHB) (detectadas por RTS3372 y RTS3373MGB)						
Sitio de inicio	Sitio de detención	N.º de ISIS	Motivo	% de inhibición de RTS3373MGB	% de inhibición de RTS3372	SEQ ID NO
1871	1884	510073	2-10-2	0	0	265
1872	1885	510074	2-10-2	0	2	267
1873	1892	505372	5-10-5	48	67	268
1873	1886	510075	2-10-2	0	0	270
1876	1895	505373	5-10-5	23	48	272
1879	1898	505374	5-10-5	0	34	273
1882	1901	505375	5-10-5	39	66	274
1885	1904	505376	5-10-5	0	40	275
1888	1907	505377	5-10-5	4	47	276
1891	1910	505378	5-10-5	65	77	277
1918	1931	510076	2-10-2	0	0	279
1919	1932	510077	2-10-2	0	0	281
1920	1933	510078	2-10-2	0	0	282
1921	1934	510079	2-10-2	18	50	283
1957	1976	505379	5-10-5	42	84	284
2270	2283	510080	2-10-2	0	0	286
2271	2284	510081	2-10-2	0	0	287
2272	2285	510082	2-10-2	0	10	288
2368	2387	505380	5-10-5	29	79	289
2378	2391	510083	2-10-2	0	0	291
2379	2392	510084	2-10-2	31	17	293
2380	2393	510085	2-10-2	0	8	295
2381	2394	510086	2-10-2	10	2	297
2420	2439	505381	5-10-5	30	86	299
2459	2478	505382	5-10-5	16	87	300
2819	2838	505383	5-10-5	26	81	301
2825	2838	510087	2-10-2	0	0	307
2873	2892	505384	5-10-5	31	59	308
3161	3180	146833	5-10-5	55	76	309
3163	3182	505385	5-10-5	58	83	310

Ejemplo 4: Inhibición antisentido de ARNm vírico del VHB en células HepAD38 (Tet-VHB) por oligómeros con huecos de MOE

Se probaron determinados oligonucleótidos antisentido del estudio descrito en los ejemplos 1 y 2 para determinar sus efectos sobre el ARNm del VHB *in vitro*. Se transfectaron células HepAD38 (Tet-VHB) cultivadas a una densidad de 45.000 células por pocillo utilizando electroporación con oligonucleótido antisentido 15.000 nM. Después de un periodo de tratamiento de aproximadamente 24 horas, se aisló ARN de las células y se midieron los niveles de ARNm del VHB mediante PCR cuantitativa en tiempo real. Se utilizó el conjunto de sondas de cebadores víricos RTS3372 para medir los niveles de ARNm. Los niveles de ARNm también se midieron utilizando el conjunto de sondas de cebadores RTS3373MGB. Los niveles de ARNm del VHB se ajustaron según el contenido de ARN total, medido por RIBOGREEN®. Los resultados se presentan en la tabla 4 como porcentaje de inhibición del VHB, en relación con las células de control sin tratar.

Tabla 4

Inhibición de los niveles de ARNm vírico del VHB por los oligómeros con huecos de MOE (RTS3372 y RTS3373MGB)						
Sitio de inicio	Sitio de detención	N.º de ISIS	Motivo	% de inhibición de RTS3372	% de inhibición de RTS3373MGB	SEQ ID NO
62	77	509941	3-10-3	36	5	86
245	260	509942	3-10-3	3	0	93
245	261	510088	3-10-4	24	10	5
246	261	509943	3-10-3	27	13	95
250	265	509944	3-10-3	46	34	98
250	266	510089	3-10-4	61	33	6
251	266	509945	3-10-3	54	43	100
251	267	510090	3-10-4	58	32	7
252	267	509946	3-10-3	50	28	102
252	268	510091	3-10-4	60	42	8
253	268	509947	3-10-3	49	40	104
253	269	510092	3-10-4	40	9	9
254	269	509948	3-10-3	13	22	106
254	270	510093	3-10-4	39	2	10
255	270	509949	3-10-3	33	24	109
255	271	510094	3-10-4	40	16	11
256	271	509950	3-10-3	31	23	112
256	272	510095	3-10-4	24	6	12
257	273	510096	3-10-4	62	44	13
258	273	509952	3-10-3	42	40	115
258	274	510097	3-10-4	65	48	14
259	274	509953	3-10-3	35	29	117
384	399	509954	3-10-3	35	18	129
384	400	510098	3-10-4	62	43	15
385	401	510099	3-10-4	67	50	16
386	401	509955	3-10-3	44	37	132
411	426	509956	3-10-3	67	53	137
411	427	510100	3-10-4	88	69	17
412	427	509957	3-10-3	86	76	140
412	428	510101	3-10-4	71	46	18
413	428	509958	3-10-3	78	74	143
413	429	510102	3-10-4	77	52	19
414	433	505330	5-10-5	81	60	20
414	429	509959	3-10-3	62	49	145
414	430	510103	3-10-4	9	5	21
415	434	509928	5-10-5	81	66	22
415	430	509960	3-10-3	67	57	147
415	431	510104	3-10-4	71	57	23
416	435	509929	5-10-5	82	69	24
416	431	509961	3-10-3	62	43	149
416	432	510105	3-10-4	81	64	25
417	436	509930	5-10-5	74	45	26
417	432	509962	3-10-3	59	48	151
417	433	510106	3-10-4	86	70	27

(continuación)

Inhibición de los niveles de ARNm vírico del VHB por los oligómeros con huecos de MOE (RTS3372 y RTS3373MGB)						
Sitio de inicio	Sitio de detención	N.º de ISIS	Motivo	% de inhibición de RTS3372	% de inhibición de RTS3373MGB	SEQ ID NO
418	437	146783	5-10-5	19	3	28
418	433	509963	3-10-3	48	28	153
418	434	510107	3-10-4	74	51	29
419	434	509964	3-10-3	50	39	155
419	435	510108	3-10-4	67	50	30
420	435	509965	3-10-3	49	38	157
420	436	510109	3-10-4	12	13	31
421	436	509966	3-10-3	23	22	159
421	437	510110	3-10-4	34	16	32
422	437	509967	3-10-3	3	12	161
457	472	509968	3-10-3	56	38	167
457	473	510111	3-10-4	68	51	33
458	473	509969	3-10-3	53	39	168
639	658	146784	5-10-5	0	0	34
639	654	509970	3-10-3	51	15	176
639	655	510112	3-10-4	66	32	35
640	656	510113	3-10-4	70	31	36
641	656	509971	3-10-3	54	31	177
641	657	510114	3-10-4	67	45	37
642	657	509972	3-10-3	51	25	178
642	658	510115	3-10-4	73	50	38
643	658	509973	3-10-3	49	32	179
670	685	509974	3-10-3	74	67	181
687	706	509931	5-10-5	92	83	39
687	702	509975	3-10-3	72	71	188
687	703	510116	3-10-4	83	74	40
688	703	509976	3-10-3	46	52	190
688	704	510117	3-10-4	71	57	41
689	704	509977	3-10-3	18	22	191
689	705	510118	3-10-4	71	50	42
690	705	509978	3-10-3	57	37	192
690	706	510119	3-10-4	80	64	43
691	706	509979	3-10-3	65	55	194
738	753	509980	3-10-3	48	44	199
738	754	510120	3-10-4	70	54	44
739	754	509981	3-10-3	54	45	201
1176	1191	509982	3-10-3	44	36	208
1176	1192	510121	3-10-4	74	69	45
1177	1192	509983	3-10-3	57	53	209
1261	1276	509984	3-10-3	57	50	211
1778	1797	509932	5-10-5	30	76	46
1778	1793	509985	3-10-3	0	46	230
1778	1794	510122	3-10-4	0	60	47
1779	1798	509933	5-10-5	54	78	48
1779	1794	509986	3-10-3	56	81	231

(continuación)

Inhibición de los niveles de ARNm vírico del VHB por los oligómeros con huecos de MOE (RTS3372 y RTS3373MGB)						
Sitio de inicio	Sitio de detención	N.º de ISIS	Motivo	% de inhibición de RTS3372	% de inhibición de RTS3373MGB	SEQ ID NO
1779	1795	510123	3-10-4	74	85	49
1780	1799	509934	5-10-5	69	84	50
1780	1795	509987	3-10-3	52	78	232
1780	1796	510124	3-10-4	75	84	51
1781	1800	509935	5-10-5	72	85	52
1781	1796	509988	3-10-3	57	68	232
1781	1797	510125	3-10-4	68	72	53
1782	1797	509989	3-10-3	46	41	234
1782	1798	510126	3-10-4	56	51	54
1783	1798	509990	3-10-3	16	25	234
1783	1799	510127	3-10-4	61	69	55
1784	1799	509991	3-10-3	41	41	236
1784	1800	510128	3-10-4	61	68	56
1785	1800	509992	3-10-3	43	43	237
1822	1837	509993	3-10-3	72	44	244
1822	1838	510129	3-10-4	66	33	57
1823	1838	509994	3-10-3	79	32	245
1823	1839	510130	3-10-4	49	31	58
1824	1839	509995	3-10-3	63	30	247
1865	1884	509936	5-10-5	74	59	59
1865	1880	509996	3-10-3	36	0	252
1865	1881	510131	3-10-4	26	0	60
1866	1885	509937	5-10-5	78	63	61
1866	1881	509997	3-10-3	5	0	254
1866	1882	510132	3-10-4	37	4	62
1867	1886	505370	5-10-5	54	17	63
1867	1882	509998	3-10-3	13	0	256
1867	1883	510133	3-10-4	42	25	64
1868	1887	509938	5-10-5	9	6	65
1868	1883	509999	3-10-3	47	6	258
1868	1884	510134	3-10-4	56	27	66
1869	1888	509939	5-10-5	64	29	67
1869	1884	510000	3-10-3	24	1	260
1869	1885	510135	3-10-4	70	43	68
1870	1889	505371	5-10-5	63	46	69
1870	1885	510001	3-10-3	39	12	262
1870	1886	510136	3-10-4	52	23	70
1871	1886	510002	3-10-3	10	0	264
1871	1887	510137	3-10-4	28	0	71
1872	1887	510003	3-10-3	21	0	266
1872	1888	510138	3-10-4	25	7	72
1873	1888	510004	3-10-3	21	38	269
1873	1889	510139	3-10-4	18	0	73
1874	1889	510005	3-10-3	8	0	271
1918	1933	510006	3-10-3	0	0	278

(continuación)

Inhibición de los niveles de ARNm vírico del VHB por los oligómeros con huecos de MOE (RTS3372 y RTS3373MGB)						
Sitio de inicio	Sitio de detención	N.º de ISIS	Motivo	% de inhibición de RTS3372	% de inhibición de RTS3373MGB	SEQ ID NO
1918	1934	510140	3-10-4	81	67	74
1919	1934	510007	3-10-3	69	66	280
2270	2285	510008	3-10-3	23	0	285
2378	2397	509940	3-10-4	66	7	75
2378	2393	510009	3-10-3	23	0	290
2378	2394	510141	3-10-4	10	11	76
2379	2394	510010	3-10-3	39	6	292
2379	2395	510142	3-10-4	46	24	77
2380	2395	510011	3-10-3	33	23	294
2380	2396	510143	3-10-4	59	36	78
2381	2396	510012	3-10-3	38	22	296
2381	2397	510144	3-10-4	54	20	79
2382	2397	510013	3-10-3	42	0	298
2820	2835	510014	3-10-3	51	9	302
2820	2836	510145	3-10-4	68	19	80
2821	2836	510015	3-10-3	35	2	303
2821	2837	510146	3-10-4	65	15	81
2822	2837	510016	3-10-3	9	0	304
2822	2838	510147	3-10-4	30	0	85
2823	2838	510017	3-10-3	18	0	305
2824	2839	510018	3-10-3	24	5	306

Ejemplo 5: Inhibición dependiente de la dosis de ARN vírico del VHB en células HepG2.2.15 por oligómeros con huecos de MOE

Se probaron determinados oligómeros con huecos del estudio descrito en los ejemplos 3 y 4 a diversas dosis en células HepG2.2.15 humanas. Las células se sembraron en placas a una densidad de 25.000 células por pocillo y se transfectoron utilizando electroporación con concentraciones de 2,5 μM , 5,0 μM , 10,0 μM y 20,0 μM de oligonucleótido antisentido, como se especifica en la tabla 5. Después de un periodo de tratamiento de aproximadamente 16 horas, se aisló ARN de las células y se midieron los niveles de ARNm del VHB mediante PCR cuantitativa en tiempo real. Se utilizó el conjunto de sondas de cebadores víricos RTS3370 para medir los niveles de ARNm. Los niveles de ARNm del VHB se ajustaron según el contenido de ARN total, medido por RIBOGREEN®. Los resultados se presentan como porcentaje de inhibición del VHB, en relación con las células de control sin tratar.

La concentración inhibidora semimáxima (CI_{50}) de cada oligonucleótido también se presenta en la tabla 5. Como se ilustra en la tabla 5, los niveles de ARNm del VHB se redujeron significativamente de una manera dependiente de la dosis en células tratadas con oligonucleótidos antisentido.

Tabla 5

Inhibición antisentido dependiente de la dosis del ARN del VHB en células HepG2.2.15 usando RTS3370					
N.º de ISIS	2,5 μM	5,0 μM	10,0 μM	20,0 μM	CI_{50} (μM)
146786	33	50	54	81	5,7
505317	35	40	63	67	6,6
505323	16	33	48	63	11,1
505326	27	44	64	67	6,9
509929	21	44	60	62	8,4
509931	51	63	75	75	<2,5
509957	37	53	57	70	5,4
509974	25	35	54	63	9,5

(continuación)

Inhibición antisentido dependiente de la dosis del ARN del VHB en células HepG2.2.15 usando RTS3370					
N.º de ISIS	2,5 µM	5,0 µM	10,0 µM	20,0 µM	CI ₅₀ (µM)
509975	36	55	62	81	4,7
509981	7	23	35	52	18,8
510039	27	46	60	69	6,9
510040	10	28	43	59	13,4
510041	29	41	53	66	8,3
510058	9	34	42	63	11,9

Ejemplo 6: Inhibición dependiente de la dosis de ARN vírico del VHB en células HepG2.2.15 por oligómeros con huecos de MOE

Se probaron adicionalmente oligómeros con huecos adicionales del estudio descrito en los ejemplos 3 y 4 a diversas dosis en células HepG2.2.15 humanas. Las células se sembraron en placas a una densidad de 28.000 células por pocillo y se transfectaron utilizando reactivo LipofectAMINE 2000® con concentraciones de 15,625 nM, 31,25 nM, 62,5 nM, 125,0 nM y 250,0 nM de oligonucleótido antisentido, como se especifica en la tabla 6. Después de un periodo de tratamiento de aproximadamente 16 horas, se aisló ARN de las células y se midieron los niveles de ARNm del VHB mediante PCR cuantitativa en tiempo real. Se utilizó el conjunto de sondas de cebadores víricos RTS3370 para medir los niveles de ARNm. Los niveles de ARNm del VHB se ajustaron según el contenido de ARN total, medido por RIBOGREEN®. Los resultados se presentan como porcentaje de inhibición del VHB, en relación con las células de control sin tratar.

La concentración inhibidora semimáxima (CI₅₀) de cada oligonucleótido también se presenta en la tabla 6. Como se ilustra en la tabla 6, los niveles de ARNm del VHB se redujeron significativamente de una manera dependiente de la dosis en algunas células tratadas con oligonucleótidos antisentido.

Tabla 6

Inhibición antisentido dependiente de la dosis del ARN del VHB en células HepG2.2.15 usando RTS3370						
N.º de ISIS	15,625 nM	31,25 nM	62,5 nM	125,0 nM	250,0 nM	CI ₅₀ (nM)
146779	14	25	44	70	78	73,1
146786	10	35	64	85	93	49,4
146833	12	16	32	62	72	99,8
505317	19	31	44	69	83	65,2
505319	5	11	24	39	69	152,8
505323	2	11	26	68	90	85,4
505326	1	15	45	72	89	73,7
505327	0	4	12	56	74	128,5
505329	3	16	33	51	64	130,4
505339	26	32	59	82	92	46,0
505342	10	4	34	69	74	95,7
505347	20	26	41	70	92	63,0
505356	0	0	0	38	69	182,0
505358	8	28	47	71	84	67,9
505382	5	0	3	26	19	>250,0
509926	0	6	18	42	67	159,3
509927	3	17	33	55	76	103,2
509929	7	19	36	60	69	102,9
509931	18	28	52	76	87	57,4
509934	14	14	40	61	76	89,3
509957	20	28	51	71	79	63,1
509958	12	17	37	56	76	96,4
509959	12	11	18	59	70	121,7

(continuación)

Inhibición antisentido dependiente de la dosis del ARN del VHB en células HepG2.2.15 usando RTS3370						
N.º de ISIS	15,625 nM	31,25 nM	62,5 nM	125,0 nM	250,0 nM	Cl ₅₀ (nM)
509960	9	19	30	57	74	103,4
509972	15	6	17	27	45	>250,0
509974	25	35	57	83	92	45,3
509975	33	44	45	61	80	53,1
509981	0	15	11	35	60	224,4
510007	0	0	15	31	45	>250,0
510038	12	19	48	73	84	68,9
510039	17	25	44	69	72	77,3
510040	17	20	23	59	72	108,6
510041	11	21	43	64	79	80,5
510050	3	21	16	51	70	132,4
510058	7	9	16	22	46	>250,0
510079	0	6	11	29	32	>250,0
510100	18	34	50	79	83	56,1
510106	23	25	35	69	74	78,4
510116	20	44	65	79	91	42,6
510140	7	28	30	55	58	136,5

Los niveles de ARNm también se midieron con el conjunto de sondas de cebadores RTS3371. Los resultados se presentan en la tabla 7.

Tabla 7

Inhibición antisentido dependiente de la dosis del ARN del VHB en células HepG2.2.15 usando RTS3371						
N.º de ISIS	15,625 nM	31,25 nM	62,5 nM	125,0 nM	250,0 nM	Cl ₅₀ (nM)
146779	16	7	38	69	68	96,9
146786	28	39	65	86	93	35
146833	26	22	52	61	65	82,3
505317	18	33	40	77	84	61,4
505319	0	0	0	15	55	>250,0
505323	0	0	33	66	87	100,5
505326	0	21	7	57	85	114,6
505327	0	0	40	50	63	132,3
505329	11	22	35	66	77	90,7
505342	15	0	1	40	59	190,1
505347	3	35	44	65	90	68,4
505356	0	0	3	42	76	153,2
505358	20	11	39	71	78	79,7
505382	0	0	0	0	0	>250,0
509926	0	4	14	55	72	130,6
509927	11	25	31	61	78	88,4
509929	11	26	41	70	77	75,8
509931	25	39	55	79	85	46,6
509934	0	25	32	54	65	119,9
509957	25	44	48	74	80	50,6
509958	24	18	20	57	72	114,5
509959	2	9	31	52	65	132,3
509960	16	28	22	57	75	101,8

(continuación)

Inhibición antisentido dependiente de la dosis del ARN del VHB en células HepG2.2.15 usando RTS3371						
N.º de ISIS	15,625 nM	31,25 nM	62,5 nM	125,0 nM	250,0 nM	Cl ₅₀ (nM)
509972	3	5	1	39	60	236,3
509974	38	46	65	83	94	31,2
509975	30	7	24	49	67	148,2
509981	22	22	23	46	58	194,7
510007	3	0	15	33	39	>250,0
510038	16	22	50	76	84	62,9
510039	23	36	32	70	68	79,7
510040	18	15	41	59	67	101,9
510041	0	27	38	62	81	84,5
510050	1	16	17	52	63	149
510058	20	19	40	44	51	214,1
510079	0	2	5	41	49	>250,0
510100	35	52	61	86	90	30,7
510106	27	23	5	75	81	87,9
510116	11	44	70	72	94	46,5
510140	0	18	26	45	41	>250,0

Ejemplo 7: Tolerabilidad de los oligómeros con huecos de MOE que se dirigen al VHB en ratones BALB/c

Los ratones BALB/c (Charles River, MA) son un modelo polivalente de ratones, utilizado con frecuencia para pruebas de seguridad y eficacia. Los ratones se trataron con oligonucleótidos antisentido ISIS seleccionados de los estudios descritos anteriormente y se evaluaron los cambios en los niveles de diversos marcadores metabólicos.

5 Estudio 1

A cada uno de grupos de cuatro ratones BALB/c se les inyectó por vía subcutánea dos veces por semana durante 3 semanas 50 mg/kg de ISIS 146779, ISIS 146786, ISIS 505317, ISIS 505319, ISIS 505330, ISIS 505332, ISIS 505339, ISIS 505346, ISIS 505347, ISIS 505358, ISIS 509929, ISIS 509931, ISIS 509932, ISIS 509934, ISIS 509957, ISIS 510100, ISIS 510106, ISIS 510116 e ISIS 510140. A un grupo de cuatro ratones BALB/c se les inyectó por vía subcutánea dos veces a la semana durante 3 semanas 50 mg/kg de ISIS 141923 (CCTTCCCTGAAGGTTCTCC (SEQ ID NO: 320)), un oligómero con huecos de MOE 5-10-5 sin homología conocida con ninguna secuencia génica humana o de ratón. A otro grupo de 4 ratones BALB/c se le inyectó por vía subcutánea dos veces por semana durante 3 semanas PBS. Este grupo de ratones actuó como grupo de control. Tres días después de la última dosis en cada punto temporal, se tomaron los pesos corporales, los ratones se sacrificaron y se extrajeron órganos y plasma para análisis adicional.

Pesos corporales y de órganos

Los pesos corporales de los ratones se midieron antes de la dosis y al final de cada periodo de tratamiento. Los pesos corporales se presentan en la tabla 8 y se expresan como porcentaje cambio del peso tomado antes del inicio del tratamiento. Se midieron los pesos del hígado, del bazo y del riñón al final del estudio y se presentan en la tabla 9 como un porcentaje de diferencia con respecto a los pesos de los órganos respectivos del control de PBS. Los resultados indican que la mayoría de los oligonucleótidos ISIS no provocaron ningún efecto adverso sobre el peso corporal o de los órganos.

Tabla 8

Cambio de los pesos corporales de ratones BALB/c después del tratamiento con oligonucleótidos antisentido (%)	
	Peso corporal
PBS	9
ISIS 141923	9
ISIS 146779	11
ISIS 146786	9
ISIS 505317	10
ISIS 505319	14

(continuación)

Cambio de los pesos corporales de ratones BALB/c después del tratamiento con oligonucleótidos antisentido (%)	
	Peso corporal
ISIS 505330	11
ISIS 505332	10
ISIS 505339	14
ISIS 505346	12
ISIS 505347	16
ISIS 505358	12
ISIS 509929	8
ISIS 509931	9
ISIS 509932	21
ISIS 509934	14
ISIS 509957	10
ISIS 510100	10
ISIS 510106	15
ISIS 510116	16
ISIS 510140	19

Tabla 9

Cambio de los pesos de los órganos de ratones BALB/c después del tratamiento con oligonucleótidos antisentido (%)			
	Hígado	Riñón	Bazo
PBS	-	-	-
ISIS 141923	3	-3	-9
ISIS 146779	10	1	13
ISIS 146786	19	-3	4
ISIS 505317	-4	-7	9
ISIS 505319	1	-16	23
ISIS 505330	12	-4	9
ISIS 505332	7	-2	14
ISIS 505339	5	-6	7
ISIS 505346	7	-6	0
ISIS 505347	12	-7	5
ISIS 505358	8	0	3
ISIS 509929	17	14	200
ISIS 509931	-4	-9	3
ISIS 509932	18	-9	79
ISIS 509934	6	-6	2
ISIS 509957	0	-2	15
ISIS 510100	2	1	8
ISIS 510106	5	-2	58
ISIS 510116	12	-8	7
ISIS 510140	20	-8	49

Función hepática

Para evaluar el efecto de los oligonucleótidos ISIS sobre la función hepática, se midieron las concentraciones plasmáticas de transaminasas utilizando un analizador químico clínico automático (Hitachi Olympus AU400e, Melville, NY). Se midieron las concentraciones plasmáticas de ALT (alanina transaminasa) y AST (aspartato transaminasa) y los resultados se presentan en la tabla 10 expresados en UI/l. Los niveles plasmáticos de colesterol y triglicéridos también se midieron utilizando el mismo analizador de química clínica y los resultados también se presentan en la tabla 10.

Tabla 10

Efecto del tratamiento con oligonucleótidos antisentido sobre marcadores metabólicos en el hígado de ratones BALB/c				
	ALT (UI/l)	AST (UI/l)	Colesterol (mg/dl)	Triglicéridos (mg/dl)
PBS	37	58	114	238
ISIS 141923	36	57	114	234
ISIS 146779	43	56	121	221
ISIS 146786	53	76	118	327
ISIS 505317	68	103	117	206
ISIS 505319	136	152	144	168
ISIS 505330	281	194	119	188
ISIS 505332	67	70	123	226
ISIS 505339	113	111	135	249
ISIS 505346	56	63	128	234
ISIS 505347	79	83	122	347
ISIS 505358	78	175	112	214
ISIS 509929	111	166	61	175
ISIS 509931	635	508	110	179
ISIS 509932	92	113	118	131
ISIS 509934	38	89	97	176
ISIS 509957	159	229	85	173
ISIS 510100	90	87	86	222
ISIS 510106	61	88	79	239
ISIS 510116	70	95	124	214
ISIS 510140	1247	996	161	167

Función renal

Para evaluar el efecto de los oligonucleótidos ISIS sobre la función renal, se midieron las concentraciones plasmáticas de nitrógeno ureico en sangre (BUN) utilizando un analizador químico clínico automático (Hitachi Olympus AU400e, Melville, NY). Los resultados se presentan en la tabla 11, expresados en mg/dl.

5

Tabla 11

Efecto del tratamiento con oligonucleótidos antisentido sobre marcadores renales de ratones BALB/c	
	BUN (mg/dl)
PBS	29
ISIS 141923	29
ISIS 146779	28
ISIS 146786	30
ISIS 505317	30
ISIS 505319	30
ISIS 505330	29
ISIS 505332	28
ISIS 505339	29
ISIS 505346	27
ISIS 505347	26
ISIS 505358	26
ISIS 509929	25
ISIS 509931	23

(continuación)

Efecto del tratamiento con oligonucleótidos antisentido sobre marcadores renales de ratones BALB/c	
	BUN (mg/dl)
ISIS 509932	28
ISIS 509934	25
ISIS 509957	24
ISIS 510100	27
ISIS 510106	27
ISIS 510116	25
ISIS 510140	22

Estudio 2

5 A cada uno de grupos de cuatro ratones BALB/c se les inyectó por vía subcutánea dos veces por semana durante 3 semanas 50 mg/kg de ISIS 505329, ISIS 509926, ISIS 509927, ISIS 509958, ISIS 509959, ISIS 509960, ISIS 509974, ISIS 509975, ISIS 510038, ISIS 510039, ISIS 510040, ISIS 510041 e ISIS 510050. A un grupo de 4 ratones BALB/c se le inyectó por vía subcutánea dos veces por semana durante 3 semanas PBS. Este grupo de ratones actuó como grupo de control. Tres días después de la última dosis en cada punto temporal, se tomaron los pesos corporales, los ratones se sacrificaron y se extrajeron órganos y plasma para análisis adicional.

Pesos de los órganos

10 Se midieron los pesos del hígado, del bazo y del riñón al final del estudio y se presentan también en la tabla 12 como un porcentaje cambio con respecto a los pesos de los órganos respectivos del control de PBS.

Tabla 12

Cambio de los pesos de los órganos de ratones BALB/c después del tratamiento con oligonucleótidos antisentido (%)			
N.º de ISIS	Hígado	Riñón	Bazo
505329	12	2	12
509926	23	3	30
509927	8	-4	27
509958	1	-4	9
509959	7	0	26
509960	16	6	30
509974	5	8	7
509975	1	-1	7
510038	6	4	23
510039	0	15	9
510040	3	1	2
510041	6	6	10
510050	5	5	18

Función hepática

15 Para evaluar el efecto de los oligonucleótidos ISIS sobre la función hepática, se midieron las concentraciones plasmáticas de transaminasas utilizando un analizador químico clínico automático (Hitachi Olympus AU400e, Melville, NY). Se midieron las concentraciones plasmáticas de ALT (alanina transaminasa) y AST (aspartato transaminasa) y los resultados se presentan en la tabla 13 expresados en UI/l.

Tabla 13

Efecto del tratamiento con oligonucleótidos antisentido sobre las transaminasas (UI/l) en el hígado de ratones BALB/c		
	ALT	AST
PBS	37	78

(continuación)

Efecto del tratamiento con oligonucleótidos antisentido sobre las transaminasas (UI/l) en el hígado de ratones BALB/c		
	ALT	AST
ISIS 505329	48	65
ISIS 509926	77	120
ISIS 509927	71	92
ISIS 509958	106	105
ISIS 509959	119	122
ISIS 509960	40	66
ISIS 509974	38	43
ISIS 509975	33	45
ISIS 510038	69	66
ISIS 510039	32	61
ISIS 510040	83	113
ISIS 510041	32	45
ISIS 510050	26	47

Función renal

Para evaluar el efecto de los oligonucleótidos ISIS sobre la función renal, se midieron las concentraciones plasmáticas de nitrógeno ureico en sangre (BUN) utilizando un analizador químico automático (Hitachi Olympus AU400e, Melville, NY). Los resultados se presentan en la tabla 14, expresados en mg/dl.

5

Tabla 14

Efecto del tratamiento con oligonucleótidos antisentido sobre marcadores renales de ratones BALB/c	
	BUN
PBS	21
ISIS 505329	22
ISIS 509926	20
ISIS 509927	20
ISIS 509958	22
ISIS 509959	21
ISIS 509960	20
ISIS 509974	19
ISIS 509975	19
ISIS 510038	19
ISIS 510039	19
ISIS 510040	22
ISIS 510041	18
ISIS 510050	22

Ejemplo 8: Confirmación de respuesta a la dosis de oligómeros con huecos de MOE que se dirigen al VHB en células HepG2.2.15

- Los oligómeros con huecos se eligieron en función de la conservación de la secuencia, la actividad y la tolerabilidad, según se midió en el estudio descrito en los ejemplos 7 y 8, y se ensayó a diversas dosis en células HepG2.2.15. Las células se sembraron en placas a una densidad de 28.000 células por pocillo y se transfectaron utilizando reactivo LipofectAMINE 2000 con concentraciones de 15,625 nM, 31,25 nM, 62,5 nM, 125,0 nM y 250,0 nM de oligonucleótido antisentido. Dos días después de la transfección, el medio se reemplazó por medio nuevo. Se recogieron muestras 4 días después de la transfección. Se midieron los niveles de ADN, ARN, HBsAg y HBeAg en el sobrenadante.
- Se midieron los niveles de ARNm del VHB mediante PCR cuantitativa en tiempo real. Se utilizó el conjunto de sondas de cebadores del VHB RTS3370 para medir los niveles de ARNm. Los niveles de ARNm del VHB se ajustaron según el contenido de ARN total, medido por RIBOGREEN®. Los resultados se presentan como

porcentaje de inhibición del VHB, en relación con las células de control sin tratar. Como se ilustra en la tabla 15, los niveles de ARNm del VHB se redujeron de una manera dependiente de la dosis en la mayoría de las células tratadas con oligonucleótidos antisentido.

- 5 Los antígenos del VHB en los sobrenadantes se detectaron con la técnica de ELISA. Los niveles de antígeno HBs (HBsAg) se detectaron mediante ELISA de Abazyme LLC, MA. Como se presenta en la tabla 16, el tratamiento con los oligonucleótidos ISIS 146779, 146786, 505329, 505330, 505339, 505347, 505358, 509927, 509934, 509958, 509959, 509960, 509974, 5100038, 510039, 510040, 510041, 510100, 510106 y 510116 provocó una reducción significativa de los niveles de HBsAg. Los niveles de antígeno HBe (HBeAg) se detectaron mediante ELISA de International Immuno-Diagnostics, CA. Como se presenta en la tabla 17, el tratamiento con los oligonucleótidos ISIS
- 10 146779, 146786, 505329, 505330, 505339, 505347, 505358, 509927, 509934, 509958, 509959, 509960, 509974, 5100038, 510039, 510040, 510041, 510100, 510106 y 510116 provocó una reducción significativa de los niveles de HBeAg. Los niveles de ADN del VHB se midieron utilizando el conjunto de sondas de cebadores RTS3370. Como se presenta en la tabla 18, el tratamiento con los oligonucleótidos ISIS 146779, 146786, 505329, 505330, 505339, 505347, 505358, 509927, 509934, 509958, 509959, 509960, 509974, 5100038, 510039, 510040, 510041, 510100,
- 15 510106 y 510116 provocó una reducción significativa de los niveles de ADN del VHB. La proteína total en los sobrenadantes se midió mediante un ensayo de proteína DC (BioRad), como se presenta en la tabla 19.

Tabla 15

Inhibición antisentido dependiente de la dosis del ARN del VHB en células HepG2.2.15					
N.º de ISIS	15,625 nM	31,25 nM	62,5 nM	125 nM	250 nM
146779	10	25	42	64	95
146786	23	59	78	84	90
505329	45	49	57	69	83
505330	31	61	65	80	93
505339	31	56	78	89	97
505347	30	50	72	87	96
505358	28	52	75	86	95
509927	41	61	67	61	76
509934	38	61	64	82	58
509958	50	67	72	79	89
509959	50	63	73	80	86
509960	63	61	72	82	74
509974	29	44	75	91	96
510038	29	40	85	89	93
510039	32	34	63	84	84
510040	18	0	51	71	77
510041	34	53	67	76	71
510100	29	64	70	89	93
510106	28	65	64	81	85
510116	13	34	78	89	95

Tabla 16

Reducción dependiente de la dosis del antígeno S en el sobrenadante de células HepG2.2.15				
N.º de ISIS	15,625 nM	31,25 nM	62,5 nM	125 nM
146779	40	58	80	92
146786	47	75	92	98
505329	37	58	71	89
505330	45	66	84	95
505339	62	79	93	96
505347	68	71	89	97
505358	69	83	92	96
509927	54	74	88	94
509934	40	59	78	89

(continuación)

Reducción dependiente de la dosis del antígeno S en el sobrenadante de células HepG2.2.15				
N.º de ISIS	15,625 nM	31,25 nM	62,5 nM	125 nM
509958	57	77	91	93
509959	54	72	84	100
509960	44	72	91	91
509974	58	77	92	95
510038	58	78	94	98
510039	53	74	89	95
510040	39	70	80	90
510041	47	65	82	92
510100	74	83	95	96
510106	54	75	86	92
510116	61	74	91	94

Tabla 17

Reducción dependiente de la dosis del antígeno E en el sobrenadante de células HepG2.2.15				
N.º de ISIS	15,625 nM	31,25 nM	62,5 nM	125 nM
146779	14	45	66	76
146786	26	58	75	80
505329	19	26	60	73
505330	28	70	69	80
505339	31	57	77	82
505347	24	33	64	77
505358	26	45	72	81
509927	34	54	72	79
509934	21	42	59	73
509958	29	45	72	77
509959	60	64	77	80
509960	19	36	67	77
509974	16	48	72	80
510038	20	35	79	80
510039	14	41	64	78
510040	0	8	37	69
510041	9	34	63	76
510100	26	52	73	81
510106	7	42	62	76
510116	27	56	76	81

Tabla 18

Inhibición antisentido dependiente de la dosis del ADN del VHB en células HepG2.2.15				
N.º de ISIS	15,625 nM	31,25 nM	62,5 nM	125 nM
146779	71	71	84	85
146786	67	81	82	75
505329	53	65	72	67
505330	72	76	86	90
505339	83	85	89	88
505347	76	78	81	87
505358	79	82	90	87

(continuación)

Inhibición antisentido dependiente de la dosis del ADN del VHB en células HepG2.2.15				
N.º de ISIS	15,625 nM	31,25 nM	62,5 nM	125 nM
509927	51	75	78	69
509934	61	60	64	75
509958	57	73	69	71
509959	59	54	73	73
509960	48	66	63	54
509974	76	90	84	85
510038	69	76	90	87
510039	70	79	81	86
510040	40	67	68	68
510041	53	71	62	68
510100	76	81	87	87
510106	46	74	73	76
510116	79	84	89	86

Tabla 19

Niveles de proteína total en el sobrenadante de células HepG2.2.15				
	15,625 nM	31,25 nM	62,5 nM	125 nM
PBS	5601	5601	5601	5601
146779	6491	6631	6027	5067
146786	5408	5328	4839	3518
505329	5719	5285	5384	4994
505330	7514	7262	6627	5179
505339	6572	6343	5349	4550
505347	7315	6602	6378	5908
505358	6357	6871	5798	5720
509927	5581	5487	5145	3601
509934	5476	5610	5394	4127
509958	5193	5492	5071	3957
509959	5051	5312	5144	3893
509960	4726	5160	5071	3305
509974	6913	7624	5798	5389
510038	5707	6381	5772	6733
510039	5981	7629	4802	6156
510040	4302	5209	5049	4188
510041	5565	5607	5205	3757
510100	8466	8378	7985	6402
510106	5703	5940	5231	4005
510116	5880	5380	4797	4757

Ejemplo 9: Inhibición *in vivo* de ARNm del VHB por los oligómeros con huecos de MOE en ratones transgénicos para el VHB

ISIS 146786, un oligómero con huecos de MOE 5-10-5, e ISIS 510100, un oligómero con huecos de MOE 3-10-4, que demuestran ambos una inhibición significativa de ARNm del VHB, se probaron en ratones transgénicos que contenían el gen del VHB (línea Chisari 1.3.32) (Guidotti, L. G. y col., J. Virol. 1995, 69, 6158-6169) y se evaluó la eficacia de los oligómeros con huecos.

Tratamiento

A cada uno de dos grupos de diez-once ratones machos y hembras transgénicos para el VHB se les administró por vía subcutánea dos veces por semana durante cuatro semanas 25 mg/kg de ISIS 146786 o ISIS 510100. A otro

grupo de 14 ratones machos y hembras transgénicos para el VHB se les administró entecavir, un fármaco antivírico oral que se usa para tratar la infección por hepatitis B, a 1 mg/kg al día durante dos semanas. A otro grupo de 10 ratones hembras transgénicos para el VHB machos y hembras se les inyectó por vía subcutánea PBS dos veces por semana durante cuatro semanas. Los ratones inyectados con PBS actuaron como grupo de control. Se midieron los niveles de ARNm y ADN del VHB en hígado, ALT plasmática y los pesos corporales y de órganos.

Análisis de ARN

Se extrajo ARN del tejido hepático para el análisis de PCR en tiempo real del VHB utilizando los conjuntos de sondas de cebadores RTS3370, RTS3371 y RTS3372. Los resultados se presentan como porcentaje de inhibición de ARNm del VHB, en relación con el control de PBS. Como se muestra en la tabla 20, el tratamiento con oligonucleótidos antisentido de ISIS dio lugar a una reducción significativa de ARNm del VHB en comparación con el control de PBS, independientemente del conjunto de sondas de cebadores utilizado para la medición. Entecavir no disminuyó la expresión de ARNm del VHB.

Tabla 20

Inhibición de ARNm del VHB en hígado de ratones transgénicos para el VHB en relación con el control de PBS			
N.º de ISIS	RTS3370	RTS3371	RTS3372
146786	82	75	81
510100	93	83	89

Análisis de ADN

Se extrajo ADN del tejido hepático para el análisis de PCR en tiempo real del VHB utilizando los conjuntos de sondas de cebadores RTS3370 y RTS3371. Los niveles se normalizaron con respecto a RIBOGREEN®. Los resultados se presentan como porcentaje de inhibición de ADN del VHB, en relación con el control de PBS. Como se muestra en la tabla 21, el tratamiento con oligonucleótidos antisentido de ISIS dio lugar a una reducción significativa de ADN del VHB en comparación con el control de PBS, independientemente del conjunto de sondas de cebadores utilizado para la medición. El tratamiento con entecavir también redujo los niveles de ADN, como era de esperar.

Tabla 21

Inhibición de ADN del VHB en hígado de ratones transgénicos para el VHB en relación con el control de PBS		
N.º de ISIS	RTS3370	RTS3371
146786	65	69
510100	67	73
Entecavir	75	96

Función hepática

Para evaluar el efecto de los oligonucleótidos ISIS sobre la función hepática, se midieron las concentraciones plasmáticas de transaminasa utilizando un analizador químico clínico manual (Teco Diagnostics, Anaheim, CA). Se midieron las concentraciones plasmáticas de ALT (alanina transaminasa) y los resultados se presentan en la tabla 22, expresados en UI/l. Los resultados indican que la inhibición antisentido del VHB no tuvo ningún efecto adverso sobre la función hepática de los ratones.

Tabla 22

Efecto del tratamiento con oligonucleótidos antisentido sobre la ALT hepática de ratones transgénicos	
	UI/ml
PBS	12,7
ISIS 146786	24,1
ISIS 510100	25,8
Entecavir	23,7

Los datos del estudio indican que tanto ISIS 146786 como ISIS 510100 provocaron fuertes reducciones en el ARN y ADN del VHB hepático y el tratamiento con estos oligonucleótidos fue bien tolerado en los ratones transgénicos.

Ejemplo 10: Inhibición antisentido de ARNm vírico del VHB en células HepG2.2.15 por oligómeros con huecos de MOE

Se diseñaron oligonucleótidos antisentido adicionales que se dirigen a un ácido nucleico vírico del VHB y se probaron sus efectos sobre el ARNm del VHB *in vitro*. También se incluyeron en el ensayo varios de los

oligonucleótidos antisentido de los estudios descritos anteriormente. Se transfectaron células HepG2.2.15 cultivadas a una densidad de 28.000 células por pocillo utilizando reactivo LipofectAMINE 2000® con oligonucleótido antisentido 100 nM. Después de un periodo de tratamiento de aproximadamente 24 horas, se aisló ARN de las células y se midieron los niveles de ARNm del VHB mediante PCR cuantitativa en tiempo real. Se utilizó el conjunto de sondas de cebadores víricos RTS3370 para medir los niveles de ARNm. Los niveles de ARNm del VHB se ajustaron según el contenido de ARN total, medido por RIBOGREEN®. Los resultados se presentan como porcentaje de inhibición del VHB, en relación con las células de control sin tratar.

Los oligonucleótidos antisentido quiméricos de nuevo diseño en la tabla 23 se diseñaron como oligómeros con huecos de MOE 5-10-5. Los oligómeros con huecos tienen 20 nucleósidos de longitud, en los que el segmento de hueco central comprende diez 2'-desoxinucleósidos y está flanqueado en ambos lados (en las direcciones 5' y 3') por alas que comprenden cinco nucleósidos cada una. Cada nucleósido en el segmento del ala 5' y cada nucleósido en el segmento del ala 3' tiene una modificación de azúcar MOE. Cada nucleósido en el segmento de hueco central tiene una modificación de azúcar desoxi. Los enlaces internucleosídicos a lo largo de cada oligómero con huecos son enlaces fosforotioato (P=S). Todos los restos de citosina a lo largo de cada oligómero con huecos son 5-metilcitosinas.

El "sitio de inicio de la diana vírica" indica el nucleótido más 5' al que se dirige el oligómero con huecos en la secuencia del gen vírico. El "sitio de detención de la diana vírica" indica el nucleótido más 3' al que se dirige el oligómero con huecos en la secuencia del gen vírico. Cada oligómero con huecos enumerado en la tabla 23 está dirigido a la secuencia genómica vírica, designada en el presente documento SEQ ID NO: 1 (n.º de referencia de GENBANK U95551.1).

Tabla 23

Inhibición de los niveles de ARNm vírico del VHB mediante oligonucleótidos antisentido quiméricos dirigidos a la SEQ ID NO: 1 (RTS3370)					
Sitio vírico de inicio	Sitio vírico de detención	N.º de ISIS	Secuencia	% de inhibición	SEQ ID NO
1	20	524410	TGGTGAAAGGTTGTGGAATT	70	321
4	23	524411	GTTTGGT GAAAGGTTGTGGA	51	322
7	26	524412	AGAGTTTGGTGAAAGGTTGT	47	323
10	29	524413	TGCAGAGTTTGGTGAAAGGT	74	324
13	32	524414	TCTTGCAGAGTTTGGTGAAA	91	325
16	35	524415	GGATCTTGCAGAGTTTGGTG	93	326
19	38	524416	CTGGGATCTTGCAGAGTTTG	85	327
22	41	524417	ACTCTGGGATCTTGCAGAGT	66	328
25	44	524418	CTCACTCTGGGATCTTGCAG	86	329
28	47	524419	CCTCTCACTCTGGGATCTTG	81	330
31	50	524420	AGGCCTCTCACTCTGGGATC	77	331
34	53	524421	TACAGGCCTCTCACTCTGGG	71	332
37	56	524422	AAATACAGGCCTCTCACTCT	68	333
40	59	524423	GGGAAATACAGGCCTCTCAC	43	334
43	62	524424	GCAGGGAAATACAGGCCTCT	76	335
46	65	524425	CCAGCAGGGAAATACAGGCC	89	336
49	68	524426	CCACCAGCAGGGAAATACAG	82	337
52	71	524427	GAGCCACCAGCAGGGAAATA	53	338
55	74	524428	CTGGAGCCACCAGCAGGGAA	76	339
56	75	524429	ACTGGAGCCACCAGCAGGGA	55	340
57	76	524430	AACTGGAGCCACCAGCAGGG	45	341
58	77	146779	GAAGTGGAGCCACCAGCAGG	57	83
59	78	524431	TGAAGTGGAGCCACCAGCAG	85	342
60	79	524432	CTGAAGTGGAGCCACCAGCA	90	343
61	80	505314	CCTGAAGTGGAGCCACCAGC	93	85
62	81	524433	TCCTGAAGTGGAGCCACCAG	79	344
63	82	524434	CTCCTGAAGTGGAGCCACCA	82	345

(continuación)

Inhibición de los niveles de ARNm vírico del VHB mediante oligonucleótidos antisentido quiméricos dirigidos a la SEQ ID NO: 1 (RTS3370)					
Sitio vírico de inicio	Sitio vírico de detención	N.º de ISIS	Secuencia	% de inhibición	SEQ ID NO
65	84	524435	TGCTCCTGAACTGGAGCCAC	78	346
68	87	524436	TACTGCTCCTGAACTGGAGC	58	347
71	90	524437	GTTTACTGCTCCTGAACTGG	40	348
74	93	524438	AGGGTTTACTGCTCCTGAAC	45	349
77	96	524439	AACAGGGTTTACTGCTCCTG	69	350
80	99	524440	CGGAACAGGGTTTACTGCTC	67	351
83	102	524441	AGTCGGAACAGGGTTTACTG	47	352
86	105	524442	AGTAGTCGGAACAGGGTTTA	59	353
89	108	524443	GGCAGTAGTCGGAACAGGGT	47	354
92	111	524444	AGAGGCAGTAGTCGGAACAG	54	355
95	114	524445	GGGAGAGGCAGTAGTCGGAA	49	356
98	117	524446	TAAGGGAGAGGCAGTAGTCG	81	357
101	120	524447	CGATAAGGGAGAGGCAGTAG	86	358
104	123	524448	TGACGATAAGGGAGAGGCAG	79	359
107	126	524449	GATTGACGATAAGGGAGAGG	27	360
110	129	524450	GAAGATTGACGATAAGGGAG	53	361
113	132	524451	CGAGAAGATTGACGATAAGG	67	362
116	135	524452	CCTCGAGAAGATTGACGATA	84	363
119	138	524453	AATCCTCGAGAAGATTGACG	79	364
122	141	524454	CCCAATCCTCGAGAAGATTG	65	365
125	144	524455	GTCCCCAATCCTCGAGAAGA	66	366
128	147	524456	AGGGTCCCCAATCCTCGAGA	67	367
131	150	524457	CGCAGGGTCCCCAATCCTCG	76	368
134	153	524458	CAGCGCAGGGTCCCCAATCC	59	369
137	156	524459	GTTCAGCGCAGGGTCCCCAA	80	370
140	159	524460	CATGTTTCAGCGCAGGGTCCC	90	371
143	162	524461	CTCCATGTTTCAGCGCAGGGT	75	372
146	165	524462	GTTCTCCATGTTTCAGCGCAG	54	373
149	168	524463	GATGTTCTCCATGTTTCAGCG	27	374
152	171	524464	TGTGATGTTCTCCATGTTCA	72	375
158	177	524466	TCCTGATGTGATGTTCTCCA	91	376
161	180	524467	GAATCCTGATGTGATGTTCT	77	377
164	183	524468	TAGGAATCCTGATGTGATGT	77	378
167	186	524469	TCCTAGGAATCCTGATGTGA	94	379
170	189	524470	GGGTCTAGGAATCCTGATG	56	380
188	207	524471	CGCCTGTAACACGAGAAGGG	65	381
191	210	524472	CCCCGCCTGTAACACGAGAA	71	382
194	213	524473	AAACCCCGCCTGTAACACGA	74	383
195	214	524474	AAAACCCCGCCTGTAACACG	72	384
196	215	505315	AAAAACCCCGCCTGTAACAC	52	87
197	216	524475	GAAAAACCCCGCCTGTAACA	38	385
198	217	524476	AGAAAAACCCCGCCTGTAAC	18	386
200	219	524477	CAAGAAAAACCCCGCCTGTA	86	387
203	222	524478	CAACAAGAAAAACCCCGCCT	84	388
204	223	524479	TCAACAAGAAAAACCCCGCC	80	389

(continuación)

Inhibición de los niveles de ARNm vírico del VHB mediante oligonucleótidos antisentido quiméricos dirigidos a la SEQ ID NO: 1 (RTS3370)					
Sitio vírico de inicio	Sitio vírico de detención	N.º de ISIS	Secuencia	% de inhibición	SEQ ID NO
205	224	505317	GTCAACAAGAAAAACCCCGC	84	89
206	225	524480	TGTCAACAAGAAAAACCCCG	79	390
207	226	524481	TTGTCAACAAGAAAAACCCC	76	391
209	228	524482	TCTTGTCAACAAGAAAAACC	86	392
212	231	524483	GATTCTTGTCAACAAGAAAA	57	393
215	234	524484	GAGGATTCTTGTCAACAAGA	51	394
218	237	524485	TGTGAGGATTCTTGTCAACA	83	395
221	240	524486	TATTGTGAGGATTCTTGTCA	61	396
224	243	524487	CGGTATTGTGAGGATTCTTG	74	397
227	246	524488	CTGCGGTATTGTGAGGATTC	49	398
230	249	524489	ACTCTGCGGTATTGTGAGGA	67	399
233	252	524490	TAGACTCTGCGGTATTGTGA	88	400
236	255	524491	GTCTAGACTCTGCGGTATTG	84	401
239	258	524492	CGAGTCTAGACTCTGCGGTA	82	402
242	261	524493	CCACGAGTCTAGACTCTGCG	94	403
243	262	524494	ACCACGAGTCTAGACTCTGC	87	404
244	263	146821	CACCACGAGTCTAGACTCTG	87	92
245	264	524495	CCACCACGAGTCTAGACTCT	80	405
246	265	524496	TCCACCACGAGTCTAGACTC	65	406
247	266	505318	GTCCACCACGAGTCTAGACT	65	96
248	267	524497	AGTCCACCACGAGTCTAGAC	46	407
249	268	524498	AAGTCCACCACGAGTCTAGA	54	408
250	269	509921	GAAGTCCACCACGAGTCTAG	35	97
251	270	509922	AGAAGTCCACCACGAGTCTA	51	99
252	271	509923	GAGAAGTCCACCACGAGTCT	49	101
253	272	505319	AGAGAAGTCCACCACGAGTC	60	103
254	273	509924	GAGAGAAGTCCACCACGAGT	46	105
255	274	509925	TGAGAGAAGTCCACCACGAG	79	108
256	275	505320	TTGAGAGAAGTCCACCACGA	84	111
257	276	524499	ATTGAGAGAAGTCCACCACG	83	409
260	279	524500	AAAATTGAGAGAAGTCCACC	71	410
263	282	524501	TAGAAAATTGAGAGAAGTCC	67	411
266	285	524502	CCCTAGAAAATT GAGAGAAG	88	412
269	288	524503	TCCCCCTAGAAAATTGAGAG	82	413
272	291	524504	AGTTCCCCCTAGAAAATTGA	66	414
275	294	524505	GGTAGTTCCCCCTAGAAAAT	0	415
278	297	524506	CACGGTAGTTCCCCCTAGAA	65	416
281	300	524507	ACACACGGTAGTTCCCCCTA	87	417
284	303	524508	AAGACACACGGTAGTTCCCC	76	418
287	306	524509	GCCAAGACACACGGTAGTTC	61	419
290	309	524510	TTGGCCAAGACACACGGTAG	87	420
291	310	524511	TTTGGCCAAGACACACGGTA	87	421
292	311	524512	TTTTGGCCAAGACACACGGT	93	422
293	312	505323	ATTTTGGCCAAGACACACGG	83	123
294	313	524513	AATTTTGGCCAAGACACACG	79	423

(continuación)

Inhibición de los niveles de ARNm vírico del VHB mediante oligonucleótidos antisentido quiméricos dirigidos a la SEQ ID NO: 1 (RTS3370)					
Sitio vírico de inicio	Sitio vírico de detención	N.º de ISIS	Secuencia	% de inhibición	SEQ ID NO
295	314	524514	GAATTTTGGCCAAGACACAC	74	424
298	317	524515	TGCGAATTTTGGCCAAGACA	78	425
300	319	524516	ACTGCGAATTTTGGCCAAGA	71	426
301	320	524517	GACTGCGAATTTTGGCCAAG	71	427
302	321	505325	GGACTGCGAATTTTGGCCAA	50	125
303	322	524518	GGGACTGCGAATTTTGGCCA	55	428
321	340	524519	GTGAGTGATTGGAGGTTGGG	68	429
324	343	524520	TTGGTGAGTGATTGGAGGTT	84	430
327	346	524521	AGGTTGGTGAGTGATTGGAG	64	431
330	349	524522	AGGAGGTTGGTGAGTGATTG	58	432
333	352	524523	GACAGGAGGTTGGTGAGTGA	62	433
336	355	524524	GAGGACAGGAGTTGGTGAG	56	434
339	358	524525	TTGGAGGACAGGAGGTTGGT	81	435
342	361	524526	AAGTTGGAGGACAGGAGGTT	77	436
345	364	524527	GACAAGTTGGAGGACAGGAG	69	437
348	367	524528	CAGGACAAGTTGGAGGACAG	82	438
351	370	524529	AACCAGGACAAGTTGGAGGA	67	439
354	373	524530	GATAACCAGGACAAGTTGGA	53	440
357	376	524531	AGCGATAACCAGGACAAGTT	55	441
358	377	524532	CAGCGATAACCAGGACAAGT	84	442
359	378	524533	CCAGCGATAACCAGGACAAG	86	443
360	379	505326	TCCAGCGATAACCAGGACAA	79	126
361	380	524534	ATCCAGCGATAACCAGGACA	85	444
362	381	524535	CATCCAGCGATAACCAGGAC	90	445
364	383	524536	CACATCCAGCGATAACCAGG	82	446
365	384	524537	ACACATCCAGCGATAACCAG	72	447
366	385	505327	GACACATCCAGCGATAACCA	61	127
367	386	524538	AGACACATCCAGCGATAACC	79	448
368	387	524539	CAGACACATCCAGCGATAAC	73	449
370	389	524540	CGCAGACACATCCAGCGATA	94	450
373	392	524541	CGCCGCAGACACATCCAGCG	84	451
390	409	524542	AGAGGAAGATGATAAACCGC	45	452
393	412	524543	TGAAGAGGAAGATGATAAAA	62	453
396	415	524544	GGATGAAGAGGAAGATGATA	58	454
399	418	524545	GCAGGATGAAGAGGAAGATG	48	455
402	421	524546	GCAGCAGGATGAAGAGGAAG	60	456
405	424	524547	ATAGCAGCAGGATGAAGAGG	84	457
408	427	524548	GGCATAGCAGCAGGATGAAG	56	458
409	428	524549	AGGCATAGCAGCAGGATGAA	78	459
410	429	524550	GAGGCATAGCAGCAGGATGA	67	460
411	430	505329	TGAGGCATAGCAGCAGGATG	85	136
412	431	509926	ATGAGGCATAGCAGCAGGAT	84	139
413	432	509927	GATGAGGCATAGCAGCAGGA	68	142
414	433	505330	AGATGAGGCATAGCAGCAGG	82	20
415	434	509928	AAGATGAGGCATAGCAGCAG	83	22

(continuación)

Inhibición de los niveles de ARNm vírico del VHB mediante oligonucleótidos antisentido quiméricos dirigidos a la SEQ ID NO: 1 (RTS3370)					
Sitio vírico de inicio	Sitio vírico de detención	N.º de ISIS	Secuencia	% de inhibición	SEQ ID NO
416	435	509929	GAAGATGAGGCATAGCAGCA	80	24
417	436	509930	AGAAGATGAGGCATAGCAGC	78	26
418	437	146783	AAGAAGATGAGGCATAGCAG	80	28
419	438	524551	CAAGAAGATGAGGCATAGCA	55	461
422	441	524552	CAACAAGAAGATGAGGCATA	90	462
425	444	524553	AACCAACAAGAAGATGAGGC	82	463
428	447	524554	AAGAACCAACAAGAAGATGA	79	464
431	450	524555	CAGAAGAACCAACAAGAAGA	72	465
434	453	524556	GTCCAGAAGAACCAACAAGA	87	466
437	456	524557	ATAGTCCAGAAGAACCAACA	72	467
440	459	524558	TTGATAGTCCAGAAGAACCA	76	468
443	462	524559	ACCTTGATAGTCCAGAAGAA	78	469
446	465	524560	CATACCTTGATAGTCCAGAA	77	470
449	468	524561	CAACATACCTTGATAGTCCA	69	471
452	471	524562	GGGCAACATACCTTGATAGT	39	472
455	474	524563	AACGGGCAACATACCTTGAT	72	473
456	475	524564	AAACGGGCAACATACCTTGA	86	474
457	476	505332	CAAACGGGCAACATACCTTG	85	166
458	477	524565	ACAAACGGGCAACATACCTT	80	475
459	478	524566	GACAAACGGGCAACATACCT	42	476
461	480	524567	AGGACAAACGGGCAACATAC	47	477
464	483	524568	TAGAGGACAAACGGGCAACA	81	478
467	486	524569	AATTAGAGGACAAACGGGCA	72	479
470	489	524570	TGGAATTAGAGGACAAACGG	84	480
471	490	524571	CTGGAATTAGAGGACAAACG	86	481
472	491	505335	CCTGGAATTAGAGGACAAAC	89	174
473	492	524572	TCCTGGAATTAGAGGACAAA	92	482
474	493	524573	ATCCTGGAATTAGAGGACAA	86	483
476	495	524574	GGATCCTGGAATTAGAGGAC	76	484
479	498	524575	TGAGGATCCTGGAATTAGAG	77	485
482	501	524576	GGTTGAGGATCCTGGAATTA	62	486
485	504	524577	GGTGGTTGAGGATCCTGGAA	73	487
488	507	524578	GCTGGTGGTTGAGGATCCTG	84	488
491	510	524579	CGTGCTGGTGGTTGAGGATC	79	489
494	513	524580	TCCCGTGCTGGTGGTTGAGG	83	490
497	516	524581	TGGTCCCGTGCTGGTGGTTG	66	491
500	519	524582	GCATGGTCCCGTGCTGGTGG	77	492
503	522	524583	TCGGCATGGTCCCGTGCTGG	0	493
506	525	524584	GGTTCGGCATGGTCCCGTGC	56	494
509	528	524585	GCAGGTTCCGGCATGGTCCCG	61	495
512	531	524586	CATGCAGGTTCCGGCATGGTC	87	496
515	534	524587	AGTCATGCAGGTTCCGGCATG	77	497
518	537	524588	AGTAGTCATGCAGGTTCCGGC	64	498
521	540	524589	AGCAGTAGTCATGCAGGTTTC	61	499
524	543	524590	TTGAGCAGTAGTCATGCAGG	86	500

(continuación)

Inhibición de los niveles de ARNm vírico del VHB mediante oligonucleótidos antisentido quiméricos dirigidos a la SEQ ID NO: 1 (RTS3370)					
Sitio vírico de inicio	Sitio vírico de detención	N.º de ISIS	Secuencia	% de inhibición	SEQ ID NO
527	546	524591	TCCTTGAGCAGTAGTCATGC	80	501
530	549	524592	GGTTCCTTGAGCAGTAGTCA	50	502
533	552	524593	AGAGGTTCCCTTGAGCAGTAG	61	503
536	555	524594	CATAGAGGTTCCCTTGAGCAG	89	504
539	558	524595	ATACATAGAGGTTCCCTTGAG	87	505
542	561	524596	GGGATACATAGAGGTTCCCTT	0	506
545	564	524597	GGAGGGATACATAGAGGTTTC	38	507
548	567	524598	ACAGGAGGGATACATAGAGG	73	508
551	570	524599	GCAACAGGAGGGATACATAG	67	509
554	573	524600	ACAGCAACAGGAGGGATACA	72	510
557	576	524601	GGTACAGCAACAGGAGGGAT	59	511
560	579	524602	TTTGGTACAGCAACAGGAGG	81	512
563	582	524603	AGGTTTGGTACAGCAACAGG	74	513
566	585	524604	CGAAGGTTTGGTACAGCAAC	85	514
569	588	524605	GTCCGAAGGTTTGGTACAGC	76	515
572	591	524606	TCCGTCCGAAGGTTTGGTAC	80	516
575	594	524607	ATTTCCGTCCGAAGGTTTGG	88	517
578	597	524608	GCAATTTCCGTCCGAAGGTT	50	518
581	600	524609	GGTGCAATTTCCGTCCGAAG	55	519
584	603	524610	ACAGGTGCAATTTCCGTCCG	81	520
587	606	524611	AATACAGGTGCAATTTCCGT	88	521
590	609	524612	GGGAATACAGGTGCAATTTTC	32	522
593	612	524613	GATGGGAATACAGGTGCAAT	49	523
608	627	524614	AGCCCAGGATGATGGGATGG	89	524
611	630	524615	GAAAGCCCAGGATGATGGGA	71	525
614	633	524616	TCCGAAAGCCCAGGATGATG	86	526
617	636	524617	TTTTCCGAAAGCCCAGGATG	97	527
620	639	524618	GAATTTTCCGAAAGCCCAGG	80	528
623	642	524619	TAGGAATTTTCCGAAAGCCC	95	529
626	645	524620	CCATAGGAATTTTCCGAAAG	88	530
629	648	524621	CTCCCATAGGAATTTTCCGA	83	531
632	651	524622	CCACTCCCATAGGAATTTTC	68	532
635	654	524623	GGCCCACTCCCATAGGAATT	60	533
638	657	524624	TGAGGCCCACTCCCATAGGA	57	534
641	660	524625	GGCTGAGGCCCACTCCCAT	62	535
644	663	524626	ACGGGCTGAGGCCCACTCCC	57	536
647	666	524627	GAAACGGGCTGAGGCCCACT	62	537
650	669	524628	GGAGAAACGGGCTGAGGCC	31	538
653	672	524629	CCAGGAGAAACGGGCTGAGG	77	539
656	675	524630	GAGCCAGGAGAAACGGGCTG	48	540
659	678	524631	ACTGAGCCAGGAGAAACGGG	43	541
662	681	524632	TAAACTGAGCCAGGAGAAAC	67	542
665	684	524633	TAGTAAACTGAGCCAGGAGA	86	543
668	687	524634	CACTAGTAAACTGAGCCAGG	96	544
669	688	524635	GCACTAGTAAACTGAGCCAG	83	545

(continuación)

Inhibición de los niveles de ARNm vírico del VHB mediante oligonucleótidos antisentido quiméricos dirigidos a la SEQ ID NO: 1 (RTS3370)					
Sitio vírico de inicio	Sitio vírico de detención	N.º de ISIS	Secuencia	% de inhibición	SEQ ID NO
671	690	524636	TGGCACTAGTAACTGAGCC	84	546
672	691	524637	ATGGCACTAGTAACTGAGC	82	547
674	693	524638	AAATGGCACTAGTAACTGA	74	548
677	696	524639	AACAAATGGCACTAGTAAAC	63	549
678	697	524640	GAACAAATGGCACTAGTAAA	67	550
679	698	505338	TGAACAAATGGCACTAGTAA	84	186
680	699	524641	CTGAACAAATGGCACTAGTA	95	551
681	700	524642	ACTGAACAAATGGCACTAGT	77	552
682	701	505339	CACTGAACAAATGGCACTAG	95	187
683	702	524643	CCACTGAACAAATGGCACTA	89	553
684	703	524644	ACCACTGAACAAATGGCACT	90	554
686	705	524646	GAACCACTGAACAAATGGCA	82	555
687	706	509931	CGAACCACTGAACAAATGGC	90	39
689	708	524647	TACGAACCACTGAACAAATG	79	556
690	709	146824	CTACGAACCACTGAACAAAT	72	557
692	711	524648	CCCTACGAACCACTGAACAA	73	558
693	712	524649	GCCCTACGAACCACTGAACA	83	559
695	714	524650	AAGCCCTACGAACCACTGAA	82	560
696	715	524651	AAAGCCCTACGAACCACTGA	81	561
697	716	505342	GAAAGCCCTACGAACCACTG	66	198
698	717	524652	GGAAAGCCCTACGAACCACT	59	562
699	718	524653	GGGAAAGCCCTACGAACCAC	46	563
718	737	524654	ACTGAAAGCCAAACAGTGGG	64	564
721	740	524655	ATAACTGAAAGCCAAACAGT	0	565
724	743	524656	CATATAACTGAAAGCCAAAC	70	566
727	746	524657	ATCCATATAACTGAAAGCCA	91	567
730	749	524658	ATCATCCATATAACTGAAAG	69	568
733	752	524659	CACATCATCCATATAACTGA	70	569
736	755	524660	TACCACATCATCCATATAAC	57	570
739	758	524661	CAATACCACATCATCCATAT	70	571
742	761	524662	CCCCAATACCACATCATCCA	85	572
745	764	524663	GGCCCCCAATACCACATCAT	70	573
748	767	524664	CTTGGCCCCCAATACCACAT	82	574
751	770	524665	AGACTTGCCCCCAATACCA	77	575
754	773	524666	TACAGACTTGCCCCCAATA	77	576
757	776	524667	CTGTACAGACTTGCCCCCA	90	577
760	779	524668	ATGCTGTACAGACTTGCCCC	79	578
763	782	524669	AAGATGCTGTACAGACTTGG	79	579
766	785	524670	CTCAAGATGCTGTACAGACT	84	580
769	788	524671	GGACTCAAGATGCTGTACAG	24	581
772	791	524672	AAGGGACTCAAGATGCTGTA	57	582
775	794	524673	AAAAAGGGACTCAAGATGCT	66	583
778	797	524674	GGTAAAAAGGGACTCAAGAT	30	584
781	800	524675	AGCGGTAAAAAGGGACTCAA	68	585
784	803	524676	AACAGCGGTAAAAAGGGACT	67	586

(continuación)

Inhibición de los niveles de ARNm vírico del VHB mediante oligonucleótidos antisentido quiméricos dirigidos a la SEQ ID NO: 1 (RTS3370)					
Sitio vírico de inicio	Sitio vírico de detención	N.º de ISIS	Secuencia	% de inhibición	SEQ ID NO
787	806	524677	GGTAACAGCGGTAAAAAGGG	48	587
790	809	524678	ATTGGTAACAGCGGTAAAA	81	588
793	812	524679	AAAATTGGTAACAGCGGTAA	89	589
796	815	524680	AAGAAAATTGGTAACAGCGG	84	590
799	818	524681	CAAAAGAAAATTGGTAACAG	41	591
802	821	524682	AGACAAAAGAAAATTGGTAA	51	592
805	824	524683	CAAAGACAAAAGAAAATTGG	66	593
808	827	524684	ACCCAAAGACAAAAGAAAAT	61	594
811	830	524685	TATACCCAAAGACAAAAGAA	79	595
814	833	524686	ATGTATACCCAAAGACAAAA	84	596
817	836	524687	TAAATGTATACCCAAAGACA	77	597
820	839	524688	GTTTAAATGTATACCCAAAG	80	598
821	840	524689	GGTTTAAATGTATACCCAAA	71	599
822	841	524690	GGGTTTAAATGTATACCCAA	85	600
823	842	505344	AGGGTTTAAATGTATACCCA	85	206
824	843	524691	TAGGGTTTAAATGTATACCC	90	601
825	844	524692	TTAGGGTTTAAATGTATACC	83	602
827	846	524693	TGTTAGGGTTTAAATGTATA	53	603
830	849	524694	TTTTGTAGGGTTTAAATGT	67	604
845	864	524695	AACCCCATCTCTTTGTTTTG	81	605
848	867	524696	AGTAACCCCATCTCTTTGTT	71	606
851	870	524697	GAGAGTAACCCCATCTCTTT	65	607
854	873	524698	TCAGAGAGTAACCCCATCTC	96	608
857	876	524699	AATTCAGAGAGTAACCCCAT	94	609
860	879	524700	TAAAATTTCAGAGAGTAACCC	71	610
863	882	524701	CCATAAAATTCAGAGAGTAA	90	611
866	885	524702	AACCCATAAAATTCAGAGAG	86	612
869	888	524703	CATAACCCATAAAATTCAGA	72	613
872	891	524704	TGACATAACCCATAAAATTC	81	614
875	894	524705	CAATGACATAACCCATAAAA	81	615
878	897	524706	TTCCAATGACATAACCCATA	95	616
881	900	524707	AACTTCCAATGACATAACCC	91	617
884	903	524708	CATAACTTCCAATGACATAA	83	618
887	906	524709	ACCATAACTTCCAATGACA	95	619
890	909	524710	AGGACCCATAACTTCCAATG	66	620
893	912	524711	GCAAGGACCCATAACTTCCA	41	621
896	915	524712	GTGGCAAGGACCCATAACTT	53	622
899	918	524713	CTTGTGGCAAGGACCCATAA	91	623
902	921	524714	GTTCTTGTGGCAAGGACCCA	77	624
905	924	524715	TGTGTTCTTGTGGCAAGGAC	90	625
908	927	524716	TGATGTGTTCTTGTGGCAAG	90	626
911	930	524717	GTATGATGTGTTCTTGTGGC	82	627
914	933	524718	TTTGTATGATGTGTTCTTGT	95	628
930	949	524719	AAACATTCTTTGATTTTTTG	61	629
933	952	524720	CTAAAACATTCTTTGATTTT	43	630

(continuación)

Inhibición de los niveles de ARNm vírico del VHB mediante oligonucleótidos antisentido quiméricos dirigidos a la SEQ ID NO: 1 (RTS3370)					
Sitio vírico de inicio	Sitio vírico de detención	N.º de ISIS	Secuencia	% de inhibición	SEQ ID NO
936	955	524721	TTTCTAAAACATTCTTTGAT	90	631
939	958	524722	AGTTTTCTAAAACATTCTTT	75	632
942	961	524723	GGAAGTTTTCTAAAACATTC	52	633
945	964	524724	ATAGGAAGTTTTCTAAAACA	74	634
948	967	524725	TTAATAGGAAGTTTTCTAAA	40	635
951	970	524726	CTGTTAATAGGAAGTTTTCT	93	636
954	973	524727	GGCCTGTTAATAGGAAGTTT	87	637
957	976	524728	ATAGGCCTGTTAATAGGAAG	85	638
960	979	524729	TCAATAGGCCTGTTAATAGG	92	639
963	982	524730	CAATCAATAGGCCTGTTAAT	90	640
966	985	524731	TTCCAATCAATAGGCCTGTT	96	641
969	988	524732	ACTTTCCAATCAATAGGCCT	77	642
972	991	146826	CATACTTTC CAAT CAATAGG	92	643
975	994	524733	TGACATACTTTCCAATCAAT	91	644
978	997	524734	CGTTGACATACTTTCCAATC	95	645
996	1015	524735	CCCCAAAAGACCCACAATTCG	92	646
999	1018	524736	AAACCCAAAAGACCCACAAT	74	647
1002	1021	524737	GCAAAAACCCAAAAGACCCAC	85	648
1005	1024	524738	GCAGCAAAAACCCAAAAGACC	70	649
1025	1044	524739	AACCACATTGTGTAAATGGG	90	650
1028	1047	524740	GATAACCACATTGTGTAAAT	58	651
1031	1050	524741	CAGGATAACCACATTGTGTA	83	652
1034	1053	524742	ACGCAGGATAACCACATTGT	84	653
1037	1056	524743	TTAACGCAGGATAACCACAT	93	654
1040	1059	524744	GCATTAAC GCAGGATAACCA	60	655
1043	1062	524745	AGGGCATTAAACGCAGGATAA	58	656
1046	1065	524746	ACAAGGGCATTAAACGCAGGA	75	657
1049	1068	524747	CATACAAG GGCATTAACGCA	89	658
1052	1071	524748	ATGCATACAAGGGCATTAAAC	87	659
1055	1074	524749	TACATGCATACAAGGGCATT	86	660
1058	1077	524750	GAATACATGCATACAAGGGC	75	661
1061	1080	524751	ATTGAATACATGCATACAAG	81	662
1064	1083	524752	TAGATTGAATACATGCATAC	85	663
1067	1086	524753	GCTTAGATTGAATACATGCA	69	664
1070	1089	524754	CCTGCTTAGATTGAATACAT	90	665
1073	1092	524755	AAGCCTGCTTAGATTGAATA	76	666
1076	1095	524756	TGAAAGCCTGCTTAGATTGA	76	667
1079	1098	524757	AAGTGAAAGCCTGCTTAGAT	68	668
1082	1101	524758	AGAAAGTGAAAGCCTGCTTA	81	669
1085	1104	524759	GCGAGAAAAGTGAAAGCCTGC	61	670
1088	1107	524760	TTGGCGAGAAAGTGAAAGCC	89	671
1091	1110	524761	AAGTTGGCGAGAAAGTGAAA	74	672
1094	1113	524762	TGTAAGTTGGCGAGAAAGTG	85	673
1097	1116	524763	CCTTGTAAGTTGGCGAGAAA	90	674
1100	1119	524764	AGGCCTTGTAAGTTGGCGAG	93	675

(continuación)

Inhibición de los niveles de ARNm vírico del VHB mediante oligonucleótidos antisentido quiméricos dirigidos a la SEQ ID NO: 1 (RTS3370)					
Sitio vírico de inicio	Sitio vírico de detención	N.º de ISIS	Secuencia	% de inhibición	SEQ ID NO
1103	1122	524765	GAAAGGCCTTGTAAGTTGGC	78	676
1106	1125	524766	ACAGAAAGGCCTTGTAAGTT	76	677
1109	1128	524767	TACACAGAAAGGCCTTGTA	94	678
1112	1131	524768	GTTTACACAGAAAGGCCTTG	80	679
1115	1134	524769	ATTGTTTACACAGAAAGGCC	83	680
1118	1137	524770	GGTATTGTTTACACAGAAAG	63	681
1121	1140	524771	TCAGGTATTGTTTACACAGA	93	682
1124	1143	524772	GGTTCAGGTATTGTTTACAC	68	683
1127	1146	524773	AAAGGTTTCAGGTATTGTTTA	82	684
1130	1149	524774	GGTAAAGTTTCAGGTATTGT	68	685
1150	1169	524775	TGGCCGTTGCCGGGCAACGG	74	686
1153	1172	524776	ACCTGGCCGTTGCCGGGCAA	77	687
1156	1175	524777	CAGACCTGGCCGTTGCCGGG	88	688
1159	1178	524778	GCACAGACCTGGCCGTTGCC	80	689
1162	1181	524779	TTGGCACAGACCTGGCCGTT	85	690
1165	1184	524780	CACTTGGCACAGACCTGGCC	93	691
1168	1187	524781	AAACACTTGGCACAGACCTG	90	692
1169	1188	524782	CAAACACTTGGCACAGACCT	75	693
1170	1189	505345	GCAAACACTTGGCACAGACC	78	207
1171	1190	524783	AGCAAACACTTGGCACAGAC	84	694
1172	1191	524784	CAGCAAACACTTGGCACAGA	90	695
1174	1193	524785	GTCAGCAAACACTTGGCACACA	79	696
1200	1219	524786	ACCAAGCCCCAGCCAGTGGG	57	697
1203	1222	524787	ATGACCAAGCCCCAGCCAGT	74	698
1206	1225	524788	CCCATGACCAAGCCCCAGCC	90	699
1209	1228	524789	TGGCCCATGACCAAGCCCCA	96	700
1212	1231	524790	TGATGGCCCATGACCAAGCC	79	701
1215	1234	524791	CGCTGATGGCCCATGACCAA	97	702
1218	1237	524792	ACGCGCTGATGGCCCATGAC	98	703
1221	1240	524793	CGCACGCGCTGATGGCCCAT	98	704
1224	1243	524794	CCACGCACGCGCTGATGGCC	98	705
1227	1246	524795	GTTCCACGCACGCGCTGATG	98	706
1230	1249	524796	AAGGTTCCACGCACGCGCTG	99	707
1233	1252	524797	GAAAAGGTTCCACGCACGCG	97	708
1236	1255	524798	GCCGAAAAGGTTCCACGCAC	98	709
1239	1258	524799	GGAGCCGAAAAGGTTCCACG	75	710
1242	1261	524800	AGAGGAGCCGAAAAGGTTCC	79	711
1245	1264	524801	GGCAGAGGAGCCGAAAAGGT	98	712
1248	1267	524802	ATCGGCAGAGGAGCCGAAAA	73	713
1251	1270	524803	TGGATCGGCAGAGGAGCCGA	91	714
1254	1273	524804	GTATGGATCGGCAGAGGAGC	98	715
1257	1276	524805	GCAGTATGGATCGGCAGAGG	98	716
1258	1277	524806	CGCAGTATGGATCGGCAGAG	98	717
1259	1278	505346	CCGCAGTATGGATCGGCAGA	98	210
1260	1279	146785	TCCGCAGTATGGATCGGCAG	98	718

(continuación)

Inhibición de los niveles de ARNm vírico del VHB mediante oligonucleótidos antisentido quiméricos dirigidos a la SEQ ID NO: 1 (RTS3370)					
Sitio vírico de inicio	Sitio vírico de detención	N.º de ISIS	Secuencia	% de inhibición	SEQ ID NO
1261	1280	524807	TTCCGCAGTATGGATCGGCA	98	719
1262	1281	505347	GTTCCGCAGTATGGATCGGC	98	212
1263	1282	524808	AGTTCCGCAGTATGGATCGG	96	720
1264	1283	524809	GAGTTCCGCAGTATGGATCG	97	721
1266	1285	524810	AGGAGTTCCGCAGTATGGAT	96	722
1269	1288	524811	GCTAGGAGTTCCGCAGTATG	96	723
1272	1291	524812	GCGGCTAGGAGTTCCGCAGT	75	724
1275	1294	524813	CAAGCGGCTAGGAGTTCCGC	86	725
1278	1297	524814	AAACAAGCGGCTAGGAGTTC	73	726
1281	1300	524815	GCAAAAACAAGCGGCTAGGAG	71	727
1282	1301	524816	AGCAAAAACAAGCGGCTAGGA	89	728
1283	1302	505352	GAGCAAAAACAAGCGGCTAGG	76	217
1284	1303	524817	CGAGCAAAAACAAGCGGCTAG	78	729
1285	1304	524818	GCGAGCAAAAACAAGCGGCTA	71	730
1286	1305	505353	TGCGAGCAAAAACAAGCGGCT	82	218
1287	1306	524819	CTGCGAGCAAAAACAAGCGGC	82	731
1288	1307	524820	GCTGCGAGCAAAAACAAGCGG	67	732
1290	1309	524821	CTGCTGCGAGCAAAAACAAGC	79	733
1293	1312	524822	GACCTGCTGCGAGCAAAAACA	87	734
1296	1315	524823	CCAGACCTGCTGCGAGCAAAA	94	735
1299	1318	524824	GCTCCAGACCTGCTGCGAGC	80	736
1302	1321	524825	TTTGCTCCAGACCTGCTGCG	70	737
1305	1324	524826	ATGTTTGCTCCAGACCTGCT	75	738
1308	1327	524827	ATAATGTTTGCTCCAGACCT	55	739
1311	1330	524828	CCGATAATGTTTGCTCCAGA	87	740
1314	1333	524829	GTCCCATAATGTTTGCTCC	80	741
1317	1336	524830	TCAGTCCCGATAATGTTTGC	76	742
1320	1339	524831	TTATCAGTCCCGATAATGTT	53	743
1577	1596	146786	GTGAAGCGAAGTGCACACGG	96	224

Ejemplo 11: Inhibición antisentido de ARNm vírico del VHB en células HepG2.2.15 por oligómeros con huecos de MOE

Se diseñaron oligonucleótidos antisentido adicionales que se dirigen a un ácido nucleico vírico del VHB y se probaron sus efectos sobre el ARNm del VHB *in vitro*. También se incluyeron en el ensayo varios de los oligonucleótidos antisentido de los estudios descritos anteriormente. Se transfectaron células HepG2.2.15 cultivadas a una densidad de 28.000 células por pocillo utilizando reactivo LipofectAMINE 2000® con oligonucleótido antisentido 70 nM. Después de un periodo de tratamiento de aproximadamente 24 horas, se aisló ARN de las células y se midieron los niveles de ARNm del VHB mediante PCR cuantitativa en tiempo real. Se utilizó el conjunto de sondas de cebadores víricos RTS3370 para medir los niveles de ARNm. Los niveles de ARNm de algunos de los oligómeros con huecos también se midieron utilizando RTS3372. Los niveles de ARNm del VHB se ajustaron según el contenido de ARN total, medido por RIBOGREEN®. Los resultados se presentan como porcentaje de inhibición del VHB, en relación con las células de control sin tratar.

Los oligonucleótidos antisentido quiméricos de nuevo diseño en las tablas 24 y 25 se diseñaron como oligómeros con huecos de MOE 5-10-5. Los oligómeros con huecos tienen 20 nucleósidos de longitud, en los que el segmento de hueco central comprende diez 2'-desoxinucleósidos y está flanqueado en ambos lados (en las direcciones 5' y 3') por alas que comprenden cinco nucleósidos cada una. Cada nucleósido en el segmento del ala 5' y cada nucleósido en el segmento del ala 3' tiene una modificación de azúcar MOE. Cada nucleósido en el segmento de hueco central tiene una modificación de azúcar desoxi. Los enlaces internucleosídicos a lo largo de cada oligómero con huecos son enlaces fosforotioato (P=S). Todos los restos de citosina a lo largo de cada oligómero con huecos son 5-

metilcitosinas.

El "sitio de inicio de la diana vírica" indica el nucleótido más 5' al que se dirige el oligómero con huecos en la secuencia del gen vírico. El "sitio de detención de la diana vírica" indica el nucleótido más 3' al que se dirige el oligómero con huecos en la secuencia del gen vírico. Cada oligómero con huecos enumerado en la tabla 24 está dirigido a la secuencia genómica vírica, designada en el presente documento SEQ ID NO: 1 (n.º de referencia de GENBANK U95551.1). Cada oligómero con huecos enumerado en la tabla 25 está dirigido a la secuencia genómica vírica, designada en el presente documento SEQ ID NO: 1286 (una versión permutada del n.º de referencia de GENBANK U95551.1). "n/d" indica que los datos de inhibición para ese oligómero con huecos en particular no se midieron con ese conjunto de sondas de cebadores en particular.

Tabla 24

Inhibición de los niveles de ARNm vírico del VHB mediante oligonucleótidos antisentido quiméricos dirigidos a la SEQ ID NO: 1 (RTS3370 y RTS3372)						
Sitio de inicio	Sitio de detención	N.º de ISIS	Secuencia	% de inhibición de RTS3370	% de inhibición de RTS3372	SEQ ID NO
1323	1342	524832	GAGTTATCAGTCCCCGATAAT	63	n/d	744
1326	1345	524833	ACAGAGTTATCAGTCCCGAT	82	n/d	745
1329	1348	524834	ACAACAGAGTTATCAGTCCC	52	n/d	746
1332	1351	524835	AGGACAACAGAGTTATCAGT	57	n/d	747
1335	1354	524836	GAGAGGACAACAGAGTTATC	49	n/d	748
1338	1357	524837	CGGGAGAGGACAACAGAGTT	0	n/d	749
1341	1360	524838	TTGCGGGAGAGGACAACAGA	17	n/d	750
1344	1363	524839	TATTTGCGGGAGAGGACAAC	30	n/d	751
1347	1366	524840	GTATATTTGCGGGAGAGGAC	22	n/d	752
1350	1369	524841	GATGTATATTTGCGGGAGAG	32	n/d	753
1353	1372	524842	TACGATGTATATTTGCGGGA	76	n/d	754
1356	1375	524843	GGATACGATGTATATTTGCG	76	n/d	755
1359	1378	524844	CATGGATACGATGTATATTT	87	n/d	756
1362	1381	524845	AGCCATGGATACGATGTATA	70	n/d	757
1365	1384	524846	AGCAGCCATGGATACGATGT	22	n/d	758
1368	1387	524847	CCTAGCAGCCATGGATACGA	67	n/d	759
1371	1390	524848	CAGCCTAGCAGCCATGGATA	56	n/d	760
1374	1393	524849	GCACAGCCTAGCAGCCATGG	38	n/d	761
1377	1396	524850	GCAGCACAGCCTAGCAGCCA	11	n/d	762
1380	1399	524851	TTGGCAGCACAGCCTAGCAG	34	n/d	763
1383	1402	524852	CAGTTGGCAGCACAGCCTAG	47	n/d	764
1386	1405	524853	ATCCAGTTGGCAGCACAGCC	45	n/d	765
1389	1408	524854	AGGATCCAGTTGGCAGCACA	36	n/d	766
1392	1411	524855	CGCAGGATCCAGTTGGCAGC	41	n/d	767
1395	1414	524856	CCGCGCAGGATCCAGTTGGC	72	n/d	768
1398	1417	524857	GTCCCGCGCAGGATCCAGTT	55	n/d	769
1457	1476	524858	AGCGACCCCGAGAAGGGTCG	17	n/d	770
1460	1479	524859	CCAAGCGACCCCGAGAAGGG	45	n/d	771
1463	1482	524860	GTCCCAAGCGACCCCGAGAA	8	n/d	772
1466	1485	524861	AGAGTCCCAAGCGACCCCGA	51	n/d	773
1469	1488	524862	GAGAGAGTCCCAAGCGACCC	28	n/d	774
1472	1491	524863	GACGAGAGAGTCCCAAGCGA	37	n/d	775
1492	1511	524864	GAACGGCAGACGGAGAAGGG	27	n/d	776
1498	1517	524866	CGGTCGGAACGGCAGACGGA	78	n/d	777
1501	1520	524867	GGTCGGTCGGAACGGCAGAC	78	n/d	778
1504	1523	524868	CGTGGTCGGTCGGAACGGCA	79	n/d	779
1507	1526	524869	CCCCGTGGTCGGTCGGAACG	70	n/d	780

(continuación)

Inhibición de los niveles de ARNm vírico del VHB mediante oligonucleótidos antisentido quiméricos dirigidos a la SEQ ID NO: 1 (RTS3370 y RTS3372)						
Sitio de inicio	Sitio de detención	N.º de ISIS	Secuencia	% de inhibición de RTS3370	% de inhibición de RTS3372	SEQ ID NO
1510	1529	524870	GCGCCCCGTGGTCGGTCGGA	78	n/d	781
1513	1532	524871	GGTGCGCCCCGTGGTCGGTC	74	n/d	782
1514	1533	524872	AGGTGCGCCCCGTGGTCGGT	63	n/d	783
1515	1534	505354	GAGGTGCGCCCCGTGGTCGG	70	n/d	220
1516	1535	524873	AGAGGTGCGCCCCGTGGTCG	72	n/d	784
1517	1536	524874	GAGAGGTGCGCCCCGTGGTC	49	n/d	785
1518	1537	505355	AGAGAGGTGCGCCCCGTGGT	64	n/d	221
1519	1538	524875	AAGAGAGGTGCGCCCCGTGG	57	n/d	786
1520	1539	524876	AAAGAGAGGTGCGCCCCGTG	63	n/d	787
1521	1540	505356	TAAAGAGAGGTGCGCCCCGT	68	n/d	222
1522	1541	524877	GTAAAGAGAGGTGCGCCCCG	50	n/d	788
1523	1542	524878	CGTAAAGAGAGGTGCGCCCC	64	n/d	789
1550	1569	524879	GATGAGAAGGCACAGACGGG	70	n/d	790
1553	1572	524880	GCAGATGAGAAGGCACAGAC	81	n/d	791
1556	1575	524881	CCGGCAGATGAGAAGGCACA	80	n/d	792
1559	1578	524882	GGTCCGGCAGATGAGAAGGC	84	n/d	793
1562	1581	524883	CACGGTCCGGCAGATGAGAA	79	n/d	794
1565	1584	524884	GCACACGGTCCGGCAGATGA	83	n/d	795
1568	1587	524885	AGTGCACACGGTCCGGCAGA	77	n/d	796
1571	1590	524886	CGAAGTGCACACGGTCCGGC	89	n/d	797
1574	1593	524887	AAGCGAAGTGCACACGGTCC	85	n/d	798
1575	1594	524888	GAAGCGAAGTGCACACGGTC	83	n/d	799
1576	1595	524889	TGAAGCGAAGTGCACACGGT	83	n/d	800
1577	1596	146786	GTGAAGCGAAGTGCACACGG	88	85	224
1578	1597	524890	GGTGAAGCGAAGTGCACACG	83	n/d	801
1579	1598	524891	AGGTGAAGCGAAGTGCACAC	82	n/d	802
1580	1599	505357	GAGGTGAAGCGAAGTGCACA	79	n/d	803
1581	1600	524892	AGAGGTGAAGCGAAGTGCAC	73	n/d	804
1582	1601	524893	CAGAGGTGAAGCGAAGTGCA	80	n/d	805
1583	1602	505358	GCAGAGGTGAAGCGAAGTGC	84	n/d	226
1584	1603	524894	TGCAGAGGTGAAGCGAAGTG	74	n/d	806
1585	1604	524895	GTGCAGAGGTGAAGCGAAGT	72	n/d	807
1586	1605	505359	CGTGCAGAGGTGAAGCGAAG	78	n/d	227
1604	1623	524896	ACGGTGGTCTCCATGCGACG	79	n/d	808
1607	1626	524897	TTCACGGTGGTCTCCATGCG	75	n/d	809
1630	1649	524898	CCTTGGGCAACATTCGGTGG	77	n/d	810
1633	1652	524899	AGACCTTGGGCAACATTCGG	76	n/d	811
1636	1655	524900	GTAAGACCTTGGGCAACATT	73	n/d	812
1639	1658	524901	TATGTAAGACCTTGGGCAAC	60	n/d	813
1642	1661	524902	TCTTATGTAAGACCTTGGGC	72	n/d	814
1645	1664	524903	TCCTCTTATGTAAGACCTTG	75	n/d	815
1648	1667	524904	GAGTCCTCTTATGTAAGACC	65	n/d	816
1651	1670	524905	CAAGAGTCCTCTTATGTAAG	76	n/d	817
1654	1673	524906	GTCCAAGAGTCCTCTTATGT	78	n/d	818
1657	1676	524907	AGAGTCCAAGAGTCCTCTTA	82	n/d	819

ES 2 856 266 T3

1660	1679	524908	CAGAGAGTCCAAGAGTCCTC	82	n/d	820
1663	1682	524909	TTGCAGAGAGTCCAAGAGTC	76	n/d	821
1666	1685	524910	ACATTGCAGAGAGTCCAAGA	76	n/d	822
1669	1688	524911	TTGACATTGCAGAGAGTCCA	74	n/d	823
1689	1708	524912	GTATGCCTCAAGGTCGGTCG	76	n/d	824
1692	1711	524913	GAAGTATGCCTCAAGGTCGG	73	n/d	825
1695	1714	524914	TTTGAAGTATGCCTCAAGGT	76	n/d	826
1698	1717	524915	GTCTTTGAAGTATGCCTCAA	75	n/d	827
1701	1720	524916	ACAGTCTTTGAAGTATGCCT	77	n/d	828
1704	1723	524917	CAAACAGTCTTTGAAGTATG	55	n/d	829
1707	1726	524918	AAACAAACAGTCTTTGAAGT	59	n/d	830
1710	1729	524919	TTTAAACAAACAGTCTTTGA	53	n/d	831
1713	1732	524920	GTCTTTAAACAAACAGTCTT	3	n/d	832
1716	1735	524921	CCAGTCTTTAAACAAACAGT	75	n/d	833
1719	1738	524922	CTCCCAGTCTTTAAACAAAC	70	n/d	834
1722	1741	524923	CTCCTCCCAGTCTTTAAACA	68	n/d	835
1725	1744	524924	CAACTCCTCCCAGTCTTTAA	62	n/d	836
1728	1747	524925	CCCCAACTCCTCCCAGTCTT	63	n/d	837
1731	1750	524926	CTCCCCCAACTCCTCCCAGT	62	n/d	838
1734	1753	524927	CTCCTCCCCCAACTCCTCCC	55	n/d	839
1737	1756	524928	AATCTCCTCCCCCAACTCCT	61	n/d	840
1740	1759	524929	TCTAATCTCCTCCCCCAACT	61	n/d	841
1743	1762	524930	TAATCTAATCTCCTCCCCCA	70	n/d	842
1746	1765	524931	CTTTAATCTAATCTCCTCCC	74	n/d	843
1749	1768	524932	GACCTTTAATCTAATCTCCT	74	n/d	844
1752	1771	524933	AAAGACCTTTAATCTAATCT	60	n/d	845
1755	1774	524934	TACAAAGACCTTTAATCTAA	55	n/d	846
1758	1777	524935	TAGTACAAAGACCTTTAATC	54	n/d	847
1761	1780	524936	TCCTAGTACAAAGACCTTTA	69	n/d	848
1764	1783	524937	GCCTCCTAGTACAAAGACCT	72	n/d	849
1767	1786	524938	ACAGCCTCCTAGTACAAAGA	60	n/d	850
1770	1789	524939	CCTACAGCCTCCTAGTACAA	66	n/d	851
1773	1792	524940	ATGCCTACAGCCTCCTAGTA	70	n/d	852
1776	1795	524941	TTTATGCCTACAGCCTCCTA	63	n/d	853
1777	1796	524942	ATTTATGCCTACAGCCTCCT	70	n/d	854
1778	1797	509932	AATTTATGCCTACAGCCTCC	68	n/d	46
1779	1798	509933	CAATTTATGCCTACAGCCTC	68	n/d	48
1780	1799	509934	CCAATTTATGCCTACAGCCT	65	n/d	50
1781	1800	509935	ACCAATTTATGCCTACAGCC	64	n/d	52
1782	1801	524943	GACCAATTTATGCCTACAGC	57	n/d	855
1783	1802	524944	AGACCAATTTATGCCTACAG	60	n/d	856
1785	1804	524945	GCAGACCAATTTATGCCTAC	54	n/d	857
1788	1807	524946	TGCGCAGACCAATTTATGCC	68	n/d	858
1791	1810	524947	TGGTGCGCAGACCAATTTAT	64	n/d	859
1794	1813	524948	TGCTGGTGCGCAGACCAATT	75	n/d	860
1797	1816	524949	TGGTGCTGGTGCGCAGACCA	68	n/d	861
1800	1819	524950	GCATGGTGCTGGTGCGCAGA	69	n/d	862
1803	1822	524951	GTTGCATGGTGCTGGTGCGC	59	n/d	863
1807	1826	524952	AAAAGTTGCATGGTGCTGGT	61	n/d	864
1810	1829	524953	TGAAAAAGTTGCATGGTGCT	60	n/d	865

ES 2 856 266 T3

1813	1832	524954	AGGTGAAAAAGTTGCATGGT	61	n/d	866
1816	1835	524955	CAGAGGTGAAAAAGTTGCAT	63	n/d	867
1819	1838	524956	AGGCAGAGGTGAAAAAGTTG	57	n/d	868
1822	1841	524957	ATTAGGCAGAGGTGAAAAAG	50	n/d	869
1823	1842	524958	GATTAGGCAGAGGTGAAAAA	57	n/d	870
1825	1844	524959	ATGATTAGGCAGAGGTGAAA	54	n/d	871
1828	1847	524960	GAGATGATTAGGCAGAGGTG	59	n/d	872
1831	1850	524961	CAAGAGATGATTAGGCAGAG	61	n/d	873
1834	1853	524962	GAACAAGAGATGATTAGGCA	56	n/d	874
1837	1856	524963	CATGAACAAGAGATGATTAG	24	n/d	875
1840	1859	524964	GGACATGAACAAGAGATGAT	54	n/d	876
1843	1862	524965	GTAGGACATGAACAAGAGAT	52	n/d	877
1846	1865	524966	ACAGTAGGACATGAACAAGA	47	n/d	878
1849	1868	524967	TGAACAGTAGGACATGAACA	33	n/d	879
1852	1871	524968	GCTTGAACAGTAGGACATGA	44	n/d	880
1855	1874	524969	GAGGCTTGAACAGTAGGACA	43	n/d	881
1858	1877	524970	TTGGAGGCTTGAACAGTAGG	28	n/d	882
1862	1881	524971	CAGCTTGGAGGCTTGAACAG	30	n/d	883
1871	1890	524972	CCCAAGGCACAGCTTGGAGG	38	n/d	884
1874	1893	524973	CCACCCAAGGCACAGCTTGG	47	n/d	885
1877	1896	524974	AAGCCACCCAAGGCACAGCT	49	n/d	886
1880	1899	524975	CCAAAGCCACCCAAGGCACA	32	n/d	887
1883	1902	524976	GCCCCAAAGCCACCCAAGGC	56	n/d	888
1886	1905	524977	CATGCCCCAAAGCCACCCAA	63	n/d	889
1889	1908	524978	GTCCATGCCCCAAAGCCACC	64	n/d	890
1892	1911	524979	GATGTCCATGCCCCAAAGCC	65	n/d	891
1895	1914	524980	GTCGATGTCCATGCCCCAAA	80	n/d	892
1898	1917	524981	AGGGTCGATGTCCATGCCCC	79	n/d	893
1901	1920	524982	ATAAGGGTCGATGTCCATGC	79	n/d	894
1904	1923	524983	TTTATAAGGGTCGATGTCCA	71	n/d	895
1907	1926	524984	TTCTTTATAAGGGTCGATGT	77	n/d	896
1910	1929	524985	AAATTCTTTATAAGGGTCGA	79	n/d	897
1913	1932	524986	TCCAAATTCTTTATAAGGGT	80	n/d	898
1916	1935	524987	AGCTCCAAATTCTTTATAAG	80	n/d	899
1919	1938	524988	AGTAGCTCCAAATTCTTTAT	76	n/d	900
1922	1941	524989	CACAGTAGCTCCAAATTCTT	59	n/d	901
1925	1944	524990	CTCCACAGTAGCTCCAAATT	46	n/d	902
1928	1947	524991	TAACTCCACAGTAGCTCCAA	63	n/d	903
1931	1950	524992	GAGTAACTCCACAGTAGCTC	65	n/d	904
1934	1953	524993	CGAGAGTAACTCCACAGTAG	69	n/d	905
1937	1956	524994	AAACGAGAGTAACTCCACAG	61	n/d	906
1940	1959	524995	CAAAAACGAGAGTAACTCCA	46	n/d	907
1943	1962	524996	AGGCAAAAACGAGAGTAACT	39	n/d	908
1946	1965	524997	AGAAGGCAAAAACGAGAGTA	53	n/d	909
1949	1968	524998	GTCAGAAGGCAAAAACGAGA	56	n/d	910
1952	1971	524999	GAAGTCAGAAGGCAAAAACG	49	n/d	911
1955	1974	525000	AAAGAAGTCAGAAGGCAAAA	29	n/d	912
1958	1977	525001	AGGAAAGAAGTCAGAAGGCA	41	n/d	913
1961	1980	525002	TGAAGGAAAGAAGTCAGAAG	34	n/d	914
1964	1983	525003	TACTGAAGGAAAGAAGTCAG	26	n/d	915

ES 2 856 266 T3

1984	2003	525004	GCGGTATCTAGAAGATCTCG	24	n/d	916
1987	2006	525005	GAGGCGGTATCTAGAAGATC	29	n/d	917
1990	2009	525006	GCTGAGGCGGTATCTAGAAG	29	n/d	918
1993	2012	525007	AGAGCTGAGGCGGTATCTAG	13	n/d	919
1996	2015	525008	TACAGAGCTGAGGCGGTATC	6	n/d	920
1999	2018	525009	CGATACAGAGCTGAGGCGGT	3	n/d	921
2002	2021	525010	TCCCGATACAGAGCTGAGGC	27	n/d	922
2005	2024	525011	GCTTCCCGATACAGAGCTGA	43	n/d	923
2008	2027	525012	AAGGCTTCCCGATACAGAGC	33	n/d	924
2011	2030	525013	TCTAAGGCTTCCCGATACAG	34	n/d	925
2014	2033	525014	GACTCTAAGGCTTCCCGATA	38	n/d	926
2017	2036	525015	GGAGACTCTAAGGCTTCCCG	16	n/d	927
2020	2039	525016	TCAGGAGACTCTAAGGCTTC	16	n/d	928
2023	2042	525017	TGCTCAGGAGACTCTAAGGC	14	n/d	929
2026	2045	525018	CAATGCTCAGGAGACTCTAA	34	n/d	930
2029	2048	525019	GAACAATGCTCAGGAGACTC	32	n/d	931
2032	2051	525020	GGTGAACAATGCTCAGGAGA	9	n/d	932
2035	2054	525021	TGAGGTGAACAATGCTCAGG	50	n/d	933
2038	2057	525022	TGGTGAGGTGAACAATGCTC	54	n/d	934
2041	2060	525023	GTATGGTGAGGTGAACAATG	47	n/d	935
2044	2063	525024	GCAGTATGGTGAGGTGAACA	40	n/d	936
2047	2066	525025	AGTGCAGTATGGTGAGGTGA	35	n/d	937
2050	2069	525026	CTGAGTGCAGTATGGTGAGG	43	n/d	938
2053	2072	525027	TGCCTGAGTGCAGTATGGTG	45	n/d	939
2056	2075	525028	GCTTGCCTGAGTGCAGTATG	42	n/d	940
2059	2078	525029	ATTGCTTGCCTGAGTGCAGT	39	n/d	941
2062	2081	525030	AGAATTGCTTGCCTGAGTGC	27	n/d	942
2065	2084	525031	CAAAGAATTGCTTGCCTGAG	42	n/d	943
2068	2087	525032	CAGCAAAGAATTGCTTGCCT	49	n/d	944
2071	2090	525033	CCCCAGCAAAGAATTGCTTG	41	n/d	945
2074	2093	525034	TCCCCCAGCAAAGAATTGC	39	n/d	946
2077	2096	525035	AGTTCCCCCAGCAAAGAAT	39	n/d	947
2080	2099	525036	ATTAGTTCCCCCAGCAAAG	43	n/d	948
2083	2102	525037	GTCATTAGTTCCCCCAGCA	64	n/d	949
2086	2105	525038	AGAGTCATTAGTTCCCCCA	45	n/d	950
2089	2108	525039	GCTAGAGTCATTAGTTCCCC	58	n/d	951
2092	2111	525040	GTAGCTAGAGTCATTAGTTC	45	n/d	952
2095	2114	525041	CAGGTAGCTAGAGTCATTAG	44	n/d	953
2098	2117	525042	ACCCAGGTAGCTAGAGTCAT	39	n/d	954
2101	2120	525043	CCCACCCAGGTAGCTAGAGT	51	n/d	955
2104	2123	525044	ACACCCACCCAGGTAGCTAG	27	n/d	956
2107	2126	525045	TTAACACCCACCCAGGTAGC	41	n/d	957
2110	2129	525046	AAATTAACACCCACCCAGGT	44	n/d	958
2113	2132	525047	TCCAAATTAACACCCACCCA	29	n/d	959
2116	2135	525048	TCTTCCAAATTAACACCCAC	31	n/d	960
2119	2138	525049	GGATCTTCCAAATTAACACC	42	n/d	961
2122	2141	525050	GCTGGATCTTCCAAATTAAC	53	n/d	962
2125	2144	525051	GATGCTGGATCTTCCAAATT	41	n/d	963
2128	2147	525052	CTAGATGCTGGATCTTCCAA	62	n/d	964
2131	2150	525053	TCTCTAGATGCTGGATCTTC	41	83	965

ES 2 856 266 T3

2134	2153	525054	AGGTCTCTAGATGCTGGATC	26	73	966
2137	2156	525055	ACTAGGTCTCTAGATGCTGG	36	74	967
2140	2159	525056	ACTACTAGGTCTCTAGATGC	22	63	968
2143	2162	525057	CTGACTACTAGGTCTCTAGA	28	80	969
2146	2165	525058	TAACTGACTACTAGGTCTCT	47	83	970
2149	2168	525059	ACATAACTGACTACTAGGTC	31	77	971
2152	2171	525060	TTGACATAAAGTACTACTAG	34	75	972
2155	2174	525061	GTGTTGACATAAAGTACTAC	42	75	973
2158	2177	525062	TTAGTGTTGACATAAAGTAC	48	81	974
2161	2180	525063	ATATTAGTGTTGACATAAAGT	33	73	975
2164	2183	525064	CCCATATTAGTGTTGACATA	41	82	976
2167	2186	525065	AGGCCCATATTAGTGTTGAC	39	77	977
2170	2189	525066	TTTAGGCCCATATTAGTGTT	46	83	978
2173	2192	525067	AAGTTTAGGCCCATATTAGT	38	69	979
2176	2195	525068	CTGAAGTTTAGGCCCATATT	41	85	980
2179	2198	525069	TGCCTGAAGTTTAGGCCCAT	38	81	981
2182	2201	525070	AGTTGCCTGAAGTTTAGGCC	17	67	982
2185	2204	525071	AAGAGTTGCCTGAAGTTTAG	27	62	983
2188	2207	525072	CACAAGAGTTGCCTGAAGTT	27	64	984
2191	2210	525073	AACCACAAGAGTTGCCTGAA	41	80	985
2194	2213	525074	TGAAACCACAAGAGTTGCCT	32	75	986
2197	2216	525075	ATGTGAAACCACAAGAGTTG	43	67	987
2200	2219	525076	GAAATGTGAAACCACAAGAG	34	74	988
2203	2222	525077	CAAGAAATGTGAAACCACAA	22	65	989
2206	2225	525078	AGACAAGAAATGTGAAACCA	39	70	990
2209	2228	525079	GTGAGACAAGAAATGTGAAA	32	74	991
2212	2231	525080	AAAGTGAGACAAGAAATGTG	30	63	992
2215	2234	525081	CCAAAAGTGAGACAAGAAAT	25	58	993
2218	2237	525082	CTTCCAAAAGTGAGACAAGA	36	74	994
2221	2240	525083	TCTCTTCCAAAAGTGAGACA	42	84	995
2224	2243	525084	GTTTCTCTTCCAAAAGTGAG	33	75	996
2227	2246	525085	ACGGTTTCTCTTCCAAAAGT	32	68	997
2230	2249	525086	ATAACGGTTTCTCTTCCAAA	51	80	998
2233	2252	525087	TCTATAACGGTTTCTCTTCC	36	77	999
2236	2255	525088	TACTCTATAACGGTTTCTCT	23	69	1000
2239	2258	525089	AAATACTCTATAACGGTTTC	45	77	1001
2242	2261	525090	ACCAAATACTCTATAACGGT	57	82	1002
2245	2264	525091	GACACCAAATACTCTATAAC	36	77	1003
2248	2267	525092	AAAGACACCAAATACTCTAT	42	80	1004
2251	2270	525093	CCGAAAGACACCAAATACTC	41	89	1005
2254	2273	525094	ACTCCGAAAGACACCAAATA	29	73	1006
2257	2276	525095	CACACTCCGAAAGACACCAA	33	92	1007
2260	2279	525096	ATCCACACTCCGAAAGACAC	18	74	1008
2263	2282	525097	CGAATCCACACTCCGAAAGA	30	57	1009
2266	2285	525098	GTGCGAATCCACACTCCGAA	28	67	1010
2269	2288	146789	GGAGTGCGAATCCACACTCC	37	72	1011
2272	2291	525099	GGAGGAGTGCGAATCCACAC	36	64	1012
2275	2294	525100	GCTGGAGGAGTGCGAATCCA	52	90	1013
2278	2297	525101	TAAGCTGGAGGAGTGCGAAT	49	96	1014
2281	2300	525102	CTATAAGCTGGAGGAGTGCG	37	96	1015

ES 2 856 266 T3

2284	2303	525103	GGTCTATAAGCTGGAGGAGT	30	97	1016
2287	2306	525104	GGTGGTCTATAAGCTGGAGG	22	77	1017
2290	2309	525105	TTTGGTGGTCTATAAGCTGG	41	76	1018
2293	2312	525106	GCATTTGGTGGTCTATAAGC	39	76	1019
2313	2332	525107	GAAGTGTGATAGGATAGGG	27	97	1020
2316	2335	525108	CCGGAAGTGTTGATAGGATA	42	97	1021
2319	2338	525109	TTTCCGGAAGTGTTGATAGG	48	99	1022
2322	2341	525110	TAGTTTCCGGAAGTGTTGAT	18	98	1023
2325	2344	525111	CAGTAGTTTCCGGAAGTGTT	19	98	1024
2328	2347	525112	CAACAGTAGTTTCCGGAAGT	29	96	1025
2331	2350	525113	TAACAACAGTAGTTTCCGGA	39	95	1026
2334	2353	525114	GTCTAACCAACAGTAGTTTCC	40	99	1027
2369	2388	525115	CGAGGGAGTTCTTCTTCTAG	42	98	1028
2372	2391	525116	AGGCGAGGGAGTTCTTCTTC	31	97	1029
2375	2394	525117	GCGAGGCGAGGGAGTTCTTC	22	98	1030
2379	2398	525118	GTCTGCGAGGCGAGGGAGTT	20	99	1031
2398	2417	525119	CGCGGCGATTGAGACCTTCG	26	97	1032
2401	2420	525120	CGACGCGGCGATTGAGACCT	23	97	1033
2404	2423	525121	CTGCGACGCGGCGATTGAGA	47	92	1034
2407	2426	525122	CTTCTGCGACGCGGCGATTG	27	74	1035
2410	2429	525123	GATCTTCTGCGACGCGGCGA	36	87	1036
2413	2432	146790	TGAGATCTTCTGCGACGCGG	25	85	1037
2416	2435	525124	GATTGAGATCTTCTGCGACG	17	84	1038
2419	2438	525125	CGAGATTGAGATCTTCTGCG	24	82	1039
2422	2441	525126	TCCCGAGATTGAGATCTTCT	29	74	1040
2425	2444	525127	GGTTCCCGAGATTGAGATCT	14	79	1041
2428	2447	525128	TGAGGTTCCCGAGATTGAGA	41	76	1042
2431	2450	525129	CATTGAGGTTCCCGAGATTG	39	72	1043
2434	2453	525130	TAACATTGAGGTTCCCGAGA	37	71	1044
2437	2456	525131	TACTAACATTGAGGTTCCCG	42	76	1045
2440	2459	525132	GAATACTAACATTGAGGTTTC	21	75	1046
2443	2462	525133	AAGGAATACTAACATTGAGG	36	75	1047
2446	2465	525134	TCCAAGGAATACTAACATTG	29	77	1048
2449	2468	525135	GAGTCCAAGGAATACTAACA	32	76	1049
2452	2471	525136	TATGAGTCCAAGGAATACTA	23	62	1050
2455	2474	525137	CCTTATGAGTCCAAGGAATA	27	57	1051
2458	2477	525138	CCACCTTATGAGTCCAAGGA	52	82	1052
2461	2480	525139	TCCCCACCTTATGAGTCCAA	46	80	1053
2464	2483	525140	AGTTCCCCACCTTATGAGTC	14	59	1054
2467	2486	525141	TAAAGTTCCCCACCTTATGA	20	45	1055
2470	2489	525142	CAGTAAAGTTCCCCACCTTA	14	72	1056
2473	2492	525143	GACCAGTAAAGTTCCCCACC	30	77	1057
2476	2495	525144	AAAGACCAGTAAAGTTCCCC	19	72	1058
2479	2498	525145	AATAAAGACCAGTAAAGTTC	18	55	1059
2482	2501	525146	AAGAATAAAGACCAGTAAAG	16	51	1060
2485	2504	525147	TAGAAGAATAAAGACCAGTA	22	68	1061
2488	2507	525148	CAGTAGAAGAATAAAGACCA	13	59	1062
2491	2510	525149	GTACAGTAGAAGAATAAAGA	0	45	1063
2494	2513	525150	CAGGTACAGTAGAAGAATAA	31	62	1064
2497	2516	525151	AGACAGGTACAGTAGAAGAA	8	62	1065

ES 2 856 266 T3

2500	2519	525152	TAAAGACAGGTACAGTAGAA	29	61	1066
2503	2522	525153	GATTAAAGACAGGTACAGTA	28	67	1067
2506	2525	525154	GAGGATTAAAGACAGGTACA	38	76	1068
2509	2528	525155	AATGAGGATTAAAGACAGGT	30	72	1069
2512	2531	525156	TCCAATGAGGATTAAAGACA	24	67	1070
2515	2534	525157	TTTTCCAATGAGGATTAAAG	0	44	1071
2518	2537	525158	GTGTTTTCCAATGAGGATTA	20	74	1072
2521	2540	525159	ATGGTGTTTTCCAATGAGGA	30	71	1073
2524	2543	525160	AAGATGGTGTTTTCCAATGA	22	68	1074
2527	2546	525161	GAAAAGATGGTGTTTTCCAA	19	61	1075
2530	2549	525162	TAGGAAAAGATGGTGTTTTTC	14	52	1076
2533	2552	525163	TATTAGGAAAAGATGGTGTT	1	47	1077
2536	2555	525164	GTATATTAGGAAAAGATGGT	0	60	1078
2539	2558	525165	AATGTATATTAGGAAAAGAT	0	30	1079
2542	2561	525166	GTAAATGTATATTAGGAAAA	1	18	1080
2545	2564	525167	GGTGTAATGTATATTAGGA	23	72	1081
2548	2567	525168	CTTGGTGTAATGTATATTA	32	75	1082
2551	2570	525169	TGTCTTGGTGTAATGTATA	12	65	1083
2554	2573	525170	TAATGTCTTGGTGTAATGT	3	51	1084
2557	2576	525171	TGATAATGTCTTGGTGTAAT	24	62	1085
2560	2579	525172	TTTTGATAATGTCTTGGTGT	18	66	1086
2563	2582	525173	ATTTTTTGATAATGTCTTGG	11	63	1087
2566	2585	525174	CACATTTTTTGATAATGTCT	20	68	1088
2569	2588	525175	GTTACATTTTTTGATAATG	38	68	1089
2572	2591	525176	ACTGTTACATTTTTTGATA	12	61	1090
2575	2594	525177	CAAACCTGTTACATTTTTTG	25	56	1091
2578	2597	525178	CTACAACTGTTACATTTTT	21	47	1092
2581	2600	525179	GGCCTACAACTGTTACAT	28	83	1093
2584	2603	525180	GTGGGCCTACAACTGTTCA	7	72	1094
2587	2606	525181	TAAGTGGGCCTACAACTGT	26	75	1095
2590	2609	525182	CTGTAAGTGGGCCTACAAAC	35	78	1096
2593	2612	525183	TAACTGTAAGTGGGCCTACA	29	69	1097
2596	2615	525184	CATTAACCTGTAAGTGGGCCT	22	73	1098
2599	2618	525185	TCTCATTAACCTGTAAGTGGG	31	81	1099
2602	2621	525186	TTTTCTCATTAACCTGTAAGT	15	58	1100
2605	2624	525187	TTCTTTTCTCATTAACCTGTA	14	71	1101
2608	2627	525188	ATCTTCTTTTCTCATTAACCT	19	71	1102
2611	2630	525189	GCAATCTTCTTTTCTCATTA	36	79	1103
2614	2633	525190	ATTGCAATCTTCTTTTCTCA	38	82	1104
2617	2636	525191	TCAATTGCAATCTTCTTTTC	23	61	1105
2620	2639	525192	TAATCAATTGCAATCTTCTT	10	67	1106
2623	2642	525193	GCATAATCAATTGCAATCTT	27	71	1107
2626	2645	525194	CAGGCATAATCAATTGCAAT	23	71	1108
2629	2648	525195	TAGCAGGCATAATCAATTGC	30	77	1109
2632	2651	525196	ACCTAGCAGGCATAATCAAT	7	70	1110
2635	2654	525197	AAAACCTAGCAGGCATAATC	47	70	1111
2638	2657	525198	GATAAAACCTAGCAGGCATA	41	81	1112
2641	2660	525199	TTGGATAAAACCTAGCAGGC	30	78	1113
2644	2663	525200	CCTTTGGATAAAACCTAGCA	31	76	1114
2647	2666	525201	TAACCTTTGGATAAAACCTA	25	63	1115

ES 2 856 266 T3

2650	2669	525202	TGGTAACCTTTGGATAAAAC	24	76	1116
2653	2672	525203	ATTTGGTAACCTTTGGATAA	20	64	1117
2656	2675	525204	AATATTTGGTAACCTTTGGA	16	77	1118
2659	2678	525205	GTAAATATTTGGTAACCTTT	39	80	1119
2662	2681	525206	ATGGTAAATATTTGGTAACC	40	75	1120
2665	2684	525207	CCAATGGTAAATATTTGGTA	38	75	1121
2668	2687	525208	TATCCAATGGTAAATATTTG	0	0	1122
2671	2690	525209	CCTTATCCAATGGTAAATAT	28	57	1123
2674	2693	525210	TACCCTTATCCAATGGTAAA	18	71	1124
2677	2696	525211	TAATACCCTTATCCAATGGT	35	76	1125
2680	2699	525212	GTTTAATACCCTTATCCAAT	41	77	1126
2683	2702	525213	AAGGTTTAATACCCTTATCC	11	79	1127
2686	2705	525214	AATAAGGTTTAATACCCTTA	35	75	1128
2689	2708	525215	GATAATAAGGTTTAATACCC	22	54	1129
2692	2711	525216	CTGGATAATAAGGTTTAATA	19	35	1130
2695	2714	525217	GTTCTGGATAATAAGGTTTA	24	58	1131
2698	2717	525218	GATGTTCTGGATAATAAGGT	20	73	1132
2701	2720	525219	CTAGATGTTCTGGATAATAA	26	66	1133
2704	2723	525220	TAAGTAGATGTTCTGGATAA	21	66	1134
2707	2726	525221	GATTAAGTAGATGTTCTGGA	30	78	1135
2710	2729	525222	AATGATTAAGTAGATGTTCT	30	61	1136
2713	2732	525223	AGTAATGATTAAGTAGATGT	9	57	1137
2716	2735	525224	GGAAGTAATGATTAAGTAGA	18	72	1138
2719	2738	525225	TTTGGAAGTAATGATTAAGT	7	67	1139
2722	2741	525226	TAGTTTGGAAGTAATGATTA	2	30	1140
2725	2744	525227	GTCTAGTTTGGAAGTAATGA	27	78	1141
2728	2747	525228	AGTGTCTAGTTTGGAAGTAA	27	75	1142
2731	2750	525229	AATAGTGTCTAGTTTGGAAG	34	73	1143
2734	2753	525230	GTAAATAGTGTCTAGTTTGG	28	68	1144
2737	2756	525231	TGTGTAAATAGTGTCTAGTT	27	79	1145
2740	2759	525232	GAGTGTGTAAATAGTGTCTA	27	71	1146
2743	2762	525233	ATAGAGTGTGTAAATAGTGT	17	75	1147
2746	2765	525234	TCCATAGAGTGTGTAAATAG	18	75	1148
2749	2768	525235	CCTTCCATAGAGTGTGTAAA	23	80	1149
2752	2771	525236	CCGCCTTCCATAGAGTGTGT	26	82	1150
2755	2774	525237	TACCCGCCTTCCATAGAGTG	19	80	1151
2758	2777	525238	ATATACCCGCCTTCCATAGA	0	67	1152
2761	2780	525239	ATAATATACCCGCCTTCCAT	19	70	1153
2764	2783	525240	TATATAATATACCCGCCTTC	9	73	1154
2767	2786	525241	TCTTATATAATATACCCGCC	20	80	1155
2770	2789	525242	CTCTCTTATATAATATACCC	29	76	1156
2773	2792	525243	TTTCTCTCTTATATAATATA	16	58	1157
2776	2795	525244	TTGTTTCTCTCTTATATAAT	26	57	1158
2779	2798	525245	GTGTTGTTTCTCTCTTATAT	35	85	1159
2782	2801	525246	TATGTGTTGTTTCTCTCTTA	34	82	1160
2785	2804	525247	CGCTATGTGTTGTTTCTCTC	34	86	1161
2802	2821	525248	TGACCCACAAAATGAGGCGC	17	71	1162
2805	2824	525249	TGGTGACCCACAAAATGAGG	31	67	1163
2808	2827	525250	ATATGGTGACCCACAAAATG	38	69	1164
2811	2830	525251	AGAATATGGTGACCCACAAA	37	77	1165

ES 2 856 266 T3

2814	2833	525252	CCAAGAATATGGTGACCCAC	35	79	1166
2817	2836	146831	TTCCCAAGAATATGGTGACC	27	75	1167
2820	2839	525253	TTGTTCCCAAGAATATGGTG	33	69	1168
2823	2842	525254	ATCTTGTTCCCAAGAATATG	27	65	1169
2826	2845	525255	TAGATCTTGTTCCCAAGAAT	31	70	1170
2829	2848	525256	CTGTAGATCTTGTTCCCAAG	42	81	1171
2832	2851	525257	ATGCTGTAGATCTTGTTCCC	34	80	1172
2835	2854	525258	CCCATGCTGTAGATCTTGTT	38	80	1173
2838	2857	525259	TGCCCCATGCTGTAGATCTT	36	80	1174
2841	2860	525260	TTCTGCCCCATGCTGTAGAT	32	74	1175
2844	2863	525261	AGATTCTGCCCCATGCTGTA	27	75	1176
2847	2866	525262	GAAAGATTCTGCCCCATGCT	34	70	1177
2850	2869	525263	GTGGAAAGATTCTGCCCCAT	22	76	1178
2853	2872	525264	CTGGTGGAAAGATTCTGCCC	36	72	1179
2856	2875	525265	TTGCTGGTGGAAAGATTCTG	32	71	1180
2859	2878	525266	GGATTGCTGGTGGAAAGATT	20	74	1181
2862	2881	525267	AGAGGATTGCTGGTGGAAAG	25	73	1182
2865	2884	525268	CCCAGAGGATTGCTGGTGGA	40	82	1183
2868	2887	525269	AATCCCAGAGGATTGCTGGT	32	79	1184
2871	2890	525270	AAGAATCCCAGAGGATTGCT	23	69	1185
2874	2893	525271	GGAAAGAATCCCAGAGGATT	10	66	1186
2877	2896	525272	TCGGGAAAGAATCCCAGAGG	29	73	1187
2880	2899	525273	TGGTCGGGAAAGAATCCCAG	31	77	1188
2883	2902	525274	TGGTGGTCGGGAAAGAATCC	38	71	1189
2886	2905	525275	AACTGGTGGTCGGGAAAGAA	33	78	1190
2889	2908	525276	TCCAAGTGGTGGTCGGGAAA	29	76	1191
2892	2911	525277	GGATCCAAGTGGTGGTCGGG	19	81	1192
2895	2914	525278	GCTGGATCCAAGTGGTGGTC	24	74	1193
2898	2917	525279	AAGGCTGGATCCAAGTGGTG	33	83	1194
2901	2920	525280	CTGAAGGCTGGATCCAAGTG	18	81	1195
2904	2923	525286	GCTCTGAAGGCTGGATCCAA	40	79	1196
2907	2926	525287	TTTGCTCTGAAGGCTGGATC	34	69	1197
2910	2929	525288	GTGTTTGCTCTGAAGGCTGG	38	72	1198
2913	2932	525289	GCTGTGTTTGCTCTGAAGGC	40	82	1199
2916	2935	525290	TTTGCTGTGTTTGCTCTGAA	44	78	1200
2919	2938	525291	GGATTGCTGTGTTTGCTCT	38	76	1201
2922	2941	525292	TCTGGATTGCTGTGTTTGCT	28	79	1202
2925	2944	525293	CAATCTGGATTGCTGTGTT	26	61	1203
2928	2947	525294	TCCAATCTGGATTGCTGT	32	68	1204
2931	2950	525295	AAGTCCCAATCTGGATTGCT	33	59	1205
2934	2953	146832	TTGAAGTCCCAATCTGGATT	17	35	1206
2937	2956	525296	GGATTGAAGTCCCAATCTGG	35	62	1207
2940	2959	525297	TTGGGATTGAAGTCCCAATC	10	36	1208
2943	2962	525298	TTGTTGGGATTGAAGTCCCA	24	49	1209
2946	2965	525299	TCCTTGTTGGGATTGAAGTC	16	52	1210
2949	2968	525300	GTGTCCTTGTTGGGATTGAA	18	71	1211
2952	2971	525301	CAGGTGTCCTTGTTGGGATT	25	73	1212
2955	2974	525302	GGCCAGGTGTCCTTGTTGGG	31	70	1213
2958	2977	525303	TCTGGCCAGGTGTCCTTGTT	29	75	1214
2978	2997	525304	CAGCTCCTACCTTGTTGGCG	29	71	1215

ES 2 856 266 T3

2981	3000	525305	CTCCAGCTCCTACCTTGTG	19	63	1216
2984	3003	525306	ATGCTCCAGCTCCTACCTTG	35	75	1217
2987	3006	525307	CGAATGCTCCAGCTCCTACC	13	77	1218
2990	3009	525308	GCCCGAATGCTCCAGCTCCT	28	72	1219
2993	3012	525309	CCAGCCCGAATGCTCCAGCT	32	77	1220
2996	3015	525310	AACCCAGCCCGAATGCTCCA	34	72	1221
2999	3018	525311	TGAAACCCAGCCCGAATGCT	28	69	1222
3002	3021	525312	GGGTGAAACCCAGCCCGAAT	18	68	1223
3020	3039	525313	AAAGGCCTCCGTGCGGTGGG	36	77	1224
3023	3042	525314	CCAAAAGGCCTCCGTGCGGT	34	83	1225
3026	3045	525315	ACCCCAAAAGGCCTCCGTGC	28	70	1226
3029	3048	525316	TCCACCCCAAAAGGCCTCCG	26	65	1227
3032	3051	525317	GGCTCCACCCCAAAAGGCCT	19	36	1228
3035	3054	525318	GAGGGCTCCACCCCAAAAGG	14	36	1229
3038	3057	525319	CCTGAGGGCTCCACCCCAAA	32	71	1230
3041	3060	525320	GAGCCTGAGGGCTCCACCCC	37	61	1231
3044	3063	525321	CCTGAGCCTGAGGGCTCCAC	42	70	1232
3047	3066	525322	TGCCCTGAGCCTGAGGGCTC	24	56	1233
3050	3069	525323	GTATGCCCTGAGCCTGAGGG	14	75	1234
3053	3072	525324	GTAGTATGCCCTGAGCCTGA	29	83	1235
3056	3075	525325	TTGTAGTATGCCCTGAGCC	32	61	1236
3059	3078	525326	AAGTTTGTAGTATGCCCTGA	35	70	1237
3062	3081	525327	GCAAAGTTTGTAGTATGCC	37	61	1238
3065	3084	525328	CTGGCAAAGTTTGTAGTATG	26	63	1239
3068	3087	525329	TTGCTGGCAAAGTTTGTAGT	37	74	1240
3071	3090	525330	GATTTGCTGGCAAAGTTTGT	20	56	1241
3074	3093	525331	GCGGATTTGCTGGCAAAGTT	28	80	1242
3077	3096	525332	GAGGCGGATTTGCTGGCAAA	38	74	1243
3080	3099	525333	CAGGAGGCGGATTTGCTGGC	41	66	1244
3083	3102	525334	AGGCAGGAGGCGGATTTGCT	27	55	1245
3086	3105	525335	TGGAGGCAGGAGGCGGATTT	13	17	1246
3089	3108	525336	TGGTGGAGGCAGGAGGCGGA	7	21	1247
3092	3111	525337	GATTGGTGGAGGCAGGAGGC	21	44	1248
3095	3114	525338	GGCGATTGGTGGAGGCAGGA	31	65	1249
3098	3117	525339	TCTGGCGATTGGTGGAGGCA	15	76	1250
3101	3120	525340	CTGTCTGGCGATTGGTGGAG	35	73	1251
3104	3123	525341	TTCCTGTCTGGCGATTGGTG	32	72	1252
3107	3126	525342	GCCTTCCTGTCTGGCGATTG	28	64	1253
3110	3129	525343	GCTGCCTTCCTGTCTGGCGA	25	69	1254
3113	3132	525344	TAGGCTGCCTTCCTGTCTGG	32	79	1255
3116	3135	525345	GGGTAGGCTGCCTTCCTGTC	35	80	1256
3134	3153	525346	TCAAAGGTGGAGACAGCGGG	4	57	1257
3137	3156	525347	TTCTCAAAGGTGGAGACAGC	32	72	1258
3140	3159	525348	TGTTTCTCAAAGGTGGAGAC	32	66	1259
3143	3162	525349	GAGTGTTTCTCAAAGGTGGA	34	63	1260
3146	3165	525350	GATGAGTGTTTCTCAAAGGT	35	68	1261
3149	3168	525351	GAGGATGAGTGTTTCTCAAA	36	84	1262
3152	3171	525352	CCTGAGGATGAGTGTTTCTC	44	77	1263
3155	3174	525353	TGGCCTGAGGATGAGTGTTT	32	72	1264
3158	3177	525354	GCATGGCCTGAGGATGAGTG	27	73	1265

3162	3181	525355	CACTGCATGGCCTGAGGATG	40	69	1266
------	------	--------	----------------------	----	----	------

Tabla 25

Inhibición de los niveles de ARNm vírico del VHB mediante oligonucleótidos antisentido quiméricos dirigidos a la SEQ ID NO: 1286 (RTS3370 y RTS3372)						
Sitio vírico de inicio	Sitio vírico de detención	N.º de ISIS	Secuencia	% de inhibición de RTS3370	% de inhibición de RTS3372	SEQ ID NO
85	104	525356	TTCCACTGCATGGCCTGAGG	53	78	1267
88	107	525357	GAATCCACTGCATGGCCTG	44	68	1268
91	110	525358	GTGGAATTCCACTGCATGGC	42	80	1269
94	113	525359	GTTGTGGAATTCCACTGCAT	45	77	1270
97	116	525360	AAGGTTGTGGAATTCCACTG	65	67	1271
100	119	525361	TGAAAGGTTGTGGAATTCCA	56	61	1272

Ejemplo 12: Inhibición dependiente de la dosis de ARN vírico del VHB en células HepG2.2.15 por oligómeros con huecos de MOE

Se probaron determinados oligómeros con huecos del estudio descrito en los ejemplos 11 y 12 a diversas dosis en células HepG2.2.15 humanas. Las células se sembraron en placas a una densidad de 28.000 células por pocillo y se transfectaron utilizando reactivo LipofectAMINE 2000® con concentraciones de 5,56 nM, 16,67 nM, 50,0 nM y 150,0 nM de oligonucleótido antisentido, como se especifica en la tabla 26. Después de un periodo de tratamiento de aproximadamente 16 horas, se aisló ARN de las células y se midieron los niveles de ARNm del VHB mediante PCR cuantitativa en tiempo real. Se utilizó el conjunto de sondas de cebadores víricos RTS3370 para medir los niveles de ARNm. Los niveles de ARNm del VHB se ajustaron según el contenido de ARN total, medido por RIBOGREEN®. Los resultados se presentan como porcentaje de inhibición del VHB, en relación con las células de control sin tratar.

La concentración inhibidora semimáxima (CI₅₀) de cada oligonucleótido también se presenta en la tabla 26. Como se ilustra en la tabla 26, los niveles de ARNm del VHB se redujeron de una manera dependiente de la dosis en células tratadas con oligonucleótidos antisentido.

Tabla 26

Inhibición antisentido dependiente de la dosis del ARN del VHB en células HepG2.2.15 usando RTS3370					
N.º de ISIS	5,556 nM	16,667 nM	50,0 nM	150,0 nM	CI ₅₀ (nM)
146785	0	0	14	66	120,8
146786	40	64	78	88	8,5
505314	23	35	58	84	28,8
505339	28	42	62	84	23,2
505347	9	21	45	75	53,5
514469	11	22	69	79	35,4
524493	13	39	56	81	32,8
524540	15	38	54	80	34,0
524617	14	32	78	83	27,1
524619	33	42	60	84	21,3
524634	20	45	63	80	26,3
524641	39	49	62	86	14,9
524698	34	34	49	64	47,4
524699	25	31	44	63	66,1
524706	29	20	36	58	128,8
524709	32	26	48	56	89,1

(continuación)

Inhibición antisentido dependiente de la dosis del ARN del VHB en células HepG2.2.15 usando RTS3370					
N.º de ISIS	5,5556 nM	16,6667 nM	50,0 nM	150,0 nM	Cl ₅₀ (nM)
524718	46	41	61	79	15,8
524731	49	53	68	83	8,1
524734	42	31	35	64	87,2
524767	19	38	62	84	27,8
524768	35	38	62	75	23,5
524769	16	26	61	75	38,1
524806	0	0	0	35	>150,0
524807	3	22	39	74	60,2
524907	22	35	63	80	29,1
524908	25	45	67	78	22,9
524976	7	3	0	16	>150,0
524978	6	0	0	27	>150,0
524979	3	0	11	34	>150,0
524980	18	51	48	59	51,5
524981	16	27	49	61	65,8
524982	21	19	29	54	>150,0
524983	23	40	50	60	53,2
524984	19	25	45	74	50,0
524985	13	19	40	56	107,2
524986	29	48	46	64	39,3
524987	17	0	43	61	102,8
524988	22	39	52	63	47,6
524991	0	7	19	20	>150,0
524997	17	0	1	9	>150,0
524998	1	5	8	34	>150,0
525095	5	0	0	18	>150,0
525100	14	5	14	26	>150,0
525101	0	0	15	19	>150,0
525102	0	0	18	23	>150,0
525103	0	0	3	15	>150,0
525179	18	7	9	18	>150,0
525245	0	0	8	8	>150,0
525247	12	15	16	23	>150,0
525289	1	1	15	30	>150,0
525314	17	0	18	25	>150,0
525324	0	6	13	16	>150,0
525351	28	13	22	30	>150,0

Algunos de los oligonucleótidos ISIS también se probaron utilizando el conjunto de sondas de cebadores RTS3372. Los resultados se presentan en la tabla 27.

Tabla 27

Inhibición antisentido dependiente de la dosis del ARN del VHB en células HepG2.2.15 usando RTS3372					
N.º de ISIS	5,5556 nM	16,6667 nM	50,0 nM	150,0 nM	Cl ₅₀ (nM)
146785	0	0	0	51	>150,0
146786	41	68	81	91	7,9
505347	0	13	44	75	59,7

(continuación)

Inhibición antisentido dependiente de la dosis del ARN del VHB en células HepG2.2.15 usando RTS3372					
N.º de ISIS	5,5556 nM	16,6667 nM	50,0 nM	150,0 nM	CI ₅₀ (nM)
524103	0	0	1	9	>150,0
524245	0	0	6	10	>150,0
524767	18	46	60	85	25,8
524768	34	41	66	79	20,5
524769	12	38	60	77	34,5
524806	0	0	0	0	>150,0
524807	0	9	34	70	78,6
524907	20	41	62	84	26,4
524908	27	45	66	82	21,3
524976	0	0	0	16	>150,0
524978	3	0	0	22	>150,0
524979	0	0	0	33	>150,0
524980	28	51	52	67	30,1
524981	7	29	51	66	55,8
524982	22	29	37	63	83,5
524983	20	51	43	62	50,9
524984	20	30	38	75	51,7
524985	30	33	40	60	83,6
524986	25	51	51	66	33,8
524987	19	0	24	65	157,6
524988	12	41	45	62	59,2
524991	0	0	4	8	>150,0
524997	19	0	0	15	>150,0
524998	0	0	1	42	>150,0
525095	0	0	0	17	>150,0
525100	10	0	4	19	>150,0
525101	10	0	21	25	>150,0
525102	0	0	10	15	>150,0
525247	11	12	15	28	>150,0
525289	0	9	11	33	>150,0
525314	1	0	18	24	>150,0
525324	9	8	15	10	>150,0

Ejemplo 13: Inhibición dependiente de la dosis de ARN vírico del VHB en células HepG2.2.15 por oligómeros con huecos de MOE

Determinados oligómeros con huecos de los estudios descritos anteriormente se probaron a diversas dosis en células HepG2.2.15 humanas. Las células se sembraron en placas a una densidad de 30.000 células por pocillo y se transfectaron utilizando reactivo LipofectAMINE 2000® con concentraciones de 7,8125 nM, 15,625 nM, 31,25 nM, 62,5 nM, 125,0 nM y 250,0 nM de oligonucleótido antisentido, como se especifica en la tabla 28. Después de un periodo de tratamiento de aproximadamente 16 horas, se aisló ARN de las células y se midieron los niveles de ARNm del VHB mediante PCR cuantitativa en tiempo real. Se utilizó el conjunto de sondas de cebadores víricos RTS3370 para medir los niveles de ARNm. Los niveles de ARNm del VHB se ajustaron según el contenido de ARN total, medido por RIBOGREEN®. Los resultados se presentan como porcentaje de inhibición del VHB, en relación con las células de control sin tratar.

La concentración inhibidora semimáxima (CI₅₀) de cada oligonucleótido también se presenta en la tabla 28. Como se ilustra en la tabla 28, los niveles de ARNm del VHB se redujeron de una manera dependiente de la dosis en varias células tratadas con oligonucleótidos antisentido.

Tabla 28

Inhibición antisentido dependiente de la dosis del ARN del VHB en células HepG2.2.15 usando RTS3370							
N.º de ISIS	7,8125 nM	15,625 nM	31,25 nM	62,5 nM	125,0 nM	250,0 nM	Cl ₅₀ (nM)
146786	0	0	14	49	33	50	161,2
510100	0	17	30	28	44	53	177,8
510106	0	4	0	0	29	0	>250,0
509934	0	0	0	7	16	0	>250,0
510116	0	0	8	21	27	25	>250,0
505347	31	3	30	63	80	81	48,7

Ejemplo 14: Inhibición antisentido de ARNm vírico del VHB en células HepG2 por oligómeros con huecos de MOE

Se diseñaron oligonucleótidos antisentido que se dirigen a un ácido nucleico vírico del VHB y se probaron sus efectos sobre el ARNm del VHB *in vitro*. Los oligonucleótidos antisentido se probaron en una serie de experimentos que tenían condiciones de cultivo similares. Los resultados de cada experimento se presentan en tablas separadas. También se incluyeron ISIS 146786, 509934, ISIS 509959 e ISIS 510100, de los estudios descritos anteriormente. Se transfectaron células HepG2 cultivadas a una densidad de 28.000 células por pocillo utilizando LipofectAMINE2000® con oligonucleótido antisentido 70 nM. Después de un periodo de tratamiento de aproximadamente 24 horas, se aisló ARN de las células y se midieron los niveles de ARNm del VHB mediante PCR cuantitativa en tiempo real. El conjunto de sondas de cebadores víricos RTS3370 (secuencia directa CTTGGTCATGGGCCATCAG, designada en el presente documento SEQ ID NO: 2; secuencia inversa CGGCTAGGAGTTCCGCAGTA, designada en el presente documento SEQ ID NO: 3; secuencia de sonda TGCCTGGAACCTTTTCGGCTCC, designada en el presente documento SEQ ID NO: 4) se utilizó para medir los niveles de ARNm. Los niveles también se midieron utilizando el conjunto de sondas de cebadores RTS3371 (secuencia directa CCAAACCTTCGGACGGAAA, designada en el presente documento SEQ ID NO: 311; secuencia inversa TGAGGCCCACTCCCATAGG, designada en el presente documento SEQ ID NO: 312; secuencia de sonda CCCATCATCCTGGGCTTTCCGAAAAT, designada en el presente documento SEQ ID NO: 313). Los niveles de ARNm del VHB se ajustaron según el contenido de ARN total, medido por RIBOGREEN®. Los resultados se presentan como porcentaje de inhibición del VHB, en relación con las células de control sin tratar. En algunos de los ensayos mostrados en las tablas 32, 35, 42, 45 y 46, la potencia de ISIS 146786 se midió en dos pocillos en una sola placa. En esos casos, se han presentado los valores de los niveles de inhibición en ambos pocillos.

Los oligonucleótidos antisentido quiméricos de nuevo diseño en las tablas a continuación se diseñaron como oligómeros con huecos de MOE 2-9-5, oligómeros con huecos de MOE 2-9-6, oligómeros con huecos de MOE 2-10-8, oligómeros con huecos de MOE 3-9-4, oligómeros con huecos de MOE 3-9-5, oligómeros con huecos de MOE 3-10-3, oligómeros con huecos de MOE 3-10-4, oligómeros con huecos de MOE 3-10-7, oligómeros con huecos de MOE 4-9-3, oligómeros con huecos de MOE 4-9-4, oligómeros con huecos de MOE 4-10-6, oligómeros con huecos de MOE 5-9-2, oligómeros con huecos de MOE 5-9-3, oligómeros con huecos de MOE 5-10-5, oligómeros con huecos de MOE 6-9-2, oligómeros con huecos de MOE 6-10-4, oligómeros con huecos de MOE 7-10-3 u oligómeros con huecos de MOE 8-10-2. Los oligómeros con huecos de MOE 2-9-5 tienen 16 nucleósidos de longitud, en los que el segmento de hueco central comprende nueve 2'-desoxinucleósidos y está flanqueado en ambos lados (en las direcciones 5' y 3') por alas que comprenden dos y cinco nucleósidos respectivamente. Los oligómeros con huecos de MOE 2-9-6 tienen 17 nucleósidos de longitud, en los que el segmento de hueco central comprende nueve 2'-desoxinucleósidos y está flanqueado en ambos lados (en las direcciones 5' y 3') por alas que comprenden dos y seis nucleósidos respectivamente. Los oligómeros con huecos de MOE 2-10-8 tienen 20 nucleósidos de longitud, en los que el segmento de hueco central comprende diez 2'-desoxinucleósidos y está flanqueado en ambos lados (en las direcciones 5' y 3') por alas que comprenden dos y ocho nucleósidos respectivamente. Los oligómeros con huecos de MOE 3-9-4 tienen 16 nucleósidos de longitud, en los que el segmento de hueco central comprende nueve 2'-desoxinucleósidos y está flanqueado en ambos lados (en las direcciones 5' y 3') por alas que comprenden tres y cuatro nucleósidos respectivamente. Los oligómeros con huecos de MOE 3-9-5 tienen 17 nucleósidos de longitud, en los que el segmento de hueco central comprende nueve 2'-desoxinucleósidos y está flanqueado en ambos lados (en las direcciones 5' y 3') por alas que comprenden tres y cinco nucleósidos respectivamente. Los oligómeros con huecos de MOE 3-10-3 tienen 16 nucleósidos de longitud, en los que el segmento de hueco central comprende diez 2'-desoxinucleósidos y está flanqueado en ambos lados (en las direcciones 5' y 3') por alas que comprenden tres nucleósidos cada una. Los oligómeros con huecos de MOE 3-10-4 tienen 17 nucleósidos de longitud, en los que el segmento de hueco central comprende diez 2'-desoxinucleósidos y está flanqueado en ambos lados (en las direcciones 5' y 3') por alas que comprenden tres y cuatro nucleósidos respectivamente. Los oligómeros con huecos de MOE 3-10-7 tienen 20 nucleósidos de longitud, en los que el segmento de hueco central comprende diez 2'-desoxinucleósidos y está flanqueado en ambos lados (en las direcciones 5' y 3') por alas que comprenden tres y siete nucleósidos respectivamente. Los oligómeros con huecos de MOE 4-9-3 tienen 16 nucleósidos de longitud, en los que el segmento de hueco central comprende nueve 2'-desoxinucleósidos y está flanqueado en ambos lados (en las direcciones 5' y 3') por alas que comprenden cuatro y tres nucleósidos respectivamente. Los oligómeros con huecos de MOE 4-9-4 tienen 17 nucleósidos de longitud, en los que el segmento de hueco central comprende nueve 2'-desoxinucleósidos y está flanqueado en ambos lados (en las direcciones 5' y 3') por alas que comprenden cuatro

5 nucleósidos cada una. Los oligómeros con huecos de MOE 4-10-6 tienen 20 nucleósidos de longitud, en los que el
 10 segmento de hueco central comprende diez 2'-desoxinucleósidos y está flanqueado en ambos lados (en las
 15 direcciones 5' y 3') por alas que comprenden cuatro y seis nucleósidos respectivamente. Los oligómeros con huecos
 20 de MOE 5-9-2 tienen 16 nucleósidos de longitud, en los que el segmento de hueco central comprende nueve 2'-
 25 desoxinucleósidos y está flanqueado en ambos lados (en las direcciones 5' y 3') por alas que comprenden cinco y
 dos nucleósidos respectivamente. Los oligómeros con huecos de MOE 5-9-3 tienen 17 nucleósidos de longitud, en
 los que el segmento de hueco central comprende nueve 2'-desoxinucleósidos y está flanqueado en ambos lados (en
 las direcciones 5' y 3') por alas que comprenden cinco y tres nucleósidos respectivamente. Los oligómeros con
 huecos de MOE 5-10-5 tienen 20 nucleósidos de longitud, en los que el segmento de hueco central comprende diez
 2'-desoxinucleósidos y está flanqueado en ambos lados (en las direcciones 5' y 3') por alas que comprenden cinco
 nucleósidos cada una. Los oligómeros con huecos de MOE 6-9-2 tienen 17 nucleósidos de longitud, en los que el
 segmento de hueco central comprende nueve 2'-desoxinucleósidos y está flanqueado en ambos lados (en las
 direcciones 5' y 3') por alas que comprenden seis y dos nucleósidos respectivamente. Los oligómeros con huecos de
 MOE 6-10-4 tienen 20 nucleósidos de longitud, en los que el segmento de hueco central comprende diez 2'-
 desoxinucleósidos y está flanqueado en ambos lados (en las direcciones 5' y 3') por alas que comprenden seis y
 cuatro nucleósidos respectivamente. Los oligómeros con huecos de MOE 7-10-3 tienen 20 nucleósidos de longitud,
 en los que el segmento de hueco central comprende diez 2'-desoxinucleósidos y está flanqueado en ambos lados
 (en las direcciones 5' y 3') por alas que comprenden siete y tres nucleósidos respectivamente. Los oligómeros con
 huecos de MOE 8-10-2 tienen 20 nucleósidos de longitud, en los que el segmento de hueco central comprende diez
 2'-desoxinucleósidos y está flanqueado en ambos lados (en las direcciones 5' y 3') por alas que comprenden ocho y
 dos nucleósidos respectivamente. Cada nucleósido en el segmento del ala 5' y cada nucleósido en el segmento del
 ala 3' tiene una modificación de azúcar MOE. La columna 'motivo' indica los motivos con el número de nucleósidos
 en las alas y el segmento de hueco de cada uno de los oligonucleótidos. Los enlaces internucleosídicos a lo largo de
 cada oligómero con huecos son enlaces fosforotioato (P=S). Todos los restos de citosina a lo largo de cada
 oligonucleótido son 5-metilcitosinas.

El "sitio de inicio de la diana vírica" indica el nucleótido más 5' al que se dirige el oligómero con huecos en la
 secuencia del gen vírico. El "sitio de detención de la diana vírica" indica el nucleótido más 3' al que se dirige el
 oligómero con huecos en la secuencia del gen vírico. La columna 'motivo' indica el hueco y la estructura del ala de
 cada oligómero con huecos. Cada oligómero con huecos enumerado en las tablas está dirigido a la secuencia
 30 genómica vírica, designada en el presente documento SEQ ID NO: 1 (n.º de referencia de GENBANK U95551.1). La
 potencia de los oligonucleótidos de nuevo diseño se comparó con ISIS 146786, 509934, ISIS 509959 e ISIS 510100,
 cuya información se ha colocado en la parte superior de cada tabla.

Tabla 29

Inhibición de los niveles de ARNm vírico del VHB por oligonucleótidos antisentido quiméricos medidos con RTS3370						
Sitio vírico de inicio diana	Sitio vírico de detención diana	Secuencia	N.º de ISIS	Motivo	% de inhibición	SEQ ID NO
1577	1596	GTGAAGCGAAGTGCACACGG	146786	5-10-5	50	224
411	427	GGCATAGCAGCAGGATG	510100	3-10-4	62	17
58	74	CTGGAGCCACCAGCAGG	552276	5-9-3	42	1288
59	75	ACTGGAGCCACCAGCAG	552277	5-9-3	46	1289
60	76	AACTGGAGCCACCAGCA	552278	5-9-3	31	1290
61	77	GAAGTGGAGCCACCAGC	552279	5-9-3	41	1291
253	269	GAAGTCCACCACGAGTC	552280	5-9-3	5	9
254	270	AGAAGTCCACCACGAGT	552281	5-9-3	11	10
255	271	GAGAAGTCCACCACGAG	552282	5-9-3	20	11
256	272	AGAGAAGTCCACCACGA	552283	5-9-3	28	12
411	427	GGCATAGCAGCAGGATG	552230	4-9-4	57	17
411	427	GGCATAGCAGCAGGATG	552284	5-9-3	0	17
412	428	AGGCATAGCAGCAGGAT	552231	4-9-4	29	18
412	428	AGGCATAGCAGCAGGAT	552285	5-9-3	61	18
413	429	GAGGCATAGCAGCAGGA	552232	4-9-4	35	19
413	429	GAGGCATAGCAGCAGGA	552286	5-9-3	47	19
414	430	TGAGGCATAGCAGCAGG	552233	4-9-4	38	21
414	430	TGAGGCATAGCAGCAGG	552287	5-9-3	45	21
415	431	ATGAGGCATAGCAGCAG	552234	4-9-4	0	23

(continuación)

Inhibición de los niveles de ARNm vírico del VHB por oligonucleótidos antisentido quiméricos medidos con RTS3370						
Sitio vírico de inicio diana	Sitio vírico de detención diana	Secuencia	N.º de ISIS	Motivo	% de inhibición	SEQ ID NO
415	431	ATGAGGCATAGCAGCAG	552288	5-9-3	50	23
416	432	GATGAGGCATAGCAGCA	552235	4-9-4	0	25
416	432	GATGAGGCATAGCAGCA	552289	5-9-3	46	25
417	433	AGATGAGGCATAGCAGC	552236	4-9-4	45	27
417	433	AGATGAGGCATAGCAGC	552290	5-9-3	41	27
418	434	AAGATGAGGCATAGCAG	552237	4-9-4	44	29
418	434	AAGATGAGGCATAGCAG	552291	5-9-3	26	29
670	686	ACTAGTAAACTGAGCCA	552239	4-9-4	62	1292
670	686	ACTAGTAAACTGAGCCA	552293	5-9-3	67	1292
671	687	CACTAGTAAACTGAGCC	552240	4-9-4	61	1293
671	687	CACTAGTAAACTGAGCC	552294	5-9-3	71	1293
672	688	GCACTAGTAAACTGAGC	552241	4-9-4	55	1294
672	688	GCACTAGTAAACTGAGC	552295	5-9-3	58	1294
687	703	ACCACTGAACAAATGGC	552242	4-9-4	60	40
687	703	ACCACTGAACAAATGGC	552296	5-9-3	59	40
688	704	AACCACTGAACAAATGG	552243	4-9-4	57	41
688	704	AACCACTGAACAAATGG	552297	5-9-3	55	41
689	705	GAACCACTGAACAAATG	552244	4-9-4	33	42
689	705	GAACCACTGAACAAATG	552298	5-9-3	48	42
690	706	CGAACCACTGAACAAAT	552245	4-9-4	48	43
690	706	CGAACCACTGAACAAAT	552299	5-9-3	34	43
1261	1277	CGCAGTATGGATCGGCA	552246	4-9-4	81	1295
1261	1277	CGCAGTATGGATCGGCA	552300	5-9-3	56	1295
1262	1278	CCGCAGTATGGATCGGC	552247	4-9-4	87	1296
1262	1278	CCGCAGTATGGATCGGC	552301	5-9-3	86	1296
1263	1279	TCCGCAGTATGGATCGG	552248	4-9-4	72	1297
1263	1279	TCCGCAGTATGGATCGG	552302	5-9-3	77	1297
1264	1280	TTCCGCAGTATGGATCG	552249	4-9-4	56	1298
1264	1280	TTCCGCAGTATGGATCG	552303	5-9-3	65	1298
1265	1281	GTTCCGCAGTATGGATC	552250	4-9-4	52	1299
1265	1281	GTTCCGCAGTATGGATC	552304	5-9-3	57	1299
1266	1282	AGTTCCGCAGTATGGAT	552251	4-9-4	43	1300
1266	1282	AGTTCCGCAGTATGGAT	552305	5-9-3	56	1300
1267	1283	GAGTTCCGCAGTATGGA	552252	4-9-4	62	1301
1267	1283	GAGTTCCGCAGTATGGA	552306	5-9-3	75	1301
1268	1284	GGAGTTCCGCAGTATGG	552253	4-9-4	82	1302
1268	1284	GGAGTTCCGCAGTATGG	552307	5-9-3	90	1302
1269	1285	AGGAGTTCCGCAGTATG	552254	4-9-4	74	1303
1577	1593	AAGCGAAGTGCACACGG	552255	4-9-4	78	1304
1578	1594	GAAGCGAAGTGCACACG	552256	4-9-4	65	1305
1579	1595	TGAAGCGAAGTGCACAC	552257	4-9-4	62	1306
1580	1596	GTGAAGCGAAGTGCACA	552258	4-9-4	72	1307
1581	1597	GGTGAAGCGAAGTGCAC	552259	4-9-4	63	1308
1582	1598	AGGTGAAGCGAAGTGCA	552260	4-9-4	58	1309
1583	1599	GAGGTGAAGCGAAGTGC	552261	4-9-4	63	1310

(continuación)

Inhibición de los niveles de ARNm vírico del VHB por oligonucleótidos antisentido quiméricos medidos con RTS3370						
Sitio vírico de inicio diana	Sitio vírico de detención diana	Secuencia	N.º de ISIS	Motivo	% de inhibición	SEQ ID NO
1584	1600	AGAGGTGAAGCGAAGTG	552262	4-9-4	50	1311
1585	1601	CAGAGGTGAAGCGAAGT	552263	4-9-4	60	1312
1586	1602	GCAGAGGTGAAGCGAAG	552264	4-9-4	52	1313
1587	1603	TGCAGAGGTGAAGCGAA	552265	4-9-4	68	1314
1588	1604	GTGCAGAGGTGAAGCGA	552266	4-9-4	62	1315
1589	1605	CGTGCAGAGGTGAAGCG	552267	4-9-4	58	1316
1590	1606	ACGTGCAGAGGTGAAGC	552268	4-9-4	62	1317
1778	1794	TTATGCCTACAGCCTCC	552269	4-9-4	52	47
1779	1795	TTTATGCCTACAGCCTC	552270	4-9-4	54	49
1780	1796	ATTTATGCCTACAGCCT	552271	4-9-4	58	51
1781	1797	AATTTATGCCTACAGCC	552272	4-9-4	40	53
1782	1798	CAATTTATGCCTACAGC	552273	4-9-4	34	54
1783	1799	CCAATTTATGCCTACAG	552274	4-9-4	34	55
1784	1800	ACCAATTTATGCCTACA	552275	4-9-4	39	56

Tabla 30

Inhibición de los niveles de ARNm vírico del VHB por oligonucleótidos antisentido quiméricos medidos con RTS3370						
Sitio vírico de inicio diana	Sitio vírico de detención diana	Secuencia	N.º de ISIS	Motivo	% de inhibición	SEQ ID NO
1577	1596	GTGAAGCGAAGTGCACACGG	146786	5-10-5	49	224
414	429	GAGGCATAGCAGCAGG	509959	3-10-3	43	145
411	427	GGCATAGCAGCAGGATG	510100	3-10-4	54	17
58	73	TGGAGCCACCAGCAGG	552384	2-9-5	29	1318
58	73	TGGAGCCACCAGCAGG	552440	3-9-4	58	1318
59	74	CTGGAGCCACCAGCAG	552385	2-9-5	57	1319
59	74	CTGGAGCCACCAGCAG	552441	3-9-4	42	1319
60	75	ACTGGAGCCACCAGCA	552386	2-9-5	53	1320
60	75	ACTGGAGCCACCAGCA	552442	3-9-4	53	1320
61	76	AACTGGAGCCACCAGC	552387	2-9-5	48	1321
61	76	AACTGGAGCCACCAGC	552443	3-9-4	59	1321
62	77	GAAGTGGAGCCACCAG	552388	2-9-5	40	86
62	77	GAAGTGGAGCCACCAG	552444	3-9-4	51	86
411	426	GCATAGCAGCAGGATG	552389	2-9-5	39	137
411	426	GCATAGCAGCAGGATG	552445	3-9-4	60	137
412	427	GGCATAGCAGCAGGAT	552390	2-9-5	52	140
412	427	GGCATAGCAGCAGGAT	552446	3-9-4	54	140
413	428	AGGCATAGCAGCAGGA	552391	2-9-5	57	143
413	428	AGGCATAGCAGCAGGA	552447	3-9-4	54	143
414	429	GAGGCATAGCAGCAGG	552392	2-9-5	0	145
414	429	GAGGCATAGCAGCAGG	552448	3-9-4	58	145
415	430	TGAGGCATAGCAGCAG	552393	2-9-5	59	147
415	430	TGAGGCATAGCAGCAG	552449	3-9-4	60	147
416	431	ATGAGGCATAGCAGCA	552394	2-9-5	53	149
416	431	ATGAGGCATAGCAGCA	552450	3-9-4	53	149

(continuación)

Inhibición de los niveles de ARNm vírico del VHB por oligonucleótidos antisentido quiméricos medidos con RTS3370						
Sitio vírico de inicio diana	Sitio vírico de detención diana	Secuencia	N.º de ISIS	Motivo	% de inhibición	SEQ ID NO
417	432	GATGAGGCATAGCAGC	552395	2-9-5	57	151
417	432	GATGAGGCATAGCAGC	552451	3-9-4	39	151
418	433	AGATGAGGCATAGCAG	552396	2-9-5	62	153
418	433	AGATGAGGCATAGCAG	552452	3-9-4	57	153
457	473	ACGGGCAACATACCTTG	552238	4-9-4	38	33
457	473	ACGGGCAACATACCTTG	552292	5-9-3	48	33
457	473	ACGGGCAACATACCTTG	552346	6-9-2	0	33
457	472	CGGGCAACATACCTTG	552397	2-9-5	63	167
457	472	CGGGCAACATACCTTG	552453	3-9-4	56	167
458	473	ACGGGCAACATACCTT	552398	2-9-5	61	168
458	473	ACGGGCAACATACCTT	552454	3-9-4	48	168
670	685	CTAGTAAACTGAGCCA	552399	2-9-5	52	181
671	686	ACTAGTAAACTGAGCC	552400	2-9-5	57	1322
672	687	CACTAGTAAACTGAGC	552401	2-9-5	52	1323
673	688	GCACTAGTAAACTGAG	552402	2-9-5	54	1324
687	702	CCACTGAACAAATGGC	552403	2-9-5	74	188
688	703	ACCACTGAACAAATGG	552404	2-9-5	43	190
689	704	AACCACTGAACAAATG	552405	2-9-5	15	191
690	705	GAACCACTGAACAAAT	552406	2-9-5	37	192
691	706	CGAACCACTGAACAAA	552407	2-9-5	37	194
1261	1276	GCAGTATGGATCGGCA	552408	2-9-5	76	211
1262	1277	CGCAGTATGGATCGGC	552409	2-9-5	76	1325
1263	1278	CCGCAGTATGGATCGG	552410	2-9-5	63	1326
1264	1279	TCCGCAGTATGGATCG	552411	2-9-5	70	1327
1265	1280	TTCCGCAGTATGGATC	552412	2-9-5	62	1328
1266	1281	GTTCCGCAGTATGGAT	552413	2-9-5	56	1329
1267	1282	AGTTCCGCAGTATGGA	552414	2-9-5	63	1330
1268	1283	GAGTTCCGCAGTATGG	552415	2-9-5	52	1331
1269	1284	GGAGTTCCGCAGTATG	552416	2-9-5	67	1332
1270	1285	AGGAGTTCCGCAGTAT	552417	2-9-5	50	1333
1577	1592	AGCGAAGTGACACGG	552418	2-9-5	79	1334
1578	1593	AAGCGAAGTGACACG	552419	2-9-5	70	1335
1579	1594	GAAGCGAAGTGACAC	552420	2-9-5	71	1336
1580	1595	TGAAGCGAAGTGACA	552421	2-9-5	69	1337
1581	1596	GTGAAGCGAAGTGAC	552422	2-9-5	68	1338
1582	1597	GGTGAAGCGAAGTGCA	552423	2-9-5	65	1339
1583	1598	AGGTGAAGCGAAGTGC	552424	2-9-5	70	1340
1584	1599	GAGGTGAAGCGAAGTG	552425	2-9-5	51	1341
1585	1600	AGAGGTGAAGCGAAGT	552426	2-9-5	40	1342
1586	1601	CAGAGGTGAAGCGAAG	552427	2-9-5	35	1343
1587	1602	GCAGAGGTGAAGCGAA	552428	2-9-5	58	1344
1588	1603	TGCAGAGGTGAAGCGA	552429	2-9-5	46	1345
1589	1604	GTGCAGAGGTGAAGCG	552430	2-9-5	53	1346
1590	1605	CGTGCAGAGGTGAAGC	552431	2-9-5	51	1347
1591	1606	ACGTGCAGAGGTGAAG	552432	2-9-5	57	1348

(continuación)

Inhibición de los niveles de ARNm vírico del VHB por oligonucleótidos antisentido quiméricos medidos con RTS3370						
Sitio vírico de inicio diana	Sitio vírico de detención diana	Secuencia	N.º de ISIS	Motivo	% de inhibición	SEQ ID NO
1778	1793	TATGCCTACAGCCTCC	552433	2-9-5	54	230
1779	1794	TTATGCCTACAGCCTC	552434	2-9-5	44	231
1780	1795	TTTATGCCTACAGCCT	552435	2-9-5	46	232
1781	1796	ATTTATGCCTACAGCC	552436	2-9-5	36	233
1782	1797	AATTTATGCCTACAGC	552437	2-9-5	27	234
1783	1798	CAATTTATGCCTACAG	552438	2-9-5	27	235
1784	1799	CCAATTTATGCCTACA	552439	2-9-5	13	236
1577	1596	GTGAAGCGAAGTGCACACGG	146786	5-10-5	35	224
414	429	GAGGCATAGCAGCAGG	509959	3-10-3	52	145
58	73	TGGAGCCACCAGCAGG	552496	4-9-3	47	1318
59	74	CTGGAGCCACCAGCAG	552497	4-9-3	57	1319
60	75	ACTGGAGCCACCAGCA	552498	4-9-3	45	1320
61	76	AACTGGAGCCACCAGC	552499	4-9-3	52	1321
62	77	GAAGTGGAGCCACCAG	552500	4-9-3	46	86
411	426	GCATAGCAGCAGGATG	552501	4-9-3	44	137
412	427	GGCATAGCAGCAGGAT	552502	4-9-3	57	140
413	428	AGGCATAGCAGCAGGA	552503	4-9-3	52	143
414	429	GAGGCATAGCAGCAGG	552504	4-9-3	45	145
415	430	TGAGGCATAGCAGCAG	552505	4-9-3	56	147
416	431	ATGAGGCATAGCAGCA	552506	4-9-3	54	149
417	432	GATGAGGCATAGCAGC	552507	4-9-3	34	151
418	433	AGATGAGGCATAGCAG	552508	4-9-3	34	153
457	472	CGGGCAACATACCTTG	552509	4-9-3	48	167
458	473	ACGGGCAACATACCTT	552510	4-9-3	50	168
670	685	CTAGTAAACTGAGCCA	552455	3-9-4	66	181
670	685	CTAGTAAACTGAGCCA	552511	4-9-3	66	181
671	686	ACTAGTAAACTGAGCC	552456	3-9-4	64	1322
671	686	ACTAGTAAACTGAGCC	552512	4-9-3	62	1322
672	687	CACTAGTAAACTGAGC	552457	3-9-4	14	1323
672	687	CACTAGTAAACTGAGC	552513	4-9-3	56	1323
673	688	GCACTAGTAAACTGAG	552458	3-9-4	59	1324
673	688	GCACTAGTAAACTGAG	552514	4-9-3	52	1324
687	702	CCACTGAACAAATGGC	552459	3-9-4	69	188
687	702	CCACTGAACAAATGGC	552515	4-9-3	57	188
688	703	ACCACTGAACAAATGG	552460	3-9-4	0	190
688	703	ACCACTGAACAAATGG	552516	4-9-3	54	190
689	704	AACCACTGAACAAATG	552461	3-9-4	20	191
689	704	AACCACTGAACAAATG	552517	4-9-3	52	191
690	705	GAACCACTGAACAAAT	552462	3-9-4	46	192
690	705	GAACCACTGAACAAAT	552518	4-9-3	34	192
691	706	CGAACCACTGAACAAA	552463	3-9-4	48	194
691	706	CGAACCACTGAACAAA	552519	4-9-3	44	194
1261	1276	GCAGTATGGATCGGCA	552464	3-9-4	81	211
1261	1276	GCAGTATGGATCGGCA	552520	4-9-3	69	211
1262	1277	CGCAGTATGGATCGGC	552465	3-9-4	84	1325

(continuación)

Inhibición de los niveles de ARNm vírico del VHB por oligonucleótidos antisentido quiméricos medidos con RTS3370						
Sitio vírico de inicio diana	Sitio vírico de detención diana	Secuencia	N.º de ISIS	Motivo	% de inhibición	SEQ ID NO
1262	1277	CGCAGTATGGATCGGC	552521	4-9-3	80	1325
1263	1278	CCGCAGTATGGATCGG	552466	3-9-4	75	1326
1263	1278	CCGCAGTATGGATCGG	552522	4-9-3	76	1326
1264	1279	TCCGCAGTATGGATCG	552467	3-9-4	65	1327
1264	1279	TCCGCAGTATGGATCG	552523	4-9-3	71	1327
1265	1280	TTCCGCAGTATGGATC	552468	3-9-4	53	1328
1265	1280	TTCCGCAGTATGGATC	552524	4-9-3	43	1328
1266	1281	GTTCCGCAGTATGGAT	552469	3-9-4	51	1329
1266	1281	GTTCCGCAGTATGGAT	552525	4-9-3	57	1329
1267	1282	AGTTCCGCAGTATGGA	552470	3-9-4	46	1330
1267	1282	AGTTCCGCAGTATGGA	552526	4-9-3	60	1330
1268	1283	GAGTTCCGCAGTATGG	552471	3-9-4	54	1331
1268	1283	GAGTTCCGCAGTATGG	552527	4-9-3	72	1331
1269	1284	GGAGTTCCGCAGTATG	552472	3-9-4	78	1332
1269	1284	GGAGTTCCGCAGTATG	552528	4-9-3	78	1332
1270	1285	AGGAGTTCCGCAGTAT	552473	3-9-4	67	1333
1270	1285	AGGAGTTCCGCAGTAT	552529	4-9-3	77	1333
1577	1592	AGCGAAGTGCACACGG	552474	3-9-4	79	1334
1577	1592	AGCGAAGTGCACACGG	552530	4-9-3	78	1334
1578	1593	AAGCGAAGTGCACACG	552475	3-9-4	74	1335
1578	1593	AAGCGAAGTGCACACG	552531	4-9-3	68	1335
1579	1594	GAAGCGAAGTGCACAC	552476	3-9-4	52	1336
1580	1595	TGAAGCGAAGTGCACA	552477	3-9-4	76	1337
1581	1596	GTGAAGCGAAGTGCAC	552478	3-9-4	70	1338
1582	1597	GGTGAAGCGAAGTGCA	552479	3-9-4	67	1339
1583	1598	AGGTGAAGCGAAGTGC	552480	3-9-4	68	1340
1584	1599	GAGGTGAAGCGAAGTG	552481	3-9-4	57	1341
1585	1600	AGAGGTGAAGCGAAGT	552482	3-9-4	51	1342
1586	1601	CAGAGGTGAAGCGAAG	552483	3-9-4	48	1343
1587	1602	GCAGAGGTGAAGCGAA	552484	3-9-4	58	1344
1588	1603	TGCAGAGGTGAAGCGA	552485	3-9-4	51	1345
1589	1604	GTGCAGAGGTGAAGCG	552486	3-9-4	55	1346
1590	1605	CGTGCAGAGGTGAAGC	552487	3-9-4	62	1347
1591	1606	ACGTGCAGAGGTGAAG	552488	3-9-4	51	1348
1778	1793	TATGCCTACAGCCTCC	552489	3-9-4	49	230
1779	1794	TTATGCCTACAGCCTC	552490	3-9-4	51	231
1780	1795	TTTATGCCTACAGCCT	552491	3-9-4	51	232
1781	1796	ATTTATGCCTACAGCC	552492	3-9-4	38	233
1782	1797	AATTTATGCCTACAGC	552493	3-9-4	52	234
1783	1798	CAATTTATGCCTACAG	552494	3-9-4	17	235
1784	1799	CCAATTTATGCCTACA	552495	3-9-4	49	236

Tabla 32

Inhibición de los niveles de ARNm vírico del VHB por oligonucleótidos antisentido quiméricos medidos con RTS3370						
Sitio vírico de inicio diana	Sitio vírico de detención diana	Secuencia	N.º de ISIS	Motivo	% de inhibición	SEQ ID NO
1577	1596	GTGAAGCGAAGTGCACACGG	146786	5-10-5	43	224
					52	
414	429	GAGGCATAGCAGCAGG	509959	3-10-3	38	145
58	73	TGGAGCCACCAGCAGG	552552	5-9-2	33	1318
59	74	CTGGAGCCACCAGCAG	552553	5-9-2	46	1319
60	75	ACTGGAGCCACCAGCA	552554	5-9-2	54	1320
61	76	AACTGGAGCCACCAGC	552555	5-9-2	50	1321
62	77	GAAGTGGAGCCACCAG	552556	5-9-2	46	86
411	426	GCATAGCAGCAGGATG	552557	5-9-2	57	137
412	427	GGCATAGCAGCAGGAT	552558	5-9-2	55	140
413	428	AGGCATAGCAGCAGGA	552559	5-9-2	66	143
414	429	GAGGCATAGCAGCAGG	552560	5-9-2	44	145
415	430	TGAGGCATAGCAGCAG	552561	5-9-2	48	147
416	431	ATGAGGCATAGCAGCA	552562	5-9-2	52	149
417	432	GATGAGGCATAGCAGC	552563	5-9-2	45	151
418	433	AGATGAGGCATAGCAG	552564	5-9-2	41	153
457	472	CGGGCAACATACCTTG	552565	5-9-2	54	167
458	473	ACGGGCAACATACCTT	552566	5-9-2	56	168
670	685	CTAGTAAACTGAGCCA	552567	5-9-2	71	181
671	686	ACTAGTAAACTGAGCC	552568	5-9-2	64	1322
672	687	CACTAGTAAACTGAGC	552569	5-9-2	59	1323
673	688	GCACTAGTAAACTGAG	552570	5-9-2	60	1324
687	702	CCACTGAACAAATGGC	552571	5-9-2	55	188
688	703	ACCACTGAACAAATGG	552572	5-9-2	60	190
689	704	AACCACTGAACAAATG	552573	5-9-2	24	191
690	705	GAACCACTGAACAAAT	552574	5-9-2	34	192
691	706	CGAACCACTGAACAAA	552575	5-9-2	36	194
1261	1276	GCAGTATGGATCGGCA	552576	5-9-2	67	211
1262	1277	CGCAGTATGGATCGGC	552577	5-9-2	64	1325
1263	1278	CCGCAGTATGGATCGG	552578	5-9-2	75	1326
1264	1279	TCCGCAGTATGGATCG	552579	5-9-2	75	1327
1265	1280	TTCCGCAGTATGGATC	552580	5-9-2	59	1328
1266	1281	GTTCCGCAGTATGGAT	552581	5-9-2	54	1329
1267	1282	AGTTCCGCAGTATGGA	552582	5-9-2	61	1330
1268	1283	GAGTTCCGCAGTATGG	552583	5-9-2	69	1331
1269	1284	GGAGTTCCGCAGTATG	552584	5-9-2	74	1332
1270	1285	AGGAGTTCCGCAGTAT	552585	5-9-2	62	1333
1577	1592	AGCGAAGTGCACACGG	552586	5-9-2	79	1334
1578	1593	AAGCGAAGTGCACACG	552587	5-9-2	71	1335
1579	1594	GAAGCGAAGTGCACAC	552532	4-9-3	48	1336
1579	1594	GAAGCGAAGTGCACAC	552588	5-9-2	70	1336
1580	1595	TGAAGCGAAGTGCACA	552533	4-9-3	43	1337
1580	1595	TGAAGCGAAGTGCACA	552589	5-9-2	59	1337
1581	1596	GTGAAGCGAAGTGCAC	552534	4-9-3	62	1338

(continuación)

Inhibición de los niveles de ARNm vírico del VHB por oligonucleótidos antisentido quiméricos medidos con RTS3370						
Sitio vírico de inicio diana	Sitio vírico de detención diana	Secuencia	N.º de ISIS	Motivo	% de inhibición	SEQ ID NO
1581	1596	GTGAAGCGAAGTGAC	552590	5-9-2	70	1338
1582	1597	GGTGAAGCGAAGTGCA	552535	4-9-3	55	1339
1582	1597	GGTGAAGCGAAGTGCA	552591	5-9-2	51	1339
1583	1598	AGGTGAAGCGAAGTGC	552536	4-9-3	3	1340
1583	1598	AGGTGAAGCGAAGTGC	552592	5-9-2	50	1340
1584	1599	GAGGTGAAGCGAAGTG	552537	4-9-3	14	1341
1584	1599	GAGGTGAAGCGAAGTG	552593	5-9-2	46	1341
1585	1600	AGAGGTGAAGCGAAGT	552538	4-9-3	52	1342
1585	1600	AGAGGTGAAGCGAAGT	552594	5-9-2	55	1342
1586	1601	CAGAGGTGAAGCGAAG	552539	4-9-3	47	1343
1586	1601	CAGAGGTGAAGCGAAG	552595	5-9-2	60	1343
1587	1602	GCAGAGGTGAAGCGAA	552540	4-9-3	60	1344
1587	1602	GCAGAGGTGAAGCGAA	552596	5-9-2	63	1344
1588	1603	TGCAGAGGTGAAGCGA	552541	4-9-3	60	1345
1588	1603	TGCAGAGGTGAAGCGA	552597	5-9-2	61	1345
1589	1604	GTGCAGAGGTGAAGCG	552542	4-9-3	64	1346
1589	1604	GTGCAGAGGTGAAGCG	552598	5-9-2	57	1346
1590	1605	CGTGCAGAGGTGAAGC	552543	4-9-3	46	1347
1590	1605	CGTGCAGAGGTGAAGC	552600	5-9-2	59	1347
1591	1606	ACGTGCAGAGGTGAAG	552544	4-9-3	53	1348
1591	1606	ACGTGCAGAGGTGAAG	552602	5-9-2	6	1348
1778	1793	TATGCCTACAGCCTCC	552545	4-9-3	33	230
1778	1793	TATGCCTACAGCCTCC	552604	5-9-2	47	230
1779	1794	TTATGCCTACAGCCTC	552546	4-9-3	42	231
1779	1794	TTATGCCTACAGCCTC	552606	5-9-2	53	231
1780	1795	TTTATGCCTACAGCCT	552547	4-9-3	51	232
1780	1795	TTTATGCCTACAGCCT	552608	5-9-2	53	232
1781	1796	ATTTATGCCTACAGCC	552548	4-9-3	52	233
1781	1796	ATTTATGCCTACAGCC	552610	5-9-2	47	233
1782	1797	AATTTATGCCTACAGC	552549	4-9-3	38	234
1782	1797	AATTTATGCCTACAGC	552612	5-9-2	39	234
1783	1798	CAATTTATGCCTACAG	552550	4-9-3	19	235
1783	1798	CAATTTATGCCTACAG	552614	5-9-2	24	235
1784	1799	CCAATTTATGCCTACA	552551	4-9-3	24	236
1784	1799	CCAATTTATGCCTACA	552616	5-9-2	15	236

Tabla 33

Inhibición de los niveles de ARNm vírico del VHB por oligonucleótidos antisentido quiméricos medidos con RTS3370						
Sitio vírico de inicio diana	Sitio vírico de detención diana	Secuencia	N.º de ISIS	Motivo	% de inhibición	SEQ ID NO
1577	1596	GTGAAGCGAAGTGACACGG	146786	5-10-5	51	224
1780	1799	CCAATTTATGCCTACAGCCT	509934	5-10-5	76	50
58	77	GAAGTGGAGCCACCAGCAGG	552007	6-10-4	61	83

(continuación)

Inhibición de los niveles de ARNm vírico del VHB por oligonucleótidos antisentido quiméricos medidos con RTS3370						
Sitio vírico de inicio diana	Sitio vírico de detención diana	Secuencia	N.º de ISIS	Motivo	% de inhibición	SEQ ID NO
58	77	GAAGTGGAGCCACCAGCAGG	552039	7-10-3	84	83
253	272	AGAGAAGTCCACCACGAGTC	552008	6-10-4	48	103
253	272	AGAGAAGTCCACCACGAGTC	552040	7-10-3	48	103
411	430	TGAGGCATAGCAGCAGGATG	552009	6-10-4	77	136
411	430	TGAGGCATAGCAGCAGGATG	552041	7-10-3	73	136
412	431	ATGAGGCATAGCAGCAGGAT	552010	6-10-4	63	139
412	431	ATGAGGCATAGCAGCAGGAT	552042	7-10-3	66	139
413	432	GATGAGGCATAGCAGCAGGA	552011	6-10-4	52	142
413	432	GATGAGGCATAGCAGCAGGA	552043	7-10-3	54	142
414	433	AGATGAGGCATAGCAGCAGG	552012	6-10-4	73	20
414	433	AGATGAGGCATAGCAGCAGG	552044	7-10-3	86	20
415	434	AAGATGAGGCATAGCAGCAG	552013	6-10-4	73	22
415	434	AAGATGAGGCATAGCAGCAG	552045	7-10-3	65	22
416	435	GAAGATGAGGCATAGCAGCA	552014	6-10-4	76	24
416	435	GAAGATGAGGCATAGCAGCA	552046	7-10-3	93	24
417	436	AGAAGATGAGGCATAGCAGC	552015	6-10-4	70	26
417	436	AGAAGATGAGGCATAGCAGC	552047	7-10-3	77	26
418	437	AAGAAGATGAGGCATAGCAG	552016	6-10-4	61	28
418	437	AAGAAGATGAGGCATAGCAG	552048	7-10-3	66	28
687	706	CGAACCCTGAACAAATGGC	552017	6-10-4	73	39
687	706	CGAACCCTGAACAAATGGC	552049	7-10-3	73	39
1261	1280	TTCCGCAGTATGGATCGGCA	552018	6-10-4	98	719
1261	1280	TTCCGCAGTATGGATCGGCA	552050	7-10-3	98	719
1262	1281	GTTCCGCAGTATGGATCGGC	552019	6-10-4	98	212
1262	1281	GTTCCGCAGTATGGATCGGC	552051	7-10-3	99	212
1263	1282	AGTTCCGCAGTATGGATCGG	551986	4-10-6	92	720
1263	1282	AGTTCCGCAGTATGGATCGG	552020	6-10-4	97	720
1263	1282	AGTTCCGCAGTATGGATCGG	552052	7-10-3	98	720
1264	1283	GAGTTCCGCAGTATGGATCG	551987	4-10-6	95	721
1264	1283	GAGTTCCGCAGTATGGATCG	552021	6-10-4	97	721
1264	1283	GAGTTCCGCAGTATGGATCG	552053	7-10-3	98	721
1265	1284	GGAGTTCCGCAGTATGGATC	551988	4-10-6	50	1349
1265	1284	GGAGTTCCGCAGTATGGATC	552005	5-10-5	99	1349
1265	1284	GGAGTTCCGCAGTATGGATC	552022	6-10-4	99	1349
1265	1284	GGAGTTCCGCAGTATGGATC	552054	7-10-3	99	1349
1266	1285	AGGAGTTCCGCAGTATGGAT	551989	4-10-6	96	722
1266	1285	AGGAGTTCCGCAGTATGGAT	552023	6-10-4	99	722
1266	1285	AGGAGTTCCGCAGTATGGAT	552055	7-10-3	98	722
1577	1596	GT GAAGCGAAGTGCACACGG	551990	4-10-6	86	224
1577	1596	GTGAAGCGAAGTGCACACGG	552024	6-10-4	89	224
1577	1596	GTGAAGCGAAGTGCACACGG	552056	7-10-3	88	224
1578	1597	GGTGAAGCGAAGTGCACACG	551991	4-10-6	0	801
1578	1597	GGTGAAGCGAAGTGCACACG	552025	6-10-4	90	801
1578	1597	GGTGAAGCGAAGTGCACACG	552057	7-10-3	92	801
1579	1598	AGGTGAAGCGAAGTGCACAC	551992	4-10-6	72	802

(continuación)

Inhibición de los niveles de ARNm vírico del VHB por oligonucleótidos antisentido quiméricos medidos con RTS3370						
Sitio vírico de inicio diana	Sitio vírico de detención diana	Secuencia	N.º de ISIS	Motivo	% de inhibición	SEQ ID NO
1579	1598	AGGTGAAGCGAAGTGCACAC	552026	6-10-4	88	802
1579	1598	AGGTGAAGCGAAGTGCACAC	552058	7-10-3	86	802
1580	1599	GAGGTGAAGCGAAGTGCACA	551993	4-10-6	82	225
1580	1599	GAGGTGAAGCGAAGTGCACA	552027	6-10-4	87	225
1580	1599	GAGGTGAAGCGAAGTGCACA	552059	7-10-3	88	225
1581	1600	AGAGGTGAAGCGAAGTGCAC	551994	4-10-6	85	804
1581	1600	AGAGGTGAAGCGAAGTGCAC	552028	6-10-4	83	804
1581	1600	AGAGGTGAAGCGAAGTGCAC	552060	7-10-3	82	804
1582	1601	CAGAGGTGAAGCGAAGTGCA	551995	4-10-6	84	805
1582	1601	CAGAGGTGAAGCGAAGTGCA	552029	6-10-4	88	805
1582	1601	CAGAGGTGAAGCGAAGTGCA	552061	7-10-3	85	805
1583	1602	GCAGAGGTGAAGCGAAGTGC	551996	4-10-6	87	226
1583	1602	GCAGAGGTGAAGCGAAGTGC	552030	6-10-4	88	226
1583	1602	GCAGAGGTGAAGCGAAGTGC	552062	7-10-3	85	226
1584	1603	TGCAGAGGTGAAGCGAAGTG	551997	4-10-6	83	806
1584	1603	TGCAGAGGTGAAGCGAAGTG	552031	6-10-4	82	806
1585	1604	GTGCAGAGGTGAAGCGAAGT	551998	4-10-6	85	807
1585	1604	GTGCAGAGGTGAAGCGAAGT	552032	6-10-4	87	807
1586	1605	CGTGCAGAGGTGAAGCGAAG	551999	4-10-6	82	227
1586	1605	CGTGCAGAGGTGAAGCGAAG	552033	6-10-4	87	227
1587	1606	ACGTGCAGAGGTGAAGCGAA	552000	4-10-6	83	1350
1587	1606	ACGTGCAGAGGTGAAGCGAA	552006	5-10-5	88	1350
1587	1606	ACGTGCAGAGGTGAAGCGAA	552034	6-10-4	89	1350
1778	1797	AATTTATGCCTACAGCCTCC	552001	4-10-6	65	46
1778	1797	AATTTATGCCTACAGCCTCC	552035	6-10-4	60	46
1779	1798	CAATTTATGCCTACAGCCTC	552002	4-10-6	63	48
1779	1798	CAATTTATGCCTACAGCCTC	552036	6-10-4	65	48
1780	1799	CCAATTTATGCCTACAGCCT	552003	4-10-6	65	50
1780	1799	CCAATTTATGCCTACAGCCT	552037	6-10-4	58	50
1781	1800	ACCAATTTATGCCTACAGCC	552004	4-10-6	58	52
1781	1800	ACCAATTTATGCCTACAGCC	552038	6-10-4	70	52

Tabla 34

Inhibición de los niveles de ARNm vírico del VHB por oligonucleótidos antisentido quiméricos medidos con RTS3370						
Sitio vírico de inicio diana	Sitio vírico de detención diana	Secuencia	N.º de ISIS	Motivo	% de inhibición	SEQ ID NO
1577	1596	GTGAAGCGAAGTGCACACGG	146786	5-10-5	64	224
411	427	GGCATAGCAGCAGGATG	510100	3-10-4	62	17
58	74	CTGGAGCCACCAGCAGG	552168	3-9-5	79	1288
58	74	CTGGAGCCACCAGCAGG	552222	4-9-4	79	1288
59	75	ACTGGAGCCACCAGCAG	552169	3-9-5	67	1289
59	75	ACTGGAGCCACCAGCAG	552223	4-9-4	40	1289

(continuación)

Inhibición de los niveles de ARNm vírico del VHB por oligonucleótidos antisentido quiméricos medidos con RTS3370						
Sitio vírico de inicio diana	Sitio vírico de detención diana	Secuencia	N.º de ISIS	Motivo	% de inhibición	SEQ ID NO
60	76	AACTGGAGCCACCAGCA	552170	3-9-5	69	1290
60	76	AACTGGAGCCACCAGCA	552224	4-9-4	64	1290
61	77	GAACTGGAGCCACCAGC	552171	3-9-5	65	1291
61	77	GAACTGGAGCCACCAGC	552225	4-9-4	69	1291
253	269	GAAGTCCACCACGAGTC	552172	3-9-5	33	9
253	269	GAAGTCCACCACGAGTC	552226	4-9-4	48	9
254	270	AGAAGTCCACCACGAGT	552173	3-9-5	41	10
254	270	AGAAGTCCACCACGAGT	552227	4-9-4	32	10
255	271	GAGAAGTCCACCACGAG	552174	3-9-5	31	11
255	271	GAGAAGTCCACCACGAG	552228	4-9-4	42	11
256	272	AGAGAAGTCCACCACGA	552175	3-9-5	59	12
411	427	GGCATAGCAGCAGGATG	552176	3-9-5	68	17
412	428	AGGCATAGCAGCAGGAT	552177	3-9-5	55	18
413	429	GAGGCATAGCAGCAGGA	552178	3-9-5	66	19
414	430	TGAGGCATAGCAGCAGG	552179	3-9-5	70	21
415	431	ATGAGGCATAGCAGCAG	552180	3-9-5	66	23
416	432	GATGAGGCATAGCAGCA	552181	3-9-5	51	25
417	433	AGATGAGGCATAGCAGC	552182	3-9-5	69	27
418	434	AAGATGAGGCATAGCAG	552183	3-9-5	69	29
457	473	ACGGGCAACATACCTTG	552184	3-9-5	43	33
670	686	ACTAGTAAACTGAGCCA	552185	3-9-5	66	1292
671	687	CACTAGTAAACTGAGCC	552186	3-9-5	54	1293
672	688	GCACTAGTAAACTGAGC	552187	3-9-5	74	1294
687	703	ACCACTGAACAAATGGC	552188	3-9-5	78	40
688	704	AACCACTGAACAAATGG	552189	3-9-5	57	41
689	705	GAACCACTGAACAAATG	552190	3-9-5	39	42
690	706	CGAACCACTGAACAAAT	552191	3-9-5	60	43
1261	1277	CGCAGTATGGATCGGCA	552192	3-9-5	85	1295
1262	1278	CCGCAGTATGGATCGGC	552193	3-9-5	86	1296
1263	1279	TCCGCAGTATGGATCGG	552194	3-9-5	68	1297
1264	1280	TTCCGCAGTATGGATCG	552195	3-9-5	73	1298
1265	1281	GTTCCGCAGTATGGATC	552196	3-9-5	60	1299
1266	1282	AGTTCCGCAGTATGGAT	552197	3-9-5	60	1300
1267	1283	GAGTTCCGCAGTATGGA	552198	3-9-5	61	1301
1268	1284	GGAGTTCCGCAGTATGG	552199	3-9-5	89	1302
1269	1285	AGGAGTTCCGCAGTATG	552200	3-9-5	85	1303
1577	1593	AAGCGAAGTGCACACGG	552201	3-9-5	81	1304
1578	1594	GAAGCGAAGTGCACACG	552202	3-9-5	76	1305
1579	1595	TGAAGCGAAGTGCACAC	552203	3-9-5	74	1306
1580	1596	GTGAAGCGAAGTGCACA	552204	3-9-5	71	1307
1581	1597	GGTGAAGCGAAGTGCAC	552151	2-9-6	77	1308
1581	1597	GGTGAAGCGAAGTGCAC	552205	3-9-5	78	1308
1582	1598	AGGTGAAGCGAAGTGCA	552152	2-9-6	72	1309
1582	1598	AGGTGAAGCGAAGTGCA	552206	3-9-5	77	1309
1583	1599	GAGGTGAAGCGAAGTGC	552153	2-9-6	67	1310

(continuación)

Inhibición de los niveles de ARNm vírico del VHB por oligonucleótidos antisentido quiméricos medidos con RTS3370						
Sitio vírico de inicio diana	Sitio vírico de detención diana	Secuencia	N.º de ISIS	Motivo	% de inhibición	SEQ ID NO
1583	1599	GAGGTGAAGCGAAGTGC	552207	3-9-5	81	1310
1584	1600	AGAGGTGAAGCGAAGTG	552154	2-9-6	56	1311
1584	1600	AGAGGTGAAGCGAAGTG	552208	3-9-5	70	1311
1585	1601	CAGAGGTGAAGCGAAGT	552155	2-9-6	61	1312
1585	1601	CAGAGGTGAAGCGAAGT	552209	3-9-5	63	1312
1586	1602	GCAGAGGTGAAGCGAAG	552156	2-9-6	20	1313
1586	1602	GCAGAGGTGAAGCGAAG	552210	3-9-5	75	1313
1587	1603	TGCAGAGGTGAAGCGAA	552157	2-9-6	39	1314
1587	1603	TGCAGAGGTGAAGCGAA	552211	3-9-5	75	1314
1588	1604	GTGCAGAGGTGAAGCGA	552158	2-9-6	70	1315
1588	1604	GTGCAGAGGTGAAGCGA	552212	3-9-5	67	1315
1589	1605	CGTGCAGAGGTGAAGCG	552159	2-9-6	74	1316
1589	1605	CGTGCAGAGGTGAAGCG	552213	3-9-5	70	1316
1590	1606	ACGTGCAGAGGTGAAGC	552160	2-9-6	78	1317
1590	1606	ACGTGCAGAGGTGAAGC	552214	3-9-5	79	1317
1778	1794	TTATGCCTACAGCCTCC	552161	2-9-6	56	47
1778	1794	TTATGCCTACAGCCTCC	552215	3-9-5	61	47
1779	1795	TTTATGCCTACAGCCTC	552162	2-9-6	64	49
1779	1795	TTTATGCCTACAGCCTC	552216	3-9-5	62	49
1780	1796	ATTTATGCCTACAGCCT	552163	2-9-6	71	51
1780	1796	ATTTATGCCTACAGCCT	552217	3-9-5	58	51
1781	1797	AATTTATGCCTACAGCC	552164	2-9-6	52	53
1781	1797	AATTTATGCCTACAGCC	552218	3-9-5	56	53
1782	1798	CAATTTATGCCTACAGC	552165	2-9-6	53	54
1782	1798	CAATTTATGCCTACAGC	552219	3-9-5	33	54
1783	1799	CCAATTTATGCCTACAG	552166	2-9-6	41	55
1783	1799	CCAATTTATGCCTACAG	552220	3-9-5	53	55
1784	1800	ACCAATTTATGCCTACA	552167	2-9-6	54	56
1784	1800	ACCAATTTATGCCTACA	552221	3-9-5	31	56

Tabla 35

Inhibición de los niveles de ARNm vírico del VHB por oligonucleótidos antisentido quiméricos medidos con RTS3370						
Sitio vírico de inicio diana	Sitio vírico de detención diana	Secuencia	N.º de ISIS	Motivo	% de inhibición	SEQ ID NO
1577	1596	GTGAAGCGAAGTGCACACGG	146786	5-10-5	60	224
					85	
1780	1799	CCAATTTATGCCTACAGCCT	509934	5-10-5	76	50
411	427	GGCATAGCAGCAGGATG	510100	3-10-4	73	17
58	77	GAAGTGGAGCCACCAGCAGG	552071	8-10-2	79	83
58	74	CTGGAGCCACCAGCAGG	552114	2-9-6	66	1288
59	75	ACTGGAGCCACCAGCAG	552115	2-9-6	70	1289
60	76	AACTGGAGCCACCAGCA	552116	2-9-6	68	1290
61	77	GAAGTGGAGCCACCAGC	552117	2-9-6	70	1291
253	272	AGAGAAGTCCACCACGAGTC	552072	8-10-2	50	103

(continuación)

Inhibición de los niveles de ARNm vírico del VHB por oligonucleótidos antisentido quiméricos medidos con RTS3370						
Sitio vírico de inicio diana	Sitio vírico de detención diana	Secuencia	N.º de ISIS	Motivo	% de inhibición	SEQ ID NO
253	269	GAAGTCCACCACGAGTC	552118	2-9-6	66	9
254	270	AGAAGTCCACCACGAGT	552119	2-9-6	62	10
255	271	GAGAAGTCCACCACGAG	552120	2-9-6	35	11
256	272	AGAGAAGTCCACCACGA	552121	2-9-6	39	12
411	430	TGAGGCATAGCAGCAGGATG	552073	8-10-2	80	136
411	427	GGCATAGCAGCAGGATG	552122	2-9-6	55	17
412	431	ATGAGGCATAGCAGCAGGAT	552074	8-10-2	73	139
412	428	AGGCATAGCAGCAGGAT	552123	2-9-6	75	18
413	432	GATGAGGCATAGCAGCAGGA	552075	8-10-2	78	142
413	429	GAGGCATAGCAGCAGGA	552124	2-9-6	64	19
414	433	AGATGAGGCATAGCAGCAGG	552076	8-10-2	70	20
414	430	TGAGGCATAGCAGCAGG	552125	2-9-6	73	21
415	434	AAGATGAGGCATAGCAGCAG	552077	8-10-2	83	22
415	431	ATGAGGCATAGCAGCAG	552126	2-9-6	64	23
416	435	GAAGATGAGGCATAGCAGCA	552078	8-10-2	80	24
416	432	GATGAGGCATAGCAGCA	552127	2-9-6	72	25
417	436	AGAAGATGAGGCATAGCAGC	552079	8-10-2	86	26
417	433	AGATGAGGCATAGCAGC	552128	2-9-6	76	27
418	437	AAGAAGATGAGGCATAGCAG	552080	8-10-2	83	28
418	434	AAGATGAGGCATAGCAG	552129	2-9-6	72	29
670	686	ACTAGTAAACTGAGCCA	552131	2-9-6	61	1292
671	687	CACTAGTAAACTGAGCC	552132	2-9-6	73	1293
672	688	GCACTAGTAAACTGAGC	552133	2-9-6	75	1294
687	706	CGAACCCTGAACAAATGGC	552081	8-10-2	76	39
687	703	ACCACTGAACAAATGGC	552134	2-9-6	58	40
688	704	AACCACTGAACAAATGG	552135	2-9-6	67	41
689	705	GAACCACTGAACAAATG	552136	2-9-6	65	42
690	706	CGAACCCTGAACAAAT	552137	2-9-6	55	43
1261	1280	TTCCGCAGTATGGATCGGCA	552082	8-10-2	98	719
1261	1277	CGCAGTATGGATCGGCA	552138	2-9-6	82	1295
1262	1281	GTTCCGCAGTATGGATCGGC	552083	8-10-2	99	212
1262	1278	CCGCAGTATGGATCGGC	552139	2-9-6	86	1296
1263	1282	AGTTCCGCAGTATGGATCGG	552084	8-10-2	99	720
1263	1279	TCCGCAGTATGGATCGG	552140	2-9-6	74	1297
1264	1283	GAGTTCCGCAGTATGGATCG	552085	8-10-2	100	721
1264	1280	TTCCGCAGTATGGATCG	552141	2-9-6	67	1298
1265	1284	GGAGTTCCGCAGTATGGATC	552086	8-10-2	100	1349
1265	1281	GTTCCGCAGTATGGATC	552142	2-9-6	45	1299
1266	1285	AGGAGTTCCGCAGTATGGAT	552087	8-10-2	100	722
1266	1282	AGTTCCGCAGTATGGAT	552143	2-9-6	68	1300
1267	1283	GAGTTCCGCAGTATGGA	552144	2-9-6	78	1301
1268	1284	GGAGTTCCGCAGTATGG	552145	2-9-6	88	1302
1269	1285	AGGAGTTCCGCAGTATG	552146	2-9-6	81	1303
1577	1596	GTGAAGCGAAGTGCACACGG	552088	8-10-2	95	224
1577	1593	AAGCGAAGTGCACACGG	552147	2-9-6	88	1304

(continuación)

Inhibición de los niveles de ARNm vírico del VHB por oligonucleótidos antisentido quiméricos medidos con RTS3370						
Sitio vírico de inicio diana	Sitio vírico de detención diana	Secuencia	N.º de ISIS	Motivo	% de inhibición	SEQ ID NO
1578	1597	GGTGAAGCGAAGTGCACACG	552089	8-10-2	93	801
1578	1594	GAAGCGAAGTGCACACG	552148	2-9-6	79	1305
1579	1598	AGGTGAAGCGAAGTGCACAC	552090	8-10-2	87	802
1579	1595	TGAAGCGAAGTGCACAC	552149	2-9-6	81	1306
1580	1599	GAGGTGAAGCGAAGTGCACA	552091	8-10-2	88	225
1581	1600	AGAGGTGAAGCGAAGTGCAC	552092	8-10-2	90	804
1582	1601	CAGAGGTGAAGCGAAGTGCA	552093	8-10-2	91	805
1583	1602	GCAGAGGTGAAGCGAAGTGC	552094	8-10-2	88	226
1584	1603	TGCAGAGGTGAAGCGAAGTG	552063	7-10-3	81	806
1584	1603	TGCAGAGGTGAAGCGAAGTG	552095	8-10-2	89	806
1585	1604	GTGCAGAGGTGAAGCGAAGT	552064	7-10-3	85	807
1585	1604	GTGCAGAGGTGAAGCGAAGT	552096	8-10-2	92	807
1586	1605	CGTGCAGAGGTGAAGCGAAG	552065	7-10-3	86	227
1586	1605	CGTGCAGAGGTGAAGCGAAG	552097	8-10-2	93	227
1587	1606	ACGTGCAGAGGTGAAGCGAA	552066	7-10-3	33	1350
1587	1606	ACGTGCAGAGGTGAAGCGAA	552098	8-10-2	88	1350
1778	1797	AATTTATGCCTACAGCCTCC	552067	7-10-3	50	46
1778	1797	AATTTATGCCTACAGCCTCC	552099	8-10-2	70	46
1779	1798	CAATTTATGCCTACAGCCTC	552068	7-10-3	73	48
1779	1798	CAATTTATGCCTACAGCCTC	552100	8-10-2	70	48
1780	1799	CCAATTTATGCCTACAGCCT	552069	7-10-3	73	50
1780	1799	CCAATTTATGCCTACAGCCT	552101	8-10-2	76	50
1781	1800	ACCAATTTATGCCTACAGCC	552070	7-10-3	71	52
1781	1800	ACCAATTTATGCCTACAGCC	552102	8-10-2	64	52

Tabla 36

Inhibición de los niveles de ARNm vírico del VHB por oligonucleótidos antisentido quiméricos medidos con RTS3370						
Sitio vírico de inicio diana	Sitio vírico de detención diana	Secuencia	N.º de ISIS	Motivo	% de inhibición	SEQ ID NO
1577	1596	GTGAAGCGAAGTGCACACGG	146786	5-10-5	84	224
411	427	GGCATAGCAGCAGGATG	510100	3-10-4	76	17
58	74	CTGGAGCCACCAGCAGG	552330	6-9-2	54	1288
59	75	ACTGGAGCCACCAGCAG	552331	6-9-2	66	1289
60	76	AACTGGAGCCACCAGCA	552332	6-9-2	70	1290
61	77	GAAGTCCACCACGAGTC	552333	6-9-2	55	1291
253	269	GAAGTCCACCACGAGTC	552334	6-9-2	42	9
254	270	AGAAGTCCACCACGAGT	552335	6-9-2	39	10
255	271	GAGAAGTCCACCACGAG	552336	6-9-2	27	11
256	272	AGAGAAGTCCACCACGA	552337	6-9-2	74	12
411	427	GGCATAGCAGCAGGATG	552338	6-9-2	68	17
412	428	AGGCATAGCAGCAGGAT	552339	6-9-2	71	18
413	429	GAGGCATAGCAGCAGGA	552340	6-9-2	61	19
414	430	TGAGGCATAGCAGCAGG	552341	6-9-2	58	21
415	431	ATGAGGCATAGCAGCAG	552342	6-9-2	55	23

(continuación)

Inhibición de los niveles de ARNm vírico del VHB por oligonucleótidos antisentido quiméricos medidos con RTS3370						
Sitio vírico de inicio diana	Sitio vírico de detención diana	Secuencia	N.º de ISIS	Motivo	% de inhibición	SEQ ID NO
416	432	GATGAGGCATAGCAGCA	552343	6-9-2	63	25
417	433	AGATGAGGCATAGCAGC	552344	6-9-2	51	27
418	434	AAGATGAGGCATAGCAG	552345	6-9-2	65	29
457	473	ACGGGCAACATACCTTG	552346	6-9-2	0	33
670	686	ACTAGTAAACTGAGCCA	552347	6-9-2	84	1292
671	687	CACTAGTAAACTGAGCC	552348	6-9-2	87	1293
672	688	GCACTAGTAAACTGAGC	552349	6-9-2	74	1294
687	703	ACCACTGAACAAATGGC	552350	6-9-2	59	40
688	704	AACCACTGAACAAATGG	552351	6-9-2	60	41
689	705	GAACCACTGAACAAATG	552352	6-9-2	53	42
690	706	CGAACCACTGAACAAAT	552353	6-9-2	0	43
1261	1277	CGCAGTATGGATCGGCA	552354	6-9-2	83	1295
1262	1278	CCGCAGTATGGATCGGC	552355	6-9-2	90	1296
1263	1279	TCCGCAGTATGGATCGG	552356	6-9-2	0	1297
1264	1280	TTCCGCAGTATGGATCG	552357	6-9-2	45	1298
1265	1281	GTTCCGCAGTATGGATC	552358	6-9-2	74	1299
1266	1282	AGTTCCGCAGTATGGAT	552359	6-9-2	72	1300
1267	1283	GAGTTCCGCAGTATGGA	552360	6-9-2	87	1301
1268	1284	GGAGTTCCGCAGTATGG	552361	6-9-2	96	1302
1269	1285	AGGAGTTCCGCAGTATG	552308	5-9-3	81	1303
1269	1285	AGGAGTTCCGCAGTATG	552362	6-9-2	92	1303
1577	1593	AAGCGAAGTGCACACGG	552309	5-9-3	77	1304
1577	1593	AAGCGAAGTGCACACGG	552363	6-9-2	92	1304
1578	1594	GAAGCGAAGTGCACACG	552310	5-9-3	80	1305
1578	1594	GAAGCGAAGTGCACACG	552364	6-9-2	87	1305
1579	1595	TGAAGCGAAGTGCACAC	552311	5-9-3	13	1306
1579	1595	TGAAGCGAAGTGCACAC	552365	6-9-2	84	1306
1580	1596	GTGAAGCGAAGTGCACA	552150	2-9-6	73	1307
1580	1596	GTGAAGCGAAGTGCACA	552312	5-9-3	77	1307
1580	1596	GTGAAGCGAAGTGCACA	552366	6-9-2	87	1307
1581	1597	GGTGAAGCGAAGTGCAC	552313	5-9-3	64	1308
1581	1597	GGTGAAGCGAAGTGCAC	552367	6-9-2	85	1308
1582	1598	AGGTGAAGCGAAGTGCA	552314	5-9-3	73	1309
1582	1598	AGGTGAAGCGAAGTGCA	552368	6-9-2	77	1309
1583	1599	GAGGTGAAGCGAAGTGC	552315	5-9-3	75	1310
1583	1599	GAGGTGAAGCGAAGTGC	552369	6-9-2	75	1310
1584	1600	AGAGGTGAAGCGAAGTG	552316	5-9-3	64	1311
1584	1600	AGAGGTGAAGCGAAGTG	552370	6-9-2	63	1311
1585	1601	CAGAGGTGAAGCGAAGT	552317	5-9-3	99	1312
1585	1601	CAGAGGTGAAGCGAAGT	552371	6-9-2	81	1312
1586	1602	GCAGAGGTGAAGCGAAG	552318	5-9-3	76	1313
1586	1602	GCAGAGGTGAAGCGAAG	552372	6-9-2	65	1313
1587	1603	TGCAGAGGTGAAGCGAA	552319	5-9-3	55	1314
1587	1603	TGCAGAGGTGAAGCGAA	552373	6-9-2	74	1314
1588	1604	GTGCAGAGGTGAAGCGA	552320	5-9-3	68	1315

(continuación)

Inhibición de los niveles de ARNm vírico del VHB por oligonucleótidos antisentido quiméricos medidos con RTS3370						
Sitio vírico de inicio diana	Sitio vírico de detención diana	Secuencia	N.º de ISIS	Motivo	% de inhibición	SEQ ID NO
1588	1604	GTGCAGAGGTGAAGCGA	552374	6-9-2	78	1315
1589	1605	CGTGCAGAGGTGAAGCG	552321	5-9-3	74	1316
1589	1605	CGTGCAGAGGTGAAGCG	552375	6-9-2	81	1316
1590	1606	ACGTGCAGAGGTGAAGC	552322	5-9-3	73	1317
1590	1606	ACGTGCAGAGGTGAAGC	552376	6-9-2	78	1317
1778	1794	TTATGCCTACAGCCTCC	552323	5-9-3	75	47
1778	1794	TTATGCCTACAGCCTCC	552377	6-9-2	70	47
1779	1795	TTTATGCCTACAGCCTC	552324	5-9-3	0	49
1779	1795	TTTATGCCTACAGCCTC	552378	6-9-2	72	49
1780	1796	ATTTATGCCTACAGCCT	552325	5-9-3	70	51
1780	1796	ATTTATGCCTACAGCCT	552379	6-9-2	74	51
1781	1797	AATTTATGCCTACAGCC	552326	5-9-3	63	53
1781	1797	AATTTATGCCTACAGCC	552380	6-9-2	53	53
1782	1798	CAATTTATGCCTACAGC	552327	5-9-3	30	54
1782	1798	CAATTTATGCCTACAGC	552381	6-9-2	26	54
1783	1799	CCAATTTATGCCTACAG	552328	5-9-3	25	55
1783	1799	CCAATTTATGCCTACAG	552382	6-9-2	13	55
1784	1800	ACCAATTTATGCCTACA	552329	5-9-3	33	56
1784	1800	ACCAATTTATGCCTACA	552383	6-9-2	5	56

Tabla 37

Inhibición de los niveles de ARNm vírico del VHB por oligonucleótidos antisentido quiméricos medidos con RTS3370						
Sitio vírico de inicio diana	Sitio vírico de detención diana	Secuencia	N.º de ISIS	Motivo	% de inhibición	SEQ ID NO
1780	1799	CCAATTTATGCCTACAGCCT	509934	5-10-5	30	50
58	77	GAACTGGAGCCACCAGCAGG	551909	2-10-8	62	83
58	77	GAACTGGAGCCACCAGCAGG	551941	3-10-7	74	83
58	77	GAACTGGAGCCACCAGCAGG	551973	4-10-6	64	83
253	272	AGAGAAAGTCCACCACGAGTC	551910	2-10-8	52	103
253	272	AGAGAAAGTCCACCACGAGTC	551942	3-10-7	54	103
253	272	AGAGAAAGTCCACCACGAGTC	551974	4-10-6	51	103
411	430	TGAGGCATAGCAGCAGGATG	551911	2-10-8	58	136
411	430	TGAGGCATAGCAGCAGGATG	551943	3-10-7	64	136
411	430	TGAGGCATAGCAGCAGGATG	551975	4-10-6	57	136
412	431	ATGAGGCATAGCAGCAGGAT	551912	2-10-8	59	139
412	431	ATGAGGCATAGCAGCAGGAT	551944	3-10-7	66	139
412	431	ATGAGGCATAGCAGCAGGAT	551976	4-10-6	57	139
413	432	GATGAGGCATAGCAGCAGGA	551913	2-10-8	58	142
413	432	GATGAGGCATAGCAGCAGGA	551945	3-10-7	56	142
413	432	GATGAGGCATAGCAGCAGGA	551977	4-10-6	56	142
414	433	AGATGAGGCATAGCAGCAGG	551914	2-10-8	0	20
414	433	AGATGAGGCATAGCAGCAGG	551946	3-10-7	48	20
414	433	AGATGAGGCATAGCAGCAGG	551978	4-10-6	53	20
415	434	AAGATGAGGCATAGCAGCAG	551915	2-10-8	44	22

(continuación)

Inhibición de los niveles de ARNm vírico del VHB por oligonucleótidos antisentido quiméricos medidos con RTS3370						
Sitio vírico de inicio diana	Sitio vírico de detención diana	Secuencia	N.º de ISIS	Motivo	% de inhibición	SEQ ID NO
415	434	AAGATGAGGCATAGCAGCAG	551947	3-10-7	53	22
415	434	AAGATGAGGCATAGCAGCAG	551979	4-10-6	64	22
416	435	GAAGATGAGGCATAGCAGCA	551916	2-10-8	57	24
416	435	GAAGATGAGGCATAGCAGCA	551948	3-10-7	68	24
416	435	GAAGATGAGGCATAGCAGCA	551980	4-10-6	56	24
417	436	AGAAGATGAGGCATAGCAGC	551917	2-10-8	58	26
417	436	AGAAGATGAGGCATAGCAGC	551949	3-10-7	64	26
417	436	AGAAGATGAGGCATAGCAGC	551981	4-10-6	63	26
418	437	AAGAAGATGAGGCATAGCAG	551918	2-10-8	59	28
418	437	AAGAAGATGAGGCATAGCAG	551950	3-10-7	71	28
418	437	AAGAAGATGAGGCATAGCAG	551982	4-10-6	63	28
687	706	CGAACCACTGAACAAATGGC	551919	2-10-8	76	39
687	706	CGAACCACTGAACAAATGGC	551951	3-10-7	71	39
687	706	CGAACCACTGAACAAATGGC	551983	4-10-6	73	39
1261	1280	TTCCGCAGTATGGATCGGCA	551920	2-10-8	68	719
1261	1280	TTCCGCAGTATGGATCGGCA	551952	3-10-7	76	719
1261	1280	TTCCGCAGTATGGATCGGCA	551984	4-10-6	81	719
1262	1281	GTTCCGCAGTATGGATCGGC	551921	2-10-8	83	212
1262	1281	GTTCCGCAGTATGGATCGGC	551953	3-10-7	82	212
1262	1281	GTTCCGCAGTATGGATCGGC	551985	4-10-6	76	212
1263	1282	AGTTCCGCAGTATGGATCGG	551922	2-10-8	73	720
1263	1282	AGTTCCGCAGTATGGATCGG	551954	3-10-7	68	720
1264	1283	GAGTTCCGCAGTATGGATCG	551923	2-10-8	59	721
1264	1283	GAGTTCCGCAGTATGGATCG	551955	3-10-7	71	721
1265	1284	GGAGTTCCGCAGTATGGATC	551924	2-10-8	80	1349
1265	1284	GGAGTTCCGCAGTATGGATC	551956	3-10-7	80	1349
1266	1285	AGGAGTTCCGCAGTATGGAT	551925	2-10-8	82	722
1266	1285	AGGAGTTCCGCAGTATGGAT	551957	3-10-7	88	722
1577	1596	GTGAAGCGAAGTGCACACGG	551926	2-10-8	71	224
1577	1596	GTGAAGCGAAGTGCACACGG	551958	3-10-7	74	224
1578	1597	GGTGAAGCGAAGTGCACACG	551927	2-10-8	68	801
1578	1597	GGTGAAGCGAAGTGCACACG	551959	3-10-7	69	801
1579	1598	AGGTGAAGCGAAGTGCACAC	551928	2-10-8	69	802
1579	1598	AGGTGAAGCGAAGTGCACAC	551960	3-10-7	62	802
1580	1599	GAGGTGAAGCGAAGTGCACA	551929	2-10-8	54	225
1580	1599	GAGGTGAAGCGAAGTGCACA	551961	3-10-7	20	225
1581	1600	AGAGGTGAAGCGAAGTGCAC	551930	2-10-8	53	804
1581	1600	AGAGGTGAAGCGAAGTGCAC	551962	3-10-7	60	804
1582	1601	CAGAGGTGAAGCGAAGTGCA	551931	2-10-8	47	805
1582	1601	CAGAGGTGAAGCGAAGTGCA	551963	3-10-7	63	805
1583	1602	GCAGAGGTGAAGCGAAGTGC	551932	2-10-8	68	226
1583	1602	GCAGAGGTGAAGCGAAGTGC	551964	3-10-7	56	226
1584	1603	TGCAGAGGTGAAGCGAAGTG	551933	2-10-8	72	806
1584	1603	TGCAGAGGTGAAGCGAAGTG	551965	3-10-7	67	806
1585	1604	GTGCAGAGGTGAAGCGAAGT	551934	2-10-8	64	807

(continuación)

Inhibición de los niveles de ARNm vírico del VHB por oligonucleótidos antisentido quiméricos medidos con RTS3370						
Sitio vírico de inicio diana	Sitio vírico de detención diana	Secuencia	N.º de ISIS	Motivo	% de inhibición	SEQ ID NO
1585	1604	GTGCAGAGGTGAAGCGAAGT	551966	3-10-7	73	807
1586	1605	CGTGCAGAGGTGAAGCGAAG	551935	2-10-8	68	227
1586	1605	CGTGCAGAGGTGAAGCGAAG	551967	3-10-7	60	227
1587	1606	ACGTGCAGAGGTGAAGCGAA	551936	2-10-8	67	1350
1587	1606	ACGTGCAGAGGTGAAGCGAA	551968	3-10-7	63	1350
1778	1797	AATTTATGCCTACAGCCTCC	551937	2-10-8	47	46
1778	1797	AATTTATGCCTACAGCCTCC	551969	3-10-7	36	46
1779	1798	CAATTTATGCCTACAGCCTC	551938	2-10-8	41	48
1779	1798	CAATTTATGCCTACAGCCTC	551970	3-10-7	43	48
1780	1799	CCAATTTATGCCTACAGCCT	551939	2-10-8	53	50
1780	1799	CCAATTTATGCCTACAGCCT	551971	3-10-7	55	50
1781	1800	ACCAATTTATGCCTACAGCC	551940	2-10-8	50	52
1781	1800	ACCAATTTATGCCTACAGCC	551972	3-10-7	58	52

Tabla 38

Inhibición de los niveles de ARNm vírico del VHB por oligonucleótidos antisentido quiméricos medidos con RTS3371						
Sitio vírico de inicio diana	Sitio vírico de detención diana	Secuencia	N.º de ISIS	Motivo	% de inhibición	SEQ ID NO
1780	1799	CCAATTTATGCCTACAGCCT	509934	5-10-5	21	50
58	77	GAAGTGGAGCCACCAGCAGG	551909	2-10-8	52	83
58	77	GAAGTGGAGCCACCAGCAGG	551941	3-10-7	62	83
58	77	GAAGTGGAGCCACCAGCAGG	551973	4-10-6	58	83
253	272	AGAGAAGTCCACCACGAGTC	551910	2-10-8	48	103
253	272	AGAGAAGTCCACCACGAGTC	551942	3-10-7	36	103
253	272	AGAGAAGTCCACCACGAGTC	551974	4-10-6	45	103
411	430	TGAGGCATAGCAGCAGGATG	551911	2-10-8	61	136
411	430	TGAGGCATAGCAGCAGGATG	551943	3-10-7	56	136
411	430	TGAGGCATAGCAGCAGGATG	551975	4-10-6	60	136
412	431	ATGAGGCATAGCAGCAGGAT	551912	2-10-8	53	139
412	431	ATGAGGCATAGCAGCAGGAT	551944	3-10-7	48	139
412	431	ATGAGGCATAGCAGCAGGAT	551976	4-10-6	48	139
413	432	GATGAGGCATAGCAGCAGGA	551913	2-10-8	53	142
413	432	GATGAGGCATAGCAGCAGGA	551945	3-10-7	54	142
413	432	GATGAGGCATAGCAGCAGGA	551977	4-10-6	48	142
414	433	AGATGAGGCATAGCAGCAGG	551914	2-10-8	0	20
414	433	AGATGAGGCATAGCAGCAGG	551946	3-10-7	56	20
414	433	AGATGAGGCATAGCAGCAGG	551978	4-10-6	36	20
415	434	AAGATGAGGCATAGCAGCAG	551915	2-10-8	47	22
415	434	AAGATGAGGCATAGCAGCAG	551947	3-10-7	45	22
415	434	AAGATGAGGCATAGCAGCAG	551979	4-10-6	54	22
416	435	GAAGATGAGGCATAGCAGCA	551916	2-10-8	44	24
416	435	GAAGATGAGGCATAGCAGCA	551948	3-10-7	59	24
416	435	GAAGATGAGGCATAGCAGCA	551980	4-10-6	49	24
417	436	AGAAGATGAGGCATAGCAGC	551917	2-10-8	48	26

(continuación)

Inhibición de los niveles de ARNm vírico del VHB por oligonucleótidos antisentido quiméricos medidos con RTS3371						
Sitio vírico de inicio diana	Sitio vírico de detención diana	Secuencia	N.º de ISIS	Motivo	% de inhibición	SEQ ID NO
417	436	AGAAGATGAGGCATAGCAGC	551949	3-10-7	60	26
417	436	AGAAGATGAGGCATAGCAGC	551981	4-10-6	57	26
418	437	AAGAAGATGAGGCATAGCAG	551918	2-10-8	53	28
418	437	AAGAAGATGAGGCATAGCAG	551950	3-10-7	57	28
418	437	AAGAAGATGAGGCATAGCAG	551982	4-10-6	57	28
687	706	CGAACCACTGAACAAATGGC	551919	2-10-8	65	39
687	706	CGAACCACTGAACAAATGGC	551951	3-10-7	57	39
687	706	CGAACCACTGAACAAATGGC	551983	4-10-6	53	39
1261	1280	TTCCGCAGTATGGATCGGCA	551920	2-10-8	57	719
1261	1280	TTCCGCAGTATGGATCGGCA	551952	3-10-7	67	719
1261	1280	TTCCGCAGTATGGATCGGCA	551984	4-10-6	62	719
1262	1281	GTTCCGCAGTATGGATCGGC	551921	2-10-8	60	212
1262	1281	GTTCCGCAGTATGGATCGGC	551953	3-10-7	57	212
1262	1281	GTTCCGCAGTATGGATCGGC	551985	4-10-6	58	212
1263	1282	AGTTCCGCAGTATGGATCGG	551922	2-10-8	63	720
1263	1282	AGTTCCGCAGTATGGATCGG	551954	3-10-7	61	720
1264	1283	GAGTTCCGCAGTATGGATCG	551923	2-10-8	50	721
1264	1283	GAGTTCCGCAGTATGGATCG	551955	3-10-7	44	721
1265	1284	GGAGTTCCGCAGTATGGATC	551924	2-10-8	52	1349
1265	1284	GGAGTTCCGCAGTATGGATC	551956	3-10-7	46	1349
1266	1285	AGGAGTTCCGCAGTATGGAT	551925	2-10-8	54	722
1266	1285	AGGAGTTCCGCAGTATGGAT	551957	3-10-7	51	722
1577	1596	GTGAAGCGAAGTGCACACGG	551926	2-10-8	70	224
1577	1596	GTGAAGCGAAGTGCACACGG	551958	3-10-7	72	224
1578	1597	GGTGAAGCGAAGTGCACACG	551927	2-10-8	60	801
1578	1597	GGTGAAGCGAAGTGCACACG	551959	3-10-7	61	801
1579	1598	AGGTGAAGCGAAGTGCACAC	551928	2-10-8	57	802
1579	1598	AGGTGAAGCGAAGTGCACAC	551960	3-10-7	58	802
1580	1599	GAGGTGAAGCGAAGTGCACA	551929	2-10-8	49	225
1580	1599	GAGGTGAAGCGAAGTGCACA	551961	3-10-7	26	225
1581	1600	AGAGGTGAAGCGAAGTGCAC	551930	2-10-8	54	804
1581	1600	AGAGGTGAAGCGAAGTGCAC	551962	3-10-7	57	804
1582	1601	CAGAGGTGAAGCGAAGTGCA	551931	2-10-8	46	805
1582	1601	CAGAGGTGAAGCGAAGTGCA	551963	3-10-7	56	805
1583	1602	GCAGAGGTGAAGCGAAGTGC	551932	2-10-8	57	226
1583	1602	GCAGAGGTGAAGCGAAGTGC	551964	3-10-7	53	226
1584	1603	TGCAGAGGTGAAGCGAAGTG	551933	2-10-8	65	806
1584	1603	TGCAGAGGTGAAGCGAAGTG	551965	3-10-7	54	806
1585	1604	GTGCAGAGGTGAAGCGAAGT	551934	2-10-8	58	807
1585	1604	GTGCAGAGGTGAAGCGAAGT	551966	3-10-7	69	807
1586	1605	CGTGCAGAGGTGAAGCGAAG	551935	2-10-8	63	227
1586	1605	CGTGCAGAGGTGAAGCGAAG	551967	3-10-7	53	227
1587	1606	ACGTGCAGAGGTGAAGCGAA	551936	2-10-8	67	1350
1587	1606	ACGTGCAGAGGTGAAGCGAA	551968	3-10-7	60	1350
1778	1797	AATTTATGCCTACAGCCTCC	551937	2-10-8	51	46

(continuación)

Inhibición de los niveles de ARNm vírico del VHB por oligonucleótidos antisentido quiméricos medidos con RTS3371						
Sitio vírico de inicio diana	Sitio vírico de detención diana	Secuencia	N.º de ISIS	Motivo	% de inhibición	SEQ ID NO
1778	1797	AATTTATGCCTACAGCCTCC	551969	3-10-7	42	46
1779	1798	CAATTTATGCCTACAGCCTC	551938	2-10-8	40	48
1779	1798	CAATTTATGCCTACAGCCTC	551970	3-10-7	38	48
1780	1799	CCAATTTATGCCTACAGCCT	551939	2-10-8	32	50
1780	1799	CCAATTTATGCCTACAGCCT	551971	3-10-7	46	50
1781	1800	ACCAATTTATGCCTACAGCC	551940	2-10-8	39	52
1781	1800	ACCAATTTATGCCTACAGCC	551972	3-10-7	51	52

Tabla 39

Inhibición de los niveles de ARNm vírico del VHB por oligonucleótidos antisentido quiméricos medidos con RTS3371						
Sitio vírico de inicio diana	Sitio vírico de detención diana	Secuencia	N.º de ISIS	Motivo	% de inhibición	SEQ ID NO
1577	1596	GTGAAGCGAAGTGCACACGG	146786	5-10-5	40	224
411	427	GGCATAGCAGCAGGATG	510100	3-10-4	60	17
58	74	CTGGAGCCACCAGCAGG	552276	5-9-3	44	1288
59	75	ACTGGAGCCACCAGCAG	552277	5-9-3	39	1289
60	76	AACTGGAGCCACCAGCA	552278	5-9-3	37	1290
61	77	GAAGTGGAGCCACCAGC	552279	5-9-3	50	1291
253	269	GAAGTCCACCACGAGTC	552280	5-9-3	2	9
254	270	AGAAGTCCACCACGAGT	552281	5-9-3	0	10
255	271	GAGAAGTCCACCACGAG	552282	5-9-3	13	11
256	272	AGAGAAGTCCACCACGA	552229	4-9-4	17	12
256	272	AGAGAAGTCCACCACGA	552283	5-9-3	27	12
411	427	GGCATAGCAGCAGGATG	552230	4-9-4	53	17
411	427	GGCATAGCAGCAGGATG	552284	5-9-3	0	17
412	428	AGGCATAGCAGCAGGAT	552231	4-9-4	31	18
412	428	AG GCATAGCAGCAGGAT	552285	5-9-3	56	18
413	429	GAGGCATAGCAGCAGGA	552232	4-9-4	35	19
413	429	GAGGCATAGCAGCAGGA	552286	5-9-3	43	19
414	430	TGAGGCATAGCAGCAGG	552233	4-9-4	40	21
414	430	TGAGGCATAGCAGCAGG	552287	5-9-3	44	21
415	431	ATGAG GCATAGCAGCAG	552234	4-9-4	0	23
415	431	ATGAG GCATAGCAGCAG	552288	5-9-3	44	23
416	432	GATGAGGCATAGCAGCA	552235	4-9-4	13	25
416	432	GATGAGGCATAGCAGCA	552289	5-9-3	21	25
417	433	AGATGAGGCATAGCAGC	552236	4-9-4	40	27
417	433	AGATGAGGCATAGCAGC	552290	5-9-3	34	27
418	434	AAGATGAGGCATAGCAG	552237	4-9-4	37	29
418	434	AAGATGAGGCATAGCAG	552291	5-9-3	34	29
670	686	ACTAGTAAACTGAGCCA	552239	4-9-4	58	1292
670	686	ACTAGTAAACTGAGCCA	552293	5-9-3	61	1292
671	687	CACTAGTAAACTGAGCC	552240	4-9-4	54	1293
671	687	CACTAGTAAACTGAGCC	552294	5-9-3	62	1293

(continuación)

Inhibición de los niveles de ARNm vírico del VHB por oligonucleótidos antisentido quiméricos medidos con RTS3371						
Sitio vírico de inicio diana	Sitio vírico de detención diana	Secuencia	N.º de ISIS	Motivo	% de inhibición	SEQ ID NO
672	688	GCACTAGTAAACTGAGC	552241	4-9-4	47	1294
672	688	GCACTAGTAAACTGAGC	552295	5-9-3	63	1294
687	703	ACCACTGAACAAATGGC	552242	4-9-4	61	40
687	703	ACCACTGAACAAATGGC	552296	5-9-3	61	40
688	704	AACCACTGAACAAATGG	552243	4-9-4	55	41
688	704	AACCACTGAACAAATGG	552297	5-9-3	52	41
689	705	GAACCACTGAACAAATG	552244	4-9-4	45	42
689	705	GAACCACTGAACAAATG	552298	5-9-3	27	42
690	706	CGAACCACTGAACAAAT	552245	4-9-4	41	43
690	706	CGAACCACTGAACAAAT	552299	5-9-3	32	43
1261	1277	CGCAGTATGGATCGGCA	552246	4-9-4	67	1295
1261	1277	CGCAGTATGGATCGGCA	552300	5-9-3	57	1295
1262	1278	CCGCACTATGGATCGGC	552247	4-9-4	74	1296
1262	1278	CCGCACTATGGATCGGC	552301	5-9-3	76	1296
1263	1279	TCCGCACTATGGATCGG	552248	4-9-4	65	1297
1263	1279	TCCGCACTATGGATCGG	552302	5-9-3	68	1297
1264	1280	TTCCGCACTATGGATCG	552249	4-9-4	38	1298
1264	1280	TTCCGCACTATGGATCG	552303	5-9-3	59	1298
1265	1281	GTTCCGCACTATGGATC	552250	4-9-4	43	1299
1265	1281	GTTCCGCACTATGGATC	552304	5-9-3	30	1299
1266	1282	AGTTCCGCACTATGGAT	552251	4-9-4	52	1300
1266	1282	AGTTCCGCACTATGGAT	552305	5-9-3	49	1300
1267	1283	GAGTTCCGCACTATGGA	552252	4-9-4	51	1301
1267	1283	GAGTTCCGCACTATGGA	552306	5-9-3	56	1301
1268	1284	GGAGTTCCGCACTATGG	552253	4-9-4	47	1302
1268	1284	GGAGTTCCGCACTATGG	552307	5-9-3	49	1302
1269	1285	AGGAGTTCCGCACTATG	552254	4-9-4	50	1303
1577	1593	AAGCGAAGTGCACACGG	552255	4-9-4	64	1304
1578	1594	GAAGCGAAGTGCACACG	552256	4-9-4	57	1305
1579	1595	TGAAGCGAAGTGCACAC	552257	4-9-4	51	1306
1580	1596	GTGAAGCGAAGTGCACA	552258	4-9-4	62	1307
1581	1597	GGTGAAGCGAAGTGCAC	552259	4-9-4	59	1308
1582	1598	AGGTGAAGCGAAGTGCA	552260	4-9-4	56	1309
1583	1599	GAGGTGAAGCGAAGTGC	552261	4-9-4	54	1310
1584	1600	AGAGGTGAAGCGAAGTG	552262	4-9-4	47	1311
1585	1601	CAGAGGTGAAGCGAAGT	552263	4-9-4	45	1312
1586	1602	GCAGAGGTGAAGCGAAG	552264	4-9-4	52	1313
1587	1603	TGCAGAGGTGAAGCGAA	552265	4-9-4	58	1314
1588	1604	GTGCAGAGGTGAAGCGA	552266	4-9-4	54	1315
1589	1605	CGTGCAGAGGTGAAGCG	552267	4-9-4	43	1316
1590	1606	ACGTGCAGAGGTGAAGC	552268	4-9-4	57	1317
1778	1794	TTATGCCTACAGCCTCC	552269	4-9-4	34	47
1779	1795	TTTATGCCTACAGCCTC	552270	4-9-4	37	49
1780	1796	ATTTATGCCTACAGCCT	552271	4-9-4	42	51
1781	1797	AATTTATGCCTACAGCC	552272	4-9-4	36	53

(continuación)

Inhibición de los niveles de ARNm vírico del VHB por oligonucleótidos antisentido quiméricos medidos con RTS3371						
Sitio vírico de inicio diana	Sitio vírico de detención diana	Secuencia	N.º de ISIS	Motivo	% de inhibición	SEQ ID NO
1782	1798	CAATTTATGCCTACAGC	552273	4-9-4	25	54
1783	1799	CCAATTTATGCCTACAG	552274	4-9-4	11	55
1784	1800	ACCAATTTATGCCTACA	552275	4-9-4	38	56

Tabla 40

Inhibición de los niveles de ARNm vírico del VHB por oligonucleótidos antisentido quiméricos medidos con RTS3371						
Sitio vírico de inicio diana	Sitio vírico de detención diana	Secuencia	N.º de ISIS	Motivo	% de inhibición	SEQ ID NO
1577	1596	GTGAAGCGAAGTGCACACGG	146786	5-10-5	38	1354
414	429	GAGGCATAGCAGCAGG	509959	3-10-3	49	145
411	427	GGCATAGCAGCAGGATG	510100	3-10-4	55	17
58	73	TGGAGCCACCAGCAGG	552384	2-9-5	41	1318
58	73	TGGAGCCACCAGCAGG	552440	3-9-4	57	1318
59	74	CTGGAGCCACCAGCAG	552385	2-9-5	53	1319
59	74	CTGGAGCCACCAGCAG	552441	3-9-4	38	1319
60	75	ACTGGAGCCACCAGCA	552386	2-9-5	42	1320
60	75	ACTGGAGCCACCAGCA	552442	3-9-4	72	1320
61	76	AACTGGAGCCACCAGC	552387	2-9-5	43	1321
61	76	AACTGGAGCCACCAGC	552443	3-9-4	56	1321
62	77	GAAGTGGAGCCACCAG	552388	2-9-5	18	86
62	77	GAAGTGGAGCCACCAG	552444	3-9-4	39	86
411	426	GCATAGCAGCAGGATG	552389	2-9-5	24	137
411	426	GCATAGCAGCAGGATG	552445	3-9-4	53	137
412	427	GGCATAGCAGCAGGAT	552390	2-9-5	40	140
412	427	GGCATAGCAGCAGGAT	552446	3-9-4	57	140
413	428	AGGCATAGCAGCAGGA	552391	2-9-5	51	143
413	428	AGGCATAGCAGCAGGA	552447	3-9-4	53	143
414	429	GAGGCATAGCAGCAGG	552392	2-9-5	0	145
414	429	GAGGCATAGCAGCAGG	552448	3-9-4	57	145
415	430	TGAGGCATAGCAGCAG	552393	2-9-5	52	147
415	430	TGAGGCATAGCAGCAG	552449	3-9-4	49	147
416	431	ATGAGGCATAGCAGCA	552394	2-9-5	32	149
416	431	ATGAGGCATAGCAGCA	552450	3-9-4	44	149
417	432	GATGAGGCATAGCAGC	552395	2-9-5	33	151
417	432	GATGAGGCATAGCAGC	552451	3-9-4	38	151
418	433	AGATGAGGCATAGCAG	552396	2-9-5	46	153
418	433	AGATGAGGCATAGCAG	552452	3-9-4	30	153
457	473	ACGGGCAACATACCTTG	552130	2-9-6	46	33
457	473	ACGGGCAACATACCTTG	552184	3-9-5	34	33
457	473	ACGGGCAACATACCTTG	552238	4-9-4	41	33
457	473	ACGGGCAACATACCTTG	552292	5-9-3	45	33
457	473	ACGGGCAACATACCTTG	552346	6-9-2	0	33
457	472	CGGGCAACATACCTTG	552397	2-9-5	37	167
457	472	CGGGCAACATACCTTG	552453	3-9-4	45	167

(continuación)

Inhibición de los niveles de ARNm vírico del VHB por oligonucleótidos antisentido quiméricos medidos con RTS3371						
Sitio vírico de inicio diana	Sitio vírico de detención diana	Secuencia	N.º de ISIS	Motivo	% de inhibición	SEQ ID NO
458	473	ACGGGCAACATACCTT	552398	2-9-5	42	168
458	473	ACGGGCAACATACCTT	552454	3-9-4	39	168
670	685	CTAGTAAACTGAGCCA	552399	2-9-5	34	181
671	686	ACTAGTAAACTGAGCC	552400	2-9-5	47	1322
672	687	CACTAGTAAACTGAGC	552401	2-9-5	53	1323
673	688	GCACTAGTAAACTGAG	552402	2-9-5	47	1324
687	702	CCACTGAACAAATGGC	552403	2-9-5	70	188
688	703	ACCACTGAACAAATGG	552404	2-9-5	44	190
689	704	AACCACTGAACAAATG	552405	2-9-5	0	191
690	705	GAACCACTGAACAAAT	552406	2-9-5	25	192
691	706	CGAACCACTGAACAAA	552407	2-9-5	23	194
1261	1276	GCAGTATGGATCGGCA	552408	2-9-5	73	211
1262	1277	CGCAGTATGGATCGGC	552409	2-9-5	71	1325
1263	1278	CCGCAGTATGGATCGG	552410	2-9-5	52	1326
1264	1279	TCCGCAGTATGGATCG	552411	2-9-5	62	1327
1265	1280	TTCCGCAGTATGGATC	552412	2-9-5	50	1328
1266	1281	GTTCCGCAGTATGGAT	552413	2-9-5	55	1329
1267	1282	AGTTCCGCAGTATGGA	552414	2-9-5	64	1330
1268	1283	GAGTTCCGCAGTATGG	552415	2-9-5	45	1331
1269	1284	GGAGTTCCGCAGTATG	552416	2-9-5	45	1332
1270	1285	AGGAGTTCCGCAGTAT	552417	2-9-5	37	1333
1577	1592	AGCGAAGTGCACACGG	552418	2-9-5	73	1334
1578	1593	AAGCGAAGTGCACACG	552419	2-9-5	68	1335
1579	1594	GAAGCGAAGTGCACAC	552420	2-9-5	64	1336
1580	1595	TGAAGCGAAGTGCACA	552421	2-9-5	54	1337
1581	1596	GTGAAGCGAAGTGCAC	552422	2-9-5	60	1338
1582	1597	GGTGAAGCGAAGTGCA	552423	2-9-5	62	1339
1583	1598	AGGTGAAGCGAAGTGC	552424	2-9-5	60	1340
1584	1599	GAGGTGAAGCGAAGTG	552425	2-9-5	46	1341
1585	1600	AGAGGTGAAGCGAAGT	552426	2-9-5	48	1342
1586	1601	CAGAGGTGAAGCGAAG	552427	2-9-5	36	1343
1587	1602	GCAGAGGTGAAGCGAA	552428	2-9-5	57	1344
1588	1603	TGCAGAGGTGAAGCGA	552429	2-9-5	36	1345
1589	1604	GTGCAGAGGTGAAGCG	552430	2-9-5	42	1346
1590	1605	CGTGCAGAGGTGAAGC	552431	2-9-5	60	1347
1591	1606	ACGTGCAGAGGTGAAG	552432	2-9-5	44	1348
1778	1793	TATGCCTACAGCCTCC	552433	2-9-5	55	230
1779	1794	TTATGCCTACAGCCTC	552434	2-9-5	46	231
1780	1795	TTTATGCCTACAGCCT	552435	2-9-5	47	232
1781	1796	ATTTATGCCTACAGCC	552436	2-9-5	25	233
1782	1797	AATTTATGCCTACAGC	552437	2-9-5	19	234
1783	1798	CAATTTATGCCTACAG	552438	2-9-5	25	235
1784	1799	CCAATTTATGCCTACA	552439	2-9-5	22	236

Tabla 41

Inhibición de los niveles de ARNm vírico del VHB por oligonucleótidos antisentido quiméricos medidos con RTS3371						
Sitio vírico de inicio diana	Sitio vírico de detención diana	Secuencia	N.º de ISIS	Motivo	% de inhibición	SEQ ID NO
414	429	GAGGCATAGCAGCAGG	509959	3-10-3	49	145
58	73	TGGAGCCACCAGCAGG	552496	4-9-3	35	1318
59	74	CTGGAGCCACCAGCAG	552497	4-9-3	60	1319
60	75	ACTGGAGCCACCAGCA	552498	4-9-3	20	1320
61	76	AACTGGAGCCACCAGC	552499	4-9-3	45	1321
62	77	GAAGTGGAGCCACCAG	552500	4-9-3	53	86
411	426	GCATAGCAGCAGGATG	552501	4-9-3	56	137
412	427	GGCATAGCAGCAGGAT	552502	4-9-3	50	140
413	428	AGGCATAGCAGCAGGA	552503	4-9-3	36	143
414	429	GAGGCATAGCAGCAGG	552504	4-9-3	50	145
415	430	TGAGGCATAGCAGCAG	552505	4-9-3	53	147
416	431	ATGAGGCATAGCAGCA	552506	4-9-3	49	149
417	432	GATGAGGCATAGCAGC	552507	4-9-3	35	151
418	433	AGATGAGGCATAGCAG	552508	4-9-3	62	153
457	472	CGGGCAACATACCTTG	552509	4-9-3	65	167
458	473	ACGGGCAACATACCTT	552510	4-9-3	54	168
670	685	CTAGTAAACTGAGCCA	552455	3-9-4	60	181
670	685	CTAGTAAACTGAGCCA	552511	4-9-3	65	181
671	686	ACTAGTAAACTGAGCC	552456	3-9-4	69	1322
671	686	ACTAGTAAACTGAGCC	552512	4-9-3	63	1322
672	687	CACTAGTAAACTGAGC	552457	3-9-4	4	1323
672	687	CACTAGTAAACTGAGC	552513	4-9-3	50	1323
673	688	GCACTAGTAAACTGAG	552458	3-9-4	59	1324
673	688	GCACTAGTAAACTGAG	552514	4-9-3	53	1324
687	702	CCACTGAACAAATGGC	552459	3-9-4	69	188
687	702	CCACTGAACAAATGGC	552515	4-9-3	68	188
688	703	ACCACTGAACAAATGG	552460	3-9-4	3	190
688	703	ACCACTGAACAAATGG	552516	4-9-3	65	190
689	704	AACCACTGAACAAATG	552461	3-9-4	37	191
689	704	AACCACTGAACAAATG	552517	4-9-3	54	191
690	705	GAACCACTGAACAAAT	552462	3-9-4	42	192
690	705	GAACCACTGAACAAAT	552518	4-9-3	23	192
691	706	CGAACCACTGAACAAA	552463	3-9-4	28	194
691	706	CGAACCACTGAACAAA	552519	4-9-3	32	194
1261	1276	GCAGTATGGATCGGCA	552464	3-9-4	72	211
1261	1276	GCAGTATGGATCGGCA	552520	4-9-3	61	211
1262	1277	CGCAGTATGGATCGGC	552465	3-9-4	68	1325
1262	1277	CGCAGTATGGATCGGC	552521	4-9-3	68	1325
1263	1278	CCGCAGTATGGATCGG	552466	3-9-4	76	1326
1263	1278	CCGCAGTATGGATCGG	552522	4-9-3	71	1326
1264	1279	TCCGCAGTATGGATCG	552467	3-9-4	72	1327
1264	1279	TCCGCAGTATGGATCG	552523	4-9-3	73	1327
1265	1280	TTCCGCAGTATGGATC	552468	3-9-4	50	1328
1265	1280	TTCCGCAGTATGGATC	552524	4-9-3	49	1328

(continuación)

Inhibición de los niveles de ARNm vírico del VHB por oligonucleótidos antisentido quiméricos medidos con RTS3371						
Sitio vírico de inicio diana	Sitio vírico de detención diana	Secuencia	N.º de ISIS	Motivo	% de inhibición	SEQ ID NO
1266	1281	GTTCCGCAGTATGGAT	552469	3-9-4	65	1329
1266	1281	GTTCCGCAGTATGGAT	552525	4-9-3	45	1329
1267	1282	AGTTCCGCAGTATGGA	552470	3-9-4	58	1330
1267	1282	AGTTCCGCAGTATGGA	552526	4-9-3	39	1330
1268	1283	GAGTTCCGCAGTATGG	552471	3-9-4	30	1331
1268	1283	GAGTTCCGCAGTATGG	552527	4-9-3	39	1331
1269	1284	GGAGTTCCGCAGTATG	552472	3-9-4	43	1332
1269	1284	GGAGTTCCGCAGTATG	552528	4-9-3	43	1332
1270	1285	AGGAGTTCCGCAGTAT	552473	3-9-4	25	1333
1270	1285	AGGAGTTCCGCAGTAT	552529	4-9-3	50	1333
1577	1592	AGCGAAGTGCACACGG	552474	3-9-4	70	1334
1577	1592	AGCGAAGTGCACACGG	552530	4-9-3	73	1334
1578	1593	AAGCGAAGTGCACACG	552475	3-9-4	64	1335
1578	1593	AAGCGAAGTGCACACG	552531	4-9-3	62	1335
1579	1594	GAAGCGAAGTGCACAC	552476	3-9-4	50	1336
1580	1595	TGAAGCGAAGTGCACA	552477	3-9-4	66	1337
1581	1596	GTGAAGCGAAGTGCAC	552478	3-9-4	68	1338
1582	1597	GGTGAAGCGAAGTGCA	552479	3-9-4	60	1339
1583	1598	AGGTGAAGCGAAGTGC	552480	3-9-4	58	1340
1584	1599	GAGGTGAAGCGAAGTG	552481	3-9-4	54	1341
1585	1600	AGAGGTGAAGCGAAGT	552482	3-9-4	44	1342
1586	1601	CAGAGGTGAAGCGAAG	552483	3-9-4	17	1343
1587	1602	GCAGAGGTGAAGCGAA	552484	3-9-4	64	1344
1588	1603	TGCAGAGGTGAAGCGA	552485	3-9-4	56	1345
1589	1604	GTGCAGAGGTGAAGCG	552486	3-9-4	26	1346
1590	1605	CGTGCAGAGGTGAAGC	552487	3-9-4	42	1347
1591	1606	ACGTGCAGAGGTGAAG	552488	3-9-4	35	1348
1778	1793	TATGCCTACAGCCTCC	552489	3-9-4	46	230
1779	1794	TTATGCCTACAGCCTC	552490	3-9-4	41	231
1780	1795	TTTATGCCTACAGCCT	552491	3-9-4	38	232
1781	1796	ATTTATGCCTACAGCC	552492	3-9-4	47	233
1782	1797	AATTTATGCCTACAGC	552493	3-9-4	49	234
1783	1798	CAATTTATGCCTACAG	552494	3-9-4	22	235
1784	1799	CCAATTTATGCCTACA	552495	3-9-4	0	236

Tabla 42

Inhibición de los niveles de ARNm vírico del VHB por oligonucleótidos antisentido quiméricos medidos con RTS3371						
Sitio vírico de inicio diana	Sitio vírico de detención diana	Secuencia	N.º de ISIS	Motivo	% de inhibición	SEQ ID NO
1577	1596	GTGAAGCGAAGTGCACACGG	146786	5-10-5	56 55	224
414	429	GAGGCATAGCAGCAGG	509959	3-10-3	54	145
58	73	TGGAGCCACCAGCAGG	552552	5-9-2	32	1355
59	74	CTGGAGCCACCAGCAG	552553	5-9-2	53	1319

(continuación)

Inhibición de los niveles de ARNm vírico del VHB por oligonucleótidos antisentido quiméricos medidos con RTS3371						
Sitio vírico de inicio diana	Sitio vírico de detención diana	Secuencia	N.º de ISIS	Motivo	% de inhibición	SEQ ID NO
60	75	ACTGGAGCCACCAGCA	552554	5-9-2	48	1320
61	76	AACTGGAGCCACCAGC	552555	5-9-2	39	1321
62	77	GAACTGGAGCCACCAG	552556	5-9-2	39	86
411	426	GCATAGCAGCAGGATG	552557	5-9-2	54	137
412	427	GGCATAGCAGCAGGAT	552558	5-9-2	41	140
413	428	AGGCATAGCAGCAGGA	552559	5-9-2	56	143
414	429	GAGGCATAGCAGCAGG	552560	5-9-2	39	145
415	430	TGAGGCATAGCAGCAG	552561	5-9-2	51	147
416	431	ATGAGGCATAGCAGCA	552562	5-9-2	56	149
417	432	GATGAGGCATAGCAGC	552563	5-9-2	31	151
418	433	AGATGAGGCATAGCAG	552564	5-9-2	31	153
457	472	CGGGCAACATACCTTG	552565	5-9-2	53	167
458	473	ACGGGCAACATACCTT	552566	5-9-2	46	168
670	685	CTAGTAAACTGAGCCA	552567	5-9-2	63	181
671	686	ACTAGTAAACTGAGCC	552568	5-9-2	66	1322
672	687	CACTAGTAAACTGAGC	552569	5-9-2	60	1323
673	688	GCACTAGTAAACTGAG	552570	5-9-2	60	1324
687	702	CCACTGAACAAATGGC	552571	5-9-2	44	188
688	703	ACCACTGAACAAATGG	552572	5-9-2	52	190
689	704	AACCACTGAACAAATG	552573	5-9-2	20	191
690	705	GAACCACTGAACAAAT	552574	5-9-2	36	192
691	706	CGAACCACTGAACAAA	552575	5-9-2	19	194
1261	1276	GCAGTATGGATCGGCA	552576	5-9-2	61	211
1262	1277	CGCAGTATGGATCGGC	552577	5-9-2	57	1325
1263	1278	CCGCAGTATGGATCGG	552578	5-9-2	71	1326
1264	1279	TCCGCAGTATGGATCG	552579	5-9-2	59	1327
1265	1280	TTCCGCAGTATGGATC	552580	5-9-2	58	1328
1266	1281	GTTCCGCAGTATGGAT	552581	5-9-2	51	1329
1267	1282	AGTTCCGCAGTATGGA	552582	5-9-2	40	1330
1268	1283	GAGTTCCGCAGTATGG	552583	5-9-2	35	1331
1269	1284	GGAGTTCCGCAGTATG	552584	5-9-2	50	1332
1270	1285	AGGAGTTCCGCAGTAT	552585	5-9-2	48	1333
1577	1592	AGCGAAGTGACACGG	552586	5-9-2	74	1334
1578	1593	AAGCGAAGTGACACG	552587	5-9-2	68	1335
1579	1594	GAAGCGAAGTGACAC	552532	4-9-3	59	1336
1579	1594	GAAGCGAAGTGACAC	552588	5-9-2	67	1336
1580	1595	TGAAGCGAAGTGACAC	552533	4-9-3	52	1337
1580	1595	TGAAGCGAAGTGACAC	552589	5-9-2	47	1337
1581	1596	GTGAAGCGAAGTGAC	552534	4-9-3	71	1338
1581	1596	GTGAAGCGAAGTGAC	552590	5-9-2	58	1338
1582	1597	GGTGAAGCGAAGTGCA	552535	4-9-3	59	1339
1582	1597	GGTGAAGCGAAGTGCA	552591	5-9-2	46	1339
1583	1598	AGGTGAAGCGAAGTGC	552536	4-9-3	19	1340
1583	1598	AGGTGAAGCGAAGTGC	552592	5-9-2	44	1340
1584	1599	GAGGTGAAGCGAAGTG	552537	4-9-3	26	1341

(continuación)

Inhibición de los niveles de ARNm vírico del VHB por oligonucleótidos antisentido quiméricos medidos con RTS3371						
Sitio vírico de inicio diana	Sitio vírico de detención diana	Secuencia	N.º de ISIS	Motivo	% de inhibición	SEQ ID NO
1584	1599	GAGGTGAAGCGAAGTG	552593	5-9-2	39	1341
1585	1600	AGAGGTGAAGCGAAGT	552538	4-9-3	54	1342
1585	1600	AGAGGTGAAGCGAAGT	552594	5-9-2	52	1342
1586	1601	CAGAGGTGAAGCGAAG	552539	4-9-3	50	1343
1586	1601	CAGAGGTGAAGCGAAG	552595	5-9-2	57	1343
1587	1602	GCAGAGGTGAAGCGAA	552540	4-9-3	60	1344
1587	1602	GCAGAGGTGAAGCGAA	552596	5-9-2	58	1344
1588	1603	TGCAGAGGTGAAGCGA	552541	4-9-3	68	1345
1588	1603	TGCAGAGGTGAAGCGA	552597	5-9-2	52	1345
1589	1604	GTGCAGAGGTGAAGCG	552542	4-9-3	63	1346
1589	1604	GTGCAGAGGTGAAGCG	552598	5-9-2	51	1346
1590	1605	CGTGCAGAGGTGAAGC	552543	4-9-3	44	1347
1590	1605	CGTGCAGAGGTGAAGC	552600	5-9-2	51	1347
1591	1606	ACGTGCAGAGGTGAAG	552544	4-9-3	45	1348
1591	1606	ACGTGCAGAGGTGAAG	552602	5-9-2	13	1348
1778	1793	TATGCCTACAGCCTCC	552545	4-9-3	42	230
1778	1793	TATGCCTACAGCCTCC	552604	5-9-2	42	230
1779	1794	TTATGCCTACAGCCTC	552546	4-9-3	46	231
1779	1794	TTATGCCTACAGCCTC	552606	5-9-2	42	231
1780	1795	TTTATGCCTACAGCCT	552547	4-9-3	38	232
1780	1795	TTTATGCCTACAGCCT	552608	5-9-2	37	232
1781	1796	ATTTATGCCTACAGCC	552548	4-9-3	49	233
1781	1796	ATTTATGCCTACAGCC	552610	5-9-2	41	233
1782	1797	AATTTATGCCTACAGC	552549	4-9-3	34	234
1782	1797	AATTTATGCCTACAGC	552612	5-9-2	23	234
1783	1798	CAATTTATGCCTACAG	552550	4-9-3	13	235
1783	1798	CAATTTATGCCTACAG	552614	5-9-2	11	235
1784	1799	CCAATTTATGCCTACA	552551	4-9-3	8	236
1784	1799	CCAATTTATGCCTACA	552616	5-9-2	6	236

Tabla 43

Inhibición de los niveles de ARNm vírico del VHB por oligonucleótidos antisentido quiméricos medidos con RTS3371						
Sitio vírico de inicio diana	Sitio vírico de detención diana	Secuencia	N.º de ISIS	Motivo	% de inhibición	SEQ ID NO
1577	1596	GTGAAGCGAAGTGACACGG	146786	5-10-5	47	224
1780	1799	CCAATTTATGCCTACAGCCT	509934	5-10-5	67	50
58	77	GAAGTGGAGCCACCAGCAGG	552007	6-10-4	53	83
58	77	GAAGTGGAGCCACCAGCAGG	552039	7-10-3	74	83
253	272	AGAGAAAGTCCACCACGAGTC	552008	6-10-4	47	103
253	272	AGAGAAAGTCCACCACGAGTC	552040	7-10-3	57	103
411	430	TGAGGCATAGCAGCAGGATG	552009	6-10-4	70	136
411	430	TGAGGCATAGCAGCAGGATG	552041	7-10-3	65	136
412	431	ATGAGGCATAGCAGCAGGAT	552010	6-10-4	51	139
412	431	ATGAGGCATAGCAGCAGGAT	552042	7-10-3	59	139

(continuación)

Inhibición de los niveles de ARNm vírico del VHB por oligonucleótidos antisentido quiméricos medidos con RTS3371						
Sitio vírico de inicio diana	Sitio vírico de detención diana	Secuencia	N.º de ISIS	Motivo	% de inhibición	SEQ ID NO
413	432	GATGAGGCATAGCAGCAGGA	552011	6-10-4	47	142
413	432	GATGAGGCATAGCAGCAGGA	552043	7-10-3	36	142
414	433	AGATGAGGCATAGCAGCAGG	552012	6-10-4	62	20
414	433	AGATGAGGCATAGCAGCAGG	552044	7-10-3	82	20
415	434	AAGATGAGGCATAGCAGCAG	552013	6-10-4	72	22
415	434	AAGATGAGGCATAGCAGCAG	552045	7-10-3	62	22
416	435	GAAGATGAGGCATAGCAGCA	552014	6-10-4	73	24
416	435	GAAGATGAGGCATAGCAGCA	552046	7-10-3	74	24
417	436	AGAAGATGAGGCATAGCAGC	552015	6-10-4	66	26
417	436	AGAAGATGAGGCATAGCAGC	552047	7-10-3	60	26
418	437	AAGAAGATGAGGCATAGCAG	552016	6-10-4	67	28
418	437	AAGAAGATGAGGCATAGCAG	552048	7-10-3	60	28
687	706	CGAACCACTGAACAAATGGC	552017	6-10-4	72	39
687	706	CGAACCACTGAACAAATGGC	552049	7-10-3	68	39
1261	1280	TTCCGCAGTATGGATCGGCA	552018	6-10-4	89	719
1261	1280	TTCCGCAGTATGGATCGGCA	552050	7-10-3	86	719
1262	1281	GTTCCGCAGTATGGATCGGC	552019	6-10-4	87	212
1262	1281	GTTCCGCAGTATGGATCGGC	552051	7-10-3	86	212
1263	1282	AGTTCCGCAGTATGGATCGG	551986	4-10-6	64	720
1263	1282	AGTTCCGCAGTATGGATCGG	552020	6-10-4	86	720
1263	1282	AGTTCCGCAGTATGGATCGG	552052	7-10-3	87	720
1264	1283	GAGTTCCGCAGTATGGATCG	551987	4-10-6	76	721
1264	1283	GAGTTCCGCAGTATGGATCG	552021	6-10-4	84	721
1264	1283	GAGTTCCGCAGTATGGATCG	552053	7-10-3	75	721
1265	1284	GGAGTTCCGCAGTATGGATC	551988	4-10-6	5	1349
1265	1284	GGAGTTCCGCAGTATGGATC	552005	5-10-5	72	1349
1265	1284	GGAGTTCCGCAGTATGGATC	552022	6-10-4	80	1349
1265	1284	GGAGTTCCGCAGTATGGATC	552054	7-10-3	83	1349
1266	1285	AGGAGTTCCGCAGTATGGAT	551989	4-10-6	64	722
1266	1285	AGGAGTTCCGCAGTATGGAT	552023	6-10-4	78	722
1266	1285	AGGAGTTCCGCAGTATGGAT	552055	7-10-3	57	722
1577	1596	GTGAAGCGAAGTGCACACGG	551990	4-10-6	83	224
1577	1596	GTGAAGCGAAGTGCACACGG	552024	6-10-4	89	224
1577	1596	GTGAAGCGAAGTGCACACGG	552056	7-10-3	82	224
1578	1597	GGTGAAGCGAAGTGCACACG	551991	4-10-6	0	801
1578	1597	GGTGAAGCGAAGTGCACACG	552025	6-10-4	89	801
1578	1597	GGTGAAGCGAAGTGCACACG	552057	7-10-3	89	801
1579	1598	AGGTGAAGCGAAGTGCACAC	551992	4-10-6	67	802
1579	1598	AGGTGAAGCGAAGTGCACAC	552026	6-10-4	84	802
1579	1598	AGGTGAAGCGAAGTGCACAC	552058	7-10-3	82	802
1580	1599	GAGGTGAAGCGAAGTGCACA	551993	4-10-6	78	225
1580	1599	GAGGTGAAGCGAAGTGCACA	552027	6-10-4	85	225
1580	1599	GAGGTGAAGCGAAGTGCACA	552059	7-10-3	85	225
1581	1600	AGAGGTGAAGCGAAGTGCAC	551994	4-10-6	82	804
1581	1600	AGAGGTGAAGCGAAGTGCAC	552028	6-10-4	82	804

(continuación)

Inhibición de los niveles de ARNm vírico del VHB por oligonucleótidos antisentido quiméricos medidos con RTS3371						
Sitio vírico de inicio diana	Sitio vírico de detención diana	Secuencia	N.º de ISIS	Motivo	% de inhibición	SEQ ID NO
1581	1600	AGAGGTGAAGCGAAGTGCAC	552060	7-10-3	74	804
1582	1601	CAGAGGTGAAGCGAAGTGCA	551995	4-10-6	81	805
1582	1601	CAGAGGTGAAGCGAAGTGCA	552029	6-10-4	81	805
1582	1601	CAGAGGTGAAGCGAAGTGCA	552061	7-10-3	81	805
1583	1602	GCAGAGGTGAAGCGAAGTGC	551996	4-10-6	79	226
1583	1602	GCAGAGGTGAAGCGAAGTGC	552030	6-10-4	86	226
1583	1602	GCAGAGGTGAAGCGAAGTGC	552062	7-10-3	85	226
1584	1603	TGCAGAGGTGAAGCGAAGTG	551997	4-10-6	80	806
1584	1603	TGCAGAGGTGAAGCGAAGTG	552031	6-10-4	86	806
1585	1604	GTGCAGAGGTGAAGCGAAGT	551998	4-10-6	74	807
1585	1604	GTGCAGAGGTGAAGCGAAGT	552032	6-10-4	78	807
1586	1605	CGTGCAGAGGTGAAGCGAAG	551999	4-10-6	79	227
1586	1605	CGTGCAGAGGTGAAGCGAAG	552033	6-10-4	80	227
1587	1606	ACGTGCAGAGGTGAAGCGAA	552000	4-10-6	84	1350
1587	1606	ACGTGCAGAGGTGAAGCGAA	552006	5-10-5	86	1350
1587	1606	ACGTGCAGAGGTGAAGCGAA	552034	6-10-4	81	1350
1778	1797	AATTTATGCCTACAGCCTCC	552001	4-10-6	66	46
1778	1797	AATTTATGCCTACAGCCTCC	552035	6-10-4	55	46
1779	1798	CAATTTATGCCTACAGCCTC	552002	4-10-6	54	48
1779	1798	CAATTTATGCCTACAGCCTC	552036	6-10-4	58	48
1780	1799	CCAATTTATGCCTACAGCCT	552003	4-10-6	50	50
1780	1799	CCAATTTATGCCTACAGCCT	552037	6-10-4	43	50
1781	1800	ACCAATTTATGCCTACAGCC	552004	4-10-6	56	52
1781	1800	ACCAATTTATGCCTACAGCC	552038	6-10-4	66	52

Tabla 44

Inhibición de los niveles de ARNm vírico del VHB por oligonucleótidos antisentido quiméricos medidos con RTS3371						
Sitio vírico de inicio diana	Sitio vírico de detención diana	Secuencia	N.º de ISIS	Motivo	% de inhibición	SEQ ID NO
1577	1596	GTGAAGCGAAGTGCACACGG	146786	5-10-5	61	224
411	427	GGCATAGCAGCAGGATG	510100	3-10-4	66	17
58	74	CTGGAGCCACCAGCAGG	552168	3-9-5	64	1288
58	74	CTGGAGCCACCAGCAGG	552222	4-9-4	76	1288
59	75	ACTGGAGCCACCAGCAG	552169	3-9-5	65	1289
59	75	ACTGGAGCCACCAGCAG	552223	4-9-4	41	1289
60	76	AACTGGAGCCACCAGCA	552170	3-9-5	58	1290
60	76	AACTGGAGCCACCAGCA	552224	4-9-4	58	1290
61	77	GAACTGGAGCCACCAGC	552171	3-9-5	51	1291
61	77	GAACTGGAGCCACCAGC	552225	4-9-4	49	1291
253	269	GAAGTCCACCACGAGTC	552172	3-9-5	23	9
253	269	GAAGTCCACCACGAGTC	552226	4-9-4	36	9
254	270	AGAAGTCCACCACGAGT	552173	3-9-5	44	10
254	270	AGAAGTCCACCACGAGT	552227	4-9-4	20	10
255	271	GAGAAGTCCACCACGAG	552174	3-9-5	28	11

(continuación)

Inhibición de los niveles de ARNm vírico del VHB por oligonucleótidos antisentido quiméricos medidos con RTS3371						
Sitio vírico de inicio diana	Sitio vírico de detención diana	Secuencia	N.º de ISIS	Motivo	% de inhibición	SEQ ID NO
255	271	GAGAAGTCCACCACGAG	552228	4-9-4	29	11
256	272	AGAGAAGTCCACCACGA	552175	3-9-5	56	12
411	427	GGCATAGCAGCAGGATG	552176	3-9-5	66	17
412	428	AGGCATAGCAGCAGGAT	552177	3-9-5	53	18
413	429	GAGGCATAGCAGCAGGA	552178	3-9-5	57	19
414	430	TGAGGCATAGCAGCAGG	552179	3-9-5	56	21
415	431	ATGAGGCATAGCAGCAG	552180	3-9-5	51	23
416	432	GATGAGGCATAGCAGCA	552181	3-9-5	51	25
417	433	AGATGAGGCATAGCAGC	552182	3-9-5	63	27
418	434	AAGATGAGGCATAGCAG	552183	3-9-5	60	29
670	686	ACTAGTAAACTGAGCCA	552185	3-9-5	67	1292
671	687	CACTAGTAAACTGAGCC	552186	3-9-5	37	1293
672	688	GCACTAGTAAACTGAGC	552187	3-9-5	68	1294
687	703	ACCACTGAACAAATGGC	552188	3-9-5	71	40
688	704	AACCACTGAACAAATGG	552189	3-9-5	51	41
689	705	GAACCACTGAACAAATG	552190	3-9-5	47	42
690	706	CGAACCACTGAACAAAT	552191	3-9-5	50	43
1261	1277	CGCAGTATGGATCGGCA	552192	3-9-5	80	1295
1262	1278	CCGCAGTATGGATCGGC	552193	3-9-5	73	1296
1263	1279	TCCGCAGTATGGATCGG	552194	3-9-5	58	1297
1264	1280	TTCCGCAGTATGGATCG	552195	3-9-5	60	1298
1265	1281	GTTCCGCAGTATGGATC	552196	3-9-5	54	1299
1266	1282	AGTTCCGCAGTATGGAT	552197	3-9-5	64	1300
1267	1283	GAGTTCCGCAGTATGGA	552198	3-9-5	62	1301
1268	1284	GGAGTTCCGCAGTATGG	552199	3-9-5	57	1302
1269	1285	AGGAGTTCCGCAGTATG	552200	3-9-5	52	1303
1577	1593	AAGCGAAGTGCACACGG	552201	3-9-5	73	1304
1578	1594	GAAGCGAAGTGCACACG	552202	3-9-5	60	1305
1579	1595	TGAAGCGAAGTGCACAC	552203	3-9-5	60	1306
1580	1596	GTGAAGCGAAGTGCACA	552204	3-9-5	63	1307
1581	1597	GGTGAAGCGAAGTGCAC	552151	2-9-6	71	1308
1581	1597	GGTGAAGCGAAGTGCAC	552205	3-9-5	64	1308
1582	1598	AGGTGAAGCGAAGTGCA	552152	2-9-6	69	1309
1582	1598	AGGTGAAGCGAAGTGCA	552206	3-9-5	71	1309
1583	1599	GAGGTGAAGCGAAGTGC	552153	2-9-6	63	1310
1583	1599	GAGGTGAAGCGAAGTGC	552207	3-9-5	71	1310
1584	1600	AGAGGTGAAGCGAAGTG	552154	2-9-6	56	1311
1584	1600	AGAGGTGAAGCGAAGTG	552208	3-9-5	52	1311
1585	1601	CAGAGGTGAAGCGAAGT	552155	2-9-6	61	1312
1585	1601	CAGAGGTGAAGCGAAGT	552209	3-9-5	50	1312
1586	1602	GCAGAGGTGAAGCGAAG	552156	2-9-6	40	1313
1586	1602	GCAGAGGTGAAGCGAAG	552210	3-9-5	66	1313
1587	1603	TGCAGAGGTGAAGCGAA	552157	2-9-6	45	1314
1587	1603	TGCAGAGGTGAAGCGAA	552211	3-9-5	63	1314
1588	1604	GTGCAGAGGTGAAGCGA	552158	2-9-6	66	1315

(continuación)

Inhibición de los niveles de ARNm vírico del VHB por oligonucleótidos antisentido quiméricos medidos con RTS3371						
Sitio vírico de inicio diana	Sitio vírico de detención diana	Secuencia	N.º de ISIS	Motivo	% de inhibición	SEQ ID NO
1588	1604	GTGCAGAGGTGAAGCGA	552212	3-9-5	62	1315
1589	1605	CGTGCAGAGGTGAAGCG	552159	2-9-6	68	1316
1589	1605	CGTGCAGAGGTGAAGCG	552213	3-9-5	64	1316
1590	1606	ACGTGCAGAGGTGAAGC	552160	2-9-6	78	1317
1590	1606	ACGTGCAGAGGTGAAGC	552214	3-9-5	72	1317
1778	1794	TTATGCCTACAGCCTCC	552161	2-9-6	57	47
1778	1794	TTATGCCTACAGCCTCC	552215	3-9-5	54	47
1779	1795	TTTATGCCTACAGCCTC	552162	2-9-6	54	49
1779	1795	TTTATGCCTACAGCCTC	552216	3-9-5	49	49
1780	1796	ATTTATGCCTACAGCCT	552163	2-9-6	65	51
1780	1796	ATTTATGCCTACAGCCT	552217	3-9-5	50	51
1781	1797	AATTTATGCCTACAGCC	552164	2-9-6	48	53
1781	1797	AATTTATGCCTACAGCC	552218	3-9-5	39	53
1782	1798	CAATTTATGCCTACAGC	552165	2-9-6	46	54
1782	1798	CAATTTATGCCTACAGC	552219	3-9-5	41	54
1783	1799	CCAATTTATGCCTACAG	552166	2-9-6	42	55
1783	1799	CCAATTTATGCCTACAG	552220	3-9-5	32	55
1784	1800	ACCAATTTATGCCTACA	552167	2-9-6	47	56
1784	1800	ACCAATTTATGCCTACA	552221	3-9-5	33	56

Tabla 45

Inhibición de los niveles de ARNm vírico del VHB por oligonucleótidos antisentido quiméricos medidos con RTS3371						
Sitio vírico de inicio diana	Sitio vírico de detención diana	Secuencia	N.º de ISIS	Motivo	% de inhibición	SEQ ID NO
1577	1596	GTGAAGCGAAGTGCACACGG	146786	5-10-5	87	224
					56	
1780	1799	CCAATTTATGCCTACAGCCT	509934	5-10-5	56	50
411	427	GGCATAGCAGCAGGATG	510100	3-10-4	69	17
58	77	GAAGTGGAGCCACCAGCAGG	552071	8-10-2	73	83
58	74	CTGGAGCCACCAGCAGG	552114	2-9-6	64	1288
59	75	ACTGGAGCCACCAGCAG	552115	2-9-6	61	1289
60	76	AACTGGAGCCACCAGCA	552116	2-9-6	53	1290
61	77	GAAGTGGAGCCACCAGC	552117	2-9-6	69	1291
253	272	AGAGAAGTCCACCACGAGTC	552072	8-10-2	39	103
253	269	GAAGTCCACCACGAGTC	552118	2-9-6	49	9
254	270	AGAAGTCCACCACGAGT	552119	2-9-6	49	10
255	271	GAGAAGTCCACCACGAG	552120	2-9-6	21	11
256	272	AGAGAAGTCCACCACGA	552121	2-9-6	27	12
411	430	TGAGGCATAGCAGCAGGATG	552073	8-10-2	73	136
411	427	GGCATAGCAGCAGGATG	552122	2-9-6	48	17
412	431	ATGAGGCATAGCAGCAGGAT	552074	8-10-2	69	139
412	428	AGGCATAGCAGCAGGAT	552123	2-9-6	68	18
413	432	GATGAGGCATAGCAGCAGGA	552075	8-10-2	78	142
413	429	GAGGCATAGCAGCAGGA	552124	2-9-6	47	19

(continuación)

Inhibición de los niveles de ARNm vírico del VHB por oligonucleótidos antisentido quiméricos medidos con RTS3371						
Sitio vírico de inicio diana	Sitio vírico de detención diana	Secuencia	N.º de ISIS	Motivo	% de inhibición	SEQ ID NO
414	433	AGATGAGGCATAGCAGCAGG	552076	8-10-2	63	20
414	430	TGAGGCATAGCAGCAGG	552125	2-9-6	72	21
415	434	AAGATGAGGCATAGCAGCAG	552077	8-10-2	62	22
415	431	ATGAGGCATAGCAGCAG	552126	2-9-6	64	23
416	435	GAAGATGAGGCATAGCAGCA	552078	8-10-2	59	24
416	432	GATGAGGCATAGCAGCA	552127	2-9-6	65	25
417	436	AGAAGATGAGGCATAGCAGC	552079	8-10-2	80	26
417	433	AGATGAGGCATAGCAGC	552128	2-9-6	78	27
418	437	AAGAAGATGAGGCATAGCAG	552080	8-10-2	74	28
418	434	AAGATGAGGCATAGCAG	552129	2-9-6	68	29
457	473	ACGGGCAACATACCTTG	552130	2-9-6	46	33
670	686	ACTAGTAACTGAGCCA	552131	2-9-6	61	1292
671	687	CACTAGTAACTGAGCC	552132	2-9-6	66	1293
672	688	GCACTAGTAACTGAGC	552133	2-9-6	78	1294
687	706	CGAACCCTGAACAAATGGC	552081	8-10-2	69	39
687	703	ACCACTGAACAAATGGC	552134	2-9-6	68	40
688	704	AACCACTGAACAAATGG	552135	2-9-6	59	41
689	705	GAACCACTGAACAAATG	552136	2-9-6	39	42
690	706	CGAACCCTGAACAAAT	552137	2-9-6	36	43
1261	1280	TTCCGCAGTATGGATCGGCA	552082	8-10-2	86	719
1261	1277	CGCAGTATGGATCGGCA	552138	2-9-6	80	1295
1262	1281	GTTCCGCAGTATGGATCGGC	552083	8-10-2	85	212
1262	1278	CCGCAGTATGGATCGGC	552139	2-9-6	80	1296
1263	1282	AGTTCCGCAGTATGGATCGG	552084	8-10-2	86	720
1263	1279	TCCGCAGTATGGATCGG	552140	2-9-6	70	1297
1264	1283	GAGTTCCGCAGTATGGATCG	552085	8-10-2	83	721
1264	1280	TTCCGCAGTATGGATCG	552141	2-9-6	72	1298
1265	1284	GGAGTTCCGCAGTATGGATC	552086	8-10-2	83	1349
1265	1281	GTTCCGCAGTATGGATC	552142	2-9-6	58	1299
1266	1285	AGGAGTTCCGCAGTATGGAT	552087	8-10-2	77	722
1266	1282	AGTTCCGCAGTATGGAT	552143	2-9-6	70	1300
1267	1283	GAGTTCCGCAGTATGGA	552144	2-9-6	66	1301
1268	1284	GGAGTTCCGCAGTATGG	552145	2-9-6	78	1302
1269	1285	AGGAGTTCCGCAGTATG	552146	2-9-6	63	1303
1577	1596	GTGAAGCGAAGTGCACACGG	552088	8-10-2	90	224
1577	1593	AAGCGAAGTGCACACGG	552147	2-9-6	80	1304
1578	1597	GGTGAAGCGAAGTGCACACG	552089	8-10-2	87	801
1578	1594	GAAGCGAAGTGCACACG	552148	2-9-6	74	1305
1579	1598	AGGTGAAGCGAAGTGCACAC	552090	8-10-2	85	802
1579	1595	TGAAGCGAAGTGCACAC	552149	2-9-6	79	1306
1580	1599	GAGGTGAAGCGAAGTGCACA	552091	8-10-2	84	225
1581	1600	AGAGGTGAAGCGAAGTGCAC	552092	8-10-2	86	804
1582	1601	CAGAGGTGAAGCGAAGTGCA	552093	8-10-2	82	805
1583	1602	GCAGAGGTGAAGCGAAGTGC	552094	8-10-2	84	226
1584	1603	TGCAGAGGTGAAGCGAAGTG	552063	7-10-3	79	806

(continuación)

Inhibición de los niveles de ARNm vírico del VHB por oligonucleótidos antisentido quiméricos medidos con RTS3371						
Sitio vírico de inicio diana	Sitio vírico de detención diana	Secuencia	N.º de ISIS	Motivo	% de inhibición	SEQ ID NO
1584	1603	TGCAGAGGTGAAGCGAAGTG	552095	8-10-2	85	806
1585	1604	GTGCAGAGGTGAAGCGAAGT	552064	7-10-3	83	807
1585	1604	GTGCAGAGGTGAAGCGAAGT	552096	8-10-2	88	807
1586	1605	CGTGCAGAGGTGAAGCGAAG	552065	7-10-3	86	227
1586	1605	CGTGCAGAGGTGAAGCGAAG	552097	8-10-2	90	227
1587	1606	ACGTGCAGAGGTGAAGCGAA	552066	7-10-3	35	1350
1587	1606	ACGTGCAGAGGTGAAGCGAA	552098	8-10-2	86	1350
1778	1797	AATTTATGCCTACAGCCTCC	552067	7-10-3	53	46
1778	1797	AATTTATGCCTACAGCCTCC	552099	8-10-2	66	46
1779	1798	CAATTTATGCCTACAGCCTC	552068	7-10-3	70	48
1779	1798	CAATTTATGCCTACAGCCTC	552100	8-10-2	67	48
1780	1799	CCAATTTATGCCTACAGCCT	552069	7-10-3	68	50
1780	1799	CCAATTTATGCCTACAGCCT	552101	8-10-2	65	50
1781	1800	ACCAATTTATGCCTACAGCC	552070	7-10-3	64	52
1781	1800	ACCAATTTATGCCTACAGCC	552102	8-10-2	54	52

Tabla 46

Inhibición de los niveles de ARNm vírico del VHB por oligonucleótidos antisentido quiméricos medidos con RTS3371						
Sitio vírico de inicio diana	Sitio vírico de detención diana	Secuencia	N.º de ISIS	Motivo	% de inhibición	SEQ ID NO
1577	1596	GTGAAGCGAAGTGCACACGG	146786	5-10-5	69	224
					57	
411	427	GGCATAGCAGCAGGATG	510100	3-10-4	59	17
58	74	CTGGAGCCACCAGCAGG	552330	6-9-2	50	1288
59	75	ACTGGAGCCACCAGCAG	552331	6-9-2	46	1289
60	76	AACTGGAGCCACCAGCA	552332	6-9-2	50	1290
61	77	GAACTGGAGCCACCAGC	552333	6-9-2	48	1291
253	269	GAAGTCCACCACGAGTC	552334	6-9-2	42	9
254	270	AGAAGTCCACCACGAGT	552335	6-9-2	30	10
255	271	GAGAAGTCCACCACGAG	552336	6-9-2	23	11
256	272	AGAGAAGTCCACCACGA	552337	6-9-2	42	12
411	427	GGCATAGCAGCAGGATG	552338	6-9-2	40	17
412	428	AGGCATAGCAGCAGGAT	552339	6-9-2	50	18
413	429	GAGGCATAGCAGCAGGA	552340	6-9-2	45	19
414	430	TGAGGCATAGCAGCAGG	552341	6-9-2	44	21
415	431	ATGAGGCATAGCAGCAG	552342	6-9-2	51	23
416	432	GATGAGGCATAGCAGCA	552343	6-9-2	44	25
417	433	AGATGAGGCATAGCAGC	552344	6-9-2	24	27
418	434	AAGATGAGGCATAGCAG	552345	6-9-2	41	29
457	473	ACGGGCAACATACCTTG	552346	6-9-2	0	33
670	686	ACTAGTAACTGAGCCA	552347	6-9-2	75	1292
671	687	CACTAGTAACTGAGCC	552348	6-9-2	72	1293
672	688	GCACTAGTAACTGAGC	552349	6-9-2	65	1294
687	703	ACCACTGAACAAATGGC	552350	6-9-2	42	40

(continuación)

Inhibición de los niveles de ARNm vírico del VHB por oligonucleótidos antisentido quiméricos medidos con RTS3371						
Sitio vírico de inicio diana	Sitio vírico de detención diana	Secuencia	N.º de ISIS	Motivo	% de inhibición	SEQ ID NO
688	704	AACCACTGAACAAATGG	552351	6-9-2	45	41
689	705	GAACCACTGAACAAATG	552352	6-9-2	43	42
690	706	CGAACCACTGAACAAAT	552353	6-9-2	20	43
1261	1277	CGCAGTATGGATCGGCA	552354	6-9-2	70	1295
1262	1278	CCGCAGTATGGATCGGC	552355	6-9-2	66	1296
1263	1279	TCCGCAGTATGGATCGG	552356	6-9-2	62	1297
1264	1280	TTCCGCAGTATGGATCG	552357	6-9-2	53	1298
1265	1281	GTTCCGCAGTATGGATC	552358	6-9-2	57	1299
1266	1282	AGTTCCGCAGTATGGAT	552359	6-9-2	46	1300
1267	1283	GAGTTCCGCAGTATGGA	552360	6-9-2	45	1301
1268	1284	GGAGTTCCGCAGTATGG	552361	6-9-2	44	1302
1269	1285	AGGAGTTCCGCAGTATG	552308	5-9-3	38	1303
1269	1285	AGGAGTTCCGCAGTATG	552362	6-9-2	51	1303
1577	1593	AAGCGAAGTGCACACGG	552309	5-9-3	76	1304
1577	1593	AAGCGAAGTGCACACGG	552363	6-9-2	73	1304
1578	1594	GAAGCGAAGTGCACACG	552310	5-9-3	58	1305
1578	1594	GAAGCGAAGTGCACACG	552364	6-9-2	66	1305
1579	1595	TGAAGCGAAGTGCACAC	552311	5-9-3	38	1306
1579	1595	TGAAGCGAAGTGCACAC	552365	6-9-2	64	1306
1580	1596	GTGAAGCGAAGTGCACA	552150	2-9-6	68	1307
1580	1596	GTGAAGCGAAGTGCACA	552312	5-9-3	75	1307
1580	1596	GTGAAGCGAAGTGCACA	552366	6-9-2	55	1307
1581	1597	GGTGAAGCGAAGTGCAC	552313	5-9-3	66	1308
1581	1597	GGTGAAGCGAAGTGCAC	552367	6-9-2	67	1308
1582	1598	AGGTGAAGCGAAGTGCA	552314	5-9-3	56	1309
1582	1598	AGGTGAAGCGAAGTGCA	552368	6-9-2	41	1309
1583	1599	GAGGTGAAGCGAAGTGC	552315	5-9-3	46	1310
1583	1599	GAGGTGAAGCGAAGTGC	552369	6-9-2	52	1310
1584	1600	AGAGGTGAAGCGAAGTG	552316	5-9-3	55	1311
1584	1600	AGAGGTGAAGCGAAGTG	552370	6-9-2	35	1311
1585	1601	CAGAGGTGAAGCGAAGT	552317	5-9-3	53	1312
1585	1601	CAGAGGTGAAGCGAAGT	552371	6-9-2	58	1312
1586	1602	GCAGAGGTGAAGCGAAG	552318	5-9-3	59	1313
1586	1602	GCAGAGGTGAAGCGAAG	552372	6-9-2	68	1313
1587	1603	TGCAGAGGTGAAGCGAA	552319	5-9-3	56	1314
1587	1603	TGCAGAGGTGAAGCGAA	552373	6-9-2	63	1314
1588	1604	GTGCAGAGGTGAAGCGA	552320	5-9-3	62	1315
1588	1604	GTGCAGAGGTGAAGCGA	552374	6-9-2	70	1315
1589	1605	CGTGCAGAGGTGAAGCG	552321	5-9-3	63	1316
1589	1605	CGTGCAGAGGTGAAGCG	552375	6-9-2	64	1316
1590	1606	ACGTGCAGAGGTGAAGC	552322	5-9-3	52	1317
1590	1606	ACGTGCAGAGGTGAAGC	552376	6-9-2	58	1317
1778	1794	TTATGCCTACAGCCTCC	552323	5-9-3	45	47
1778	1794	TTATGCCTACAGCCTCC	552377	6-9-2	42	47
1779	1795	TTTATGCCTACAGCCTC	552324	5-9-3	49	49

(continuación)

Inhibición de los niveles de ARNm vírico del VHB por oligonucleótidos antisentido quiméricos medidos con RTS3371						
Sitio vírico de inicio diana	Sitio vírico de detención diana	Secuencia	N.º de ISIS	Motivo	% de inhibición	SEQ ID NO
1779	1795	TTTATGCCTACAGCCTC	552378	6-9-2	37	49
1780	1796	ATTTATGCCTACAGCCT	552325	5-9-3	48	51
1780	1796	ATTTATGCCTACAGCCT	552379	6-9-2	57	51
1781	1797	AATTTATGCCTACAGCC	552326	5-9-3	50	53
1781	1797	AATTTATGCCTACAGCC	552380	6-9-2	48	53
1782	1798	CAATTTATGCCTACAGC	552327	5-9-3	13	54
1782	1798	CAATTTATGCCTACAGC	552381	6-9-2	22	54
1783	1799	CCAATTTATGCCTACAG	552328	5-9-3	9	55
1783	1799	CCAATTTATGCCTACAG	552382	6-9-2	20	55
1784	1800	ACCAATTTATGCCTACA	552329	5-9-3	18	56
1784	1800	ACCAATTTATGCCTACA	552383	6-9-2	18	56

Ejemplo 15: Inhibición antisentido de ARNm vírico del VHB en células HepG2 por oligómeros con huecos desoxi, MOE y (S)-cEt

Se diseñaron oligonucleótidos antisentido que se dirigen a un ácido nucleico vírico del VHB y se probaron sus efectos sobre el ARNm del VHB *in vitro*. Los oligonucleótidos antisentido se probaron en una serie de experimentos que tenían condiciones de cultivo similares. Los resultados de cada experimento se presentan en tablas separadas mostradas a continuación. ISIS 146786 e ISIS 509934, que se han descrito en una solicitud anterior (Solicitud provisional de los Estados Unidos n.º 61/478.040 presentada el 21 de abril de 2011), también se incluyeron en estos estudios para su comparación. Se transfectaron células HepG2 cultivadas a una densidad de 28.000 células por pocillo utilizando LipofectAMINE2000® con oligonucleótido antisentido 70 nM. Después de un periodo de tratamiento de aproximadamente 24 horas, se aisló ARN de las células y se midieron los niveles de ARNm del VHB mediante PCR cuantitativa en tiempo real. El conjunto de sondas de cebadores víricos RTS3370 (secuencia directa CTTGGTCATGGGCCATCAG, designada en el presente documento SEQ ID NO: 1; secuencia inversa CGGCTAGGAGTTCCGCAGTA, designada en el presente documento SEQ ID NO: 2; secuencia de sonda TGCGTGGAACCTTTTCGGCTCC, designada en el presente documento SEQ ID NO: 3) se utilizó para medir los niveles de ARNm. Los niveles también se midieron utilizando el conjunto de sondas de cebadores RTS3371 (secuencia directa CCAACCTTCGGACGGAAA, designada en el presente documento SEQ ID NO: 311; secuencia inversa TGAGGCCCACTCCCATAGG, designada en el presente documento SEQ ID NO: 312; secuencia de sonda CCCATCATCTCTGGGCTTTTCGGAAAAT, designada en el presente documento SEQ ID NO: 313). Los niveles de ARNm del VHB se ajustaron según el contenido de ARN total, medido por RIBOGREEN®. Los resultados se presentan como porcentaje de inhibición del VHB, en relación con las células de control sin tratar.

Los oligonucleótidos antisentido quiméricos de nuevo diseño en las tablas a continuación se diseñaron como oligómeros con huecos desoxi, MOE y (S)-cEt. Los oligómeros con huecos tienen 16 nucleósidos de longitud en los que el nucleósido tiene una modificación de azúcar MOE, una modificación de azúcar (S)-cEt o una modificación de desoxi. La columna 'Química' describe las modificaciones de azúcar de cada oligonucleótido. 'k' indica una modificación de azúcar (S)-cEt; el número indica el número de desoxinucleósidos; y 'e' indica una modificación MOE. Los enlaces internucleosídicos a lo largo de cada oligómero con huecos son enlaces fosforotioato (P=S). Todos los restos de citosina a lo largo de cada oligonucleótido son 5-metilcitosinas.

El "sitio de inicio de la diana vírica" indica el nucleótido más 5' al que se dirige el oligómero con huecos en la secuencia del gen vírico. El "sitio de detención de la diana vírica" indica el nucleótido más 3' al que se dirige el oligómero con huecos en la secuencia del gen vírico. Cada oligómero con huecos enumerado en las tablas está dirigido a la secuencia genómica vírica, designada en el presente documento SEQ ID NO: 1 (n.º de referencia de GENBANK U95551.1). La potencia de los oligonucleótidos de nuevo diseño se comparó con ISIS 146786, 509934, ISIS 509959 e ISIS 510100.

Tabla 47

Inhibición de los niveles de ARNm vírico del VHB por oligonucleótidos antisentido quiméricos medidos con RTS3370						
Sitio vírico de inicio diana	Sitio vírico de detención diana	Secuencia	N.º de ISIS	Motivo	% de inhibición	SEQ ID NO
1780	1799	CCAATTTATGCCTACAGCCT	509934	eeee-10-eeee	30	50
58	73	TGGAGCCACCAGCAGG	552787	ekk-10-kke	57	1318
59	74	CTGGAGCCACCAGCAG	552788	ekk-10-kke	60	1319
60	75	ACTGGAGCCACCAGCA	552789	ekk-10-kke	67	1320
61	76	AACTGGAGCCACCAGC	552790	ekk-10-kke	67	1321
62	77	GAAGTGGAGCCACCAG	552791	ekk-10-kke	65	86
245	260	CACGAGTCTAGACTCT	552792	ekk-10-kke	44	93
246	261	CCACGAGTCTAGACTC	552793	ekk-10-kke	0	95
250	265	TCCACCACGAGTCTAG	552794	ekk-10-kke	54	98
251	266	GTCCACCACGAGTCTA	552795	ekk-10-kke	55	100
252	267	AGTCCACCACGAGTCT	552796	ekk-10-kke	62	102
253	268	AAGTCCACCACGAGTC	552797	ekk-10-kke	59	104
254	269	GAAGTCCACCACGAGT	552798	ekk-10-kke	59	106
255	270	AGAAGTCCACCACGAG	552799	ekk-10-kke	58	109
256	271	GAGAAGTCCACCACGA	552800	ekk-10-kke	62	112
258	273	GAGAGAAGTCCACCAC	552801	ekk-10-kke	65	115
259	274	TGAGAGAAGTCCACCA	552802	ekk-10-kke	53	117
411	426	GCATAGCAGCAGGATG	552803	ekk-10-kke	67	137
412	427	GGCATAGCAGCAGGAT	552804	ekk-10-kke	75	140
413	428	AGGCATAGCAGCAGGA	552805	ekk-10-kke	72	143
414	429	GAGGCATAGCAGCAGG	552806	ekk-10-kke	64	145
415	430	TGAGGCATAGCAGCAG	552807	ekk-10-kke	68	147
416	431	ATGAGGCATAGCAGCA	552808	ekk-10-kke	65	149
417	432	GATGAGGCATAGCAGC	552809	ekk-10-kke	60	151
418	433	AGATGAGGCATAGCAG	552810	ekk-10-kke	59	153
419	434	AAGATGAGGCATAGCA	552811	ekk-10-kke	64	155
420	435	GAAGATGAGGCATAGC	552812	ekk-10-kke	69	157
421	436	AGAAGATGAGGCATAG	552813	ekk-10-kke	64	159
422	437	AAGAAGATGAGGCATA	552814	ekk-10-kke	62	161
457	472	CGGGCAACATACCTTG	552815	ekk-10-kke	61	167
458	473	ACGGGCAACATACCTT	552816	ekk-10-kke	63	168
639	654	GGCCCACTCCCATAGG	552817	ekk-10-kke	42	176
641	656	GAGGCCCACTCCCAT	552818	ekk-10-kke	44	177
642	657	TGAGGCCCACTCCCAT	552819	ekk-10-kke	56	178
643	658	CTGAGGCCCACTCCCA	552820	ekk-10-kke	59	179
670	685	CTAGTAACTGAGCCA	552821	ekk-10-kke	76	181
671	686	ACTAGTAACTGAGCC	552822	ekk-10-kke	77	1322
672	687	CACTAGTAACTGAGC	552823	ekk-10-kke	73	1323
673	688	GCACTAGTAACTGAG	552824	ekk-10-kke	73	1324
678	693	AAATGGCACTAGTAAA	552825	ekk-10-kke	51	1364
679	694	CAAATGGCACTAGTAA	552826	ekk-10-kke	55	1365
680	695	ACAAATGGCACTAGTA	552827	ekk-10-kke	67	1366
681	696	AACAAATGGCACTAGT	552828	ekk-10-kke	78	1367

(continuación)

Inhibición de los niveles de ARNm vírico del VHB por oligonucleótidos antisentido quiméricos medidos con RTS3370						
Sitio vírico de inicio diana	Sitio vírico de detención diana	Secuencia	N.º de ISIS	Motivo	% de inhibición	SEQ ID NO
682	697	GAACAAATGGCACTAG	552829	ekk-10-kke	72	1368
683	698	TGAACAAATGGCACTA	552830	ekk-10-kke	71	1369
684	699	CTGAACAAATGGCACT	552831	ekk-10-kke	69	1370
685	700	ACTGAACAAATGGCAC	552832	ekk-10-kke	67	1371
686	701	CACTGAACAAATGGCA	552833	ekk-10-kke	65	1372
687	702	CCACTGAACAAATGGC	552834	ekk-10-kke	78	188
688	703	ACCACTGAACAAATGG	552835	ekk-10-kke	70	190
689	704	AACCACTGAACAAATG	552836	ekk-10-kke	64	191
690	705	GAACCACTGAACAAAT	552837	ekk-10-kke	65	192
691	706	CGAACCACTGAACAAA	552838	ekk-10-kke	64	194
738	753	CCACATCATCCATATA	552839	ekk-10-kke	60	199
739	754	ACCACATCATCCATAT	552840	ekk-10-kke	35	201
1176	1191	CAGCAAACACTTGGCA	552841	ekk-10-kke	62	208
1177	1192	TCAGCAAACACTTGGC	552842	ekk-10-kke	67	209
1261	1276	GCAGTATGGATCGGCA	552843	ekk-10-kke	77	211
1262	1277	CGCAGTATGGATCGGC	552844	ekk-10-kke	81	1325
1263	1278	CCGCAGTATGGATCGG	552845	ekk-10-kke	63	1326
1264	1279	TCCGCAGTATGGATCG	552846	ekk-10-kke	79	1327
1265	1280	TTCCGCAGTATGGATC	552847	ekk-10-kke	47	1328
1266	1281	GTTCCGCAGTATGGAT	552848	ekk-10-kke	69	1329
1267	1282	AGTTCGCAGTATGGA	552849	ekk-10-kke	59	1330
1268	1283	GAGTTCGCAGTATGG	552850	ekk-10-kke	83	1331
1269	1284	GGAGTTCGCAGTATG	552851	ekk-10-kke	90	1332
1270	1285	AGGAGTTCGCAGTAT	552852	ekk-10-kke	89	1333
1577	1592	AGCGAAGTGCACACGG	552853	ekk-10-kke	83	1334
1578	1593	AAGCGAAGTGCACACG	552854	ekk-10-kke	80	1335
1579	1594	GAAGCGAAGTGCACAC	552855	ekk-10-kke	75	1336
1580	1595	TGAAGCGAAGTGCACA	552856	ekk-10-kke	69	1337
1581	1596	GTGAAGCGAAGTGCAC	552857	ekk-10-kke	68	1338
1582	1597	GGTGAAGCGAAGTGCA	552858	ekk-10-kke	79	1339
1583	1598	AGGTGAAGCGAAGTGC	552859	ekk-10-kke	79	1340
1584	1599	GAGGTGAAGCGAAGTG	552860	ekk-10-kke	71	1341
1585	1600	AGAGGTGAAGCGAAGT	552861	ekk-10-kke	68	1342
1586	1601	CAGAGGTGAAGCGAAG	552862	ekk-10-kke	65	1343
1587	1602	GCAGAGGTGAAGCGAA	552863	ekk-10-kke	70	1344
1588	1603	TGCAGAGGTGAAGCGA	552864	ekk-10-kke	71	1345

Tabla 48

Inhibición de los niveles de ARNm vírico del VHB por oligonucleótidos antisentido quiméricos medidos con RTS3371						
Sitio vírico de inicio diana	Sitio vírico de detención diana	Secuencia	N.º de ISIS	Motivo	% de inhibición	SEQ ID NO
58	73	TGGAGCCACCAGCAGG	552787	ekk-10-kke	53	1318
59	74	CTGGAGCCACCAGCAG	552788	ekk-10-kke	45	1319
60	75	ACTGGAGCCACCAGCA	552789	ekk-10-kke	75	1320

(continuación)

Inhibición de los niveles de ARNm vírico del VHB por oligonucleótidos antisentido quiméricos medidos con RTS3371						
Sitio vírico de inicio diana	Sitio vírico de detención diana	Secuencia	N.º de ISIS	Motivo	% de inhibición	SEQ ID NO
61	76	AACTGGAGCCACCAGC	552790	ekk-10-kke	68	1321
62	77	GAAGTGGAGCCACCAG	552791	ekk-10-kke	51	86
245	260	CACGAGTCTAGACTCT	552792	ekk-10-kke	38	93
246	261	CCACGAGTCTAGACTC	552793	ekk-10-kke	0	95
250	265	TCCACCACGAGTCTAG	552794	ekk-10-kke	44	98
251	266	GTCCACCACGAGTCTA	552795	ekk-10-kke	56	100
252	267	AGTCCACCACGAGTCT	552796	ekk-10-kke	45	102
253	268	AAGTCCACCACGAGTC	552797	ekk-10-kke	46	104
254	269	GAAGTCCACCACGAGT	552798	ekk-10-kke	53	106
255	270	AGAAGTCCACCACGAG	552799	ekk-10-kke	48	109
256	271	GAGAAGTCCACCACGA	552800	ekk-10-kke	54	112
258	273	GAGAGAAGTCCACCAC	552801	ekk-10-kke	63	115
259	274	TGAGAGAAGTCCACCA	552802	ekk-10-kke	49	117
411	426	GCATAGCAGCAGGATG	552803	ekk-10-kke	71	137
412	427	GGCATAGCAGCAGGAT	552804	ekk-10-kke	64	140
413	428	AGGCATAGCAGCAGGA	552805	ekk-10-kke	70	143
414	429	GAGGCATAGCAGCAGG	552806	ekk-10-kke	67	145
415	430	TGAGGCATAGCAGCAG	552807	ekk-10-kke	61	147
416	431	ATGAGGCATAGCAGCA	552808	ekk-10-kke	83	149
417	432	GATGAGGCATAGCAGC	552809	ekk-10-kke	59	151
418	433	AGATGAGGCATAGCAG	552810	ekk-10-kke	56	153
419	434	AAGATGAGGCATAGCA	552811	ekk-10-kke	62	155
420	435	GAAGATGAGGCATAGC	552812	ekk-10-kke	66	157
421	436	AGAAGATGAGGCATAG	552813	ekk-10-kke	63	159
422	437	AAGAAGATGAGGCATA	552814	ekk-10-kke	65	161
457	472	CGGGCAACATACCTTG	552815	ekk-10-kke	63	167
458	473	ACGGGCAACATACCTT	552816	ekk-10-kke	88	168
639	654	GGCCCACTCCCATAGG	552817	ekk-10-kke	94	176
641	656	GAGGCCCACTCCCATATA	552818	ekk-10-kke	82	177
642	657	TGAGGCCCACTCCCAT	552819	ekk-10-kke	80	178
643	658	CTGAGGCCCACTCCCA	552820	ekk-10-kke	84	179
670	685	CTAGTAAACTGAGCCA	552821	ekk-10-kke	71	181
671	686	ACTAGTAAACTGAGCC	552822	ekk-10-kke	85	1322
672	687	CACTAGTAAACTGAGC	552823	ekk-10-kke	71	1323
673	688	GCACTAGTAAACTGAG	552824	ekk-10-kke	81	1324
678	693	AAATGGCACTAGTAAA	552825	ekk-10-kke	51	1364
679	694	CAAATGGCACTAGTAA	552826	ekk-10-kke	64	1365
680	695	ACAAATGGCACTAGTA	552827	ekk-10-kke	61	1366
681	696	AACAAATGGCACTAGT	552828	ekk-10-kke	76	1367
682	697	GAACAAATGGCACTAG	552829	ekk-10-kke	61	1368
683	698	TGAACAAATGGCACTA	552830	ekk-10-kke	59	1369
684	699	CTGAACAAATGGCACT	552831	ekk-10-kke	58	1370
685	700	ACTGAACAAATGGCAC	552832	ekk-10-kke	64	1371
686	701	CACTGAACAAATGGCA	552833	ekk-10-kke	75	1372
687	702	CCACTGAACAAATGGC	552834	ekk-10-kke	84	188

(continuación)

Inhibición de los niveles de ARNm vírico del VHB por oligonucleótidos antisentido quiméricos medidos con RTS3371						
Sitio vírico de inicio diana	Sitio vírico de detención diana	Secuencia	N.º de ISIS	Motivo	% de inhibición	SEQ ID NO
688	703	ACCACTGAACAAATGG	552835	ekk-10-kke	57	190
689	704	AACCACTGAACAAATG	552836	ekk-10-kke	51	191
690	705	GAACCACTGAACAAAT	552837	ekk-10-kke	53	192
691	706	CGAACCACTGAACAAA	552838	ekk-10-kke	48	194
738	753	CCACATCATCCATATA	552839	ekk-10-kke	50	199
739	754	ACCACATCATCCATAT	552840	ekk-10-kke	54	201
1176	1191	CAGCAAACACTTGGCA	552841	ekk-10-kke	61	208
1177	1192	TCAGCAAACACTTGGC	552842	ekk-10-kke	71	209
1261	1276	GCAGTATGGATCGGCA	552843	ekk-10-kke	75	211
1262	1277	CGCAGTATGGATCGGC	552844	ekk-10-kke	78	1325
1263	1278	CCGCAGTATGGATCGG	552845	ekk-10-kke	52	1326
1264	1279	TCCGCAGTATGGATCG	552846	ekk-10-kke	76	1327
1265	1280	TTCCGCAGTATGGATC	552847	ekk-10-kke	61	1328
1266	1281	GTTCCGCAGTATGGAT	552848	ekk-10-kke	72	1329
1267	1282	AGTTCCGCAGTATGGA	552849	ekk-10-kke	87	1330
1268	1283	GAGTTCCGCAGTATGG	552850	ekk-10-kke	76	1331
1269	1284	GGAGTTCCGCAGTATG	552851	ekk-10-kke	76	1332
1270	1285	AGGAGTTCCGCAGTAT	552852	ekk-10-kke	79	1333
1577	1592	AGCGAAGTGCACACGG	552853	ekk-10-kke	82	1334
1578	1593	AAGCGAAGTGCACACG	552854	ekk-10-kke	85	1335
1579	1594	GAAGCGAAGTGCACAC	552855	ekk-10-kke	78	1336
1580	1595	TGAAGCGAAGTGCACA	552856	ekk-10-kke	77	1337
1581	1596	GTGAAGCGAAGTGCAC	552857	ekk-10-kke	75	1338
1582	1597	GGTGAAGCGAAGTGCA	552858	ekk-10-kke	75	1339
1583	1598	AGGTGAAGCGAAGTGC	552859	ekk-10-kke	79	1340
1584	1599	GAGGTGAAGCGAAGTG	552860	ekk-10-kke	71	1341
1585	1600	AGAGGTGAAGCGAAGT	552861	ekk-10-kke	74	1342
1586	1601	CAGAGGTGAAGCGAAG	552862	ekk-10-kke	66	1343
1587	1602	GCAGAGGTGAAGCGAA	552863	ekk-10-kke	70	1344
1588	1603	TGCAGAGGTGAAGCGA	552864	ekk-10-kke	73	1345

Tabla 49

Inhibición de los niveles de ARNm vírico del VHB por oligonucleótidos antisentido quiméricos medidos con RTS3371						
Sitio vírico de inicio diana	Sitio vírico de detención diana	Secuencia	N.º de ISIS	Motivo	% de inhibición	SEQ ID NO
1577	1596	GTGAAGCGAAGTGCACACGG	146786	eeee-10-eeee	60	224
58	73	TGGAGCCACCAGCAGG	552889	ek-10-keke	59	1318
59	74	CTGGAGCCACCAGCAG	552890	ek-10-keke	56	1319
60	75	ACTGGAGCCACCAGCA	552891	ek-10-keke	67	1320
61	76	AACTGGAGCCACCAGC	552892	ek-10-keke	65	1321
62	77	GAACTGGAGCCACCAG	552893	ek-10-keke	68	86
250	265	TCCACCACGAGTCTAG	552894	ek-10-keke	71	98
251	266	GTCCACCACGAGTCTA	552895	ek-10-keke	51	100

(continuación)

Inhibición de los niveles de ARNm vírico del VHB por oligonucleótidos antisentido quiméricos medidos con RTS3371						
Sitio vírico de inicio diana	Sitio vírico de detención diana	Secuencia	N.º de ISIS	Motivo	% de inhibición	SEQ ID NO
252	267	AGTCCACCACGAGTCT	552896	ek-10-keke	51	102
253	268	AAGTCCACCACGAGTC	552897	ek-10-keke	43	104
254	269	GAAGTCCACCACGAGT	552898	ek-10-keke	43	106
255	270	AGAAGTCCACCACGAG	552899	ek-10-keke	55	109
256	271	GAGAAGTCCACCACGA	552900	ek-10-keke	34	112
258	273	GAGAGAAGTCCACCAC	552901	ek-10-keke	42	115
259	274	TGAGAGAAGTCCACCA	552902	ek-10-keke	60	117
411	426	GCATAGCAGCAGGATG	552903	ek-10-keke	76	137
412	427	GGCATAGCAGCAGGAT	552904	ek-10-keke	74	140
413	428	AGGCATAGCAGCAGGA	552905	ek-10-keke	66	143
415	430	TGAGGCATAGCAGCAG	552907	ek-10-keke	69	147
416	431	ATGAGGCATAGCAGCA	552908	ek-10-keke	63	149
417	432	GATGAGGCATAGCAGC	552909	ek-10-keke	70	151
418	433	AGATGAGGCATAGCAG	552910	ek-10-keke	72	153
457	472	CGGGCAACATACCTTG	552911	ek-10-keke	72	167
458	473	ACGGGCAACATACCTT	552912	ek-10-keke	67	168
670	685	CTAGTAACTGAGCCA	552913	ek-10-keke	74	181
682	697	GAACAAATGGCACTAG	552914	ek-10-keke	75	1368
684	699	CTGAACAAATGGCACT	552915	ek-10-keke	58	1370
686	701	CACTGAACAAATGGCA	552916	ek-10-keke	74	1372
687	702	CCACTGAACAAATGGC	552917	ek-10-keke	76	188
688	703	ACCACTGAACAAATGG	552918	ek-10-keke	75	190
689	704	AACCACTGAACAAATG	552919	ek-10-keke	55	191
690	705	GAACCACTGAACAAAT	552920	ek-10-keke	49	192
691	706	CGAACCACTGAACAAA	552921	ek-10-keke	45	194
1261	1276	GCAGTATGGATCGGCA	552922	ek-10-keke	83	211
1262	1277	CGCAGTATGGATCGGC	552923	ek-10-keke	83	1325
1263	1278	CCGCAGTATGGATCGG	552924	ek-10-keke	0	1326
1264	1279	TCCGCAGTATGGATCG	552925	ek-10-keke	85	1327
1265	1280	TTCCGCAGTATGGATC	552926	ek-10-keke	50	1328
1266	1281	GTTCCGCAGTATGGAT	552927	ek-10-keke	76	1329
1267	1282	AGTTCCGCAGTATGGA	552928	ek-10-keke	78	1330
1268	1283	GAGTTCCGCAGTATGG	552929	ek-10-keke	75	1331
1269	1284	GGAGTTCCGCAGTATG	552930	ek-10-keke	78	1332
1270	1285	AGGAGTTCCGCAGTAT	552931	ek-10-keke	74	1333
1577	1592	AGCGAAGTGACACGG	552932	ek-10-keke	86	1334
1578	1593	AAGCGAAGTGACACG	552933	ek-10-keke	82	1335
1579	1594	GAAGCGAAGTGACAC	552934	ek-10-keke	74	1336
1580	1595	TGAAGCGAAGTGACA	552935	ek-10-keke	76	1337
1581	1596	GTGAAGCGAAGTGAC	552936	ek-10-keke	81	1338
1582	1597	GGTGAAGCGAAGTGCA	552937	ek-10-keke	80	1339
1583	1598	AGGTGAAGCGAAGTGC	552938	ek-10-keke	78	1340
1584	1599	GAGGTGAAGCGAAGTG	552939	ek-10-keke	75	1341
1585	1600	AGAGGTGAAGCGAAGT	552940	ek-10-keke	63	1342
1586	1601	CAGAGGTGAAGCGAAG	552941	ekk-10-kke	78	1343

(continuación)

Inhibición de los niveles de ARNm vírico del VHB por oligonucleótidos antisentido quiméricos medidos con RTS3371						
Sitio vírico de inicio diana	Sitio vírico de detención diana	Secuencia	N.º de ISIS	Motivo	% de inhibición	SEQ ID NO
1587	1602	GCAGAGGTGAAGCGAA	552942	ek-10-keke	80	1344
1589	1604	GTGCAGAGGTGAAGCG	552865	ekk-10-kke	67	1346
1590	1605	CGTGCAGAGGTGAAGC	552866	ekk-10-kke	68	1347
1778	1793	TATGCCTACAGCCTCC	552868	ekk-10-kke	55	230
1779	1794	TTATGCCTACAGCCTC	552869	ekk-10-kke	48	231
1780	1795	TTTATGCCTACAGCCT	552870	ekk-10-kke	55	232
1781	1796	ATTTATGCCTACAGCC	552871	ekk-10-kke	57	233
1782	1797	AATTTATGCCTACAGC	552872	ekk-10-kke	70	234
1783	1798	CAATTTATGCCTACAG	552873	ekk-10-kke	49	235
1784	1799	CCAATTTATGCCTACA	552874	ekk-10-kke	42	236
1785	1800	ACCAATTTATGCCTAC	552875	ekk-10-kke	41	237
1822	1837	GGCAGAGGTGAAAAAG	552876	ekk-10-kke	50	244
1823	1838	AGGCAGAGGTGAAAAA	552877	ek-10-keke	39	245
1824	1839	TAGGCAGAGGTGAAAA	552878	ekk-10-kke	31	247
1865	1880	AGCTTGAGAGGCTTGAA	552879	ekk-10-kke	5	252
1866	1881	CAGCTTGAGAGGCTTGA	552880	ekk-10-kke	5	254
1867	1882	ACAGCTTGAGAGGCTTG	552881	ekk-10-kke	10	256
1868	1883	CACAGCTTGAGAGGCTT	552882	ekk-10-kke	11	258
1869	1884	GCACAGCTTGAGAGGCT	552883	ekk-10-kke	27	260
1870	1885	GGCACAGCTTGAGAGGC	552884	ekk-10-kke	36	262
1871	1886	AGGCACAGCTTGAGAGG	552885	ekk-10-kke	12	264
1872	1887	AAGGCACAGCTTGAGAG	552886	ekk-10-kke	32	266
1874	1889	CCAAGGCACAGCTTGG	552888	ekk-10-kke	1	271

Tabla 50

Inhibición de los niveles de ARNm vírico del VHB por oligonucleótidos antisentido quiméricos medidos con RTS3371						
Sitio vírico de inicio diana	Sitio vírico de detención diana	Secuencia	N.º de ISIS	Motivo	% de inhibición	SEQ ID NO
1577	1596	GTGAAGCGAAGTGCACACGG	146786	eeee-10-eeee	59	224
58	73	TGGAGCCACCAGCAGG	552955	eee-10-kkk	60	1318
59	74	CTGGAGCCACCAGCAG	552956	eee-10-kkk	60	1319
60	75	ACTGGAGCCACCAGCA	552957	eee-10-kkk	64	1320
61	76	AACTGGAGCCACCAGC	552958	eee-10-kkk	56	1321
62	77	GAACTGGAGCCACCAG	552959	eee-10-kkk	59	86
250	265	TCCACCACGAGTCTAG	552960	eee-10-kkk	42	98
251	266	GTCCACCACGAGTCTA	552961	eee-10-kkk	41	100
252	267	AGTCCACCACGAGTCT	552962	eee-10-kkk	35	102
253	268	AAGTCCACCACGAGTC	552963	eee-10-kkk	19	104
254	269	GAAGTCCACCACGAGT	552964	eee-10-kkk	34	106
255	270	AGAAGTCCACCACGAG	552965	eee-10-kkk	42	109
256	271	GAGAAGTCCACCACGA	552966	eee-10-kkk	60	112
258	273	GAGAGAAGTCCACCAC	552967	eee-10-kkk	38	115
259	274	TGAGAGAAGTCCACCA	552968	eee-10-kkk	35	117

(continuación)

Inhibición de los niveles de ARNm vírico del VHB por oligonucleótidos antisentido quiméricos medidos con RTS3371						
Sitio vírico de inicio diana	Sitio vírico de detención diana	Secuencia	N.º de ISIS	Motivo	% de inhibición	SEQ ID NO
411	426	GCATAGCAGCAGGATG	552969	eee-10-kkk	67	137
412	427	GGCATAGCAGCAGGAT	552970	eee-10-kkk	56	140
413	428	AGGCATAGCAGCAGGA	552971	eee-10-kkk	69	143
414	429	GAGGCATAGCAGCAGG	552972	eee-10-kkk	75	145
415	430	TGAGGCATAGCAGCAG	552973	eee-10-kkk	59	145
416	431	ATGAGGCATAGCAGCA	552974	eee-10-kkk	71	149
417	432	GATGAGGCATAGCAGC	552975	eee-10-kkk	56	151
418	433	AGATGAGGCATAGCAG	552976	eee-10-kkk	50	153
457	472	CGGGCAACATACCTTG	552977	eee-10-kkk	56	167
458	473	ACGGGCAACATACCTT	552978	eee-10-kkk	43	168
670	685	CTAGTAAACTGAGCCA	552979	eee-10-kkk	71	181
682	697	GAACAAATGGCACTAG	552980	eee-10-kkk	80	1368
684	699	CTGAACAAATGGCACT	552981	eee-10-kkk	64	1370
686	701	CACTGAACAAATGGCA	552982	ek-10-keke	61	1372
687	702	CCACTGAACAAATGGC	552983	eee-10-kkk	77	188
688	703	ACCACTGAACAAATGG	552984	eee-10-kkk	65	190
689	704	AACCACTGAACAAATG	552985	eee-10-kkk	41	191
690	705	GAACCACTGAACAAAT	552986	eee-10-kkk	30	192
691	706	CGAACCACTGAACAAA	552987	eee-10-kkk	41	194
1261	1276	GCAGTATGGATCGGCA	552988	eee-10-kkk	74	211
1262	1277	CGCAGTATGGATCGGC	552989	eee-10-kkk	85	1325
1263	1278	CCGCAGTATGGATCGG	552990	eee-10-kkk	72	1326
1264	1279	TCCGCAGTATGGATCG	552991	eee-10-kkk	73	1327
1265	1280	TTCCGCAGTATGGATC	552992	eee-10-kkk	60	1328
1266	1281	GTTCCGCAGTATGGAT	552993	eee-10-kkk	52	1329
1267	1282	AGTTCCGCAGTATGGA	552994	eee-10-kkk	58	1330
1268	1283	GAGTTCCGCAGTATGG	552995	eee-10-kkk	70	1331
1269	1284	GGAGTTCCGCAGTATG	552996	eee-10-kkk	74	1332
1270	1285	AGGAGTTCCGCAGTAT	552997	eee-10-kkk	59	1333
1577	1592	AGCGAAGTGCACACGG	552998	eee-10-kkk	82	1334
1578	1593	AAGCGAAGTGCACACG	552999	eee-10-kkk	70	1335
1579	1594	GAAGCGAAGTGCACAC	553000	eee-10-kkk	67	1336
1580	1595	TGAAGCGAAGTGCACA	553001	eee-10-kkk	67	1337
1581	1596	GTGAAGCGAAGTGCAC	553002	eee-10-kkk	74	1338
1582	1597	GGTGAAGCGAAGTGCA	553003	eee-10-kkk	72	1339
1583	1598	AGGTGAAGCGAAGTGC	553004	eee-10-kkk	73	1340
1584	1599	GAGGTGAAGCGAAGTG	553005	eee-10-kkk	67	1341
1585	1600	AGAGGTGAAGCGAAGT	553006	eee-10-kkk	69	1342
1586	1601	CAGAGGTGAAGCGAAG	553007	eee-10-kkk	60	1343
1587	1602	GCAGAGGTGAAGCGAA	553008	eee-10-kkk	71	1344
1588	1603	TGCAGAGGTGAAGCGA	552943	ek-10-keke	77	1345
1588	1603	TGCAGAGGTGAAGCGA	553009	eee-10-kkk	78	1345
1589	1604	GTGCAGAGGTGAAGCG	552944	ek-10-keke	74	1346
1589	1604	GTGCAGAGGTGAAGCG	553010	eee-10-kkk	78	1346
1590	1605	CGTGCAGAGGTGAAGC	552945	ek-10-keke	76	1347

(continuación)

Inhibición de los niveles de ARNm vírico del VHB por oligonucleótidos antisentido quiméricos medidos con RTS3371						
Sitio vírico de inicio diana	Sitio vírico de detención diana	Secuencia	N.º de ISIS	Motivo	% de inhibición	SEQ ID NO
1590	1605	CGTGCAGAGGTGAAGC	553011	eee-10-kkk	72	1347
1591	1606	ACGTGCAGAGGTGAAG	552946	ek-10-keke	71	1348
1591	1606	ACGTGCAGAGGTGAAG	553012	eee-10-kkk	74	1348
1778	1793	TATGCCTACAGCCTCC	552947	ek-10-keke	54	230
1778	1793	TATGCCTACAGCCTCC	553013	eee-10-kkk	39	230
1779	1794	TTATGCCTACAGCCTC	552948	ek-10-keke	50	231
1779	1794	TTATGCCTACAGCCTC	553014	eee-10-kkk	37	231
1780	1795	TTTATGCCTACAGCCT	552949	ek-10-keke	8	232
1780	1795	TTTATGCCTACAGCCT	553015	eee-10-kkk	45	232
1781	1796	ATTTATGCCTACAGCC	552950	ek-10-keke	44	233
1781	1796	ATTTATGCCTACAGCC	553016	eee-10-kkk	47	233
1782	1797	AATTTATGCCTACAGC	552951	ek-10-keke	60	234
1782	1797	AATTTATGCCTACAGC	553017	eee-10-kkk	47	234
1783	1798	CAATTTATGCCTACAG	552952	ek-10-keke	35	235
1783	1798	CAATTTATGCCTACAG	553018	eee-10-kkk	30	235
1784	1799	CCAATTTATGCCTACA	552953	ek-10-keke	37	236
1784	1799	CCAATTTATGCCTACA	553019	eee-10-kkk	37	236
1785	1800	ACCAATTTATGCCTAC	552954	ek-10-keke	40	237
1785	1800	ACCAATTTATGCCTAC	553020	eee-10-kkk	24	237

Tabla 51

Inhibición de los niveles de ARNm vírico del VHB por oligonucleótidos antisentido quiméricos medidos con RTS3370						
Sitio vírico de inicio diana	Sitio vírico de detención diana	Secuencia	N.º de ISIS	Motivo	% de inhibición	SEQ ID NO
58	73	TGGAGCCACCAGCAGG	552889	ek-10-keke	42	1318
59	74	CTGGAGCCACCAGCAG	552890	ek-10-keke	56	1319
60	75	ACTGGAGCCACCAGCA	552891	ek-10-keke	55	1320
61	76	AACTGGAGCCACCAGC	552892	ek-10-keke	53	1321
62	77	GAAGTGGAGCCACCAG	552893	ek-10-keke	56	86
250	265	TCCACCACGAGTCTAG	552894	ek-10-keke	53	98
251	266	GTCCACCACGAGTCTA	552895	ek-10-keke	38	100
252	267	AGTCCACCACGAGTCT	552896	ek-10-keke	43	102
253	268	AAGTCCACCACGAGTC	552897	ek-10-keke	40	104
254	269	GAAGTCCACCACGAGT	552898	ek-10-keke	50	106
255	270	AGAAGTCCACCACGAG	552899	ek-10-keke	37	109
256	271	GAGAAGTCCACCACGA	552900	ek-10-keke	43	112
258	273	GAGAGAAGTCCACCAC	552901	ek-10-keke	56	115
259	274	TGAGAGAAGTCCACCA	552902	ek-10-keke	43	117
411	426	GCATAGCAGCAGGATG	552903	ek-10-keke	78	137
412	427	GGCATAGCAGCAGGAT	552904	ek-10-keke	75	140
413	428	AGGCATAGCAGCAGGA	552905	ek-10-keke	52	143
415	430	TGAGGCATAGCAGCAG	552907	ek-10-keke	75	147
416	431	ATGAGGCATAGCAGCA	552908	ek-10-keke	57	149
417	432	GATGAGGCATAGCAGC	552909	ek-10-keke	66	151

(continuación)

Inhibición de los niveles de ARNm vírico del VHB por oligonucleótidos antisentido quiméricos medidos con RTS3370						
Sitio vírico de inicio diana	Sitio vírico de detención diana	Secuencia	N.º de ISIS	Motivo	% de inhibición	SEQ ID NO
418	433	AGATGAGGCATAGCAG	552910	ek-10-keke	60	153
457	472	CGGGCAACATACCTTG	552911	ek-10-keke	65	167
458	473	ACGGGCAACATACCTT	552912	ek-10-keke	37	168
670	685	CTAGTAAACTGAGCCA	552913	ek-10-keke	76	181
682	697	GAACAAATGGCACTAG	552914	ek-10-keke	79	1368
684	699	CTGAACAAATGGCACT	552915	ek-10-keke	71	1370
686	701	CACTGAACAAATGGCA	552916	ek-10-keke	82	1372
687	702	CCACTGAACAAATGGC	552917	ek-10-keke	78	188
688	703	ACCACTGAACAAATGG	552918	ek-10-keke	64	190
689	704	AACCACTGAACAAATG	552919	ek-10-keke	38	191
690	705	GAACCACTGAACAAAT	552920	ek-10-keke	43	192
691	706	CGAACCACTGAACAAA	552921	ek-10-keke	49	194
1261	1276	GCAGTATGGATCGGCA	552922	ek-10-keke	90	211
1262	1277	CGCAGTATGGATCGGC	552923	ek-10-keke	92	1325
1263	1278	CCGCAGTATGGATCGG	552924	ek-10-keke	30	1326
1264	1279	TCCGCAGTATGGATCG	552925	ek-10-keke	81	1327
1265	1280	TTCCGCAGTATGGATC	552926	ek-10-keke	39	1328
1266	1281	GTTCCGCAGTATGGAT	552927	ek-10-keke	53	1329
1267	1282	AGTTCCGCAGTATGGA	552928	ek-10-keke	48	1330
1268	1283	GAGTTCCGCAGTATGG	552929	ek-10-keke	68	1331
1269	1284	GGAGTTCCGCAGTATG	552930	ek-10-keke	87	1332
1270	1285	AGGAGTTCCGCAGTAT	552931	ek-10-keke	87	1333
1577	1592	AGCGAAGTGACACGG	552932	ek-10-keke	88	1334
1578	1593	AAGCGAAGTGACACG	552933	ek-10-keke	75	1335
1579	1594	GAAGCGAAGTGACAC	552934	ek-10-keke	76	1336
1580	1595	TGAAGC GAAGT GCACA	552935	ek-10-keke	71	1337
1581	1596	GTGAAGCGAAGTGAC	552936	ek-10-keke	80	1338
1582	1597	GGTGAAGCGAAGTGCA	552937	ek-10-keke	81	1339
1583	1598	AGGTGAAGCGAAGTGC	552938	ek-10-keke	85	1340
1584	1599	GAGGTGAAGCGAAGTG	552939	ek-10-keke	82	1341
1585	1600	AGAGGTGAAGCGAAGT	552940	ek-10-keke	76	1342
1586	1601	CAGAGGTGAAGCGAAG	552941	ekk-10-kke	72	1343
1587	1602	GCAGAGGTGAAGCGAA	552942	ek-10-keke	85	1344
1589	1604	GTGCAGAGGTGAAGCG	552865	ekk-10-kke	70	1346
1590	1605	CGTGCAGAGGTGAAGC	552866	ekk-10-kke	65	1347
1778	1793	TATGCCTACAGCCTCC	552868	ekk-10-kke	36	230
1779	1794	TTATGCCTACAGCCTC	552869	ekk-10-kke	23	231
1780	1795	TTTATGCCTACAGCCT	552870	ekk-10-kke	49	232
1781	1796	ATTTATGCCTACAGCC	552871	ekk-10-kke	46	233
1782	1797	AATTTATGCCTACAGC	552872	ekk-10-kke	73	234
1783	1798	CAATTTATGCCTACAG	552873	ekk-10-kke	41	235
1784	1799	CCAATTTATGCCTACA	552874	ekk-10-kke	18	236
1785	1800	ACCAATTTATGCCTAC	552875	ekk-10-kke	0	237
1822	1837	GGCAGAGGTGAAAAAG	552876	ekk-10-kke	49	244
1823	1838	AGGCAGAGGTGAAAAA	552877	ek-10-keke	37	245

(continuación)

Inhibición de los niveles de ARNm vírico del VHB por oligonucleótidos antisentido quiméricos medidos con RTS3370						
Sitio vírico de inicio diana	Sitio vírico de detención diana	Secuencia	N.º de ISIS	Motivo	% de inhibición	SEQ ID NO
1824	1839	TAGGCAGAGGTGAAAA	552878	ekk-10-kke	28	247
1865	1880	AGCTTGGAGGCTTGAA	552879	ekk-10-kke	0	252
1866	1881	CAGCTTGGAGGCTTGA	552880	ekk-10-kke	12	254
1867	1882	ACAGCTTGGAGGCTTG	552881	ekk-10-kke	0	256
1868	1883	CACAGCTTGGAGGCTT	552882	ekk-10-kke	0	258
1869	1884	GCACAGCTTGGAGGCT	552883	ekk-10-kke	12	260
1870	1885	GGCACAGCTTGGAGGC	552884	ekk-10-kke	39	262
1871	1886	AGGCACAGCTTGGAGG	552885	ekk-10-kke	37	264
1872	1887	AAGGCACAGCTTGGAG	552886	ekk-10-kke	15	266
1874	1889	CCAAGGCACAGCTTGG	552888	ekk-10-kke	0	271

Tabla 52

Inhibición de los niveles de ARNm vírico del VHB por oligonucleótidos antisentido quiméricos medidos con RTS3370						
Sitio vírico de inicio diana	Sitio vírico de detención diana	Secuencia	N.º de ISIS	Motivo	% de inhibición	SEQ ID NO
58	73	TGGAGCCACCAGCAGG	552955	eee-10-kkk	67	1318
59	74	CTGGAGCCACCAGCAG	552956	eee-10-kkk	60	1319
60	75	ACTGGAGCCACCAGCA	552957	eee-10-kkk	73	1320
61	76	AACTGGAGCCACCAGC	552958	eee-10-kkk	63	1321
62	77	GAAGTGGAGCCACCAG	552959	eee-10-kkk	58	86
250	265	TCCACCACGAGTCTAG	552960	eee-10-kkk	67	98
251	266	GTCCACCACGAGTCTA	552961	eee-10-kkk	78	100
252	267	AGTCCACCACGAGTCT	552962	eee-10-kkk	29	102
253	268	AAGTCCACCACGAGTC	552963	eee-10-kkk	25	104
254	269	GAAGTCCACCACGAGT	552964	eee-10-kkk	33	106
255	270	AGAAGTCCACCACGAG	552965	eee-10-kkk	55	109
256	271	GAGAAGTCCACCACGA	552966	eee-10-kkk	71	112
258	273	GAGAGAAGTCCACCAC	552967	eee-10-kkk	23	115
259	274	TGAGAGAAGTCCACCA	552968	eee-10-kkk	41	117
411	426	GCATAGCAGCAGGATG	552969	eee-10-kkk	76	137
412	427	GGCATAGCAGCAGGAT	552970	eee-10-kkk	44	140
413	428	AGGCATAGCAGCAGGA	552971	eee-10-kkk	77	143
414	429	GAGGCATAGCAGCAGG	552972	eee-10-kkk	74	145
415	430	TGAGGCATAGCAGCAG	552973	eee-10-kkk	61	145
416	431	ATGAGGCATAGCAGCA	552974	eee-10-kkk	73	149
417	432	GATGAGGCATAGCAGC	552975	eee-10-kkk	66	151
418	433	AGATGAGGCATAGCAG	552976	eee-10-kkk	70	153
457	472	CGGGCAACATACCTTG	552977	eee-10-kkk	65	167
458	473	ACGGGCAACATACCTT	552978	eee-10-kkk	40	168
670	685	CTAGTAAACTGAGCCA	552979	eee-10-kkk	79	181
682	697	GAACAAATGGCACTAG	552980	eee-10-kkk	81	64
684	699	CTGAACAAATGGCACT	552981	eee-10-kkk	74	66
686	701	CACTGAACAAATGGCA	552982	ek-10-keke	52	68
687	702	CCACTGAACAAATGGC	552983	eee-10-kkk	78	188

(continuación)

Inhibición de los niveles de ARNm vírico del VHB por oligonucleótidos antisentido quiméricos medidos con RTS3370						
Sitio vírico de inicio diana	Sitio vírico de detención diana	Secuencia	N.º de ISIS	Motivo	% de inhibición	SEQ ID NO
688	703	ACCACTGAACAAATGG	552984	eee-10-kkk	71	190
689	704	AACCACTGAACAAATG	552985	eee-10-kkk	38	191
690	705	GAACCACTGAACAAAT	552986	eee-10-kkk	48	192
691	706	CGAACCACTGAACAAA	552987	eee-10-kkk	54	194
1261	1276	GCAGTATGGATCGGCA	552988	eee-10-kkk	85	211
1262	1277	CGCAGTATGGATCGGC	552989	eee-10-kkk	84	1325
1263	1278	CCGCAGTATGGATCGG	552990	eee-10-kkk	79	1326
1264	1279	TCCGCAGTATGGATCG	552991	eee-10-kkk	53	1327
1265	1280	TTCCGCAGTATGGATC	552992	eee-10-kkk	68	1328
1266	1281	GTTCCGCAGTATGGAT	552993	eee-10-kkk	67	1329
1267	1282	AGTTCCGCAGTATGGA	552994	eee-10-kkk	69	1330
1268	1283	GAGTTCCGCAGTATGG	552995	eee-10-kkk	62	1331
1269	1284	GGAGTTCCGCAGTATG	552996	eee-10-kkk	82	1332
1270	1285	AGGAGTTCCGCAGTAT	552997	eee-10-kkk	58	1333
1577	1592	AGCGAAGTGCACACGG	552998	eee-10-kkk	86	1334
1578	1593	AAGCGAAGTGCACACG	552999	eee-10-kkk	63	1335
1579	1594	GAAGCGAAGTGCACAC	553000	eee-10-kkk	67	1336
1580	1595	TGAAGCGAAGTGCACA	553001	eee-10-kkk	70	1337
1581	1596	GTGAAGCGAAGTGCAC	553002	eee-10-kkk	84	1338
1582	1597	GGTGAAGCGAAGTGCA	553003	eee-10-kkk	83	1339
1583	1598	AGGTGAAGCGAAGTGC	553004	eee-10-kkk	68	1340
1584	1599	GAGGTGAAGCGAAGTG	553005	eee-10-kkk	57	1341
1585	1600	AGAGGTGAAGCGAAGT	553006	eee-10-kkk	74	1342
1586	1601	CAGAGGTGAAGCGAAG	553007	eee-10-kkk	62	1343
1587	1602	GCAGAGGTGAAGCGAA	553008	eee-10-kkk	50	1344
1588	1603	TGCAGAGGTGAAGCGA	552943	ek-10-keke	86	1345
1588	1603	TGCAGAGGTGAAGCGA	553009	eee-10-kkk	79	1345
1589	1604	GTGCAGAGGTGAAGCG	552944	ek-10-keke	83	1346
1589	1604	GTGCAGAGGTGAAGCG	553010	eee-10-kkk	74	1346
1590	1605	CGTGCAGAGGTGAAGC	552945	ek-10-keke	79	1347
1590	1605	CGTGCAGAGGTGAAGC	553011	eee-10-kkk	60	1347
1591	1606	ACGTGCAGAGGTGAAG	552946	ek-10-keke	68	1348
1591	1606	ACGTGCAGAGGTGAAG	553012	eee-10-kkk	78	1348
1778	1793	TATGCCTACAGCCTCC	552947	ek-10-keke	51	230
1778	1793	TATGCCTACAGCCTCC	553013	eee-10-kkk	45	230
1779	1794	TTATGCCTACAGCCTC	552948	ek-10-keke	56	231
1779	1794	TTATGCCTACAGCCTC	553014	eee-10-kkk	53	231
1780	1795	TTTATGCCTACAGCCT	552949	ek-10-keke	1	232
1780	1795	TTTATGCCTACAGCCT	553015	eee-10-kkk	55	232
1781	1796	ATTTATGCCTACAGCC	552950	ek-10-keke	52	233
1781	1796	ATTTATGCCTACAGCC	553016	eee-10-kkk	65	233
1782	1797	AATTTATGCCTACAGC	552951	ek-10-keke	59	234
1782	1797	AATTTATGCCTACAGC	553017	eee-10-kkk	36	234
1783	1798	CAATTTATGCCTACAG	552952	ek-10-keke	34	235
1783	1798	CAATTTATGCCTACAG	553018	eee-10-kkk	20	235

(continuación)

Inhibición de los niveles de ARNm vírico del VHB por oligonucleótidos antisentido quiméricos medidos con RTS3370						
Sitio vírico de inicio diana	Sitio vírico de detención diana	Secuencia	N.º de ISIS	Motivo	% de inhibición	SEQ ID NO
1784	1799	CCAATTTATGCCTACA	552953	ek-10-keke	55	236
1784	1799	CCAATTTATGCCTACA	553019	eee-10-kkk	34	236
1785	1800	ACCAATTTATGCCTAC	552954	ek-10-keke	51	237
1785	1800	ACCAATTTATGCCTAC	553020	eee-10-kkk	28	237

Ejemplo 16: Inhibición antisentido dependiente de la dosis de ARNm del VHB en células HepG2 por oligómeros con huecos de MOE

Se seleccionaron oligonucleótidos antisentido del estudio descrito en el ejemplo 14 que presentan inhibición *in vitro* de ARNm del VHB y se ensayaron a diversas dosis en células HepG2. Las células se sembraron en placas a una densidad de 28.000 células por pocillo y se transfectaron utilizando LipofectAMINE2000® con concentraciones de 9,26 nM, 27,78 nM, 83,33 nM y 250,00 nM de oligonucleótido antisentido, como se especifica en la tabla 53. Después de un periodo de tratamiento de aproximadamente 16 horas, se aisló ARN de las células y se midieron los niveles de ARNm del VHB mediante PCR cuantitativa en tiempo real. Se utilizó el conjunto de sondas de cebadores del VHB RTS3371 para medir los niveles de ARNm. Los niveles de ARNm del VHB se ajustaron según el contenido de ARN total, medido por RIBOGREEN®. Los resultados se presentan como porcentaje de inhibición del VHB, en relación con las células de control sin tratar.

Como se ilustra en la tabla 53, los niveles de ARNm del VHB se redujeron de una manera dependiente de la dosis en células tratadas con oligonucleótidos antisentido. 'n/d' indica que los datos para esa dosis no están disponibles.

Tabla 53

Inhibición antisentido dependiente de la dosis del VHB humano en células HepG2				
N.º de ISIS	9,2593 nM	27,7778 nM	83,3333 nM	250,0 nM
146786	10	43	74	89
509934	12	31	52	79
509959	4	24	49	67
510100	11	28	60	77
510124	3	11	13	41
551926	1	26	51	76
551958	15	17	56	82
551987	4	40	65	81
551990	7	55	78	91
551993	15	30	70	80
551994	0	30	39	58
551995	6	41	73	85
551996	13	47	71	85
551997	16	38	68	89
551998	4	36	69	85
551999	10	31	67	86
552000	0	17	61	78
552006	6	37	74	89
552009	1	5	39	60
552013	0	28	3	72
552014	0	26	32	77
552018	6	27	63	81
552019	15	34	65	90
552020	2	35	65	91
552021	4	11	53	82

(continuación)

Inhibición antisentido dependiente de la dosis del VHB humano en células HepG2				
N.º de ISIS	9,2593 nM	27,7778 nM	83,3333 nM	250,0 nM
552022	6	35	57	79
552023	11	33	59	81
552024	15	43	69	91
552025	17	35	69	87
552026	14	26	66	86
552027	3	46	62	88
552028	9	43	58	78
552029	8	40	72	89
552030	18	48	77	92
552031	0	38	66	89
552032	42	48	80	88
552033	2	40	64	84
552034	6	40	70	81
552039	2	33	56	83
552044	19	30	63	84
552046	4	21	47	77
552050	15	44	70	92
552051	8	33	69	90
552052	17	38	71	91
552053	0	40	59	86
552054	7	15	58	75
552056	19	62	86	92
552057	11	33	69	86
552058	30	55	79	90
552059	11	25	69	90
552060	9	32	61	86
552061	6	40	69	88
552062	22	48	75	89
552064	23	49	69	90
552065	10	8	69	86
552069	11	4	28	60
552073	9	31	62	78
552075	21	18	33	65
552077	0	17	40	72
552079	1	12	44	70
552080	3	12	34	69
552082	13	29	66	87
552083	24	54	69	88
552084	10	25	48	82
552085	28	35	64	85
552086	0	24	65	84
552088	33	53	77	93
552089	0	41	69	92
552090	17	35	70	87
552091	13	31	69	89
552092	6	23	66	89
552093	0	17	61	89

(continuación)

Inhibición antisentido dependiente de la dosis del VHB humano en células HepG2				
N.º de ISIS	9,2593 nM	27,7778 nM	83,3333 nM	250,0 nM
552094	12	38	65	88
552095	20	42	73	88
552096	n/d	39	66	91
552097	24	43	67	88
552098	0	24	56	85
552101	3	13	28	61
552147	11	27	58	80
552160	20	25	69	89
552163	0	21	22	53
552176	16	11	40	66
552192	7	38	78	89
552222	0	24	65	79
552247	0	38	69	86
552255	5	27	69	81
552301	5	38	65	86
552309	8	26	62	85
552312	0	4	32	62
552347	2	15	38	75
552348	12	40	42	65
552354	10	35	44	76
552361	2	25	55	74
552363	20	36	54	76
552374	7	4	38	76
552379	0	12	24	46
552403	8	27	54	76
552408	2	25	44	77
552409	6	31	56	80
552418	0	30	72	84
552420	9	34	53	81
552442	4	23	46	56
552466	0	23	56	79
552474	11	34	66	87
552477	11	22	44	64
552530	25	37	73	87
552559	9	13	29	51

Ejemplo 17: Inhibición antisentido dependiente de la dosis de ARNm del VHB en células HepG2 por oligómeros con huecos desoxi, MOE y (S)-cEt

Se seleccionaron oligonucleótidos antisentido del estudio descrito en el ejemplo 15 que presentan inhibición *in vitro* de ARNm del VHB y se ensayaron a diversas dosis en células HepG2. Las células se sembraron en placas a una densidad de 28.000 células por pocillo y se transfectaron utilizando LipofectAMINE2000® con concentraciones de 9,26 nM, 27,78 nM, 83,33 nM y 250,00 nM de oligonucleótido antisentido, como se especifica en la tabla 54. Después de un periodo de tratamiento de aproximadamente 16 horas, se aisló ARN de las células y se midieron los niveles de ARNm del VHB mediante PCR cuantitativa en tiempo real. Se utilizó el conjunto de sondas de cebadores del VHB RTS3371 para medir los niveles de ARNm. Los niveles de ARNm del VHB se ajustaron según el contenido de ARN total, medido por RIBOGREEN®. Los resultados se presentan como porcentaje de inhibición del VHB, en relación con las células de control sin tratar.

Como se ilustra en la tabla 54, los niveles de ARNm del VHB se redujeron de una manera dependiente de la dosis en células tratadas con oligonucleótidos antisentido.

Tabla 54

Inhibición antisentido dependiente de la dosis del VHB humano en células HepG2				
N.º de ISIS	9,2593 nM	27,7778 nM	83,3333 nM	250,0 nM
146786	10	43	74	89
552808	13	14	55	70
552816	38	73	87	92
552818	29	63	87	85
552820	58	83	90	90
552821	33	49	71	88
552822	24	55	74	88
552824	8	24	65	87
552834	11	28	68	89
552849	12	25	73	84
552851	13	42	74	89
552852	4	35	70	87
552853	19	52	86	93
552854	28	57	80	89
552916	5	26	64	82
552922	25	44	77	89
552923	22	49	82	91
552925	33	56	80	92
552930	12	49	79	89
552931	12	40	62	82
552932	24	62	84	91
552933	20	40	75	89
552936	18	36	75	88
552937	22	51	82	88
552938	12	36	67	80
552939	17	40	65	79
552942	21	48	74	88
552943	5	39	70	85
552944	14	33	70	77
552980	15	40	69	86
552988	4	36	58	84
552989	0	50	74	81
552996	0	25	53	72
552998	17	49	79	90
553002	0	32	68	86
553003	15	42	67	88

Ejemplo 18: Inhibición antisentido de ARNm vírico del VHB en células HepG2 por oligómeros con huecos desoxi, MOE y (S)-cEt

5 Se diseñaron oligonucleótidos antisentido adicionales que se dirigen a un ácido nucleico vírico del VHB y se probaron sus efectos sobre el ARNm del VHB *in vitro*. También se incluyeron en estos estudios ISIS 5808 e ISIS 9591, desvelados en el documento US5985662, así como ISIS 146781, ISIS 146786, 524518, ISIS 552859 e ISIS 552870 para su comparación y se distinguen con un asterisco.

10 Se transfectaron células HepG2 cultivadas a una densidad de 28.000 células por pocillo utilizando LipofectAMINE2000® con oligonucleótido antisentido 100 nM. Después de un periodo de tratamiento de aproximadamente 24 horas, se aisló ARN de las células y se midieron los niveles de ARNm del VHB mediante PCR cuantitativa en tiempo real. Los conjuntos de sondas de cebadores víricos RTS3370 y RTS3371 y se utilizaron para medir por separado los niveles de ARNm. Los niveles de ARNm del VHB se ajustaron según el contenido de ARN total, medido por RIBOGREEN®. Los resultados se presentan como porcentaje de inhibición del VHB, en relación

con las células de control sin tratar.

Los oligonucleótidos antisentido quiméricos de nuevo diseño en la tabla a continuación se diseñaron como oligómeros con huecos de MOE u oligómeros con huecos desoxi, MOE y (S)-cEt. Los oligómeros con huecos de MOE 5-10-5 tienen 20 nucleósidos de longitud, en los que el segmento de hueco central comprende diez 2'-desoxinucleósidos y está flanqueado en ambos lados (en las direcciones 5' y 3') por alas que comprenden cinco nucleósidos cada una. Los oligómeros con huecos desoxi, MOE y (S)-cEt tienen 16 nucleósidos de longitud en los que el nucleósido tiene una modificación de azúcar MOE, una modificación de azúcar (S)-cEt o una modificación de desoxi. La columna 'Química' describe las modificaciones de azúcar de cada oligonucleótido. 'k' indica una modificación de azúcar (S)-cEt; el número indica el número de desoxinucleósidos; de otro modo, 'd' indica un desoxinucleósido; y 'e' indica una modificación MOE. Los enlaces internucleosídicos a lo largo de cada oligómero con huecos son enlaces fosforotioato (P=S). Todos los restos de citosina a lo largo de cada oligonucleótido son 5-metilcitosinas.

El "sitio de inicio de la diana vírica" indica el nucleótido más 5' al que se dirige el oligómero con huecos en la secuencia del gen vírico. El "sitio de detención de la diana vírica" indica el nucleótido más 3' al que se dirige el oligómero con huecos en la secuencia del gen vírico. Cada oligómero con huecos enumerado en la tabla 55 está dirigido a la secuencia genómica vírica, designada en el presente documento SEQ ID NO: 1 (n.º de referencia de GENBANK U95551.1).

Tabla 55

Inhibición de los niveles de ARNm vírico del VHB por oligonucleótidos antisentido quiméricos medidos con RTS3370 o RTS3371							SEQ ID NO
Sitio vírico de inicio diana	Sitio vírico de detención diana	N.º de ISIS	Motivo	% de inhibición (RTS3370)	% de inhibición (RTS3371)	Secuencia	
156	176	5808*	Desoxi uniforme	57	64	CCTGATGTGATGTTCTCCATG	1373
303	322	524518*	eeee-10-eeee	62	72	GGGACTGCGAATTTTGGCCA	428
376	395	146781*	eeee-10-eeee	72	93	AAACGCCGCAGACACATCCA	1374
380	399	582665	eeee-10-eeee	57	59	GATAAACGCCGCAGACACA	1375
382	401	582666	eeee-10-eeee	49	92	ATGATAAACGCCGCAGACA	1376
411	426	566831	kdkdk-9-ee	96	73	GCATAGCAGCAGGATG	137
411	427	577123	eekk-9-ekee	84	96	GGCATAGCAGCAGGATG	17
411	427	577124	kdkdk-8-eeee	92	96	GGCATAGCAGCAGGATG	17
411	426	577126	kkk-8-eeee	87	90	GCATAGCAGCAGGATG	137
413	428	566830	kdkdk-9-ee	93	95	AGGCATAGCAGCAGGA	143
415	430	577130	eek-10-kke	87	94	TGAGGCATAGCAGCAG	147
415	430	577131	kdkdk-9-ee	83	93	TGAGGCATAGCAGCAG	147
1263	1278	566828	kdkdk-9-ee	97	90	CCGCAGTATGGATCGG	1236
1577	1596	146786*	eeee-10-eeee	93	71	GTGAAGCGAAGTGCACACGG	224
1577	1592	566829	kdkdk-9-ee	98	84	AGCGAAGTGCACACGG	1334
1577	1596	577120	kdkdk-10-eeee	94	93	GTGAAGCGAAGTGCACACGG	224
1577	1592	577127	kkk-8-eeee	95	70	AGCGAAGTGCACACGG	1334
1577	1592	577134	kek-8-eeee	94	89	AGCGAAGTGCACACGG	1334
1577	1592	577135	kek-10-kek	96	94	AGCGAAGTGCACACGG	1334
1583	1598	552859*	ekk-10-kke	92	91	AGGT GAAGCGAAGTGC	1340
1583	1602	577121	kdkdk-10-eeee	91	74	GCAGAGGTGAAGCGAAGTGC	226
1583	1598	577128	kkk-8-eeee	92	85	AGGTGAAGCGAAGTGC	1340
1583	1598	577132	kdkdk-9-ee	97	81	AGGTGAAGCGAAGTGC	1340

(continuación)

Inhibición de los niveles de ARNm vírico del VHB por oligonucleótidos antisentido quiméricos medidos con RTS3370 o RTS3371							
Sitio vírico de inicio diana	Sitio vírico de detención diana	N.º de ISIS	Motivo	% de inhibición (RTS3370)	% de inhibición (RTS3371)	Secuencia	SEQ ID NO
1583	1598	577136	kek-10-kek	95	95	AGGTGAAGCGAAGTGC	1340
1588	1603	566832	kdkdk-9-ee	95	78	TGCAGAGGTGAAGCGA	1345
1780	1795	552870*	ekk-10-kke	71	93	TTTATGCCCTACAGCCT	232
1780	1799	577122	kdkdk-10- eeee	70	96	CCAATTTATGCCCTACAGCCT	50
1780	1796	577125	kdkdk-8-eeee	70	94	ATTATGCCCTACAGCCT	51
1780	1795	577129	kkk-8-eeee	76	51	TTTATGCCCTACAGCCT	232
1780	1795	577133	kdkdk-9-ee	80	52	TTTATGCCCTACAGCCT	232
1873	1892	9591*	Desoxi uniforme	30	14	CACCCAAGGCACAGCTTGG	1377

Ejemplo 19: Eficacia de los oligómeros con huecos que se dirigen al VHB en ratones transgénicos

Se trataron ratones transgénicos con oligonucleótidos antisentido ISIS en varios estudios para evaluar la eficacia de los oligómeros con huecos. Se evaluaron los niveles de ADN y ARN del VHB.

Estudio 1

- 5 A cada uno de grupos de 12 ratones se les inyectó por vía subcutánea dos veces por semana durante 4 semanas 50 mg/kg de ISIS 510106, ISIS 510116, ISIS 505347 o ISIS 509934. Se inyectó PBS a un grupo de control de 12 ratones por vía subcutánea dos veces por semana durante 4 semanas. Los ratones se sacrificaron 48 horas después de la última dosis y se recogieron los hígados para un análisis adicional.

Análisis de ADN y ARN

- 10 Se extrajo ARN del tejido hepático para el análisis por PCR en tiempo real de ADN del VHB, utilizando los conjuntos de sondas de cebadores RTS3370, RTS3371 y RTS3372. Los niveles de ADN se normalizaron con respecto a picogreen. Las muestras de ARN del VHB también se analizaron con los conjuntos de sondas de cebadores RTS3370 y RTS3371 después del análisis por RT-PCR. Los niveles de ARNm se normalizaron con respecto a RIBOGREEN®. Los datos se presentan en la tabla 56, expresados como porcentaje de inhibición en comparación con el grupo de control. Como se muestra en la tabla 56, la mayoría de los oligonucleótidos antisentido lograron la
- 15 reducción de ADN y ARN del VHB sobre el control de PBS. Los resultados se presentan como porcentaje de inhibición de ARNm o ADN del VHB, con respecto al control. La columna de Química indica el motivo de hueco-ala de cada oligómero con huecos.

Tabla 56

Porcentaje de inhibición de ARN y ADN del VHB en el hígado de ratones transgénicos							
N.º de ISIS	Química	% de inhibición de ADN (RTS3370)	% de inhibición de ADN (RTS3371)	% de inhibición de ADN (RTS3372)	% de inhibición de ARN (RTS3370)	% de inhibición de ARN (RTS3371)	% de inhibición de ARN (RTS3372)
505347	MOE 5-10-5	72	79	75	54	28	30
509934	MOE 5-10-5	93	95	94	72	75	92
510106	MOE 3-10-4	0	0	51	0	0	12
510116	MOE 3-10-4	68	79	68	49	54	66

20 Estudio 2

A cada uno de grupos de 6 ratones se les inyectó por vía subcutánea dos veces por semana durante 4 semanas 50 mg/kg de ISIS 146779, ISIS 505358, ISIS 146786, ISIS 509974, ISIS 509958 o ISIS 509959. Se inyectó PBS a un grupo de control de 10 ratones por vía subcutánea dos veces por semana durante 4 semanas. Los ratones se sacrificaron 48 horas después de la última dosis y se recogieron los hígados para un análisis adicional.

25 Análisis de ADN y ARN

- Se extrajo ARN del tejido hepático para el análisis por PCR en tiempo real de ADN del VHB, utilizando los conjuntos de sondas de cebadores RTS3370. Los niveles de ADN se normalizaron con respecto a picogreen. Las muestras de ARN del VHB también se analizaron con los conjuntos de sondas de cebadores RTS3370 después del análisis por RT-PCR. Los niveles de ARNm se normalizaron con respecto a RIBOGREEN®. Los datos se presentan en la tabla 57, expresados como porcentaje de inhibición en comparación con el grupo de control. Como se muestra en la tabla 57, la mayoría de los oligonucleótidos antisentido lograron la reducción de ADN y ARN del VHB sobre el control de PBS. Los resultados se presentan como porcentaje de inhibición de ARNm o ADN del VHB, con respecto al control. La columna de Química indica el motivo de hueco-ala de cada oligómero con huecos.

Tabla 57

Porcentaje de inhibición de ARN y ADN del VHB en el hígado de ratones transgénicos			
N.º de ISIS	Química	% de inhibición de ADN	% de inhibición de ARN
146779	MOE 5-10-5	39	5
146786	MOE 5-10-5	83	73

(continuación)

Porcentaje de inhibición de ARN y ADN del VHB en el hígado de ratones transgénicos			
N.º de ISIS	Química	% de inhibición de ADN	% de inhibición de ARN
505358	MOE 5-10-5	84	77
509958	MOE 3-10-3	82	29
509959	MOE 3-10-3	54	30
509974	MOE 3-10-3	56	28

Estudio 3

A cada uno de grupos de 6 ratones se les inyectó por vía subcutánea dos veces por semana durante 4 semanas 50 mg/kg de ISIS 509960, ISIS 505329, ISIS 146786, ISIS 505339 o ISIS 509927. A otro grupo de 6 ratones se le administró Entecavir, un fármaco antivírico oral que se usa para tratar la infección por hepatitis B, a 1 mg/kg al día durante dos semanas. Se inyectó PBS a un grupo de control de 10 ratones por vía subcutánea dos veces por semana durante 4 semanas. Los ratones se sacrificaron 48 horas después de la última dosis y se recogieron los hígados para un análisis adicional.

Análisis de ADN y ARN

Se extrajo ARN del tejido hepático para el análisis por PCR en tiempo real de ADN del VHB, utilizando los conjuntos de sondas de cebadores RTS3371. Los niveles de ADN se normalizaron con respecto a picogreen. Las muestras de ARN del VHB también se analizaron con los conjuntos de sondas de cebadores RTS3371 después del análisis por RT-PCR. Los niveles de ARNm se normalizaron con respecto a RIBOGREEN®. Los datos se presentan en la tabla 58, expresados como porcentaje de inhibición en comparación con el grupo de control. Como se muestra en la tabla 58, la mayoría de los oligonucleótidos antisentido lograron la reducción de ADN y ARN del VHB sobre el control de PBS. Los resultados se presentan como porcentaje de inhibición de ARNm o ADN del VHB, con respecto al control. La columna de Química indica el motivo de hueco-ala de cada oligómero con huecos.

Tabla 58

Porcentaje de inhibición de ARN y ADN del VHB en el hígado de ratones transgénicos			
	Química de oligo	% de inhibición de ADN	% de inhibición de ARN
entecavir	-	94	0
ISIS 146786	MOE 5-10-5	97	92
ISIS 505329	MOE 5-10-5	70	63
ISIS 505339	MOE 5-10-5	74	63
ISIS 509927	MOE 5-10-5	80	57
ISIS 509960	MOE 3-10-3	86	60

Estudio 4

A cada uno de grupos de 6 ratones se les inyectó por vía subcutánea dos veces por semana durante 4 semanas 25 mg/kg de ISIS 146786, ISIS 552176 e ISIS 552073. Se inyectó PBS a un grupo de 10 ratones por vía subcutánea dos veces por semana durante 4 semanas. Los ratones se sacrificaron 48 horas después de la última dosis y se recogieron órganos y plasma para un análisis adicional.

Análisis de ADN y ARN

Se extrajo ARN del tejido hepático para el análisis por PCR en tiempo real de ADN del VHB, utilizando el conjunto de sondas de cebadores RTS3371. Los niveles de ADN se normalizaron con respecto a picogreen. Las muestras de ARN del VHB también se analizaron con el conjunto de sondas de cebadores RTS3371 después del análisis por RT-PCR. Los niveles de ARNm se normalizaron con respecto a RIBOGREEN®. Los datos se presentan en la tabla 59. Como se muestra en la tabla 59, los oligonucleótidos antisentido lograron la reducción de ADN y ARN del VHB sobre el control de PBS. Los resultados se presentan como porcentaje de inhibición de ARNm o ADN del VHB, con respecto al control. La columna de Química indica el motivo de hueco-ala de cada oligómero con huecos.

Tabla 59

Porcentaje de inhibición de ARN y ADN del VHB en ratones transgénicos			
N.º de ISIS	Química	% de inhibición de ARN	% de inhibición de ADN
146786	MOE 5-10-5	81	91

(continuación)

Porcentaje de inhibición de ARN y ADN del VHB en ratones transgénicos			
N.º de ISIS	Química	% de inhibición de ARN	% de inhibición de ADN
552073	MOE 8-10-2	39	22
552176	MOE 3-9-5	55	56

Función hepática

Para evaluar el efecto de los oligonucleótidos ISIS sobre la función hepática, se midieron las concentraciones plasmáticas de ALT utilizando un analizador químico clínico automático (Hitachi Olympus AU400e, Melville, NY) (Nyblom, H. y col., Alcohol & Alcoholism 39: 336-339, 2004; Tietz NW (Ed): Clinical Guide to Laboratory Tests, 3ª ed. W. B. Saunders, Filadelfia, PA, 1995). Los resultados se presentan en la tabla 60 expresados en UI/l. Ambos oligonucleótidos ISIS se consideraron tolerables en los ratones, como lo demuestra su perfil de transaminasas hepáticas.

Tabla 60

Niveles de ALT (UI/l) de ratones transgénicos	
	ALT
PBS	77
ISIS 146786	21
ISIS 552073	19
ISIS 552176	27

Estudio 5

- 10 A cada uno de grupos de 6 ratones se les inyectó por vía subcutánea dos veces por semana durante 4 semanas 25 mg/kg de ISIS 146786, ISIS 552056, ISIS 552088 e ISIS 552309. Se inyectó PBS a un grupo de 10 ratones por vía subcutánea dos veces por semana durante 4 semanas. Los ratones se sacrificaron 48 horas después de la última dosis y se recogieron órganos y plasma para un análisis adicional.

Análisis de ADN y ARN

- 15 Se extrajo ARN del tejido hepático para el análisis por PCR en tiempo real de ADN del VHB, utilizando el conjunto de sondas de cebadores RTS3371. Los niveles de ADN se normalizaron con respecto a picogreen. Las muestras de ARN del VHB también se analizaron con el conjunto de sondas de cebadores RTS3371 después del análisis por RT-PCR. Los niveles de ARNm se normalizaron con respecto a RIBOGREEN®. Como se muestra en la tabla 61, los oligonucleótidos antisentido lograron la reducción de ADN y ARN del VHB sobre el control de PBS. Los resultados se
- 20 presentan como porcentaje de inhibición de ARNm o ADN del VHB, con respecto al control. La columna de Química indica el motivo de hueco-ala de cada oligómero con huecos.

Tabla 61

Porcentaje de inhibición de ADN y ARN del VHB en ratones transgénicos			
	Química	% de inhibición (ARN)	% de inhibición (ADN)
ISIS 146786	MOE 5-10-5	60	90
ISIS 552056	MOE 7-10-3	25	58
ISIS 552088	MOE 8-10-2	8	0
ISIS 552309	MOE 5-9-3	35	84

Estudio 6

- 25 A cada uno de grupos de 6 ratones se les inyectó por vía subcutánea dos veces por semana durante 4 semanas 25 mg/kg de ISIS 146786, ISIS 505330, ISIS 509932, ISIS 552032, ISIS 552057, ISIS 552075, ISIS 552092 e ISIS 552255. Se inyectó PBS a un grupo de 10 ratones por vía subcutánea dos veces por semana durante 4 semanas. Los ratones se sacrificaron 48 horas después de la última dosis y se recogieron órganos y plasma para un análisis adicional.

Análisis de ADN y ARN

- 30 Se extrajo ARN del tejido hepático para el análisis por PCR en tiempo real de ADN del VHB, utilizando el conjunto de sondas de cebadores RTS3371. Los niveles de ADN se normalizaron con respecto a picogreen. Las muestras de ARN del VHB también se analizaron con el conjunto de sondas de cebadores RTS3371 después del análisis por RT-

PCR. Los niveles de ARNm se normalizaron con respecto a RIBOGREEN®. Como se muestra en la tabla 62, los oligonucleótidos antisentido lograron la reducción de ADN y ARN del VHB sobre el control de PBS. Los resultados se presentan como porcentaje de inhibición de ARNm o ADN del VHB, con respecto al control. La columna de Química indica el motivo de hueco-ala de cada oligómero con huecos.

5

Tabla 62

Porcentaje de inhibición de ADN y ARN del VHB en ratones transgénicos			
N.º de ISIS	Química	% de inhibición (ARN)	% de inhibición (ADN)
146786	MOE 5-10-5	52	95
505330	MOE 5-10-5	7	61
509932	MOE 5-10-5	83	98
552032	MOE 6-10-4	54	97
552057	MOE 7-10-3	19	62
552075	MOE 8-10-2	12	18
552092	MOE 8-10-2	25	74
552255	MOE 4-9-4	41	89

Estudio 7

A cada uno de grupos de 6 ratones se les inyectó por vía subcutánea dos veces por semana durante 4 semanas 20 mg/kg de ISIS 552859, ISIS 577121, ISIS 577122, ISIS 577123, ISIS 577132, ISIS 577133 e ISIS 577134. Estos oligómeros con huecos tienen química desoxi, MOE y (S)-cEt. Se inyectó PBS a un grupo de 10 ratones por vía subcutánea dos veces por semana durante 4 semanas. Los ratones se sacrificaron 48 horas después de la última dosis y se recogieron órganos y plasma para un análisis adicional.

10

Análisis de ADN y ARN

Se extrajo ARN del tejido hepático para el análisis por PCR en tiempo real de ADN del VHB, utilizando el conjunto de sondas de cebadores RTS3371. Los niveles de ADN se normalizaron con respecto a picogreen. Las muestras de ARN del VHB también se analizaron con el conjunto de sondas de cebadores RTS3371 después del análisis por RT-PCR. Los niveles de ARNm se normalizaron con respecto a RIBOGREEN®. Como se muestra en la tabla 63, los oligonucleótidos antisentido lograron la reducción de ADN y ARN del VHB sobre el control de PBS. Los resultados se presentan como porcentaje de inhibición de ARNm o ADN del VHB, con respecto al control. La columna 'Química' describe las modificaciones de azúcar de cada oligonucleótido. 'k' indica una modificación de azúcar (S)-cEt; el número indica el número de desoxinucleósidos; de otro modo, 'd' indica un desoxinucleósido; y 'e' indica una modificación MOE.

15

20

Tabla 63

Porcentaje de inhibición de ADN y ARN del VHB en ratones transgénicos			
N.º de ISIS	Química	% de inhibición (ARN)	% de inhibición (ADN)
552859	ekk-10-kke	60	86
577121	kdkdk-10-eeee	59	93
577122	kdkdk-10-eeee	42	68
577123	eekk-9-ekke	0	77
577132	kdkdk-9-ee	4	24
577133	kdkdk-9-ee	46	64
577134	kek-8-eeee	0	17

Estudio 8

A un grupo de 6 ratones se les inyectó por vía subcutánea dos veces por semana durante 4 semanas 25 mg/kg de ISIS 146786, el oligómero con huecos de MOE 5-10-5. A cada uno de grupos de 6 ratones se les inyectó por vía subcutánea dos veces por semana durante 4 semanas 10 mg/kg de ISIS 552803, ISIS 552903, ISIS 552817, ISIS 552822 e ISIS 552907. Estos oligómeros con huecos tenían todos química desoxi, MOE, y (S)-cEt. Se inyectó PBS a un grupo de 10 ratones por vía subcutánea dos veces por semana durante 4 semanas. Los ratones se sacrificaron 48 horas después de la última dosis y se recogieron órganos y plasma para un análisis adicional.

25

30

Análisis de ADN y ARN

Se extrajo ARN del tejido hepático para el análisis por PCR en tiempo real de ADN del VHB, utilizando el conjunto de

sondas de cebadores RTS3371. Los niveles de ADN se normalizaron con respecto a picogreen. Las muestras de ARN del VHB también se analizaron con el conjunto de sondas de cebadores RTS3371 después del análisis por RT-PCR. Los niveles de ARNm se normalizaron con respecto a RIBOGREEN®. Los datos se presentan en la tabla 64. Como se muestra en la tabla 64, los oligonucleótidos antisentido lograron la reducción de ADN y ARN del VHB sobre el control de PBS. La columna 'Química' describe las modificaciones de azúcar de cada oligonucleótido. 'k' indica una modificación de azúcar (S)-cEt; el número indica el número de desoxinucleósidos; de otro modo, 'd' indica un desoxinucleósido; y 'e' indica una modificación MOE; en el caso de los oligómeros con huecos de MOE, la columna de Química define la estructura del hueco-ala.

Tabla 64

Porcentaje de inhibición de ARN y ADN del VHB en ratones transgénicos				
N.º de ISIS	Química	Dosis (mg/kg/semana)	% de inhibición de ARN	% de inhibición de ADN
146786	MOE 5-10-5	50	81	91
552803	ekk-10-kke	20	71	95
552817	ekk-10-kke	20	86	51
552822	ekk-10-kke	20	90	89
552903	ek-10-keke	20	56	82
552907	ek-10-keke	20	41	45

Estudio 9

A un grupo de 6 ratones se les inyectó por vía subcutánea dos veces por semana durante 4 semanas 25 mg/kg de ISIS 146786. A cada uno de grupos de 6 ratones se les inyectó por vía subcutánea dos veces por semana durante 4 semanas 10 mg/kg de ISIS 552853, ISIS 552854, ISIS 552932 e ISIS 552938. Se inyectó PBS a un grupo de 10 ratones por vía subcutánea dos veces por semana durante 4 semanas. Los ratones se sacrificaron 48 horas después de la última dosis y se recogieron órganos y plasma para un análisis adicional.

Análisis de ADN y ARN

Se extrajo ARN del tejido hepático para el análisis por PCR en tiempo real de ADN del VHB, utilizando el conjunto de sondas de cebadores RTS3371. Los niveles de ADN se normalizaron con respecto a picogreen. Las muestras de ARN del VHB también se analizaron con el conjunto de sondas de cebadores RTS3371 después del análisis por RT-PCR. Los niveles de ARNm se normalizaron con respecto a RIBOGREEN®. Como se muestra en la tabla 65, los oligonucleótidos antisentido lograron la reducción de ADN y ARN del VHB sobre el control de PBS. Los resultados se presentan como porcentaje de inhibición de ARNm o ADN del VHB, con respecto al control. La columna 'Química' describe las modificaciones de azúcar de cada oligonucleótido. 'k' indica una modificación de azúcar (S)-cEt; el número indica el número de desoxinucleósidos; de otro modo, 'd' indica un desoxinucleósido; y 'e' indica una modificación MOE; en el caso de los oligómeros con huecos de MOE, la columna de Química define la estructura del hueco-ala.

Tabla 65

Porcentaje de inhibición de ADN y ARN del VHB en ratones transgénicos				
	Química	Dosis (mg/kg/semana)	% de inhibición (ADN)	% de inhibición (ARN)
ISIS 146786	MOE 5-10-5	50	90	60
ISIS 552853	ekk-10-kke	20	94	60
ISIS 552854	ekk-10-kke	20	61	23
ISIS 552932	ek-10-keke	20	75	70
ISIS 552938	ek-10-keke	20	67	56

Estudio 10

A un grupo de 6 ratones se les inyectó por vía subcutánea dos veces por semana durante 4 semanas 25 mg/kg de ISIS 146786. A cada uno de grupos de 6 ratones se les inyectó por vía subcutánea dos veces por semana durante 4 semanas 10 mg/kg de ISIS 552922, ISIS 552923, ISIS 552942, ISIS 552872, ISIS 552925, ISIS 552937 e ISIS 552939. Se inyectó PBS a un grupo de 10 ratones por vía subcutánea dos veces por semana durante 4 semanas. Los ratones se sacrificaron 48 horas después de la última dosis y se recogieron órganos y plasma para un análisis adicional.

Análisis de ADN y ARN

Se extrajo ARN del tejido hepático para el análisis por PCR en tiempo real de ADN del VHB, utilizando el conjunto de

sondas de cebadores RTS3371. Los niveles de ADN se normalizaron con respecto a picogreen. Las muestras de ARN del VHB también se analizaron con el conjunto de sondas de cebadores RTS3371 después del análisis por RT-PCR. Los niveles de ARNm se normalizaron con respecto a RIBOGREEN®. Como se muestra en la tabla 66, los oligonucleótidos antisentido lograron la reducción de ADN y ARN del VHB sobre el control de PBS. Los resultados se presentan como porcentaje de inhibición de ARNm o ADN del VHB, con respecto al control. La columna 'Química' describe las modificaciones de azúcar de cada oligonucleótido. 'k' indica una modificación de azúcar (S)-cEt; el número indica el número de desoxinucleósidos; de otro modo, 'd' indica un desoxinucleósido; y 'e' indica una modificación MOE; en el caso de los oligómeros con huecos de MOE, la columna de Química define la estructura del hueco-ala.

Tabla 66

Porcentaje de inhibición de ADN y ARN del VHB en ratones transgénicos				
N.º de ISIS	Química	Dosis (mg/kg/semana)	% de inhibición (ADN)	% de inhibición (ARN)
146786	MOE 5-10-5	50	52	57
552922	ekk-10-kke	20	61	50
552923	ek-10-keke	20	89	76
552942	ek-10-keke	20	58	52
552872	ek-10-keke	20	77	46
552925	ek-10-keke	20	89	65
552937	ek-10-keke	20	59	35
552939	ek-10-keke	20	57	19

Ejemplo 20: Eficacia de los oligómeros con huecos que se dirigen al VHB en ratones transgénicos

Se utilizaron ratones que albergan un fragmento génico del VHB (Guidotti, L. G. y col., J. Virol. 1995, 69, 6158-6169). Los ratones se trataron con oligonucleótidos antisentido ISIS seleccionados de los estudios descritos anteriormente y se evaluó su eficacia en este modelo. Se evaluaron los niveles de ADN, ARN y antígeno del VHB.

A cada uno de grupos de 10 ratones se les inyectó por vía subcutánea dos veces por semana durante la primera 50 mg/kg y, posteriormente, dos veces por semana durante las siguientes 3 semanas 25 mg/kg de ISIS 146786 o ISIS 510100. Se trataron cada uno de grupos de control de 10 ratones de manera similar con ISIS 141923 (CCTTCCCTGAAGGTTCTCC, SEQ ID NO: 320; oligómero con huecos de MOE 5-10-5 sin diana murina conocida) o ISIS 459024 (CGGTCCTTGGAGGATGC, SEQ ID NO: 1351; oligómero con huecos de MOE 3-10-4 sin diana murina conocida). Los ratones se sacrificaron 48 horas después de la última dosis y se recogieron órganos y suero para un análisis adicional.

Análisis de ADN y ARN

Se extrajo ARN del tejido hepático para el análisis por PCR en tiempo real de ADN del VHB, utilizando los conjuntos de sondas de cebadores RTS3370, RTS3371 o RTS3372 (secuencia directa ATCCTATCAACACTTCGGAAACT, designada SEQ ID NO: 314; secuencia inversa CGACGCGCGATTGAG, designada SEQ ID NO: 315; secuencia de sonda AAGAACTCCCTCGCTCGCAGACG, designada SEQ ID NO: 316). Los niveles de ADN se normalizaron con respecto a picogreen. Las muestras de ARN del VHB también se analizaron con los conjuntos de sondas de cebadores RTS3370 y RTS3371 después del análisis por RT-PCR. Los niveles de ARNm se normalizaron con respecto a RIBOGREEN®. Los datos se presentan en la tabla 67. Las muestras de ADN en suero se analizaron después del periodo de estudio. Los datos se presentan en la tabla 68, expresados en relación con los niveles medidos en el grupo de control. Como se muestra en las tablas 67 y 68, los oligonucleótidos antisentido lograron la reducción de ADN y ARN del VHB sobre el control de PBS. Los resultados se presentan como porcentaje de inhibición de ARNm o ADN del VHB, con respecto al control. La columna de Química define la estructura de hueco-ala de cada oligómero con huecos.

Tabla 67

Porcentaje de inhibición de ARN y ADN del VHB en el hígado de ratones transgénicos							
N.º de ISIS	Química	% de inhibición de ADN (RTS3370)	% de inhibición de ADN (RTS3371)	% de inhibición de ADN (RTS3372)	% de inhibición de ARN (RTS3370)	% de inhibición de ARN (RTS3371)	% de inhibición de ARN (RTS3372)
146786	MOE 5-10-5	97	97	95	86	85	89
510100	MOE 3-10-4	95	94	94	56	64	77

(continuación)

Porcentaje de inhibición de ARN y ADN del VHB en el hígado de ratones transgénicos							
N.º de ISIS	Química	% de inhibición de ADN (RTS3370)	% de inhibición de ADN (RTS3371)	% de inhibición de ADN (RTS3372)	% de inhibición de ARN (RTS3370)	% de inhibición de ARN (RTS3371)	% de inhibición de ARN (RTS3372)
141923	MOE 5-10-5	2	0	13	0	7	31
459024	MOE 3-10-4	19	0	8	0	0	0

Tabla 68

Porcentaje de inhibición de ADN del VHB en el suero de ratones transgénicos		
N.º de ISIS	% de inhibición (RTS3370)	% de inhibición (RTS3371)
146786	98	98
510100	99	98
141923	0	0
459024	0	0

Análisis de antígenos del VHB

Los antígenos del VHB en los sobrenadantes se detectaron con la técnica de ELISA. Los niveles de antígeno HBs (HBsAg) se detectaron mediante ELISA de Abazyme LLC, MA. Como se presenta en la tabla 57, el tratamiento con los oligonucleótidos ISIS 146786 o 510100 provocó una reducción en los niveles de HBsAg. Los niveles de antígeno HBe (HBeAg) se detectaron mediante ELISA de International Immuno-Diagnostics, CA. Como se presenta en la tabla 69, el tratamiento con los oligonucleótidos ISIS 146786 o 510100 también provocó una reducción en los niveles de HBeAg.

Tabla 69

Niveles de antígeno del VHB (PEI U/ml) en ratones transgénicos		
	HBsAg	HBeAg
PBS	40	80
146786	3	15
510100	15	22
141923	32	80
459024	44	51

Ejemplo 21: Inhibición antisentido de ARNm vírico del VHB en células HepG2 por oligómeros con huecos desoxi, MOE y (S)-cEt

Se diseñaron oligonucleótidos antisentido adicionales que se dirigen a un ácido nucleico vírico del VHB y se probaron sus efectos sobre el ARNm del VHB *in vitro*. ISIS 146786, ISIS 505358, ISIS 509932 e ISIS 510100, desvelados en la solicitud provisional de los Estados Unidos n.º 61/478.040 presentada el 21 de abril de 2011; ISIS 552859 desvelado en la solicitud provisional de los Estados Unidos n.º 61/596692 presentada el 8 de febrero de 2012; ISIS 577121, ISIS 577122, ISIS 577123, ISIS 577132, ISIS 577133 e ISIS 577134, desvelados en el estudio descrito anteriormente, también se incluyeron en el ensayo. Se transfectaron células HepG2 cultivadas a una densidad de 28.000 células por pocillo utilizando Cytofectin con oligonucleótido antisentido 9,375 nM, 18,75 nM, 37,50 nM, 75,00 nM, 150,00 nM o 300,00 nM. Después de un periodo de tratamiento de aproximadamente 24 horas, se aisló ARN de las células y se midieron los niveles de ARNm del VHB mediante PCR cuantitativa en tiempo real. Se utilizó el conjunto de sondas de cebadores víricos RTS3371 para medir los niveles de ARNm. Los niveles de ARNm del VHB se ajustaron según el contenido de ARN total, medido por RIBOGREEN®. Los resultados se presentan como porcentaje de inhibición del VHB, en relación con las células de control sin tratar.

Los oligonucleótidos antisentido quiméricos de nuevo diseño en las tablas a continuación se diseñaron como oligómeros con huecos desoxi, MOE y (S)-cEt. Los oligómeros con huecos desoxi, MOE y (S)-cEt tienen 16, 17 o 18 nucleósidos de longitud en los que los nucleósidos tienen una modificación de azúcar MOE, una modificación de azúcar (S)-cEt o una modificación de desoxi. La columna 'Química' describe las modificaciones de azúcar de cada oligonucleótido. 'k' indica una modificación de azúcar (S)-cEt; el número indica el número de desoxinucleósidos; de otro modo, 'd' indica un desoxinucleósido; y 'e' indica una modificación MOE. Los enlaces internucleosídicos a lo largo de cada oligómero con huecos son enlaces fosforotioato (P=S). Todos los restos de citosina a lo largo de cada

oligonucleótido son 5-metilcitosinas.

El "sitio de inicio de la diana vírica" indica el nucleótido más 5' al que se dirige el oligómero con huecos en la secuencia del gen vírico. El "sitio de detención de la diana vírica" indica el nucleótido más 3' al que se dirige el oligómero con huecos en la secuencia del gen vírico. Cada oligómero con huecos enumerado en la tabla 70 está dirigido a la secuencia genómica vírica, designada en el presente documento SEQ ID NO: 1 (n.º de referencia de GENBANK U95551.1).

5

Tabla 70

Oligonucleótidos antisentido quiméricos que se dirigen a la SEQ ID NO: 1					
Sitio vírico de inicio diana	Sitio vírico de detención diana	N.º de ISIS	Motivo	Secuencia	SEQ ID NO
411	427	585163	eeekk-8-eeee	GGCATAGCAGCAGGATG	17
414	430	585164	eeekk-7-kkeee	TGAGGCATAGCAGCAGG	21
414	430	585165	eeek-9-keee	TGAGGCATAGCAGCAGG	21
1577	1593	585170	eeekk-7-kkeee	AAGCGAAGTGCACACGG	1304
1577	1593	585171	eeek-9-keee	AAGCGAAGTGCACACGG	1304
1577	1593	585172	eeekk-7-eeee	AAGCGAAGTGCACACGG	1304
1577	1593	585173	ekek-9-eeee	AAGCGAAGTGCACACGG	1304
1577	1593	585174	ekekdk-7-eeee	AAGCGAAGTGCACACGG	1304
1583	1599	585166	eeekk-7-kkeee	GAGGTGAAGCGAAGTGC	1310
1583	1599	585167	eeek-9-keee	GAGGTGAAGCGAAGTGC	1310
1780	1797	577119	kdkdk-8-eeee	AATTTATGCCTACAGCCT	1379
1780	1796	585168	eeekk-7-kkeee	ATTTATGCCTACAGCCT	51
1780	1796	585169	eeek-9-keee	ATTTATGCCTACAGCCT	51

Tabla 71

Inhibición dependiente de la dosis de los niveles de ARNm del VHB por oligonucleótidos antisentido quiméricos						
N.º de ISIS	9,375 nM	18,75 nM	37,5 nM	75,0 nM	150,0 nM	300,0 nM
146786	37	37	58	70	81	93
505358	30	26	28	57	74	85
510100	42	30	43	61	77	91
552859	21	30	39	61	79	91
577119	42	43	46	66	74	75
577121	10	15	42	64	82	89
577122	21	30	53	66	78	84
577123	27	29	45	56	78	84
577132	14	21	42	61	80	92
577133	12	14	32	47	62	77
577134	37	39	59	72	86	90
585174	31	28	48	61	80	90

Tabla 72

Inhibición dependiente de la dosis de los niveles de ARNm del VHB por oligonucleótidos antisentido quiméricos						
N.º de ISIS	9,375 nM	18,75 nM	37,5 nM	75,0 nM	150,0 nM	300,0 nM
146786	25	34	57	71	85	92
509932	9	28	59	62	70	74
585163	17	32	52	68	77	81
585164	23	4	29	31	36	56
585165	6	31	42	58	66	82
585166	19	27	35	48	50	63
585167	22	25	50	69	76	88
585168	4	30	44	52	67	76
585169	32	32	42	62	76	80
585170	23	19	39	49	66	75
585171	28	27	42	59	81	88
585172	26	29	30	64	80	91
585173	29	30	41	71	86	88

Ejemplo 22: Análisis de la potencia de desoxioligonucleótidos uniformes en la inhibición de ARNm del VHB en células HepG2

Se probaron oligonucleótidos antisentido adicionales para determinar sus efectos sobre el ARNm del VHB *in vitro*. ISIS 5808 e ISIS 9591, desvelados en el documento US5985662 también se incluyeron en el ensayo. ISIS 146786 se incluyó en el ensayo como punto de referencia. Se transfectaron células HepG2 cultivadas a una densidad de 28.000 células por pocillo utilizando LipofectAMINE2000® con oligonucleótido antisentido 18,75 nM, 37,50 nM, 75,00 nM, 150,00 nM o 300,00 nM. Después de un periodo de tratamiento de aproximadamente 24 horas, se aisló ARN de las células y se midieron los niveles de ARNm del VHB mediante PCR cuantitativa en tiempo real. Se utilizó el conjunto de sondas de cebadores víricos RTS3371 para medir los niveles de ARNm y ADN. Los niveles de ARNm del VHB se ajustaron según el contenido de ARN total, medido por RIBOGREEN®. Los niveles de antígeno S y antígeno E también se midieron mediante ELISA. Los resultados se presentan como porcentaje de inhibición, en relación con las células de control sin tratar.

Los oligonucleótidos antisentido probados, ISIS 582699, ISIS 582700 e ISIS 582701, fueron diseñados según las secuencias y químicas desveladas en Korba y Gerin, Antiviral Research, 1995, vol. 28, 225-242; los nombres correspondientes para los oligonucleótidos en la referencia son S1, C1 y L2c, respectivamente. Los oligonucleótidos antisentido de las tablas siguientes se diseñaron como desoxioligonucleótidos uniformes, 16 o 21 nucleósidos de longitud en los que los nucleósidos tienen modificaciones desoxi. El "sitio de inicio de la diana vírica" indica el nucleótido más 5' al que se dirige el oligonucleótido en la secuencia del gen vírico. El "sitio de detención de la diana vírica" indica el nucleótido más 3' al que se dirige el oligonucleótido en la secuencia del gen vírico. Cada oligonucleótido enumerado en la tabla 73 está dirigido a la secuencia genómica vírica, designada en el presente documento SEQ ID NO: 1 (n.º de referencia de GENBANK U95551.1). Los resultados indican que los desoxioligonucleótidos tuvieron efecto insignificante sobre los niveles de expresión del ARNm del VHB, los niveles de ADN y los niveles de antígeno del VHB.

Tabla 73

Desoxioligonucleótidos uniformes que se dirigen a la SEQ ID NO: 1					
Sitio vírico de inicio diana	Sitio vírico de detención diana	N.º de ISIS	Secuencia	SEQ ID NO	
160	180	582699	GAATCCTGATGTGATGTTCTC	1378	
1884	1899	582701	CCAAAGCCACCCAAGG	1380	
1910	1930	582700	CAAATTCTTTATAAGGGTCGA	1381	

Tabla 74

Inhibición dependiente de la dosis de los niveles de ARNm del VHB después del tratamiento con oligonucleótidos					
N.º de ISIS	18,75 nM	37,5 nM	75,0 nM	150,0 nM	300,0 nM
5808	38	23	29	40	54

(continuación)

Inhibición dependiente de la dosis de los niveles de ARNm del VHB después del tratamiento con oligonucleótidos					
N.º de ISIS	18,75 nM	37,5 nM	75,0 nM	150,0 nM	300,0 nM
9591	35	20	32	26	40
146786	11	5	45	66	92
582699	32	28	27	39	52
582700	18	12	20	16	23
582701	4	0	0	3	13

Tabla 75

Inhibición dependiente de la dosis de los niveles de ADN del VHB en células HepG2 después del tratamiento con oligonucleótidos				
N.º de ISIS	18,75 nM	37,5 nM	75,0 nM	150,0 nM
5808	20	17	0	0
9591	0	0	0	0
146786	32	50	77	83
582699	0	44	0	17
582700	0	0	0	0
582701	0	0	0	0

Tabla 76

Niveles de antígeno S del VHB después del tratamiento con oligonucleótidos (unidades arbitrarias)				
N.º de ISIS	18,75 nM	37,5 nM	75,0 nM	150,0 nM
5808	9254	8228	4168	2540
9591	10924	8683	9334	12142
146786	12501	7265	3408	1017
582699	9340	9325	7589	4712
582700	9697	8350	11168	10703
582701	15283	18209	14632	15299

Tabla 77

Niveles de antígeno E del VHB después del tratamiento con oligonucleótidos (unidades arbitrarias)				
N.º de ISIS	18,75 nM	37,5 nM	75,0 nM	150,0 nM
5808	8075	8587	5036	3286
9591	9242	8093	8257	6944
146786	8532	4034	2301	449
582699	7815	7191	7026	5278
582700	8690	9304	7941	6315
582701	8847	8257	8211	6276

LISTADO DE SECUENCIAS

5 <110> Isis Pharmaceuticals, Inc.
Eric E. Swayze
Susan M. Freier
Michael L. McCaleb

<120> MODULACIÓN DE LA EXPRESIÓN DEL VIRUS DE LA HEPATITIS B (VHB)

10 <130> BIOL0175WO

<150> 61/478.040

<151> 21/04/2011

<150> 61/478.038

<151> 21/04/2011

<150> 61/596.690

<151> 08/02/2012

<150> 61/596.692

<151> 08/02/2012

<160> 1381

<170> FastSEQ para Windows versión 4.0

<210> 1

<211> 3182

<212> ADN

<213> Virus de la hepatitis B

<400> 1

```

aattccacaa cttttcacca aactctgcaa gatcccagag tgagaggcct gtattttccct 60
gctgggtggct ccagttcagg agcagtaaac cctgttccga ctactgcctc tcccttatcg 120
tcaatcttct cgaggattgg ggaccctgcg ctgaacatgg agaacatcac atcaggattc 180
ctaggacccc ttctcgtggt acaggcgggg tttttcttgt tgacaagaat cctcacaata 240
ccgcagagtc tagactcgtg gtggacttct ctcaattttc tagggggaac taccgtgtgt 300
cttggccaaa attcgcagtc cccaacctcc aatcactcac caacctctg tcctccaact 360
tgtcctgggt atcgcctggat gtgtctgogg cgttttatca tcttcctctt catcctgctg 420
ctatgcctca tcttcttggt gggtcttctg gactatcaag gtatgttgcc cgtttgtcct 480
ctaattccag gatcctcaac caccagcacg ggaccatgcc gaacctgcat gactactgct 540
caaggaacct ctatgtatcc ctctgttgc tgtaccaaac cttcggacgg aaattgcacc 600
tgtattccca tcccatcatc ctgggctttc ggaaaattcc tatgggagtg ggcctcagcc 660
cgtttctcct ggctcagttt actagtcca tttgttcagt ggttcgtagg gctttcccc 720
actgtttggc tttcagttat atggatgatg tggattggg ggccaagtct gtacagcatc 780
ttgagtcctt ttttaccgct gttaccaatt ttcttttgtc tttgggtata catttaaacc 840
ctaacaaaac aaagagatgg ggttactctc tgaattttat gggttatgtc attggaagtt 900
atgggtcctt gccacaagaa cacatcatac aaaaaatcaa agaattgttt agaaaacttc 960
ctattaacag gcctattgat tggaaagtat gtcaacgaat tgtgggtcct ttgggttttg 1020
ctgccccatt tacacaatgt gggtatcctg cgttaatgcc cttgtatgca tgtattcaat 1080
ctaagcaggc tttcactttc tcgccaactt acaaggcctt tctgtgtaaa caatacctga 1140
acctttaccc cgttgcccgg caacggccag gtctgtgcca agtgtttgct gacgcaaccc 1200
ccactggctg gggcttggtc atgggccatc agcgcgtgcg tggaaacctt tcggctcctc 1260
tgccgatcca tactgcggaa ctctagccg cttgttttgc tcgcagcagg tctggagcaa 1320
acattatcgg gactgataac tctgttgtcc tctcccgcaa atatacatcg tatccatggc 1380
tgctaggctg tgctgccaac tggatcctgc gcgggacgtc ctttgtttac gtcccgtcgg 1440
cgctgaatcc tgcggacgac ccttctcggg gtcgcttggg actctctcgt ccccttctcc 1500
gtctgccgtt ccgaccgacc acggggcgca cctctcttta cgcggaactc ccgtctgtgc 1560
cttctcatct gccggaccgt gtgcacttcg cttcacctct gcacgtcgca tggagaccac 1620
cgtgaacgcc caccgaatgt tgcccaaggt cttacataag aggactcttg gactctctgc 1680

```



```

aatgtcaacg accgaccttg aggcatactt caaagactgt ttgtttaaag actgggagga 1740
gttgggggag gagattagat taaagggtctt tgtactagga ggctgtaggc ataaattggt 1800
ctgcgcacca gcaccatgca actttttcac ctctgcctaa tcatctcttg ttcatgtcct 1860
actgttcaag cctccaagct gtgccttggg tggctttggg gcatggacat cgacccttat 1920
aaagaatttg gagctactgt ggagttactc tctgttttgc cttctgactt ctttccttca 1980
gtacgagatc ttctagatac cgcctcagct ctgtatcggg aagccttaga gtctcctgag 2040
cattgttcac ctccaccatac tgcactcagg caagcaattc ttgtctgggg ggaactaatg 2100
actctagcta cctgggtggg tgttaatttg gaagatccag catctagaga cctagtagtc 2160
agttatgtca acactaatat gggcctaaag ttcaggcaac tcttgtggtt tcacatttct 2220
tgtctcactt ttggaagaga aaccgttata gagtatttgg tgtctttcgg agtgtggatt 2280
cgcactcctc cagctttaga accaccaaat gcccttatcc tatcaacact tccggaaact 2340
actgttggtt gacgacgagg caggtcccct agaagaagaa ctccctcgcc tcgcagacga 2400
aggtctcaat cgccgctcg cagaagatct caatctcggg aacctcaatg ttagtattcc 2460
ttggactcat aaggtgggga actttactgg tctttattct tctactgtac ctgtctttaa 2520
tcctcattgg aaaacaccat cttttcctaa tatacattta caccaagaca ttatcaaaaa 2580
atgtgaacag tttgtaggcc cacttacagt taatgagaaa agaagattgc aattgattat 2640
gcctgctagg ttttatccaa aggttaccaa atatttacca ttggataagg gtattaaacc 2700
ttattatcca gaacatctag ttaatcatta cttccaaact agacactatt tacacactct 2760
atggaaggcg ggtatattat ataagagaga aacaacacat agcgcctcat tttgtgggtc 2820
accatattct tgggaacaag atctacagca tggggcgagaa tctttccacc agcaatcctc 2880
tgggattctt tcccgaccac cagttggatc cagccttcag agcaaacaca gcaaatccag 2940
attgggactt caatcccaac aaggacacct ggccagacgc caacaaggta ggagctggag 3000
cattcgggct gggtttcacc ccaccgcacg gaggcctttt ggggtggagc cctcaggctc 3060
agggcatact acaaactttg ccagcaaate cgctcctgc ctccaccaat cgccagacag 3120
gaaggcagcc taccgctg tctccacctt tgagaaacac tcatcctcag gccatgcagt 3180
gg

```

5 <210> 2
 <211> 19
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Cebador

<400> 2
 cttgtcatg ggccatcag

10 <210> 3
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <223> Cebador

<400> 3
 cggctaggag ttccgcagta

20 <210> 4
 <211> 22
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sonda

25 <400> 4
 tgcgtggaac cttttcggct cc

30 <210> 5
 <211> 17
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>

19

20

22

	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 5	
	ccacgagtct agactct	17
5	<210> 6	
	<211> 17	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
10	<400> 6	
	gtccaccacg agtctag	17
	<210> 7	
	<211> 17	
	<212> ADN	
15	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 7	
	agtccaccac gagtcta	17
20	<210> 8	
	<211> 17	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
25	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 8	
	aagtcacca cgagtct	17
	<210> 9	
	<211> 17	
30	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 9	
35	gaagtcacc acgagtc	17
	<210> 10	
	<211> 17	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
40	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 10	
	agaagtcac cagagt	17
	<210> 11	
45	<211> 17	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
50	<400> 11	
	gagaagtcca ccacgag	17

	<210> 12	
	<211> 17	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
5	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 12	
	agagaagtcc accacga	17
10	<210> 13	
	<211> 17	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
15	<400> 13	
	gagagaagtc caccacg	17
	<210> 14	
	<211> 17	
	<212> ADN	
20	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 14	
	tgagagaagt ccaccac	17
25	<210> 15	
	<211> 17	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
30	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 15	
	tgataaaacg ccgcaga	17
	<210> 16	
	<211> 17	
35	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 16	
40	atgataaaac gccgcag	17
	<210> 17	
	<211> 17	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
45	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 17	
	ggcatagcag caggatg	17
	<210> 18	
50	<211> 17	
	<212> ADN	

	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
5	<400> 18 aggcatagca gcaggat	17
	<210> 19	
	<211> 17	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
10	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 19 gaggcatagc agcagga	17
	<210> 20	
15	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
20	<400> 20 agatgaggca tagcagcagg	20
	<210> 21	
	<211> 17	
	<212> ADN	
25	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 21 tgaggcatag cagcagg	17
30	<210> 22	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
35	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 22 aagatgaggc atagcagcag	20
	<210> 23	
	<211> 17	
40	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 23 atgaggcata gcagcag	17
	<210> 24	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
50	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	

	<400> 24 gaagatgagg catagcagca	20
5	<210> 25 <211> 17 <212> ADN <213> Secuencia artificial <220> <223> Oligonucleótido sintético	
10	<400> 25 gatgaggcat agcagca	17
	<210> 26 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
15	<220> <223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 26 agaagatgag gcatagcagc	20
20	<210> 27 <211> 17 <212> ADN <213> Secuencia artificial <220> <223> Oligonucleótido sintético	
25	<400> 27 agatgaggca tagcagc	17
	<210> 28 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
30	<220> <223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 28 aagaagatga ggcatagcag	20
35	<210> 29 <211> 17 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
40	<220> <223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 29 aagatgaggc atagcag	17
45	<210> 30 <211> 17 <212> ADN <213> Secuencia artificial <220> <223> Oligonucleótido sintético	
50	<400> 30 gaagatgagg catagca	17
	<210> 31	

	<211> 17	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
5	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 31	
	agaagatgag gcatagc	17
10	<210> 32	
	<211> 17	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
15	<400> 32	
	aagaagatga ggcatag	17
20	<210> 33	
	<211> 17	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 33	
	acgggcaaca tacctg	17
25	<210> 34	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
30	<400> 34	
	ctgaggccca ctccatagg	20
35	<210> 35	
	<211> 17	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 35	
	aggcccactc ccatagg	17
40	<210> 36	
	<211> 17	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
45	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 36	
	gaggcccact cccatag	17
50	<210> 37	
	<211> 17	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	

	<220> <223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 37 tgaggccac tcccata	17
5	<210> 38 <211> 17 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
10	<220> <223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 38 ctgaggccca ctcccat	17
15	<210> 39 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
	<220> <223> Oligonucleótido sintético	
20	<400> 39 cgaaccactg aacaaatggc	20
	<210> 40 <211> 17 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
25	<220> <223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 40 accactgaac aaatggc	17
30	<210> 41 <211> 17 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
	<220> <223> Oligonucleótido sintético	
35	<400> 41 aaccactgaa caaatgg	17
	<210> 42 <211> 17 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
40	<220> <223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 42 gaaccactga acaaatg	17
45	<210> 43 <211> 17 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
50	<220> <223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 43	

	cgaaccactg aacaaat	17
	<210> 44	
	<211> 17	
5	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 44	
	accacatcat ccatata	17
10	<210> 45	
	<211> 17	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
15	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 45	
	tcagcaaaca ctggca	17
	<210> 46	
20	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 46	
25	aatttatgcc tacagcctcc	20
	<210> 47	
	<211> 17	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
30	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 47	
	ttatgcctac agcctcc	17
	<210> 48	
35	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
40	<400> 48	
	caatttatgc ctacagcctc	20
	<210> 49	
	<211> 17	
45	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 49	
	tttatgccta cagcctc	17
50	<210> 50	
	<211> 20	

	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
5	<400> 50 ccaatttatg cctacagcct	20
	<210> 51	
	<211> 17	
10	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 51 atttatgcct acagcct	17
15	<210> 52	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
20	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 52 accaatttat gcctacagcc	20
	<210> 53	
	<211> 17	
25	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 53 aatttatgcc tacagcc	17
	<210> 54	
	<211> 17	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
35	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 54 caatttatgc ctacagc	17
	<210> 55	
	<211> 17	
40	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
45	<400> 55 ccaatttatg cctacag	17
	<210> 56	
	<211> 17	
	<212> ADN	
50	<213> Secuencia artificial	
	<220>	

	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 56	
	accaatttat gcctaca	17
5	<210> 57	
	<211> 17	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
10	<400> 57	
	aggcagaggtgaaaaag	17
	<210> 58	
	<211> 17	
	<212> ADN	
15	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 58	
	taggcagagg tgaaaaa	17
20	<210> 59	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
25	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 59	
	gcacagcttg gaggcttgaa	20
	<210> 60	
	<211> 17	
30	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 60	
35	cagcttgag gcttgaa	17
	<210> 61	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
40	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 61	
	ggcacagctt ggaggctga	20
	<210> 62	
45	<211> 17	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
50	<400> 62	
	acagcttga ggcttga	17
		170

	<210> 63	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
5	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 63	
	aggcacagct tggaggcttg	20
10	<210> 64	
	<211> 17	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
15	<400> 64	
	cacagcttgg aggcttg	17
20	<210> 65	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 65	
	aaggcacagc ttggaggctt	20
25	<210> 66	
	<211> 17	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
30	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 66	
	gcacagcttg gaggctt	17
35	<210> 67	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
40	<400> 67	
	caaggcacag ctggaggct	20
45	<210> 68	
	<211> 17	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 68	
	ggcacagctt ggaggct	17
50	<210> 69	
	<211> 20	
	<212> ADN	

	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
5	<400> 69 ccaaggcaca gcttgaggc	20
	<210> 70	
	<211> 17	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
10	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 70 aggcacagct tggaggc	17
	<210> 71	
15	<211> 17	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
20	<400> 71 aaggcacagc ttggagg	17
	<210> 72	
	<211> 17	
	<212> ADN	
25	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 72 caaggcacag cttggag	17
30	<210> 73	
	<211> 17	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
35	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 73 ccaaggcaca gcttgga	17
	<210> 74	
40	<211> 17	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
45	<400> 74 gctccaaatt cttata	17
	<210> 75	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
50	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	

	<400> 75 tctgcgaggc gagggagttc	20
5	<210> 76 <211> 17 <212> ADN <213> Secuencia artificial <220> <223> Oligonucleótido sintético	
10	<400> 76 gcgaggcgag ggagttc	17
	<210> 77 <211> 17 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
15	<220> <223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 77 tgcgaggcga gggagtt	17
20	<210> 78 <211> 17 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
	<220> <223> Oligonucleótido sintético	
25	<400> 78 ctgcgaggcg agggagt	17
	<210> 79 <211> 17 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
30	<220> <223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 79 tctgcgaggc gagggag	17
35	<210> 80 <211> 17 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
40	<220> <223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 80 ttccaagaa tatggtg	17
45	<210> 81 <211> 17 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
	<220> <223> Oligonucleótido sintético	
50	<400> 81 gttccaaga atatggt	17
	<210> 82	

	<211> 17	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
5	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 82	
	tggtccaag aatatgg	17
10	<210> 83	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
15	<400> 83	
	gaactggagc caccagcagg	20
20	<210> 84	
	<211> 14	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 84	
	gagccaccag cagg	14
25	<210> 85	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
30	<400> 85	
	cctgaactgg agccaccagc	20
35	<210> 86	
	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 86	
	gaactggagc caccag	16
40	<210> 87	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
45	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 87	
	aaaaaccccg cctgtaacac	20
50	<210> 88	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	

	<220>		
	<223> Oligonucleótido sintético		
	<400> 88		
	aagaaaaacc cgcctgtaa	20	
5	<210> 89		
	<211> 20		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
10	<220>		
	<223> Oligonucleótido sintético		
	<400> 89		
	gtcaacaaga aaaaccccg	20	
	<210> 90		
15	<211> 14		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
	<223> Oligonucleótido sintético		
20	<400> 90		
	gtattgtgag gatt	14	
	<210> 91		
	<211> 14		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
25	<220>		
	<223> Oligonucleótido sintético		
	<400> 91		
	ggtattgtga ggat	14	
	<210> 92		
30	<211> 20		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
	<223> Oligonucleótido sintético		
35	<400> 92		
	caccacgagt ctagactctg	20	
	<210> 93		
	<211> 16		
40	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
	<223> Oligonucleótido sintético		
	<400> 93		
	cacgagtcta gactct	16	
45	<210> 94		
	<211> 14		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
50	<223> Oligonucleótido sintético		
	<400> 94		

	cgagtctaga ctct	14
	<210> 95	
	<211> 16	
5	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 95	
	ccacgagtct agactc	16
10	<210> 96	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
15	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 96	
	gtccaccacg agtctagact	20
	<210> 97	
20	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 97	
25	gaagtccacc acgagtctag	20
	<210> 98	
	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
30	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 98	
	tccaccacga gtctag	16
	<210> 99	
35	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
40	<400> 99	
	agaagtccac cacgagtcta	20
	<210> 100	
	<211> 16	
45	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 100	
	gtccaccacg agtcta	16
50	<210> 101	
	<211> 20	

	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
5	<400> 101 gagaagtcca ccacgagtct	20
	<210> 102	
	<211> 16	
10	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 102 agtccaccac gagtct	16
15	<210> 103	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
20	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 103 agagaagtcc accacgagtc	20
	<210> 104	
25	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
30	<400> 104 aagtcacca cgagtc	16
	<210> 105	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
35	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 105 gagagaagtc caccacgagt	20
	<210> 106	
40	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
45	<400> 106 gaagtcacc acgagt	16
	<210> 107	
	<211> 14	
50	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	

	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 107	
	agtcaccac gagt	14
5	<210> 108	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
10	<400> 108	
	tgagagaagt ccaccacgag	20
	<210> 109	
	<211> 16	
15	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 109	
	agaagtccac cacgag	16
20	<210> 110	
	<211> 14	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
25	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 110	
	aagtccacca cgag	14
	<210> 111	
30	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 111	
35	ttgagagaag tccaccacga	20
	<210> 112	
	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
40	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 112	
	gagaagtcca ccacga	16
	<210> 113	
45	<211> 14	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
50	<400> 113	
	gaagtccacc acga	14

	<210> 114	
	<211> 14	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
5	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 114	
	agaagtcac cacg	14
10	<210> 115	
	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
15	<400> 115	
	gagagaagtc caccac	16
	<210> 116	
	<211> 14	
	<212> ADN	
20	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 116	
	gagaagtcca ccac	14
25	<210> 117	
	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
30	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 117	
	tgagagaagt ccacca	16
	<210> 118	
	<211> 14	
35	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 118	
40	agagaagtcc acca	14
	<210> 119	
	<211> 14	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
45	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 119	
	gagagaagtc cacc	14
50	<210> 120	
	<211> 14	
	<212> ADN	

	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
5	<400> 120 tgagagaagt ccac	14
	<210> 121	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
10	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 121 agaaaattga gagaagtcca	20
15	<210> 122	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
20	<400> 122 cctagaaaat tgagagaagt	20
	<210> 123	
	<211> 20	
	<212> ADN	
25	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 123 at tt tggcca agacacacgg	20
30	<210> 124	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
35	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 124 cgaat t t t t g c c a a g a c a c a	20
	<210> 125	
	<211> 20	
40	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
45	<400> 125 ggactgcgaa t t t t g g c c a a	20
	<210> 126	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
50	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	

	<400> 126 tccagcgata accaggacaa	20
5	<210> 127 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
	<220> <223> Oligonucleótido sintético	
10	<400> 127 gacacatcca gcgataacca	20
	<210> 128 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
15	<220> <223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 128 gcagacacat ccagcgataa	20
20	<210> 129 <211> 16 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
	<220> <223> Oligonucleótido sintético	
25	<400> 129 gataaaaacgc cgcaga	16
	<210> 130 <211> 14 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
30	<220> <223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 130 taaaacgccg caga	14
35	<210> 131 <211> 14 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
	<220> <223> Oligonucleótido sintético	
40	<400> 131 ataaaacgcc gcag	14
	<210> 132 <211> 16 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
45	<220> <223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 132 atgataaaac gccgca	16
50	<210> 133	

	<211> 14	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
5	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 133	
	gataaaacgc cgca	14
10	<210> 134	
	<211> 14	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
15	<400> 134	
	tgataaacg ccgc	14
	<210> 135	
	<211> 14	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
20	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 135	
	atgataaac gccg	14
25	<210> 136	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
30	<400> 136	
	tgaggcatag cagcaggatg	20
35	<210> 137	
	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 137	
	gcatagcagc aggatg	16
40	<210> 138	
	<211> 14	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
45	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 138	
	atagcagcag gatg	14
50	<210> 139	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	

	<220>		
	<223> Oligonucleótido sintético		
	<400> 139		
	atgaggcata gcagcaggat	20	
5	<210> 140		
	<211> 16		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
10	<220>		
	<223> Oligonucleótido sintético		
	<400> 140		
	ggcatagcag caggat	16	
	<210> 141		
15	<211> 14		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
	<223> Oligonucleótido sintético		
20	<400> 141		
	catagcagca ggat	14	
	<210> 142		
	<211> 20		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
25	<220>		
	<223> Oligonucleótido sintético		
	<400> 142		
	gatgaggcat agcagcagga	20	
30	<210> 143		
	<211> 16		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
	<223> Oligonucleótido sintético		
35	<400> 143		
	aggcatagca gcagga	16	
	<210> 144		
	<211> 14		
40	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
	<223> Oligonucleótido sintético		
	<400> 144		
	gcatagcagc agga	14	
45	<210> 145		
	<211> 16		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
50	<223> Oligonucleótido sintético		
	<400> 145		

	gagggcatagc agcagg	16
	<210> 146	
	<211> 14	
5	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 146	
10	ggcatagcag cagg	14
	<210> 147	
	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
15	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 147	
	tgagggcatag cagcag	16
	<210> 148	
20	<211> 14	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 148	
25	aggcatagca gcag	14
	<210> 149	
	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
30	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 149	
	atgagggcata gcagca	16
	<210> 150	
35	<211> 14	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
40	<400> 150	
	gagggcatagc agca	14
	<210> 151	
	<211> 16	
45	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 151	
	gatgagggcat agcagc	16
50	<210> 152	
	<211> 14	

	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
5	<400> 152 tgaggcatag cagc	14
	<210> 153	
	<211> 16	
10	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 153 agatgaggca tagcag	16
15	<210> 154	
	<211> 14	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
20	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 154 atgaggcata gcag	14
	<210> 155	
	<211> 16	
25	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
30	<400> 155 aagatgaggc atagca	16
	<210> 156	
	<211> 14	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
35	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 156 gatgaggcat agca	14
	<210> 157	
40	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
45	<400> 157 gaagatgagg catagc	16
	<210> 158	
	<211> 14	
50	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	

	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 158	
	agatgaggca tagc	14
5	<210> 159	
	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
10	<400> 159	
	agaagatgag gcatag	16
	<210> 160	
	<211> 14	
15	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 160	
	aagatgaggc atag	14
20	<210> 161	
	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
25	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 161	
	aagaagatga ggcata	16
	<210> 162	
	<211> 14	
30	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 162	
35	gaagatgagg cata	14
	<210> 163	
	<211> 14	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
40	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 163	
	agaagatgag gcat	14
	<210> 164	
45	<211> 14	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
50	<400> 164	
	aagaagatga ggca	14

	<210> 165	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
5	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 165	
	acgggcaaca tacctgata	20
10	<210> 166	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
15	<400> 166	
	caaacgggca acataccttg	20
20	<210> 167	
	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 167	
	cgggcaacat accttg	16
25	<210> 168	
	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
30	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 168	
	acgggcaaca tacctt	16
35	<210> 169	
	<211> 14	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
40	<400> 169	
	gggcaacata cctt	14
45	<210> 170	
	<211> 14	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 170	
	cgggcaacat acct	14
50	<210> 171	
	<211> 14	
	<212> ADN	

	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
5	<400> 171 acgggcaaca tacc	14
	<210> 172	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
10	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 172 agaggacaaa cgggcaacat	20
15	<210> 173	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
20	<400> 173 attagaggac aaacgggcaa	20
	<210> 174	
	<211> 20	
	<212> ADN	
25	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 174 cctggaatta gaggacaaac	20
30	<210> 175	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
35	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 175 gatcctggaa ttagaggaca	20
	<210> 176	
	<211> 16	
40	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
45	<400> 176 ggccactcc catagg	16
	<210> 177	
	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
50	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	

	<400> 177 gaggcccact ccata	16
5	<210> 178 <211> 16 <212> ADN <213> Secuencia artificial <220> <223> Oligonucleótido sintético	
10	<400> 178 tgaggccac tccat	16
	<210> 179 <211> 16 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
15	<220> <223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 179 ctgaggccca ctcca	16
20	<210> 180 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia artificial <220> <223> Oligonucleótido sintético	
25	<400> 180 ggcactagta aactgagcca	20
30	<210> 181 <211> 16 <212> ADN <213> Secuencia artificial <220> <223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 181 ctagtaaact gagcca	16
35	<210> 182 <211> 14 <212> ADN <213> Secuencia artificial <220> <223> Oligonucleótido sintético	
40	<400> 182 agtaaactga gcca	14
45	<210> 183 <211> 14 <212> ADN <213> Secuencia artificial <220> <223> Oligonucleótido sintético	
50	<400> 183 tagtaaactg agcc	14
	<210> 184	

	<211> 14	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
5	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 184	
	ctagtaaact gage	14
10	<210> 185	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
15	<400> 185	
	aatggcacta gtaaactgag	20
20	<210> 186	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 186	
	tgaacaaatg gcactagtaa	20
25	<210> 187	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
30	<400> 187	
	cactgaacaa atggcactag	20
35	<210> 188	
	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 188	
	ccactgaaca aatggc	16
40	<210> 189	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
45	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 189	
	acgaaccact gaacaaatgg	20
50	<210> 190	
	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	

	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 190	
	accactgaac aaatgg	16
5	<210> 191	
	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
10	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 191	
	aaccactgaa caaatg	16
	<210> 192	
15	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
20	<400> 192	
	gaaccactga acaaat	16
	<210> 193	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
25	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 193	
	cctacgaacc actgaacaaa	20
30	<210> 194	
	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
35	<400> 194	
	cgaaccactg aacaaa	16
	<210> 195	
	<211> 14	
40	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 195	
	aaccactgaa caaa	14
45	<210> 196	
	<211> 14	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
50	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 196	

	gaaccactga acaa	14
	<210> 197	
	<211> 14	
5	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 197	
10	cgaaccactg aaca	14
	<210> 198	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
15	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 198	
	gaaagcccta cgaaccactg	20
	<210> 199	
20	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 199	
25	ccacatcatc catata	16
	<210> 200	
	<211> 14	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
30	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 200	
	acatcatcca tata	14
	<210> 201	
35	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
40	<400> 201	
	accacatcat ccatat	16
	<210> 202	
	<211> 14	
45	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 202	
	cacatcatcc atat	14
50	<210> 203	
	<211> 14	

	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
5	<400> 203 ccacatcatc cata	14
	<210> 204	
	<211> 14	
10	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 204 accacatcat ccat	14
15	<210> 205	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
20	<400> 205 tgtacagact tggccccaa	20
	<210> 206	
	<211> 20	
25	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 206 agggtttaa tgtataccca	20
30	<210> 207	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
35	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 207 gcaaactt ggcacagacc	20
	<210> 208	
40	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
45	<400> 208 cagcaaacac ttggca	16
	<210> 209	
	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
50	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	

	<400> 209 tcagcaaaca ctggc	16
5	<210> 210 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia artificial <220> <223> Oligonucleótido sintético	
10	<400> 210 ccgcagtatg gatcggcaga	20
	<210> 211 <211> 16 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
15	<220> <223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 211 gcagtatgga tcggca	16
20	<210> 212 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia artificial <220> <223> Oligonucleótido sintético	
25	<400> 212 gttccgcagt atggatcggc	20
30	<210> 213 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia artificial <220> <223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 213 ctaggagttc cgcagtatgg	20
35	<210> 214 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia artificial <220> <223> Oligonucleótido sintético	
40	<400> 214 cggctaggag ttccgcagta	20
45	<210> 215 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia artificial <220> <223> Oligonucleótido sintético	
50	<400> 215 aacaagcggc taggagttcc <210> 216	20

	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
5	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 216	
	caaaacaagc ggctaggagt	20
10	<210> 217	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
15	<400> 217	
	gagcaaaaca agcggctagg	20
	<210> 218	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
20	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 218	
	tgcgagcaaa acaagcggct	20
25	<210> 219	
	<211> 14	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
30	<400> 219	
	acaaaggacg tccc	14
	<210> 220	
	<211> 20	
	<212> ADN	
35	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 220	
	gaggtgcgcc ccgtggtcgg	20
40	<210> 221	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
45	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 221	
	agagaggtgc gccccgtggt	20
	<210> 222	
	<211> 20	
50	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	

	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 222	
	taaagagagg tgcgccccgt	20
5	<210> 223	
	<211> 14	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
10	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 223	
	aaggcacaga cggg	14
15	<210> 224	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
20	<400> 224	
	gtgaagcgaa gtgcacacgg	20
	<210> 225	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
25	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 225	
	gaggtgaagc gaagtcaca	20
30	<210> 226	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
35	<400> 226	
	gcagaggtga agcgaagtgc	20
	<210> 227	
	<211> 20	
40	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 227	
	cgtgcagagg tgaagcgaag	20
45	<210> 228	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
50	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 228	

	agccaagag tcctctatg	20
	<210> 229	
	<211> 14	
5	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 229	
	cagctttga agta	14
10	<210> 230	
	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
15	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 230	
	tatgcctaca gcctcc	16
	<210> 231	
20	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 231	
25	ttatgcctac agcctc	16
	<210> 232	
	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
30	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 232	
	ttatgccta cagcct	16
	<210> 233	
35	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
40	<400> 233	
	atttatgcct acagcc	16
	<210> 234	
	<211> 16	
45	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 234	
	aatttatgcc tacagc	16
50	<210> 235	
	<211> 16	

	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
5	<400> 235 caatttatgc ctacag	16
	<210> 236	
	<211> 16	
10	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 236 ccaatttatg ctaca	16
15	<210> 237	
	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
20	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 237 accaatttat gcctac	16
	<210> 238	
	<211> 20	
25	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
30	<400> 238 aaagttgcat ggtgctggtg	20
	<210> 239	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
35	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 239 gaaaaagttg catggtgctg	20
	<210> 240	
40	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
45	<400> 240 ggtgaaaaag ttgcatggtg	20
	<210> 241	
	<211> 20	
	<212> ADN	
50	<213> Secuencia artificial	
	<220>	

	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 241	
	agaggtgaaa aagttgcatg	20
5	<210> 242	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
10	<400> 242	
	ggcagaggtg aaaaagttgc	20
	<210> 243	
	<211> 20	
	<212> ADN	
15	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 243	
	ttaggcagag gtgaaaaagt	20
20	<210> 244	
	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
25	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 244	
	ggcagaggtg aaaaag	16
	<210> 245	
	<211> 16	
30	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 245	
35	aggcagaggt gaaaaa	16
	<210> 246	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
40	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 246	
	tgattaggca gagtgaaaa	20
	<210> 247	
45	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
50	<400> 247	
	taggcagagg tgaaaa	16

	<210> 248	
	<211> 14	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
5	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 248	
	taggcagagg tgaa	14
10	<210> 249	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
15	<400> 249	
	agatgattag gcagaggtga	20
	<210> 250	
	<211> 20	
	<212> ADN	
20	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 250	
	agcttggagg ctgaacagt	20
25	<210> 251	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
30	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 251	
	cacagcttgg aggcttgaac	20
	<210> 252	
	<211> 16	
35	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 252	
40	agcttggagg ctgaa	16
	<210> 253	
	<211> 14	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
45	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 253	
	cttgaggct tgaa	14
	<210> 254	
50	<211> 16	
	<212> ADN	

	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
5	<400> 254 cagcttgag gctga	16
	<210> 255 <211> 14 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
10	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 255 gcttgaggc ttga	14
15	<210> 256 <211> 16 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
20	<400> 256 acagcttga ggctg	16
	<210> 257 <211> 14 <212> ADN	
25	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 257 agcttgagg ctg	14
30	<210> 258 <211> 16 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
	<220>	
35	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 258 cacagcttg aggct	16
	<210> 259 <211> 14 <212> ADN	
40	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 259 cagcttgag gctt	14
45	<210> 260 <211> 16 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
50	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	

	<400> 260 gcacagcttg gaggct	16
5	<210> 261 <211> 14 <212> ADN <213> Secuencia artificial <220> <223> Oligonucleótido sintético	
10	<400> 261 acagcttgga ggct	14
	<210> 262 <211> 16 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
15	<220> <223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 262 ggcacagctt ggaggc	16
20	<210> 263 <211> 14 <212> ADN <213> Secuencia artificial <220> <223> Oligonucleótido sintético	
25	<400> 263 cacagcttg aggc	14
	<210> 264 <211> 16 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
30	<220> <223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 264 aggcacagct tggagg	16
35	<210> 265 <211> 14 <212> ADN <213> Secuencia artificial <220> <223> Oligonucleótido sintético	
40	<400> 265 gcacagcttg gagg	14
	<210> 266 <211> 16 <212> ADN <213> Secuencia artificial <220> <223> Oligonucleótido sintético	
45	<400> 266 aaggcacagc ttggag	16
50	<210> 267	

	<211> 14	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
5	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 267	
	ggcacagctt ggag	14
10	<210> 268	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
15	<400> 268	
	caccaaggc acagcttga	20
20	<210> 269	
	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 269	
	caaggcacag ctgga	16
25	<210> 270	
	<211> 14	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
30	<400> 270	
	aggcacagct tgga	14
35	<210> 271	
	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 271	
	ccaaggcaca gcttgg	16
40	<210> 272	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
45	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 272	
	agccacccaa ggcacagctt	20
50	<210> 273	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	

	<220>		
	<223> Oligonucleótido sintético		
	<400> 273		
	caaagccacc caaggcacag	20	
5	<210> 274		
	<211> 20		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
10	<220>		
	<223> Oligonucleótido sintético		
	<400> 274		
	cccaaagcc acccaaggca	20	
	<210> 275		
15	<211> 20		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
	<223> Oligonucleótido sintético		
20	<400> 275		
	atgccccaaa gccacccaag	20	
	<210> 276		
	<211> 20		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
25	<220>		
	<223> Oligonucleótido sintético		
	<400> 276		
	tccatgcccc aaagccaccc	20	
	<210> 277		
30	<211> 20		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
	<223> Oligonucleótido sintético		
35	<400> 277		
	atgtccatgc cccaaagcca	20	
	<210> 278		
	<211> 16		
40	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
	<223> Oligonucleótido sintético		
	<400> 278		
	ctccaaattc ttata	16	
45	<210> 279		
	<211> 14		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
50	<223> Oligonucleótido sintético		
	<400> 279		

	ccaaattctt tata	14
	<210> 280	
	<211> 16	
5	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 280	
	gctccaaatt ctttat	16
10	<210> 281	
	<211> 14	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
15	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 281	
	tccaaattct ttat	14
	<210> 282	
	<211> 14	
20	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 282	
25	ctccaaattc tttta	14
	<210> 283	
	<211> 14	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
30	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 283	
	gctccaaatt cttt	14
	<210> 284	
35	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
40	<400> 284	
	ggaaagaagt cagaaggcaa	20
	<210> 285	
	<211> 16	
45	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 285	
	gtgcgaatcc acactc	16
50	<210> 286	
	<211> 14	

	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
5	<400> 286 gcgaatccac actc	14
	<210> 287	
	<211> 14	
10	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 287 tgcaatcca cact	14
15	<210> 288	
	<211> 14	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
20	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 288 gtgcaatcc acac	14
	<210> 289	
	<211> 20	
25	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
30	<400> 289 gagggagtc ttctctagg	20
	<210> 290	
	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
35	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 290 cgaggcagg gagtc	16
	<210> 291	
40	<211> 14	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
45	<400> 291 aggcgaggga gtgc	14
	<210> 292	
	<211> 16	
	<212> ADN	
50	<213> Secuencia artificial	
	<220>	

	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 292	
	gcgaggcgag ggagtt	16
5	<210> 293	
	<211> 14	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
10	<400> 293	
	gaggcgaggg agtt	14
	<210> 294	
	<211> 16	
	<212> ADN	
15	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 294	
	tgcgaggcga gggagt	16
20	<210> 295	
	<211> 14	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
25	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 295	
	cgaggcgagg gagt	14
	<210> 296	
	<211> 16	
30	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 296	
35	ctgcgaggcg agggag	16
	<210> 297	
	<211> 14	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
40	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 297	
	gcgaggcgag ggag	14
	<210> 298	
45	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
50	<400> 298	
	tctgcgaggc gagga	16

	<210> 299	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
5	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 299	
	ccgagattga gatcttctgc	20
10	<210> 300	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
15	<400> 300	
	cccaccttat gagtccaagg	20
	<210> 301	
	<211> 20	
	<212> ADN	
20	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 301	
	tggtccaag aatatggtga	20
25	<210> 302	
	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
30	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 302	
	tccaagaat atggtg	16
	<210> 303	
	<211> 16	
35	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 303	
40	ttccaagaa tatggt	16
	<210> 304	
	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
45	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 304	
	gttccaaga atatgg	16
	<210> 305	
50	<211> 16	
	<212> ADN	

	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
5	<400> 305 tgttccaag aatatg	16
	<210> 306	
	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
10	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 306 tgttcccaa gaatat	16
	<210> 307	
15	<211> 14	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
20	<400> 307 tgttccaag aata	14
	<210> 308	
	<211> 20	
	<212> ADN	
25	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 308 gaaagaatcc cagaggattg	20
30	<210> 309	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
35	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 309 actgcatggc ctgaggatga	20
	<210> 310	
	<211> 20	
40	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
45	<400> 310 ccactgcatg gcctgaggat	20
	<210> 311	
	<211> 19	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
50	<220>	
	<223> Cebador	

	<400> 311 ccaaaccttc ggacggaaa	19
5	<210> 312 <211> 19 <212> ADN <213> Secuencia artificial <220> <223> Cebador	
10	<400> 312 tgaggccac tcccatagg	19
	<210> 313 <211> 26 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
15	<220> <223> Sonda	
	<400> 313 cccatcatcc tgggcttcg gaaaat	26
20	<210> 314 <211> 24 <212> ADN <213> Secuencia artificial <220> <223> Cebador	
25	<400> 314 atcctatcaa cactccgga aact	24
	<210> 315 <211> 16 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
30	<220> <223> Cebador	
	<400> 315 cgacgcggcg attgag	16
35	<210> 316 <211> 24 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
40	<220> <223> Sonda	
	<400> 316 aagaactccc tcgcctcgca gacg	24
45	<210> 317 <211> 21 <212> ADN <213> Secuencia artificial <220> <223> Cebador	
50	<400> 317 ccgaccttga ggcatactc a	21
	<210> 318	

	<211> 27	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
5	<220>	
	<223> Cebador	
	<400> 318	
	aatttatgcc tacagcctcc tagtaca	27
10	<210> 319	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Sonda	
15	<400> 319	
	ttaaagactg ggaggagttg	20
	<210> 320	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
20	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 320	
	ccttcctga aggttcctcc	20
25	<210> 321	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
30	<400> 321	
	tggtgaaagg ttgtggaatt	20
	<210> 322	
	<211> 20	
	<212> ADN	
35	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 322	
	gtttggtgaa aggttggtga	20
40	<210> 323	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
45	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 323	
	agagtttgtt gaaaggttgt	20
	<210> 324	
	<211> 20	
50	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	

	<220>		
	<223> Oligonucleótido sintético		
	<400> 324		
	tcagagttt ggtgaaaggt	20	
5	<210> 325		
	<211> 20		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
10	<223> Oligonucleótido sintético		
	<400> 325		
	tctgcagag ttggtgaaa	20	
	<210> 326		
	<211> 20		
15	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
	<223> Oligonucleótido sintético		
	<400> 326		
20	ggatcttgca gagttggtg	20	
	<210> 327		
	<211> 20		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
25	<220>		
	<223> Oligonucleótido sintético		
	<400> 327		
	ctgggatctt gcagagttg	20	
	<210> 328		
30	<211> 20		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
	<223> Oligonucleótido sintético		
35	<400> 328		
	actctgggat ctgcagagt	20	
	<210> 329		
	<211> 20		
40	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
	<223> Oligonucleótido sintético		
	<400> 329		
	ctcactctgg gatctgcag	20	
45	<210> 330		
	<211> 20		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
50	<223> Oligonucleótido sintético		
	<400> 330		

	cctctcactc tgggatcttg	20
	<210> 331	
	<211> 20	
5	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 331	
	aggcctctca ctctgggatc	20
10	<210> 332	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
15	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 332	
	tacaggcctc tcactctggg	20
	<210> 333	
20	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 333	
25	aaatacaggc ctctcactct	20
	<210> 334	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
30	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 334	
	gggaaataca ggcctctcac	20
	<210> 335	
35	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
40	<400> 335	
	gcagggaaat acaggcctct	20
	<210> 336	
	<211> 20	
45	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 336	
	ccagcaggga aatacaggcc	20
50	<210> 337	
	<211> 20	

	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
5	<400> 337 ccaccagcag ggaaatacag	20
	<210> 338	
	<211> 20	
10	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 338 gagccaccag cagggaaata	20
15	<210> 339	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
20	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 339 ctggagccac cagcagggaa	20
	<210> 340	
	<211> 20	
25	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
30	<400> 340 actggagcca ccagcagggga	20
	<210> 341	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
35	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 341 aactggagcc accagcaggg	20
	<210> 342	
40	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
45	<400> 342 tgaactggag ccaccagcag	20
	<210> 343	
	<211> 20	
	<212> ADN	
50	<213> Secuencia artificial	
	<220>	

	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 343	
	ctgaactgga gccaccagca	20
5	<210> 344	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
10	<400> 344	
	tcctgaactg gagccaccag	20
	<210> 345	
	<211> 20	
	<212> ADN	
15	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 345	
	ctcctgaact ggagccacca	20
20	<210> 346	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
25	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 346	
	tgctcctgaa ctggagccac	20
	<210> 347	
	<211> 20	
30	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 347	
35	tactgctcct gaactggagc	20
	<210> 348	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
40	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 348	
	gtttactgct cctgaactgg	20
	<210> 349	
45	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
50	<400> 349	
	agggtttact gctcctgaac	20

	<210> 350	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
5	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 350	
	aacagggttt actgctcctg	20
10	<210> 351	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
15	<400> 351	
	cggaacagggtttactgctc	20
	<210> 352	
	<211> 20	
	<212> ADN	
20	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 352	
	agtcggaaca gggtttactg	20
25	<210> 353	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
30	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 353	
	agtagtcgga acagggttta	20
	<210> 354	
	<211> 20	
35	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 354	
40	ggcagtagtc ggaacagggt	20
	<210> 355	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
45	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 355	
	agaggcagta gtcggaacag	20
50	<210> 356	
	<211> 20	
	<212> ADN	

	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
5	<400> 356 gggagaggca gtagtcggaa	20
	<210> 357	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
10	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 357 taaggagag gcagtagtcg	20
	<210> 358	
15	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
20	<400> 358 cgataaggga gaggcagtag	20
	<210> 359	
	<211> 20	
	<212> ADN	
25	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 359 tgacgataag ggagaggcag	20
30	<210> 360	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
35	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 360 gattgacgat aaggagagg	20
	<210> 361	
40	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
45	<400> 361 gaagattgac gataaggag	20
	<210> 362	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
50	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	

	<400> 362 cgagaagatt gacgataagg	20
5	<210> 363 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia artificial <220> <223> Oligonucleótido sintético	
10	<400> 363 cctcgagaag attgacgata	20
	<210> 364 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
15	<220> <223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 364 aatcctcgag aagattgacg	20
20	<210> 365 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
	<220> <223> Oligonucleótido sintético	
25	<400> 365 cccaatctc gagaagattg	20
	<210> 366 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
30	<220> <223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 366 gtccccaatc ctgagaaga	20
35	<210> 367 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
40	<220> <223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 367 agggtccca atcctcgaga	20
45	<210> 368 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
	<220> <223> Oligonucleótido sintético	
50	<400> 368 cgcagggtcc ccaatcctcg	20
	<210> 369	

	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
5	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 369	
	cagcgcaggg tcccaatcc	20
10	<210> 370	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
15	<400> 370	
	gttcagcgcga gggccccaa	20
	<210> 371	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
20	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 371	
	catgttcagc gcagggtccc	20
25	<210> 372	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
30	<400> 372	
	ctccatgttc agcgcagggt	20
	<210> 373	
	<211> 20	
	<212> ADN	
35	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 373	
	gttctccatg ttcagcgag	20
40	<210> 374	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
45	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 374	
	gatgttctcc atgttcagcg	20
50	<210> 375	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	

	<220>		
	<223> Oligonucleótido sintético		
	<400> 375		
	tgatgatgtc tccatgttca	20	
5	<210> 376		
	<211> 20		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
10	<223> Oligonucleótido sintético		
	<400> 376		
	tcctgatgtg atgttctcca	20	
	<210> 377		
15	<211> 20		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
	<223> Oligonucleótido sintético		
20	<400> 377		
	gaatcctgat gtgatgttct	20	
	<210> 378		
	<211> 20		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
25	<220>		
	<223> Oligonucleótido sintético		
	<400> 378		
	taggaatcct gatgtgatgt	20	
	<210> 379		
30	<211> 20		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
	<223> Oligonucleótido sintético		
35	<400> 379		
	tcctaggaat cctgatgtga	20	
	<210> 380		
	<211> 20		
40	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
	<223> Oligonucleótido sintético		
	<400> 380		
	gggtcctagg aatcctgatg	20	
45	<210> 381		
	<211> 20		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
50	<223> Oligonucleótido sintético		
	<400> 381		

	cgctgtaac acgagaaggg	20
	<210> 382	
	<211> 20	
5	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 382	
10	ccccgcctgt aacacgagaa	20
	<210> 383	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
15	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 383	
	aaaccccgcc tgtaacacga	20
	<210> 384	
20	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 384	
25	aaaacccgc ctgtaacacg	20
	<210> 385	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
30	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 385	
	gaaaaacccc gcctgtaaca	20
	<210> 386	
35	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
40	<400> 386	
	agaaaaaccc cgctgtaac	20
	<210> 387	
	<211> 20	
45	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 387	
	caagaaaaac cccgcctgta	20
50	<210> 388	
	<211> 20	

	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
5	<400> 388 caacaagaaa aaccccgct	20
	<210> 389	
	<211> 20	
10	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 389 tcaacaagaa aaaccccgcc	20
15	<210> 390	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
20	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 390 tgtcaacaag aaaaacccg	20
	<210> 391	
25	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
30	<400> 391 ttgtcaaca gaaaaacccc	20
	<210> 392	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
35	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 392 tcttgtcaac aagaaaacc	20
	<210> 393	
40	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
45	<400> 393 gattctgtc aacaagaaa	20
	<210> 394	
	<211> 20	
50	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	

	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 394	
	gaggattctt gtcaacaaga	20
5	<210> 395	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
10	<400> 395	
	tgtgaggatt ctgtcaaca	20
	<210> 396	
	<211> 20	
	<212> ADN	
15	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 396	
	tattgtgagg attctgtca	20
20	<210> 397	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
25	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 397	
	cggattgtg aggattctg	20
	<210> 398	
	<211> 20	
30	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 398	
35	ctgcggtatt gtgaggattc	20
	<210> 399	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
40	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 399	
	actctgcggt attgtgagga	20
	<210> 400	
45	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
50	<400> 400	
	tagactctgc ggtattgtga	20

	<210> 401	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
5	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 401	
	gtctagactc tgcggtattg	20
10	<210> 402	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
15	<400> 402	
	cgagtctaga ctctgcggtg	20
	<210> 403	
	<211> 20	
	<212> ADN	
20	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 403	
	ccacgagtct agactctgcg	20
25	<210> 404	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
30	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 404	
	accacgagtc tagactctgc	20
	<210> 405	
	<211> 20	
35	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 405	
40	ccaccacgag tctagactct	20
	<210> 406	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
45	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 406	
	tccaccacga gtctagactc	20
	<210> 407	
50	<211> 20	
	<212> ADN	

	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
5	<400> 407 agtcaccac gagtctagac	20
	<210> 408	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
10	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 408 aagtcacca cgagtctaga	20
	<210> 409	
15	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
20	<400> 409 attgagagaa gtccaccacg	20
	<210> 410	
	<211> 20	
	<212> ADN	
25	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 410 aaaattgaga gaagtcacc	20
30	<210> 411	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
35	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 411 tagaaaattg agagaagtcc	20
	<210> 412	
	<211> 20	
40	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
45	<400> 412 ccctagaaaa ttgagagaag	20
	<210> 413	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
50	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	

	<400> 413 tccccctaga aaattgagag	20
5	<210> 414 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
	<220> <223> Oligonucleótido sintético	
10	<400> 414 agttccccct agaaaattga	20
	<210> 415 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
15	<220> <223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 415 ggtagttccc ctagaaaat	20
20	<210> 416 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
	<220> <223> Oligonucleótido sintético	
25	<400> 416 cacggtagtt ccccctagaa	20
	<210> 417 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
30	<220> <223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 417 acacacggta gttccccta	20
35	<210> 418 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
40	<220> <223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 418 aagacacacg gtagttcccc	20
45	<210> 419 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
	<220> <223> Oligonucleótido sintético	
50	<400> 419 gccaagacac acggtagttc	20
	<210> 420	

	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
5	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 420	
	ttggccaaga cacacggtag	20
10	<210> 421	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
15	<400> 421	
	ttggccaag acacacggta	20
	<210> 422	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
20	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 422	
	tttggccaa gacacacggt	20
25	<210> 423	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
30	<400> 423	
	aattttggcc aagacacacg	20
	<210> 424	
	<211> 20	
	<212> ADN	
35	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 424	
	gaattttggc caagacacac	20
40	<210> 425	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
45	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 425	
	tgccaatttt ggccaagaca	20
50	<210> 426	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	

	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 426	
	actgcgaatt ttggccaaga	20
5	<210> 427	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
10	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 427	
	gactgcgaat ttggccaag	20
	<210> 428	
15	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
20	<400> 428	
	gggactgcga atttggcca	20
	<210> 429	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
25	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 429	
	gtgagtgatt ggaggtggg	20
	<210> 430	
30	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
35	<400> 430	
	ttggtgagtg attggagggt	20
	<210> 431	
	<211> 20	
40	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 431	
	aggttggtga gtgattggag	20
45	<210> 432	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
50	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 432	

	aggaggttgg tgagtgattg	20
	<210> 433	
	<211> 20	
5	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 433	
10	gacaggaggt tggtagtga	20
	<210> 434	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
15	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 434	
	gaggacagga ggttggtgag	20
	<210> 435	
20	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 435	
25	ttggaggaca ggaggttgg	20
	<210> 436	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
30	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 436	
	aagttggagg acaggaggt	20
	<210> 437	
35	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
40	<400> 437	
	gacaagttgg aggacaggag	20
	<210> 438	
	<211> 20	
45	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 438	
	caggacaagt tggaggacag	20
50	<210> 439	
	<211> 20	

	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
5	<400> 439 aaccaggaca agttggagga	20
	<210> 440	
	<211> 20	
10	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 440 gataaccagg acaagttgga	20
15	<210> 441	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
20	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 441 agcgataacc aggacaagtt	20
	<210> 442	
	<211> 20	
25	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
30	<400> 442 cagcgataac caggacaagt	20
	<210> 443	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
35	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 443 ccagcgataa ccaggacaag	20
	<210> 444	
40	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
45	<400> 444 atccagcgat aaccaggaca	20
	<210> 445	
	<211> 20	
50	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	

	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 445	
	catccagcga taaccaggac	20
5	<210> 446	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
10	<400> 446	
	cacatccagc gataaccagg	20
	<210> 447	
	<211> 20	
15	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 447	
	acacatccag cgataaccag	20
20	<210> 448	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
25	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 448	
	agacacatcc agcgataacc	20
	<210> 449	
30	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 449	
35	cagacacatc cagcgataac	20
	<210> 450	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
40	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 450	
	cgcagacaca tccagcgata	20
	<210> 451	
45	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
50	<400> 451	
	cgccgcagac acatccagcg	20

	<210> 452	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
5	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 452	
	agaggaagat gataaaacgc	20
10	<210> 453	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
15	<400> 453	
	tgaagaggaa gatgataaaa	20
20	<210> 454	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 454	
	ggatgaagag gaagatgata	20
25	<210> 455	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
30	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 455	
	gcaggatgaa gaggaagatg	20
35	<210> 456	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
40	<400> 456	
	gcagcaggat gaagaggaag	20
45	<210> 457	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 457	
	atagcagcag gatgaagagg	20
50	<210> 458	
	<211> 20	
	<212> ADN	

	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
5	<400> 458 ggcatagcag caggatgaag	20
	<210> 459	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
10	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 459 aggcatagca gcaggatgaa	20
	<210> 460	
15	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
20	<400> 460 gaggcatagc agcaggatga	20
	<210> 461	
	<211> 20	
	<212> ADN	
25	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 461 caagaagatg aggcatagca	20
30	<210> 462	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
35	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 462 caacaagaag atgaggcata	20
	<210> 463	
40	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
45	<400> 463 aaccaacaag aagatgaggc	20
	<210> 464	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
50	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	

	<400> 464 aagaaccaac aagaagatga	20
5	<210> 465 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia artificial <220> <223> Oligonucleótido sintético	
10	<400> 465 cagaagaacc aacaagaaga	20
	<210> 466 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
15	<220> <223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 466 gtccagaaga accaacaaga	20
20	<210> 467 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
	<220> <223> Oligonucleótido sintético	
25	<400> 467 atagtcaga agaaccaaca	20
	<210> 468 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
30	<220> <223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 468 ttgatagtc agaagaacca	20
35	<210> 469 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
	<220> <223> Oligonucleótido sintético	
40	<400> 469 accttgatag tccagaagaa	20
	<210> 470 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
45	<220> <223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 470 catacctga tagtcagaa	20
50	<210> 471	

	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
5	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 471	
	caacatacct tgatgtcca	20
10	<210> 472	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
15	<400> 472	
	gggcaacata ccttgatgt	20
20	<210> 473	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 473	
	aacgggcaac atacctgat	20
25	<210> 474	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
30	<400> 474	
	aaacgggcaa cataccttga	20
35	<210> 475	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 475	
	acaaacgggc aacatacctt	20
40	<210> 476	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
45	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 476	
	gacaaacggg caacatacct	20
50	<210> 477	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	

	<220>		
	<223> Oligonucleótido sintético		
	<400> 477		
	aggacaaacg ggcaacatac	20	
5	<210> 478		
	<211> 20		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
10	<223> Oligonucleótido sintético		
	<400> 478		
	tagaggacaa acgggcaaca	20	
	<210> 479		
15	<211> 20		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
	<223> Oligonucleótido sintético		
20	<400> 479		
	aattagagga caaacgggca	20	
	<210> 480		
	<211> 20		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
25	<220>		
	<223> Oligonucleótido sintético		
	<400> 480		
	tggaattaga ggacaaacgg	20	
	<210> 481		
30	<211> 20		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
	<223> Oligonucleótido sintético		
35	<400> 481		
	ctggaattag aggacaaacg	20	
	<210> 482		
	<211> 20		
40	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
	<223> Oligonucleótido sintético		
	<400> 482		
	tcctggaatt agaggacaaa	20	
45	<210> 483		
	<211> 20		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
50	<223> Oligonucleótido sintético		
	<400> 483		

	atcctggaat tagaggacaa	20
	<210> 484	
	<211> 20	
5	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 484	
	ggatcctgga attagaggac	20
10	<210> 485	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
15	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 485	
	tgaggatcct ggaattagag	20
	<210> 486	
20	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 486	
25	ggttgaggat cctggaatta	20
	<210> 487	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
30	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 487	
	ggtggttgag gatcctggaa	20
	<210> 488	
35	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
40	<400> 488	
	gctggtggtt gaggatcctg	20
	<210> 489	
	<211> 20	
45	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 489	
	cgtgctggtg gttgaggatc	20
50	<210> 490	
	<211> 20	

	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
5	<400> 490 tcccgtgctg gtggttgagg	20
	<210> 491	
	<211> 20	
10	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 491 tgggccgtg ctggtggtg	20
15	<210> 492	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
20	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 492 gcatggtccc gtgctggtgg	20
	<210> 493	
25	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
30	<400> 493 tcggcatggt cccgtgctgg	20
	<210> 494	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
35	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 494 ggttcggcat ggtcccgtgc	20
	<210> 495	
40	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
45	<400> 495 gcaggttcgg catggtcccg	20
	<210> 496	
	<211> 20	
50	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	

	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 496	
	catgcagggt cgcatgggc	20
5	<210> 497	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
10	<400> 497	
	agtcatgcag gttcggcatg	20
	<210> 498	
	<211> 20	
	<212> ADN	
15	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 498	
	agtagtcag caggttcggc	20
20	<210> 499	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
25	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 499	
	agcagtagtc atgcagggtc	20
	<210> 500	
	<211> 20	
30	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 500	
35	ttgagcagta gtcagtcagg	20
	<210> 501	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
40	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 501	
	tccttgagca gtagtcagc	20
	<210> 502	
45	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
50	<400> 502	
	gggtccttga gcagtagtca	20

	<210> 503	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
5	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 503	
	agagggttcct tgagcagtag	20
10	<210> 504	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
15	<400> 504	
	catagagggtt ccttgagcag	20
	<210> 505	
	<211> 20	
	<212> ADN	
20	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 505	
	atacatagag gttccttgag	20
25	<210> 506	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
30	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 506	
	gggatacata gaggttcctt	20
	<210> 507	
	<211> 20	
	<212> ADN	
35	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 507	
40	ggagggatac atagaggttc	20
	<210> 508	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
45	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 508	
	acaggaggga tacatagagg	20
	<210> 509	
50	<211> 20	
	<212> ADN	

	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
5	<400> 509 gcaacaggag ggatacatag	20
	<210> 510	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
10	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 510 acagcaacag gagggataca	20
	<210> 511	
15	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
20	<400> 511 ggtacagcaa caggaggat	20
	<210> 512	
	<211> 20	
	<212> ADN	
25	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 512 tttgtacag caacaggagg	20
30	<210> 513	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
35	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 513 aggtttgta cagcaacagg	20
	<210> 514	
40	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
45	<400> 514 cgaaggttg gtacagcaac	20
	<210> 515	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
50	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	

	<400> 515 gtccgaaggt ttgtacagc	20
5	<210> 516 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
	<220> <223> Oligonucleótido sintético	
10	<400> 516 tccgtccgaa ggttggtac	20
	<210> 517 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
15	<220> <223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 517 attccgtcc gaaggttgg	20
20	<210> 518 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
	<220> <223> Oligonucleótido sintético	
25	<400> 518 gcaatttccg tccgaaggtt	20
	<210> 519 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
30	<220> <223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 519 ggtgcaattt ccgtccgaag	20
35	<210> 520 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
40	<220> <223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 520 acaggtgcaa ttccgtccg	20
45	<210> 521 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
	<220> <223> Oligonucleótido sintético	
50	<400> 521 aatacaggtg caatttccgt	20
	<210> 522	

	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
5	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 522	
	gggaatacag gtgcaatttc	20
10	<210> 523	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
15	<400> 523	
	gatgggaata caggtgcaat	20
20	<210> 524	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 524	
	agcccaggat gatgggatgg	20
25	<210> 525	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
30	<400> 525	
	gaaagcccag gatgatggga	20
35	<210> 526	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 526	
	tccgaaagcc caggatgatg	20
40	<210> 527	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
45	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 527	
	ttttccgaaa gcccaggatg	20
50	<210> 528	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	

	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 528	
	gaattttccg aaagcccagg	20
5	<210> 529	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
10	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 529	
	taggaatttt ccgaaagccc	20
	<210> 530	
15	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
20	<400> 530	
	ccataggaat ttccgaaag	20
	<210> 531	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
25	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 531	
	ctcccatagg aattttccga	20
30	<210> 532	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
35	<400> 532	
	ccactcccat aggaatttc	20
	<210> 533	
	<211> 20	
40	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 533	
	ggcccactcc cataggaatt	20
45	<210> 534	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
50	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 534	

	tgaggccac tcccatagga	20
	<210> 535	
	<211> 20	
5	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 535	
10	ggctgaggcc cactccata	20
	<210> 536	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
15	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 536	
	acgggctgag gccactccc	20
	<210> 537	
20	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 537	
25	gaaacgggct gaggccact	20
	<210> 538	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
30	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 538	
	ggagaaacgg gctgaggccc	20
	<210> 539	
35	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
40	<400> 539	
	ccaggagaaa cgggctgagg	20
	<210> 540	
	<211> 20	
45	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 540	
	gagccaggag aaacgggctg	20
50	<210> 541	
	<211> 20	

	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
5	<400> 541 actgagccag gagaaacggg	20
	<210> 542	
	<211> 20	
10	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 542 taaactgagc caggagaaac	20
15	<210> 543	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
20	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 543 tagtaaactg agccaggaga	20
	<210> 544	
	<211> 20	
25	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 544 cactagtaaa ctgagccagg	20
30	<210> 545	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
35	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 545 gcactagtaa actgagccag	20
	<210> 546	
40	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
45	<400> 546 tggcactagt aaactgagcc	20
	<210> 547	
	<211> 20	
	<212> ADN	
50	<213> Secuencia artificial	
	<220>	

	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 547	
	atggcactag taaactgagc	20
5	<210> 548	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
10	<400> 548	
	aaatggcact agtaaactga	20
	<210> 549	
	<211> 20	
15	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 549	
	aacaaatggc actagtaaac	20
20	<210> 550	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
25	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 550	
	gaacaaatgg cactagtaaa	20
	<210> 551	
	<211> 20	
30	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 551	
35	ctgaacaaat ggcactagta	20
	<210> 552	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
40	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 552	
	actgaacaaa tggcactagt	20
	<210> 553	
45	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
50	<400> 553	
	ccactgaaca aatggcacta	20

	<210> 554	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
5	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 554	
	accactgaac aaatggcact	20
10	<210> 555	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
15	<400> 555	
	gaaccactga acaaatggca	20
	<210> 556	
	<211> 20	
	<212> ADN	
20	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 556	
	tacgaaccac tgaacaaatg	20
25	<210> 557	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
30	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 557	
	ctacgaacca ctgaacaaat	20
	<210> 558	
	<211> 20	
35	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 558	
40	ccctacgaac cactgaacaa	20
	<210> 559	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
45	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 559	
	gccctacgaa ccactgaaca	20
	<210> 560	
50	<211> 20	
	<212> ADN	

	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
5	<400> 560 aagccctacg aaccactgaa	20
	<210> 561	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
10	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 561 aaagccctac gaaccactga	20
	<210> 562	
15	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
20	<400> 562 ggaaagccct acgaaccact	20
	<210> 563	
	<211> 20	
	<212> ADN	
25	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 563 gggaaagccc tacgaaccac	20
30	<210> 564	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
35	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 564 actgaaagcc aaacagtggg	20
	<210> 565	
40	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
45	<400> 565 ataactgaaa gccaaacagt	20
	<210> 566	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
50	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	

	<400> 566 catataactg aaagccaaac	20
5	<210> 567 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
	<220> <223> Oligonucleótido sintético	
10	<400> 567 atccatataa ctgaaagcca	20
	<210> 568 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
15	<220> <223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 568 atcatccata taactgaaag	20
20	<210> 569 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
	<220> <223> Oligonucleótido sintético	
25	<400> 569 cacatcatcc atataactga	20
	<210> 570 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
30	<220> <223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 570 taccacatca tccatataac	20
35	<210> 571 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
40	<220> <223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 571 caataccaca tcatccatat	20
45	<210> 572 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
	<220> <223> Oligonucleótido sintético	
50	<400> 572 ccccaatacc acatcatcca	20
	<210> 573	

	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
5	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 573	
	ggccccaat accacatcat	20
10	<210> 574	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
15	<400> 574	
	ctggccccc aataccacat	20
20	<210> 575	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 575	
	agactggcc ccaatacca	20
25	<210> 576	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
30	<400> 576	
	tacagactg gccccaata	20
35	<210> 577	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 577	
	ctgtacagac ttgccccca	20
40	<210> 578	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
45	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 578	
	atgctgtaca gactggccc	20
50	<210> 579	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	

	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 579	
	aagatgctgt acagacttg	20
5	<210> 580	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
10	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 580	
	ctcaagatgc tgtacagact	20
	<210> 581	
15	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
20	<400> 581	
	ggactcaaga tgctgtacag	20
	<210> 582	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
25	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 582	
	aagggactca agatgctgta	20
	<210> 583	
30	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
35	<400> 583	
	aaaaaggac tcaagatgct	20
	<210> 584	
	<211> 20	
40	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 584	
	ggtaaaaagg gactcaagat	20
45	<210> 585	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
50	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 585	

	agcggtaaaa agggactcaa	20
	<210> 586	
	<211> 20	
5	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 586	
10	aacagcggta aaaagggact	20
	<210> 587	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
15	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 587	
	ggtaacagcg gtaaaaagg	20
	<210> 588	
20	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 588	
25	attggtaca gcggtaaaa	20
	<210> 589	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
30	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 589	
	aaaattggta acagcggtaa	20
	<210> 590	
35	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
40	<400> 590	
	aagaaaattg gtaacagcgg	20
	<210> 591	
	<211> 20	
45	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 591	
	caaaagaaaa ttgtaacag	20
50	<210> 592	
	<211> 20	

	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
5	<400> 592 agacaaaaga aaattggtaa	20
	<210> 593	
	<211> 20	
10	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 593 caaagacaaa agaaaattgg	20
15	<210> 594	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
20	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 594 acccaaagac aaaagaaaat	20
	<210> 595	
	<211> 20	
25	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
30	<400> 595 tatacccaaa gacaaaagaa	20
	<210> 596	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
35	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 596 atgtatacc aaagacaaa	20
	<210> 597	
40	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
45	<400> 597 taaattgata ccaaagaca	20
	<210> 598	
	<211> 20	
	<212> ADN	
50	<213> Secuencia artificial	
	<220>	

	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 598	
	gtttaaatgt atacccaaag	20
5	<210> 599	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
10	<400> 599	
	ggtttaaatg tatacccaaa	20
	<210> 600	
	<211> 20	
15	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 600	
	gggtttaaat gtatacccaa	20
20	<210> 601	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
25	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 601	
	tagggtttaa atgtataccc	20
	<210> 602	
30	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 602	
35	ttagggttta aatgtatacc	20
	<210> 603	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
40	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 603	
	tgtaggggt taaatgtata	20
	<210> 604	
45	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
50	<400> 604	
	tttgtagg gtttaaatgt	20

	<210> 605	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
5	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 605	
	aaccccatct cttgttttg	20
10	<210> 606	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
15	<400> 606	
	agtaaccca tctctttgtt	20
20	<210> 607	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 607	
	gagagtaacc ccatctctt	20
25	<210> 608	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
30	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 608	
	tcagagagta acccatctc	20
35	<210> 609	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
40	<400> 609	
	aattcagaga gtaaccccat	20
45	<210> 610	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 610	
	taaaattcag agagtaacc	20
50	<210> 611	
	<211> 20	
	<212> ADN	

	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
5	<400> 611 ccataaaatt cagagagtaa	20
	<210> 612	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
10	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 612 aaccataaa attcagagag	20
	<210> 613	
15	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
20	<400> 613 cataacccat aaaattcaga	20
	<210> 614	
	<211> 20	
	<212> ADN	
25	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 614 tgacataacc cataaaattc	20
30	<210> 615	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
35	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 615 caatgacata acccataaaa	20
	<210> 616	
	<211> 20	
40	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 616 ttccaatgac ataaccata	20
45	<210> 617	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
50	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	

	<400> 617 aactccaat gacataaccc	20
5	<210> 618 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
	<220> <223> Oligonucleótido sintético	
10	<400> 618 cataactcc aatgacataa	20
	<210> 619 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
15	<220> <223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 619 accataact tccaatgaca	20
20	<210> 620 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
	<220> <223> Oligonucleótido sintético	
25	<400> 620 aggaccata actccaatg	20
	<210> 621 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
30	<220> <223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 621 gcaaggacc ataactcca	20
35	<210> 622 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
40	<220> <223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 622 gtggcaagga cccataactt	20
45	<210> 623 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
	<220> <223> Oligonucleótido sintético	
50	<400> 623 ctgtggcaa ggaccataa	20
	<210> 624	

	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
5	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 624	
	gttctgtgg caaggacca	20
	<210> 625	
10	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
15	<400> 625	
	tgtgttcttg tggcaaggac	20
	<210> 626	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
20	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 626	
	tgatgtgttc ttgtggcaag	20
	<210> 627	
25	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
30	<400> 627	
	gtatgatgtg ttcttgggc	20
	<210> 628	
	<211> 20	
	<212> ADN	
35	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 628	
	ttgtatgat gtgttctgt	20
40	<210> 629	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
45	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 629	
	aaacattctt tgatttttg	20
	<210> 630	
	<211> 20	
50	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	

	<220>		
	<223> Oligonucleótido sintético		
	<400> 630		
	ctaaaacatt ctttgattt	20	
5	<210> 631		
	<211> 20		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
10	<220>		
	<223> Oligonucleótido sintético		
	<400> 631		
	tttctaaaac attcttgat	20	
	<210> 632		
15	<211> 20		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
	<223> Oligonucleótido sintético		
20	<400> 632		
	agtttctaa aacattctt	20	
	<210> 633		
	<211> 20		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
25	<220>		
	<223> Oligonucleótido sintético		
	<400> 633		
	ggaagtttc taaaacattc	20	
30	<210> 634		
	<211> 20		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
	<223> Oligonucleótido sintético		
35	<400> 634		
	ataggaagt ttctaaaca	20	
	<210> 635		
	<211> 20		
40	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
	<223> Oligonucleótido sintético		
	<400> 635		
	ttaataggaa gtttctaaa	20	
45	<210> 636		
	<211> 20		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
50	<223> Oligonucleótido sintético		
	<400> 636		

	ctgttaatag gaagttttct	20
	<210> 637	
	<211> 20	
5	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 637	
	ggcctgttaa taggaagttt	20
10	<210> 638	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
15	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 638	
	ataggcctgt taataggaag	20
	<210> 639	
20	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 639	
25	tcaataggcc tgtaatagg	20
	<210> 640	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
30	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 640	
	caatcaatag gcctgttaat	20
	<210> 641	
35	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
40	<400> 641	
	ttccaatcaa taggcctgtt	20
	<210> 642	
	<211> 20	
45	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 642	
	actttccaat caataggcct	20
50	<210> 643	
	<211> 20	

	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
5	<400> 643 catactttcc aatcaatagg	20
	<210> 644	
	<211> 20	
10	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 644 tgacatactt tccaatcaat	20
15	<210> 645	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
20	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 645 cggtgacata cttccaatc	20
	<210> 646	
25	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
30	<400> 646 cccaaaagac ccacaattcg	20
	<210> 647	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
35	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 647 aaacccaaaa gaccacaat	20
	<210> 648	
40	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
45	<400> 648 gcaaaaccca aaagaccac	20
	<210> 649	
	<211> 20	
50	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	

	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 649	
	gcagcaaaac ccaaaagacc	20
5	<210> 650	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
10	<400> 650	
	aaccacattg tgtaaatggg	20
	<210> 651	
	<211> 20	
	<212> ADN	
15	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 651	
	gataaccaca ttgtgtaaat	20
20	<210> 652	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
25	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 652	
	caggataacc acattgtgta	20
	<210> 653	
	<211> 20	
30	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 653	
35	acgcaggata accacattgt	20
	<210> 654	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
40	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 654	
	ttaacgcagg ataaccacat	20
	<210> 655	
45	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
50	<400> 655	
	gcattaacgc aggataacca	20

	<210> 656	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
5	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 656	
	agggcattaa cgcaggataa	20
10	<210> 657	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
15	<400> 657	
	acaagggcat taacgcagga	20
	<210> 658	
	<211> 20	
	<212> ADN	
20	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 658	
	catacaaggg cattaacgca	20
25	<210> 659	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
30	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 659	
	atgcatacaa gggcattaac	20
	<210> 660	
	<211> 20	
35	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 660	
40	tacatgcata caagggcatt	20
	<210> 661	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
45	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 661	
	gaatacatgc atacaagggc	20
	<210> 662	
50	<211> 20	
	<212> ADN	

	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
5	<400> 662 attgaataca tgcatacaag	20
	<210> 663	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
10	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 663 tagattgaat acatgcatac	20
	<210> 664	
15	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
20	<400> 664 gcttagattg aatacatgca	20
	<210> 665	
	<211> 20	
	<212> ADN	
25	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 665 cctgcttaga ttgaatacat	20
30	<210> 666	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
35	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 666 aagcctgctt agattgaata	20
	<210> 667	
40	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
45	<400> 667 tgaaagcctg ctagattga	20
	<210> 668	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
50	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	

	<400> 668 aagtgaaagc ctgcttagat	20
5	<210> 669 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia artificial <220> <223> Oligonucleótido sintético	
10	<400> 669 agaaagtgaa agcctgctta	20
	<210> 670 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
15	<220> <223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 670 gcgagaaagt gaaagcctgc	20
20	<210> 671 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
	<220> <223> Oligonucleótido sintético	
25	<400> 671 ttggcgagaa agtgaaagcc	20
	<210> 672 <211> 20 <212> ADN	
30	<213> Secuencia artificial <220> <223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 672 aagttggcga gaaagtgaaa	20
35	<210> 673 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
40	<220> <223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 673 tgtaagttgg cgagaaagtg	20
45	<210> 674 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
	<220> <223> Oligonucleótido sintético	
50	<400> 674 ccttgtaagt tggcgagaaa	20
	<210> 675	

	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
5	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 675	
	aggccttgta agttggcgag	20
10	<210> 676	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
15	<400> 676	
	gaaaggcctt gtaagttggc	20
20	<210> 677	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 677	
	acagaaaggc cttgtaagtt	20
25	<210> 678	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
30	<400> 678	
	tacacagaaa ggccttgtaa	20
35	<210> 679	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 679	
	gtttacacag aaaggccttg	20
40	<210> 680	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
45	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 680	
	attgtttaca cagaaaggcc	20
50	<210> 681	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	

	<220>		
	<223> Oligonucleótido sintético		
	<400> 681		
	ggtattgttt acacagaaag	20	
5	<210> 682		
	<211> 20		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
10	<223> Oligonucleótido sintético		
	<400> 682		
	tcaggtattg ttacacaga	20	
	<210> 683		
	<211> 20		
15	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
	<223> Oligonucleótido sintético		
	<400> 683		
20	ggttcaggta ttgttacac	20	
	<210> 684		
	<211> 20		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
25	<220>		
	<223> Oligonucleótido sintético		
	<400> 684		
	aaaggttcag gtattgttta	20	
	<210> 685		
30	<211> 20		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
	<223> Oligonucleótido sintético		
35	<400> 685		
	ggtaaagggt caggtattgt	20	
	<210> 686		
	<211> 20		
40	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
	<223> Oligonucleótido sintético		
	<400> 686		
	tggccgttgc cgggcaacgg	20	
45	<210> 687		
	<211> 20		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
50	<223> Oligonucleótido sintético		
	<400> 687		

	acctggccgt tgccgggcaa	20
	<210> 688	
	<211> 20	
5	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 688	
10	cagacctggc cgttgccggg	20
	<210> 689	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
15	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 689	
	gcacagacct ggccgttgcc	20
	<210> 690	
20	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 690	
25	ttggcacaga cctggccgtt	20
	<210> 691	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
30	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 691	
	cacttggcac agacctggcc	20
	<210> 692	
35	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
40	<400> 692	
	aaacacttg cacagacctg	20
	<210> 693	
	<211> 20	
45	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 693	
	caaacacttg gcacagacct	20
50	<210> 694	
	<211> 20	

	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
5	<400> 694 agcaaact tggcacagac	20
	<210> 695	
	<211> 20	
10	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 695 cagcaaacac ttggcacaga	20
15	<210> 696	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
20	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 696 gtcagcaaac acttggcaca	20
	<210> 697	
25	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
30	<400> 697 accaagcccc agccagtggg	20
	<210> 698	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
35	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 698 atgaccaagc ccagccagt	20
	<210> 699	
40	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
45	<400> 699 cccatgacca agccccagcc	20
	<210> 700	
	<211> 20	
50	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	

	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 700	
	tggcccatga ccaagcccca	20
5	<210> 701	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
10	<400> 701	
	tgatggccca tgaccaagcc	20
	<210> 702	
	<211> 20	
15	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 702	
	cgctgatggc ccatgaccaa	20
20	<210> 703	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
25	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 703	
	acgcgctgat ggcccatgac	20
	<210> 704	
30	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 704	
35	cgcacgcgct gatggcccat	20
	<210> 705	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
40	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 705	
	ccacgcacgc gctgatggcc	20
	<210> 706	
45	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
50	<400> 706	
	gttccacgca cgcgctgatg	20

	<210> 707	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
5	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 707	
	aaggtccac gcacgcgctg	20
10	<210> 708	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
15	<400> 708	
	gaaaaggtc cacgcacgcg	20
	<210> 709	
	<211> 20	
	<212> ADN	
20	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 709	
	gccgaaaagg ttccacgcac	20
25	<210> 710	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
30	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 710	
	ggagccgaaa aggtccacg	20
	<210> 711	
	<211> 20	
35	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 711	
40	agaggagccg aaaaggtcc	20
	<210> 712	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
45	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 712	
	ggcagaggag ccgaaaaggt	20
50	<210> 713	
	<211> 20	
	<212> ADN	

	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
5	<400> 713 atcggcagag gagccgaaaa	20
	<210> 714	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
10	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 714 tggatcggca gaggagccga	20
	<210> 715	
15	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
20	<400> 715 gtatggatcg gcagaggagc	20
	<210> 716	
	<211> 20	
	<212> ADN	
25	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 716 gcagtatgga tcggcagagg	20
30	<210> 717	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
35	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 717 cgcagtatgg atcggcagag	20
	<210> 718	
	<211> 20	
40	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 718 tccgcagtat ggcgcggcag	20
45	<210> 719	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
50	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	

	<400> 719 ttccgcagta tggatcggca	20
5	<210> 720 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia artificial <220> <223> Oligonucleótido sintético	
10	<400> 720 agttccgcag tatggatcgg	20
	<210> 721 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
15	<220> <223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 721 gagttccgca gtatggatcg	20
20	<210> 722 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
	<220> <223> Oligonucleótido sintético	
25	<400> 722 aggagttccg cagtatggat	20
	<210> 723 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
30	<220> <223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 723 gctaggagtt ccgcagtatg	20
35	<210> 724 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
40	<220> <223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 724 gcggctagga gttccgcagt	20
45	<210> 725 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
	<220> <223> Oligonucleótido sintético	
50	<400> 725 caagcggcta ggagttccgc	20
	<210> 726	

	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
5	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 726	
	aaacaagcgg ctaggagttc	20
10	<210> 727	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
15	<400> 727	
	gcaaaacaag cggctaggag	20
20	<210> 728	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 728	
	agcaaaacaa gcggctagga	20
25	<210> 729	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
30	<400> 729	
	cgagcaaaac aagcggctag	20
35	<210> 730	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 730	
	gcgagcaaaa caagcggcta	20
40	<210> 731	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
45	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 731	
	ctgcgagcaa aacaagcggc	20
50	<210> 732	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	

	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 732	
	gctgcgagca aaacaagcgg	20
5	<210> 733	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
10	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 733	
	ctgctgagag caaacaagc	20
15	<210> 734	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
20	<400> 734	
	gacgtgctgc gagcaaaaca	20
	<210> 735	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
25	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 735	
	ccagacgtgc tgcgagcaaa	20
30	<210> 736	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
35	<400> 736	
	gctccagacc tgctgagagc	20
	<210> 737	
	<211> 20	
	<212> ADN	
40	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 737	
	ttgtccag acgtgctgcg	20
45	<210> 738	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
50	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 738	

	atgtttgctc cagacctgct	20
	<210> 739	
	<211> 20	
5	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 739	
	ataatgttg ctccagacct	20
10	<210> 740	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
15	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 740	
	cgcataatgt ttgctccaga	20
	<210> 741	
20	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 741	
25	gtcccgataa tgttgctcc	20
	<210> 742	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
30	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 742	
	tcagtccga taatgttgc	20
	<210> 743	
35	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
40	<400> 743	
	ttatcagtc cgataatgt	20
	<210> 744	
	<211> 20	
45	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 744	
	gagttatcag tccgataat	20
50	<210> 745	
	<211> 20	

	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
5	<400> 745 acagagttat cagtcccgat	20
	<210> 746	
	<211> 20	
10	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 746 acaacagagt tatcagtccc	20
15	<210> 747	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
20	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 747 aggacaacag agttatcagt	20
	<210> 748	
	<211> 20	
25	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
30	<400> 748 gagaggacaa cagagttatc	20
	<210> 749	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
35	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 749 cgggagagga caacagagtt	20
	<210> 750	
40	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
45	<400> 750 ttgcgggaga ggacaacaga	20
	<210> 751	
	<211> 20	
	<212> ADN	
50	<213> Secuencia artificial	
	<220>	

	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 751	
	tatttgcggg agaggacaac	20
5	<210> 752	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
10	<400> 752	
	gtatatttc gggagaggac	20
	<210> 753	
	<211> 20	
15	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 753	
	gatgtatatt tgcgggagag	20
20	<210> 754	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
25	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 754	
	tacgatgtat atttgcggga	20
	<210> 755	
	<211> 20	
30	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 755	
35	ggatacgtat tatatttcg	20
	<210> 756	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
40	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 756	
	catggatacg atgtatatt	20
	<210> 757	
45	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
50	<400> 757	
	agccatggat acgatgtata	20

	<210> 758	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
5	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 758	
	agcagccatg gatacgatgt	20
10	<210> 759	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
15	<400> 759	
	cctagcagcc atggatacga	20
20	<210> 760	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 760	
	cagcctagca gccatggata	20
25	<210> 761	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
30	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 761	
	gcacagccta gcagccatgg	20
35	<210> 762	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
40	<400> 762	
	gcagcacagc cttagcagcca	20
45	<210> 763	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 763	
	ttggcagcac agcctagcag	20
50	<210> 764	
	<211> 20	
	<212> ADN	

	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
5	<400> 764 cagttggcag cacagcctag	20
	<210> 765	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
10	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 765 atccagttgg cagcacagcc	20
	<210> 766	
15	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
20	<400> 766 aggatccagt tggcagcaca	20
	<210> 767	
	<211> 20	
	<212> ADN	
25	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 767 cgcaggatcc agttggcagc	20
30	<210> 768	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
35	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 768 ccgcgcagga tccagttggc	20
	<210> 769	
40	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
45	<400> 769 gtcccgcgca ggatccagtt	20
	<210> 770	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
50	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	

	<400> 770 agcgaccccg agaagggtcg	20
5	<210> 771 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
	<220> <223> Oligonucleótido sintético	
10	<400> 771 ccaagcgacc ccgagaaggg	20
	<210> 772 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
15	<220> <223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 772 gtcccaagcg accccgagaa	20
20	<210> 773 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
	<220> <223> Oligonucleótido sintético	
25	<400> 773 agagtcccaa gcgaccccg	20
	<210> 774 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
30	<220> <223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 774 gagagagtcc caagcgaccc	20
35	<210> 775 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
	<220> <223> Oligonucleótido sintético	
40	<400> 775 gacgagagag tccaagcga	20
	<210> 776 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
45	<220> <223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 776 gaacggcagacggagaaggg	20
50	<210> 777	

	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
5	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 777	
	cggtcggaac ggcagacgga	20
10	<210> 778	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
15	<400> 778	
	ggtcggtcgg aacggcagac	20
	<210> 779	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
20	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 779	
	cgtggtcggt cggaacggca	20
25	<210> 780	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
30	<400> 780	
	ccccgtggtc ggtcggaacg	20
	<210> 781	
	<211> 20	
	<212> ADN	
35	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 781	
	gcgccccgtg gtcggtcgga	20
40	<210> 782	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
45	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 782	
	ggtgcgcccc gtggtcggtc	20
50	<210> 783	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	

	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 783	
	aggtgcgccc cgtggtcgt	20
5	<210> 784	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
10	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 784	
	agaggtgcgc cccgtggtcg	20
	<210> 785	
15	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
20	<400> 785	
	gagaggtgcg cccgtggtc	20
	<210> 786	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
25	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 786	
	aagagaggtg cgccccgtg	20
	<210> 787	
30	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
35	<400> 787	
	aaagagaggt gcgccccgtg	20
	<210> 788	
	<211> 20	
40	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 788	
	gtaaagagag gtgcgccccg	20
45	<210> 789	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
50	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 789	

	cgtaaagaga ggtgcgcccc	20
	<210> 790	
	<211> 20	
5	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 790	
10	gatgagaagg cacagacggg	20
	<210> 791	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
15	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 791	
	gcagatgaga aggcacagac	20
	<210> 792	
20	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 792	
25	ccggcagatg agaaggcaca	20
	<210> 793	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
30	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 793	
	ggtccggcag atgagaaggc	20
	<210> 794	
35	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
40	<400> 794	
	cacggtccgg cagatgagaa	20
	<210> 795	
	<211> 20	
45	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 795	
	gcacacggtc cggcagatga	20
50	<210> 796	
	<211> 20	

	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
5	<400> 796 agtcacacg gtccggcaga	20
	<210> 797	
	<211> 20	
10	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 797 cgaagtgcac acggtccggc	20
15	<210> 798	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
20	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 798 aagcgaagtg cacacgttc	20
	<210> 799	
25	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
30	<400> 799 gaagcgaagt gcacaggct	20
	<210> 800	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
35	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 800 tgaagcgaag tgcacaggct	20
	<210> 801	
40	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
45	<400> 801 ggtgaagcga agtcacacg	20
	<210> 802	
	<211> 20	
50	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	

	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 802	
	aggtgaagcg aagtcacac	20
	<210> 803	
5	<400> 803	
	000	
	<210> 804	
	<211> 20	
	<212> ADN	
10	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 804	
	agaggtgaag cgaagtcac	20
15	<210> 805	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
20	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 805	
	cagaggtgaa gcgaagtga	20
	<210> 806	
	<211> 20	
25	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 806	
30	tgacagagtg aagcgaagt	20
	<210> 807	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
35	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 807	
	gtgcagaggt gaagcgaagt	20
	<210> 808	
40	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
45	<400> 808	
	acgtgtgtct ccatgcgacg	20
	<210> 809	
	<211> 20	
	<212> ADN	
50	<213> Secuencia artificial	

	<220>		
	<223> Oligonucleótido sintético		
	<400> 809		
	ttcacggtgg tctccatgcg	20	
5	<210> 810		
	<211> 20		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
10	<220>		
	<223> Oligonucleótido sintético		
	<400> 810		
	ccttgggcaa cattcggtgg	20	
	<210> 811		
15	<211> 20		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
	<223> Oligonucleótido sintético		
20	<400> 811		
	agacctggg caacattcgg	20	
	<210> 812		
	<211> 20		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
25	<220>		
	<223> Oligonucleótido sintético		
	<400> 812		
	gtaagacctt gggcaacatt	20	
	<210> 813		
30	<211> 20		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
	<223> Oligonucleótido sintético		
35	<400> 813		
	tatgtaagac cttgggcaac	20	
	<210> 814		
	<211> 20		
40	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
	<223> Oligonucleótido sintético		
	<400> 814		
	tcttatgtaa gacctgggc	20	
45	<210> 815		
	<211> 20		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
50	<220>		
	<223> Oligonucleótido sintético		
	<400> 815		

	tcctcttatg taagaccttg	20
	<210> 816	
	<211> 20	
5	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 816	
	gagtcctctt atgtaagacc	20
10	<210> 817	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
15	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 817	
	caagagtcct cttatgtaag	20
	<210> 818	
20	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 818	
25	gtccaagagt cctcttatgt	20
	<210> 819	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
30	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 819	
	agagtccaag agtcctctta	20
	<210> 820	
35	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
40	<400> 820	
	cagagagtcc aagagtcctc	20
	<210> 821	
	<211> 20	
45	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 821	
	ttgcagagag tccaagagtc	20
50	<210> 822	
	<211> 20	

	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
5	<400> 822 acattgcaga gagtccaaga	20
	<210> 823	
	<211> 20	
10	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 823 ttgacattgc agagagtcca	20
15	<210> 824	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
20	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 824 gtatgcctca aggtcggtcg	20
	<210> 825	
25	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
30	<400> 825 gaagtatgcc tcaaggtcgg	20
	<210> 826	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
35	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 826 tttgaagtat gcctcaaggt	20
	<210> 827	
40	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
45	<400> 827 gtctttgaag tatgcctcaa	20
	<210> 828	
	<211> 20	
	<212> ADN	
50	<213> Secuencia artificial	
	<220>	

	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 828	
	acagtctttg aagtatgcct	20
5	<210> 829	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
10	<400> 829	
	caaacagtct ttgaagtatg	20
	<210> 830	
	<211> 20	
15	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 830	
	aaacaaacag tcttgaagt	20
20	<210> 831	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
25	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 831	
	tttaaacaaa cagtcttga	20
	<210> 832	
30	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 832	
35	gtctttaaac aaacagtctt	20
	<210> 833	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
40	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 833	
	ccagtcttta aacaaacagt	20
	<210> 834	
45	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
50	<400> 834	
	ctcccagtct ttaaacaac	20

	<210> 835	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
5	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 835	
	ctctcccag tcttaaaca	20
10	<210> 836	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
15	<400> 836	
	caactcctcc cagtcttaa	20
20	<210> 837	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 837	
	ccccaactcc tcccagtctt	20
25	<210> 838	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
30	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 838	
	ctcccccaac tctcccagt	20
35	<210> 839	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
40	<400> 839	
	ctctccccc aactctccc	20
45	<210> 840	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 840	
	aatctctcc cccaactcct	20
50	<210> 841	
	<211> 20	
	<212> ADN	

	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
5	<400> 841 tctaattctcc tcccccaact	20
	<210> 842	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
10	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 842 taatctaattc tcctccccca	20
	<210> 843	
15	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
20	<400> 843 ctttaattcta atctctctcc	20
	<210> 844	
	<211> 20	
	<212> ADN	
25	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 844 gacctttaat ctaattctct	20
30	<210> 845	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
35	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 845 aaagaccttt aattctaatt	20
	<210> 846	
40	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
45	<400> 846 tacaagacc tttaattctaa	20
	<210> 847	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
50	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	

	<400> 847 tagtacaag accttaatc	20
5	<210> 848 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia artificial <220> <223> Oligonucleótido sintético	
10	<400> 848 tcctagtaca aagacctta	20
	<210> 849 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
15	<220> <223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 849 gcctcctagt acaaagacct	20
20	<210> 850 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
	<220> <223> Oligonucleótido sintético	
25	<400> 850 acagcctcct agtacaaga	20
	<210> 851 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
30	<220> <223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 851 cctacagcct cctagtaca	20
35	<210> 852 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
40	<220> <223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 852 atgcctacag cctcctagta	20
45	<210> 853 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
	<220> <223> Oligonucleótido sintético	
50	<400> 853 tttatgccta cagcctccta	20
	<210> 854	

	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
5	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 854	
	atttatgcct acagctcct	20
10	<210> 855	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
15	<400> 855	
	gaccaattta tgcctacagc	20
20	<210> 856	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 856	
	agaccaattt atgcctacag	20
25	<210> 857	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
30	<400> 857	
	gcagaccaat ttatgcctac	20
35	<210> 858	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 858	
	tgcgagacc aatttatgcc	20
40	<210> 859	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
45	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 859	
	tggtagcgag accaatttat	20
50	<210> 860	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	

	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 860	
	tgctggtgcg cagaccaatt	20
5	<210> 861	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
10	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 861	
	tggtgctggt gcgcagacca	20
15	<210> 862	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
20	<400> 862	
	gcatggtgct ggtgcgcaga	20
	<210> 863	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
25	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 863	
	gttgcattggt gctggtgcgc	20
30	<210> 864	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
35	<400> 864	
	aaaagttgca tggctgctgt	20
	<210> 865	
	<211> 20	
	<212> ADN	
40	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 865	
	tgaaaaagtt gcatggtgct	20
45	<210> 866	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
50	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 866	

	aggtgaaaaa gttgcatggt	20
	<210> 867	
	<211> 20	
5	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 867	
10	cagaggtgaa aaagttgcat	20
	<210> 868	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
15	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 868	
	aggcagaggt gaaaaagttg	20
	<210> 869	
20	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 869	
25	attaggcaga ggtgaaaaag	20
	<210> 870	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
30	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 870	
	gattaggcag aggtgaaaaa	20
	<210> 871	
35	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
40	<400> 871	
	atgattaggc agagtgaaa	20
	<210> 872	
	<211> 20	
45	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 872	
	gagatgatta ggcagaggtg	20
50	<210> 873	
	<211> 20	

	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
5	<400> 873 caagagatga ttaggcagag	20
	<210> 874	
	<211> 20	
10	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 874 gaacaagaga tgattaggca	20
15	<210> 875	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
20	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 875 catgaacaag agatgattag	20
	<210> 876	
	<211> 20	
25	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 876 ggacatgaac aagagatgat	20
30	<210> 877	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
35	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 877 gtaggacatg aacaagagat	20
	<210> 878	
40	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
45	<400> 878 acagtaggac atgaacaaga	20
	<210> 879	
	<211> 20	
	<212> ADN	
50	<213> Secuencia artificial	
	<220>	

	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 879	
	tgaacagtag gacatgaaca	20
5	<210> 880	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
10	<400> 880	
	gcttgaacag taggacatga	20
	<210> 881	
	<211> 20	
	<212> ADN	
15	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 881	
	gaggcttgaa cagtaggaca	20
20	<210> 882	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
25	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 882	
	ttggaggctt gaacagtagg	20
	<210> 883	
	<211> 20	
30	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 883	
35	cagcttgag gcttgaacag	20
	<210> 884	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
40	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 884	
	ccaaggcac agcttgagg	20
	<210> 885	
45	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
50	<400> 885	
	ccaccaagg cacagcttg	20

	<210> 886	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
5	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 886	
	aagccaccca aggcacagct	20
10	<210> 887	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
15	<400> 887	
	ccaaagccac ccaaggcaca	20
	<210> 888	
	<211> 20	
	<212> ADN	
20	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 888	
	gccccaaagc cacccaaggc	20
25	<210> 889	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
30	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 889	
	catgccccaa agccacccaa	20
	<210> 890	
	<211> 20	
35	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 890	
40	gtccatgcc caaagccacc	20
	<210> 891	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
45	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 891	
	gatgtccatg ccccaaagcc	20
50	<210> 892	
	<211> 20	
	<212> ADN	

	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
5	<400> 892 gtcgtatgcc atgccccaaa	20
	<210> 893	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
10	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 893 agggtcgtatg tccatgcccc	20
	<210> 894	
15	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
20	<400> 894 ataagggtcg atgtccatgc	20
	<210> 895	
	<211> 20	
	<212> ADN	
25	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 895 ttataagggtcgtatcca	20
30	<210> 896	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
35	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 896 ttctttataa ggggtcgtatg	20
	<210> 897	
	<211> 20	
40	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
45	<400> 897 aaattcttta taagggtcga	20
	<210> 898	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
50	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	

	<400> 898 tccaaattct ttataagggt	20
5	<210> 899 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
	<220> <223> Oligonucleótido sintético	
10	<400> 899 agctccaaat tctttataag	20
	<210> 900 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
15	<220> <223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 900 agtagctcca aattctttat	20
20	<210> 901 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
	<220> <223> Oligonucleótido sintético	
25	<400> 901 cacagtagct ccaaattctt	20
	<210> 902 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
30	<220> <223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 902 ctccacagta gctccaaatt	20
35	<210> 903 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
	<220> <223> Oligonucleótido sintético	
40	<400> 903 taactccaca gtagctcaa	20
	<210> 904 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
45	<220> <223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 904 gagtaactcc acagtagctc	20
50	<210> 905	

	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
5	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 905	
	cgagagtaac tccacagtag	20
10	<210> 906	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
15	<400> 906	
	aaacgagagt aactccacag	20
20	<210> 907	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 907	
	caaaaacgag agtaactcca	20
25	<210> 908	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
30	<400> 908	
	aggcaaaaac gagagtaact	20
35	<210> 909	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 909	
	agaaggcaaa aacgagagta	20
40	<210> 910	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
45	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 910	
	gtcagaaggc aaaaacgaga	20
50	<210> 911	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	

	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 911	
	gaagtcagaa ggcaaaaacg	20
5	<210> 912	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
10	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 912	
	aaagaagtca gaaggcaaaa	20
	<210> 913	
15	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
20	<400> 913	
	aggaaagaag tcagaaggca	20
	<210> 914	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
25	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 914	
	tgaaggaaag aagtcagaag	20
	<210> 915	
30	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
35	<400> 915	
	tactgaagga aagaagtcag	20
	<210> 916	
	<211> 20	
40	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 916	
	gcggtatcta gaagatctcg	20
45	<210> 917	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
50	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 917	

	gaggcggat ctagaagatc	20
	<210> 918	
	<211> 20	
5	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 918	
	gctgaggcgg tatctagaag	20
10	<210> 919	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
15	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 919	
	agagctgagg cggatatctag	20
	<210> 920	
20	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 920	
25	tacagagctg aggcggtatc	20
	<210> 921	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
30	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 921	
	cgatacagag ctgaggcgg	20
	<210> 922	
35	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
40	<400> 922	
	tcccgatata gagctgaggc	20
	<210> 923	
	<211> 20	
45	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 923	
	gcttccgat acagagctga	20
50	<210> 924	
	<211> 20	

	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
5	<400> 924 aaggcttccc gatacagagc	20
	<210> 925	
	<211> 20	
10	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 925 tctaaggctt cccgatacag	20
15	<210> 926	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
20	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 926 gactctaagg ctcccgata	20
	<210> 927	
	<211> 20	
25	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 927 ggagactcta aggcttcccg	20
30	<210> 928	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
35	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 928 tcaggagact ctaaggcttc	20
	<210> 929	
40	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
45	<400> 929 tgctcaggag actctaaggc	20
	<210> 930	
	<211> 20	
	<212> ADN	
50	<213> Secuencia artificial	
	<220>	

	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 930	
	caatgctcag gagactctaa	20
5	<210> 931	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
10	<400> 931	
	gaacaatgct caggagactc	20
	<210> 932	
	<211> 20	
15	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 932	
	ggtgaacaat gctcaggaga	20
20	<210> 933	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
25	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 933	
	tgaggtgaac aatgctcagg	20
	<210> 934	
30	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 934	
35	tggtgaggtg aacaatgctc	20
	<210> 935	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
40	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 935	
	gtatggtgag gtgaacaatg	20
	<210> 936	
45	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
50	<400> 936	
	gcagtatggt gaggtgaaca	20

	<210> 937	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
5	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 937	
	agtgacagtat ggtgaggtga	20
10	<210> 938	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
15	<400> 938	
	ctgagtgacag tatggtgagg	20
	<210> 939	
	<211> 20	
	<212> ADN	
20	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 939	
	tgcttgagtg cagtatggtg	20
25	<210> 940	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
30	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 940	
	gcttgctga gtgcagtatg	20
	<210> 941	
	<211> 20	
	<212> ADN	
35	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 941	
40	attgctgcc tgagtcagt	20
	<210> 942	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
45	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 942	
	agaattgctt gctgagtc	20
	<210> 943	
50	<211> 20	
	<212> ADN	

	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
5	<400> 943 caaagaattg ctgcctgag	20
	<210> 944	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
10	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 944 cagcaaagaa ttgcttgct	20
	<210> 945	
15	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
20	<400> 945 ccccagcaaa gaattgctg	20
	<210> 946	
	<211> 20	
	<212> ADN	
25	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 946 tccccccagc aaagaattgc	20
30	<210> 947	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
35	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 947 agttcccc agcaaagaat	20
	<210> 948	
	<211> 20	
40	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 948 attagttccc cccagcaaag	20
45	<210> 949	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
50	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	

	<400> 949 gtcattagtt cccccagca	20
5	<210> 950 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
	<220> <223> Oligonucleótido sintético	
10	<400> 950 agagtcatta gttccccca	20
	<210> 951 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
15	<220> <223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 951 gctagagtca ttagtcccc	20
20	<210> 952 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
	<220> <223> Oligonucleótido sintético	
25	<400> 952 gtagctagag tcattagttc	20
	<210> 953 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
30	<220> <223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 953 caggtagcta gagtcattag	20
35	<210> 954 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
	<220> <223> Oligonucleótido sintético	
40	<400> 954 accaggtag ctagagtcatt	20
	<210> 955 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
45	<220> <223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 955 cccacccagg tagctagagt	20
50	<210> 956	

	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
5	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 956	
	acacccaccc aggtagctag	20
10	<210> 957	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
15	<400> 957	
	ttaacacca cccaggtagc	20
20	<210> 958	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 958	
	aaattaacac ccacccaggt	20
25	<210> 959	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
30	<400> 959	
	tccaaattaa caccaccca	20
35	<210> 960	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 960	
	tcttccaaat taacaccac	20
40	<210> 961	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
45	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 961	
	ggatcttcca aattaacacc	20
50	<210> 962	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	

	<220>		
	<223> Oligonucleótido sintético		
	<400> 962		
	gctggatctt ccaaattaac	20	
5	<210> 963		
	<211> 20		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
10	<223> Oligonucleótido sintético		
	<400> 963		
	gatgctggat cttccaaatt	20	
	<210> 964		
15	<211> 20		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
	<223> Oligonucleótido sintético		
20	<400> 964		
	ctagatgctg gatcttcaa	20	
	<210> 965		
	<211> 20		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
25	<220>		
	<223> Oligonucleótido sintético		
	<400> 965		
	tctctagatg ctggatcttc	20	
	<210> 966		
30	<211> 20		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
	<223> Oligonucleótido sintético		
35	<400> 966		
	aggctctag atgctggatc	20	
	<210> 967		
	<211> 20		
40	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
	<223> Oligonucleótido sintético		
	<400> 967		
	actaggtctc tagatgctgg	20	
45	<210> 968		
	<211> 20		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
50	<223> Oligonucleótido sintético		
	<400> 968		

	actactaggt ctctagatgc	20
	<210> 969	
	<211> 20	
5	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 969	
	ctgactacta ggtctctaga	20
10	<210> 970	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
15	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 970	
	taactgacta ctaggtctct	20
	<210> 971	
20	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 971	
25	acataactga ctactaggtc	20
	<210> 972	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
30	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 972	
	ttgacataac tgactactag	20
	<210> 973	
35	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
40	<400> 973	
	gtgttgacat aactgactac	20
	<210> 974	
	<211> 20	
45	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 974	
	ttagtgttga cataactgac	20
50	<210> 975	
	<211> 20	

	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
5	<400> 975 atattagtgt tgacataact	20
	<210> 976	
	<211> 20	
10	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 976 cccatattag tgttgacata	20
15	<210> 977	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
20	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 977 aggcccatat tagtgttgac	20
	<210> 978	
	<211> 20	
25	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
30	<400> 978 ttaggccca tattagtgtt	20
	<210> 979	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
35	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 979 aacttaggc ccatattagt	20
	<210> 980	
40	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
45	<400> 980 ctgaacttta ggcccatatt	20
	<210> 981	
	<211> 20	
	<212> ADN	
50	<213> Secuencia artificial	
	<220>	

	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 981	
	tgctgaact ttaggccc	20
5	<210> 982	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
10	<400> 982	
	agttgcctga actttaggcc	20
	<210> 983	
	<211> 20	
15	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 983	
	aagagttgcc tgaacttag	20
20	<210> 984	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
25	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 984	
	cacaagagtt gcctgaactt	20
	<210> 985	
	<211> 20	
30	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 985	
35	aaccacaaga gttgcctgaa	20
	<210> 986	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
40	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 986	
	tgaaccaca agagttgcct	20
	<210> 987	
45	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
50	<400> 987	
	atgtgaaacc acaagagttg	20

	<210> 988	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
5	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 988	
	gaaatgtgaa accacaagag	20
10	<210> 989	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
15	<400> 989	
	caagaaatgt gaaaccacaa	20
	<210> 990	
	<211> 20	
	<212> ADN	
20	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 990	
	agacaagaaa tgtgaaacca	20
25	<210> 991	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
30	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 991	
	gtgagacaag aaatgtgaaa	20
	<210> 992	
	<211> 20	
35	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 992	
40	aaagtgagac aagaaatgtg	20
	<210> 993	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
45	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 993	
	ccaaaagtga gacaagaaat	20
50	<210> 994	
	<211> 20	
	<212> ADN	

	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
5	<400> 994 cttccaaaag tgagacaaga	20
	<210> 995	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
10	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 995 tctcttccaa aagtgagaca	20
	<210> 996	
15	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
20	<400> 996 gtttctcttc caaaagtgag	20
	<210> 997	
	<211> 20	
	<212> ADN	
25	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 997 acggttctc ttccaaaagt	20
30	<210> 998	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
35	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 998 ataacggtt ctctccaaa	20
	<210> 999	
40	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
45	<400> 999 tctataacgg ttctcttcc	20
	<210> 1000	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
50	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	

	<400> 1000 tactctataa cggtttctct	20
5	<210> 1001 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
	<220> <223> Oligonucleótido sintético	
10	<400> 1001 aaatactcta taacggttc	20
	<210> 1002 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
15	<220> <223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1002 accaaatact ctataacggt	20
20	<210> 1003 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
	<220> <223> Oligonucleótido sintético	
25	<400> 1003 gacaccaaact actctataac	20
	<210> 1004 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
30	<220> <223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1004 aaagacacca aatactctat	20
35	<210> 1005 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
40	<220> <223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1005 ccgaaagaca ccaaatactc	20
45	<210> 1006 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
	<220> <223> Oligonucleótido sintético	
50	<400> 1006 actccgaaag acaccaaata	20
	<210> 1007	

	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
5	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1007	
	cacactccga aagacaccaa	20
10	<210> 1008	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
15	<400> 1008	
	atccacactc cgaaagacac	20
	<210> 1009	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
20	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1009	
	cgaatccaca ctccgaaaga	20
25	<210> 1010	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
30	<400> 1010	
	gtgcgaatcc aactccgaa	20
	<210> 1011	
	<211> 20	
	<212> ADN	
35	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1011	
	ggagtgcgaa tccacactcc	20
40	<210> 1012	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
45	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1012	
	ggaggagtgc gaatccacac	20
50	<210> 1013	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	

	<220>		
	<223> Oligonucleótido sintético		
	<400> 1013		
	gctggaggag tgcgaatcca	20	
5	<210> 1014		
	<211> 20		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
10	<220>		
	<223> Oligonucleótido sintético		
	<400> 1014		
	taagctggag gagtgcgaat	20	
	<210> 1015		
15	<211> 20		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
	<223> Oligonucleótido sintético		
20	<400> 1015		
	ctataagctg gaggagtgcg	20	
	<210> 1016		
	<211> 20		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
25	<220>		
	<223> Oligonucleótido sintético		
	<400> 1016		
	ggtctataag ctggaggagt	20	
	<210> 1017		
30	<211> 20		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
	<223> Oligonucleótido sintético		
35	<400> 1017		
	ggtggtctat aagctggagg	20	
	<210> 1018		
	<211> 20		
40	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
	<223> Oligonucleótido sintético		
	<400> 1018		
	ttggtggtc tataagctgg	20	
45	<210> 1019		
	<211> 20		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
50	<220>		
	<223> Oligonucleótido sintético		
	<400> 1019		

	gcatttggtg gtcataagc	20
	<210> 1020	
	<211> 20	
5	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1020	
10	gaagtgttga taggatagg	20
	<210> 1021	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
15	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1021	
	ccggaagtgt tgataggata	20
	<210> 1022	
20	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1022	
25	ttccggaag tgttgatagg	20
	<210> 1023	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
30	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1023	
	tagttccgg aagtgttgat	20
	<210> 1024	
35	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
40	<400> 1024	
	cagtagtttc cggaagtgtt	20
	<210> 1025	
	<211> 20	
45	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1025	
	caacagtagt ttccggaagt	20
50	<210> 1026	
	<211> 20	

	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
5	<400> 1026 taacaacagt agttccgga	20
	<210> 1027	
	<211> 20	
10	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1027 gtctaacaac agtagttcc	20
15	<210> 1028	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
20	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1028 cgaggaggtt cttctctag	20
25	<210> 1029	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
30	<400> 1029 aggcgaggga gttctcttc	20
	<210> 1030	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
35	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1030 gcgaggcgag ggagttcttc	20
40	<210> 1031	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
45	<400> 1031 gtctgcgagg cgaggaggtt	20
	<210> 1032	
	<211> 20	
50	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	

	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1032	
	cgcggcgatt gagacctcg	20
5	<210> 1033	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
10	<400> 1033	
	cgacgcggcg attgagacct	20
	<210> 1034	
	<211> 20	
	<212> ADN	
15	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1034	
	ctgcgacgcg gcgattgaga	20
20	<210> 1035	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
25	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1035	
	cttctgcgac gcggcgattg	20
	<210> 1036	
	<211> 20	
30	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1036	
35	gatcttctgc gacgcggcga	20
	<210> 1037	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
40	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1037	
	tgagatcttc tgcgacgcgg	20
	<210> 1038	
45	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
50	<400> 1038	
	gattgagatc ttctgcgacg	20

	<210> 1039	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
5	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1039	
	cgagattgag atctctgcg	20
10	<210> 1040	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
15	<400> 1040	
	tcccgagatt gagatctct	20
	<210> 1041	
	<211> 20	
	<212> ADN	
20	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1041	
	ggttcccgag attgagatct	20
25	<210> 1042	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
30	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1042	
	tgaggtccc gagattgaga	20
	<210> 1043	
	<211> 20	
35	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1043	
40	cattgaggtt cccgagattg	20
	<210> 1044	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
45	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1044	
	taacattgag gttcccgaga	20
50	<210> 1045	
	<211> 20	
	<212> ADN	

	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
5	<400> 1045 tactaacatt gaggtcccg	20
	<210> 1046	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
10	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1046 gaataactaac attgaggttc	20
	<210> 1047	
15	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
20	<400> 1047 aaggaataact aacattgagg	20
	<210> 1048	
	<211> 20	
	<212> ADN	
25	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1048 tccaaggaat actaacattg	20
30	<210> 1049	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
35	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1049 gagtccaagg aataactaaca	20
	<210> 1050	
40	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
45	<400> 1050 tatgagtcca aggaatacta	20
	<210> 1051	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
50	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	

	<400> 1051 ccttatgagt ccaaggaata	20
5	<210> 1052 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia artificial <220> <223> Oligonucleótido sintético	
10	<400> 1052 ccacctatg agtccaagga	20
	<210> 1053 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
15	<220> <223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1053 tccccacctt atgagtccaa	20
20	<210> 1054 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
	<220> <223> Oligonucleótido sintético	
25	<400> 1054 agttccccac cttatgagtc	20
	<210> 1055 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
30	<220> <223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1055 taaagttccc caccttatga	20
35	<210> 1056 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
40	<220> <223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1056 cagtaaagtt cccacctta	20
45	<210> 1057 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
	<220> <223> Oligonucleótido sintético	
50	<400> 1057 gaccagtaaa gttccccacc	20
	<210> 1058	

	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
5	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1058	
	aaagaccagt aaagttcccc	20
10	<210> 1059	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
15	<400> 1059	
	aataaagacc agtaaagttc	20
20	<210> 1060	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1060	
	aagaataaag accagtaaag	20
25	<210> 1061	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
30	<400> 1061	
	tagaagaata aagaccagta	20
35	<210> 1062	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1062	
	cagtagaaga ataaagacca	20
40	<210> 1063	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
45	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1063	
	gtacagtaga agaataaaga	20
50	<210> 1064	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	

	<220>		
	<223> Oligonucleótido sintético		
	<400> 1064		
	caggtagct agaagaataa	20	
5	<210> 1065		
	<211> 20		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
10	<220>		
	<223> Oligonucleótido sintético		
	<400> 1065		
	agacaggtac agtagaagaa	20	
	<210> 1066		
15	<211> 20		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
	<223> Oligonucleótido sintético		
20	<400> 1066		
	taaagacagg tacagtagaa	20	
	<210> 1067		
	<211> 20		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
25	<220>		
	<223> Oligonucleótido sintético		
	<400> 1067		
	gattaaagac aggtacagta	20	
	<210> 1068		
30	<211> 20		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
	<223> Oligonucleótido sintético		
35	<400> 1068		
	gaggattaaa gacaggtaca	20	
	<210> 1069		
	<211> 20		
40	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
	<223> Oligonucleótido sintético		
	<400> 1069		
	aatgaggatt aaagacaggt	20	
45	<210> 1070		
	<211> 20		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
50	<220>		
	<223> Oligonucleótido sintético		
	<400> 1070		

	tccaatgagg attaaagaca	20
	<210> 1071	
	<211> 20	
5	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1071	
	tttccaatg aggattaaag	20
10	<210> 1072	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
15	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1072	
	gtgtttcca atgaggatta	20
	<210> 1073	
20	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1073	
25	atgggtgttt ccaatgagga	20
	<210> 1074	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
30	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1074	
	aagatggtgt tttccaatga	20
	<210> 1075	
35	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
40	<400> 1075	
	gaaaagatgg tgttttcaa	20
	<210> 1076	
	<211> 20	
45	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1076	
	taggaaaaga tgggttttc	20
50	<210> 1077	
	<211> 20	

	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
5	<400> 1077 tattaggaaa agatggtgtt	20
	<210> 1078	
	<211> 20	
10	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1078 gtatattagg aaaagatggt	20
15	<210> 1079	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
20	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1079 aatgtatatt aggaaaagat	20
	<210> 1080	
	<211> 20	
25	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1080 gtaaatgtat attaggaaaa	20
30	<210> 1081	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
35	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1081 ggtgtaaatg tatattagga	20
	<210> 1082	
40	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
45	<400> 1082 cttggtgtaa atgtatatta	20
	<210> 1083	
	<211> 20	
	<212> ADN	
50	<213> Secuencia artificial	
	<220>	

	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1083	
	tgctctgggtg taaatgtata	20
5	<210> 1084	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
10	<400> 1084	
	taatgtcttg gtgtaaagt	20
	<210> 1085	
	<211> 20	
15	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1085	
	tgataatgct ttggtgtaaa	20
20	<210> 1086	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
25	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1086	
	ttttgataat gtcttggtgt	20
	<210> 1087	
	<211> 20	
30	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1087	
35	atttttgat aatgtcttgg	20
	<210> 1088	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
40	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1088	
	cacattttt gataatgtct	20
	<210> 1089	
45	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
50	<400> 1089	
	gttcacattt ttgataatg	20

	<210> 1090	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
5	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1090	
	actgttcaca tttttgata	20
10	<210> 1091	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
15	<400> 1091	
	caaactgttc acatttttg	20
	<210> 1092	
	<211> 20	
	<212> ADN	
20	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1092	
	ctacaaactg ttcacattt	20
25	<210> 1093	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
30	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1093	
	ggcctacaaa ctgttcacat	20
	<210> 1094	
	<211> 20	
35	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1094	
40	gtgggcctac aaactgttca	20
	<210> 1095	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
45	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1095	
	taagtgggcc tacaaactgt	20
50	<210> 1096	
	<211> 20	
	<212> ADN	

	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
5	<400> 1096 ctgtaagtgg gcctacaaac	20
	<210> 1097	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
10	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1097 taactgtaag tgggcctaca	20
	<210> 1098	
15	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
20	<400> 1098 cattaactgt aagtggcct	20
	<210> 1099	
	<211> 20	
	<212> ADN	
25	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1099 tctcattaac tgtaagtggg	20
30	<210> 1100	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
35	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1100 tttctcatt aactgtaagt	20
	<210> 1101	
40	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
45	<400> 1101 ttcttttctc attaactgta	20
	<210> 1102	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
50	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	

	<400> 1102 atcttctttt ctcattaact	20
5	<210> 1103 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
	<220> <223> Oligonucleótido sintético	
10	<400> 1103 gcaatcttct ttctcatta	20
	<210> 1104 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
15	<220> <223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1104 attgcaatct tcttttctca	20
20	<210> 1105 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
	<220> <223> Oligonucleótido sintético	
25	<400> 1105 tcaattgcaa tcttcttttc	20
	<210> 1106 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
30	<220> <223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1106 taatcaattg caatcttctt	20
35	<210> 1107 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
40	<220> <223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1107 gcataatcaa tgcaatctt	20
45	<210> 1108 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
	<220> <223> Oligonucleótido sintético	
50	<400> 1108 caggcataat caattgcaat	20
	<210> 1109	

	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
5	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1109	
	tagcaggcat aatcaattgc	20
10	<210> 1110	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
15	<400> 1110	
	acctagcagg cataatcaat	20
20	<210> 1111	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1111	
	aaaacctagc aggcataatc	20
25	<210> 1112	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
30	<400> 1112	
	gataaaacct agcaggcata	20
35	<210> 1113	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1113	
	ttggataaaa cctagcaggc	20
40	<210> 1114	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
45	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1114	
	ccttggata aaacctagca	20
50	<210> 1115	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	

	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1115	
	taacctttgg ataaaaccta	20
5	<210> 1116	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
10	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1116	
	tggtaacctt tgataaaac	20
15	<210> 1117	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
20	<400> 1117	
	atttgtaac cttggataa	20
	<210> 1118	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
25	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1118	
	aataatttgg aaccttggga	20
30	<210> 1119	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
35	<400> 1119	
	gtaaataattt ggtaacctt	20
	<210> 1120	
	<211> 20	
	<212> ADN	
40	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1120	
	atggtaaata ttggtgaacc	20
45	<210> 1121	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
50	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1121	

	ccaatggtaa atatttgga	20
	<210> 1122	
	<211> 20	
5	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1122	
10	tatccaatgg taaatattg	20
	<210> 1123	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
15	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1123	
	ccttatccaa tggtaaata	20
	<210> 1124	
20	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1124	
25	tacccttatc caatggtaaa	20
	<210> 1125	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
30	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1125	
	taataccctt atccaatggt	20
	<210> 1126	
35	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
40	<400> 1126	
	gtttaatacc cttatccaat	20
	<210> 1127	
	<211> 20	
45	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1127	
	aaggtttaat acccttatcc	20
50	<210> 1128	
	<211> 20	

	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
5	<400> 1128 aataaggttt aataccctta	20
	<210> 1129	
	<211> 20	
10	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1129 gataataagg ttaataccc	20
15	<210> 1130	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
20	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1130 ctggataata aggtttaata	20
	<210> 1131	
	<211> 20	
25	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
30	<400> 1131 gttctggata ataaggttta	20
	<210> 1132	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
35	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1132 gatgttctgg ataataaggt	20
	<210> 1133	
40	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
45	<400> 1133 ctagatgttc tggataataa	20
	<210> 1134	
	<211> 20	
	<212> ADN	
50	<213> Secuencia artificial	
	<220>	

	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1134	
	taactagatg ttctggataa	20
5	<210> 1135	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
10	<400> 1135	
	gattaactag atgttctgga	20
	<210> 1136	
	<211> 20	
15	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1136	
	aatgattaac tagatgttct	20
20	<210> 1137	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
25	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1137	
	agtaatgatt aactagatgt	20
	<210> 1138	
	<211> 20	
30	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1138	
35	ggaagtaatg attaactaga	20
	<210> 1139	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
40	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1139	
	tttgaagta atgattaact	20
	<210> 1140	
45	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
50	<400> 1140	
	tagtttgga gtaatgatta	20

	<210> 1141	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
5	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1141	
	gtctagtttg gaagtaatga	20
10	<210> 1142	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
15	<400> 1142	
	agtgctctagt ttggaagtaa	20
	<210> 1143	
	<211> 20	
	<212> ADN	
20	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1143	
	aatagtgct agtttgaag	20
25	<210> 1144	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
30	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1144	
	gtaaatagtg tctagtttg	20
	<210> 1145	
	<211> 20	
35	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1145	
40	tgtgtaaata gtgtctagtt	20
	<210> 1146	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
45	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1146	
	gagtggtgaa atagtgctca	20
	<210> 1147	
50	<211> 20	
	<212> ADN	

	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
5	<400> 1147 atagagtgtg taaatagtgt	20
	<210> 1148	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
10	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1148 tccatagagt gtgtaaatag	20
	<210> 1149	
15	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
20	<400> 1149 ccttccatag agtgtgtaaa	20
	<210> 1150	
	<211> 20	
	<212> ADN	
25	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1150 ccgcctcca tagagtgtgt	20
30	<210> 1151	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
35	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1151 taccgcctt ccatagagtg	20
	<210> 1152	
40	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
45	<400> 1152 atataccgcg ctccataga	20
	<210> 1153	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
50	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	

	<400> 1153 ataatatacc cgcttccat	20
5	<210> 1154 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
	<220> <223> Oligonucleótido sintético	
10	<400> 1154 tatataatat acccgcttc	20
	<210> 1155 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
15	<220> <223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1155 tcttatataa tataccgcc	20
20	<210> 1156 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
	<220> <223> Oligonucleótido sintético	
25	<400> 1156 ctctcttata taatataccc	20
	<210> 1157 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
30	<220> <223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1157 tttctctctt atataatata	20
35	<210> 1158 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
	<220> <223> Oligonucleótido sintético	
40	<400> 1158 ttgttctct cttatataat	20
	<210> 1159 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
45	<220> <223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1159 gtgtgttttc tctctatat	20
50	<210> 1160	

	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
5	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1160	
	tatgtgtgt ttctctcta	20
	<210> 1161	
10	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
15	<400> 1161	
	cgctatgtgt tgttctctc	20
	<210> 1162	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
20	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1162	
	tgaccacaa aatgaggcgc	20
	<210> 1163	
25	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
30	<400> 1163	
	tggtagacca caaaatgagg	20
	<210> 1164	
35	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1164	
	atatgtgac ccacaaatg	20
40	<210> 1165	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
45	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1165	
	agaatatggt gaccacaaa	20
	<210> 1166	
50	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	

	<220>		
	<223> Oligonucleótido sintético		
	<400> 1166		
	ccaagaatat ggtgacccac	20	
5	<210> 1167		
	<211> 20		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
10	<223> Oligonucleótido sintético		
	<400> 1167		
	ttccaagaa tatggtgacc	20	
	<210> 1168		
	<211> 20		
15	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
	<223> Oligonucleótido sintético		
	<400> 1168		
20	ttgtcccaa gaatatggtg	20	
	<210> 1169		
	<211> 20		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
25	<220>		
	<223> Oligonucleótido sintético		
	<400> 1169		
	atctgttcc caagaatatg	20	
	<210> 1170		
30	<211> 20		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
	<223> Oligonucleótido sintético		
35	<400> 1170		
	tagatctgt tccaagaat	20	
	<210> 1171		
	<211> 20		
40	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
	<223> Oligonucleótido sintético		
	<400> 1171		
	ctgtagatct tgtccaag	20	
45	<210> 1172		
	<211> 20		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
50	<223> Oligonucleótido sintético		
	<400> 1172		

	atgctgtaga tctgttccc	20
	<210> 1173	
	<211> 20	
5	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1173	
	cccatgctgt agatctgtt	20
10	<210> 1174	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
15	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1174	
	tgcccatgc ttagatctt	20
	<210> 1175	
20	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1175	
25	ttctgcccc tgcttagat	20
	<210> 1176	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
30	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1176	
	agattctgcc ccatgctga	20
	<210> 1177	
35	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
40	<400> 1177	
	gaaagattct gcccatgct	20
	<210> 1178	
	<211> 20	
45	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1178	
	gtggaaagat tctgccccat	20
50	<210> 1179	
	<211> 20	

	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
5	<400> 1179 ctggtggaaa gattctgccc	20
	<210> 1180	
	<211> 20	
10	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1180 ttgctggtgg aaagattctg	20
15	<210> 1181	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
20	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1181 ggattgctgg tggaaagatt	20
	<210> 1182	
25	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
30	<400> 1182 agaggattgc tggaggaaag	20
	<210> 1183	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
35	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1183 cccagaggat tgctggtgga	20
	<210> 1184	
40	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
45	<400> 1184 aatcccagag gattgctggt	20
	<210> 1185	
	<211> 20	
50	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	

	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1185	
	aagaatccca gaggattgct	20
5	<210> 1186	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
10	<400> 1186	
	ggaaagaatc ccagaggatt	20
	<210> 1187	
	<211> 20	
15	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1187	
	tcgggaaaga atcccagagg	20
20	<210> 1188	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
25	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1188	
	tggtcgggaa agaatcccag	20
	<210> 1189	
	<211> 20	
30	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1189	
35	tggtggtcgg gaaagaatcc	20
	<210> 1190	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
40	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1190	
	aactggtgtt cgggaaagaa	20
	<210> 1191	
45	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
50	<400> 1191	
	tccaactggt ggtcgggaaa	20

	<210> 1192	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
5	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1192	
	ggatccaact ggtggtcggg	20
10	<210> 1193	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
15	<400> 1193	
	gctggatcca actggtggtc	20
	<210> 1194	
	<211> 20	
	<212> ADN	
20	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1194	
	aaggctggat ccaactggtg	20
25	<210> 1195	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
30	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1195	
	ctgaaggctg gatccaactg	20
	<210> 1196	
	<211> 20	
	<212> ADN	
35	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1196	
40	gctctgaagg ctggatccaa	20
	<210> 1197	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
45	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1197	
	tttgctctga aggctggatc	20
	<210> 1198	
50	<211> 20	
	<212> ADN	

	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
5	<400> 1198 gtgtttgctc tgaaggctgg	20
	<210> 1199	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
10	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1199 gctgtgttg ctctgaaggc	20
	<210> 1200	
15	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
20	<400> 1200 tttgctgtgt ttgctctgaa	20
	<210> 1201	
	<211> 20	
	<212> ADN	
25	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1201 ggatttgctg tgttgctct	20
30	<210> 1202	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
35	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1202 tctggatttg ctgtgttgc	20
	<210> 1203	
	<211> 20	
40	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1203 caatctggat ttgctgtgtt	20
45	<210> 1204	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
50	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	

	<400> 1204 tcccaatctg gatttgctgt	20
5	<210> 1205 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia artificial <220> <223> Oligonucleótido sintético	
10	<400> 1205 aagtccaat ctggatttgc	20
	<210> 1206 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
15	<220> <223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1206 ttgaagtccc aatctggatt	20
20	<210> 1207 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
	<220> <223> Oligonucleótido sintético	
25	<400> 1207 ggattgaagt cccaatctgg	20
	<210> 1208 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
30	<220> <223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1208 ttgggattga agtccaatc	20
35	<210> 1209 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
40	<220> <223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1209 ttgttgggat tgaagtcca	20
45	<210> 1210 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
	<220> <223> Oligonucleótido sintético	
50	<400> 1210 tccttgttgg gattgaagtc	20
	<210> 1211	

	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
5	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1211	
	gtgtccttgt tgggattgaa	20
10	<210> 1212	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
15	<400> 1212	
	caggtgtcct tgttgggatt	20
20	<210> 1213	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1213	
	ggccaggtgt ccttgttggg	20
25	<210> 1214	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
30	<400> 1214	
	tctggccagg tgtcctgtt	20
35	<210> 1215	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1215	
	cagctcctac ctgttggcg	20
40	<210> 1216	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
45	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1216	
	ctccagctcc tacctgttg	20
50	<210> 1217	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	

	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1217	
	atgtccagc tctaccttg	20
5	<210> 1218	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
10	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1218	
	cgaatgctcc agtcctacc	20
	<210> 1219	
15	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
20	<400> 1219	
	gcccgaatgc tccagctcct	20
	<210> 1220	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
25	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1220	
	ccagcccga tgctccagct	20
	<210> 1221	
30	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
35	<400> 1221	
	aaccagccc gaatgtcca	20
	<210> 1222	
	<211> 20	
40	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1222	
	tgaaaccag cccgaatgct	20
45	<210> 1223	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
50	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1223	

	gggtgaaacc cagcccgaat	20
	<210> 1224	
	<211> 20	
5	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1224	
	aaaggcctcc gtgcggtggg	20
10	<210> 1225	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
15	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1225	
	ccaaaaggcc tccgtgcgt	20
	<210> 1226	
20	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1226	
25	accccaaaag gcctccgtgc	20
	<210> 1227	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
30	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1227	
	tccaccccaa aaggcctccg	20
	<210> 1228	
35	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
40	<400> 1228	
	ggctccaccc caaaaggcct	20
	<210> 1229	
	<211> 20	
45	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1229	
	gagggtcca ccccaaaagg	20
50	<210> 1230	
	<211> 20	

	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
5	<400> 1230 cctgagggct ccacccaaa	20
	<210> 1231	
	<211> 20	
	<212> ADN	
10	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1231 gagcctgagg gctccacccc	20
15	<210> 1232	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
20	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1232 cctgagcctg agggctccac	20
	<210> 1233	
	<211> 20	
25	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1233 tgcctgagc ctgagggctc	20
	<210> 1234	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
35	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1234 gtatgccctg agcctgaggg	20
	<210> 1235	
40	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
45	<400> 1235 gtagtatgcc ctgagcctga	20
	<210> 1236	
	<211> 20	
	<212> ADN	
50	<213> Secuencia artificial	
	<220>	

	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1236	
	ttgtagtat gccctgagcc	20
5	<210> 1237	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
10	<400> 1237	
	aagttttag tatgccctga	20
	<210> 1238	
	<211> 20	
15	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1238	
	gcaaagttg tagtatgcc	20
20	<210> 1239	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
25	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1239	
	ctggcaaagt ttgtagtatg	20
	<210> 1240	
	<211> 20	
30	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1240	
35	ttgctggcaa agttttagt	20
	<210> 1241	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
40	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1241	
	gatttgctgg caaagttgt	20
	<210> 1242	
45	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
50	<400> 1242	
	gcggattgc tggcaaagtt	20

	<210> 1243	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
5	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1243	
	gaggcggatt tgctggcaaa	20
10	<210> 1244	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
15	<400> 1244	
	caggaggcgg atttgctggc	20
	<210> 1245	
	<211> 20	
	<212> ADN	
20	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1245	
	aggcaggagg cggatttgct	20
25	<210> 1246	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
30	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1246	
	tggaggcagg aggcggattt	20
	<210> 1247	
	<211> 20	
	<212> ADN	
35	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1247	
40	tggtggaggc aggaggcgga	20
	<210> 1248	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
45	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1248	
	gattggtgga ggcaggaggc	20
	<210> 1249	
50	<211> 20	
	<212> ADN	

	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
5	<400> 1249 ggcgattggt ggaggcagga	20
	<210> 1250	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
10	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1250 tctggcgatt ggtggaggca	20
	<210> 1251	
15	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
20	<400> 1251 ctgtctggcg attggtggag	20
	<210> 1252	
	<211> 20	
	<212> ADN	
25	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1252 ttcctgtctg gcgattggtg	20
30	<210> 1253	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
35	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1253 gccttctgt ctggcgattg	20
	<210> 1254	
	<211> 20	
40	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
45	<400> 1254 gctgccttcc tgtctggcga	20
	<210> 1255	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
50	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	

	<400> 1255 taggctgcct tcctgtctgg	20
5	<210> 1256 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia artificial <220> <223> Oligonucleótido sintético	
10	<400> 1256 gggtaggctg ccttctgtc	20
	<210> 1257 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
15	<220> <223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1257 tcaaaggtgg agacagcggg	20
20	<210> 1258 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
	<220> <223> Oligonucleótido sintético	
25	<400> 1258 ttctcaaagg tggagacagc	20
	<210> 1259 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
30	<220> <223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1259 tgtttctcaa aggtggagac	20
35	<210> 1260 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
40	<220> <223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1260 gagtgtttct caaaggtgga	20
45	<210> 1261 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
	<220> <223> Oligonucleótido sintético	
50	<400> 1261 gatgagtgtt tctcaaaggt	20
	<210> 1262	

	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
5	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1262	
	gaggatgagt gttctcaaa	20
10	<210> 1263	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
15	<400> 1263	
	cctgaggatg agtgttctc	20
	<210> 1264	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
20	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1264	
	tggcctgagg atgagtgtt	20
25	<210> 1265	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
30	<400> 1265	
	gcatggcctg aggatgagt	20
	<210> 1266	
	<211> 20	
	<212> ADN	
35	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1266	
	cactgcatgg cctgaggatg	20
40	<210> 1267	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
45	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1267	
	ttccactgca tggcctgagg	20
	<210> 1268	
	<211> 20	
50	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	

	<220>		
	<223> Oligonucleótido sintético		
	<400> 1268		
	gaattccact gcatggcctg	20	
5	<210> 1269		
	<211> 20		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
10	<223> Oligonucleótido sintético		
	<400> 1269		
	gtggaattcc actgcatggc	20	
	<210> 1270		
	<211> 20		
15	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
	<223> Oligonucleótido sintético		
	<400> 1270		
20	gttgtggaat tccactgcat	20	
	<210> 1271		
	<211> 20		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
25	<220>		
	<223> Oligonucleótido sintético		
	<400> 1271		
	aaggtgtgg aattccactg	20	
	<210> 1272		
30	<211> 20		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
	<223> Oligonucleótido sintético		
35	<400> 1272		
	tgaaaggttg tgaattcca	20	
	<210> 1273		
	<211> 20		
40	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
	<223> Oligonucleótido sintético		
	<400> 1273		
	cctgctggtg gctccagttc	20	
45	<210> 1274		
	<211> 42		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
50	<223> Oligonucleótido sintético		
	<400> 1274		

	agagtctaga ctcgtggtgg acttctctca atttctagg gg	42
	<210> 1275	
	<211> 26	
	<212> ADN	
5	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1275	
	tggatgtgtc tgcggcggtt tatcat	26
10	<210> 1276	
	<211> 27	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
15	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1276	
	catcctgctg ctatgcctca tcttctt	27
	<210> 1277	
	<211> 17	
20	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1277	
25	caaggtatgt tgcccgt	17
	<210> 1278	
	<211> 17	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
30	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1278	
	tgtattccca tcccatc	17
	<210> 1279	
35	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
40	<400> 1279	
	cctatgggag tgggcctcag	20
	<210> 1280	
	<211> 19	
45	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1280	
	tggctcagtt tactagtgc	19
50	<210> 1281	
	<211> 17	

	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
5	<400> 1281 gggctttccc ccactgt	17
	<210> 1282	
	<211> 30	
10	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1282 tcctctgccg atccatactg cggaactcct	30
15	<210> 1283	
	<211> 19	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
20	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1283 cgcacctctc tttagcgcg	19
	<210> 1284	
	<211> 17	
25	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
30	<400> 1284 ggagtgtgga ttcgcac	17
	<210> 1285	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
35	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1285 gaagaagaac tcctcgct	20
	<210> 1286	
40	<211> 159	
	<212> ADN	
	<213> Virus de la hepatitis B	
	<400> 1286	
	ccagcaaattc cgcctcctgc ctccaccaat cgccagacag gaaggcagcc taccctcgctg 60	
	tctccacattt tgagaaacac tcatcctcag gccatgcagt ggaattccac aacctttcac 120	
	caaaactctgc aagatcccag agtgagaggc ctgtatttc 159	
45	<210> 1287	
	<211> 37	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	

	<220>		
	<223> Oligonucleótido sintético		
	<400> 1287		
	tggctcagtt tactagtgcc attgttcag tggttcg	37	
5	<210> 1288		
	<211> 17		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
10	<220>		
	<223> Oligonucleótido sintético		
	<400> 1288		
	ctggagccac cagcagg	17	
	<210> 1289		
15	<211> 17		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
	<223> Oligonucleótido sintético		
20	<400> 1289		
	actggagcca ccagcag	17	
	<210> 1290		
	<211> 17		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
25	<220>		
	<223> Oligonucleótido sintético		
	<400> 1290		
	aactggagcc accagca	17	
	<210> 1291		
30	<211> 17		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
	<223> Oligonucleótido sintético		
35	<400> 1291		
	gaactggagc caccagc	17	
	<210> 1292		
	<211> 17		
40	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
	<223> Oligonucleótido sintético		
	<400> 1292		
	actagtaaac tgagcca	17	
45	<210> 1293		
	<211> 17		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
50	<223> Oligonucleótido sintético		
	<400> 1293		

	cactagtaaa ctgagcc	17
	<210> 1294	
	<211> 17	
5	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1294	
10	gcactagtaa actgagc	17
	<210> 1295	
	<211> 17	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
15	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1295	
	cgcagtatgg atcgga	17
	<210> 1296	
20	<211> 17	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1296	
25	ccgcagtatg gatcgga	17
	<210> 1297	
	<211> 17	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
30	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1297	
	tccgcagtat ggatcgg	17
	<210> 1298	
35	<211> 17	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
40	<400> 1298	
	ttccgcagta tggatcg	17
	<210> 1299	
	<211> 17	
45	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1299	
	gttccgcagt atggatc	17
50	<210> 1300	
	<211> 17	

	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
5	<400> 1300 agttccgcag tatggat	17
	<210> 1301	
	<211> 17	
	<212> ADN	
10	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1301 gagttccgca gatatga	17
15	<210> 1302	
	<211> 17	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
20	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1302 ggagttccgc agtatgg	17
	<210> 1303	
	<211> 17	
25	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1303 aggagttccg cagtatg	17
30	<210> 1304	
	<211> 17	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
35	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1304 aagcgaagtg cacacgg	17
40	<210> 1305	
	<211> 17	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
45	<400> 1305 gaagcgaagt gcacacg	17
	<210> 1306	
	<211> 17	
	<212> ADN	
50	<213> Secuencia artificial	
	<220>	

	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1306	
	tgaagcgaag tgcacac	17
5	<210> 1307	
	<211> 17	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
10	<400> 1307	
	gtgaagcgaa gtgcaca	17
	<210> 1308	
	<211> 17	
	<212> ADN	
15	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1308	
	ggtgaagcga agtgcac	17
20	<210> 1309	
	<211> 17	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
25	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1309	
	aggtgaagcg aagtgc	17
	<210> 1310	
	<211> 17	
30	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1310	
35	gaggtgaagc gaagtgc	17
	<210> 1311	
	<211> 17	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
40	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1311	
	agaggtgaag cgaagtg	17
	<210> 1312	
45	<211> 17	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
50	<400> 1312	
	cagagtgaa gcgaagt	17

	<210> 1313	
	<211> 17	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
5	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1313	
	gcagaggtga agcgaag	17
10	<210> 1314	
	<211> 17	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
15	<400> 1314	
	tgacagagtg aagcgaa	17
	<210> 1315	
	<211> 17	
	<212> ADN	
20	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1315	
	gtgcagaggt gaagcga	17
25	<210> 1316	
	<211> 17	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
30	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1316	
	cgtgcagagg tgaagcg	17
	<210> 1317	
	<211> 17	
35	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1317	
40	acgtgcagag gtgaagc	17
	<210> 1318	
	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
45	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1318	
	tggagccacc agcagg	16
	<210> 1319	
50	<211> 16	
	<212> ADN	

	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
5	<400> 1319 ctggagccac cagcag	16
	<210> 1320	
	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
10	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1320 actggagcca ccagca	16
	<210> 1321	
15	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
20	<400> 1321 aactggagcc accagc	16
	<210> 1322	
	<211> 16	
	<212> ADN	
25	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1322 actagtaaac tgagcc	16
30	<210> 1323	
	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
35	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1323 cactagtaaa ctgagc	16
	<210> 1324	
	<211> 16	
40	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
45	<400> 1324 gcactagtaa actgag	16
	<210> 1325	
	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
50	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	

	<400> 1325 cgcagtatgg atcggc	16
5	<210> 1326 <211> 16 <212> ADN <213> Secuencia artificial <220> <223> Oligonucleótido sintético	
10	<400> 1326 ccgcagtatg gatcgg	16
	<210> 1327 <211> 16 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
15	<220> <223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1327 tccgcagtat ggatcg	16
20	<210> 1328 <211> 16 <212> ADN <213> Secuencia artificial <220> <223> Oligonucleótido sintético	
25	<400> 1328 ttccgcagta tggatc	16
	<210> 1329 <211> 16 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
30	<220> <223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1329 gttccgcagt atggat	16
35	<210> 1330 <211> 16 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
40	<220> <223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1330 agttccgcag tatgga	16
45	<210> 1331 <211> 16 <212> ADN <213> Secuencia artificial <220> <223> Oligonucleótido sintético	
50	<400> 1331 gagttccgca gatatg	16
	<210> 1332	

	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
5	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1332	
	ggagttccgc agtatg	16
	<210> 1333	
10	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
15	<400> 1333	
	aggagttccg cagtat	16
	<210> 1334	
	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
20	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1334	
	agcgaagtgc acacgg	16
	<210> 1335	
25	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
30	<400> 1335	
	aagcgaagtg cacacg	16
	<210> 1336	
	<211> 16	
35	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1336	
	gaagcgaagt gcacac	16
40	<210> 1337	
	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
45	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1337	
	tgaagcgaag tgcaca	16
	<210> 1338	
50	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	

	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1338	
	gtgaagcgaa gtgcac	16
5	<210> 1339	
	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
10	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1339	
	ggtgaagcga agtgca	16
	<210> 1340	
15	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
20	<400> 1340	
	aggtgaagcg aagtgc	16
	<210> 1341	
	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
25	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1341	
	gaggtgaagc gaagtg	16
	<210> 1342	
30	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
35	<400> 1342	
	agaggtgaag cgaagt	16
	<210> 1343	
	<211> 16	
40	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1343	
	cagagtgaa gcgaag	16
45	<210> 1344	
	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
50	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1344	

	gcagaggtga agcgaa	16
	<210> 1345	
	<211> 16	
5	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1345	
10	tgacagagtg aagcga	16
	<210> 1346	
	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
15	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1346	
	gtgcagaggt gaagcg	16
	<210> 1347	
20	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1347	
25	cgtgcagagg tgaagc	16
	<210> 1348	
	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
30	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1348	
	acgtgcagag gtgaag	16
	<210> 1349	
35	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
40	<400> 1349	
	ggagttccgc agtatggatc	20
	<210> 1350	
	<211> 20	
45	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1350	
	acgtgcagag gtgaagcgaa	20
50	<210> 1351	
	<211> 17	

	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
5	<400> 1351 cggctccttg aggatgc	17
	<210> 1352	
	<211> 30	
10	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1352 ccgtgtgcac ttcgcttcac ctctgcacgt	30
15	<210> 1353	
	<211> 23	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
20	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1353 ggaggctgta ggcataaatt ggt	23
	<210> 1354	
25	<211> 30	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
30	<400> 1354 agagtctaga ctctgtgtgg acttctctca	30
	<210> 1355	
	<400> 1355 000	
	<210> 1356	
35	<400> 1356 000	
	<210> 1357	
	<400> 1357 000	
40	<210> 1358	
	<400> 1358 000	
	<210> 1359	
45	<211> 17	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	

	<400> 1359 tatatggatg atgtggt	17
5	<210> 1360 <211> 17 <212> ADN <213> Secuencia artificial <220> <223> Oligonucleótido sintético	
10	<400> 1360 tgccaagtgt ttgctga	17
	<210> 1361 <211> 25 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
15	<220> <223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1361 tgccgatcca tactgcggaa ctctt	25
20	<210> 1362 <211> 18 <212> ADN <213> Secuencia artificial <220> <223> Oligonucleótido sintético	
25	<400> 1362 cttttcacc tctgccta	18
	<210> 1363 <211> 25 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
30	<220> <223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1363 ttcaagcctc caagctgtgc cttgg	25
35	<210> 1364 <211> 16 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
40	<220> <223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1364 aaatggcact agtaaa	16
45	<210> 1365 <211> 16 <212> ADN <213> Secuencia artificial <220> <223> Oligonucleótido sintético	
50	<400> 1365 caaatggcac tagtaa	16
	<210> 1366	

	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
5	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1366	
	acaaatggca ctagta	16
10	<210> 1367	
	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
15	<400> 1367	
	aacaaatggc actagt	16
20	<210> 1368	
	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1368	
	gaacaaatgg cactag	16
25	<210> 1369	
	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
30	<400> 1369	
	tgaacaaatg gcacta	16
35	<210> 1370	
	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1370	
	ctgaacaaat ggcact	16
40	<210> 1371	
	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
45	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1371	
	actgaacaaa tggcac	16
50	<210> 1372	
	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	

	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1372	
	cactgaacaa atggca	16
5	<210> 1373	
	<211> 21	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
10	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1373	
	cctgatgtga tttctccat g	21
	<210> 1374	
	<211> 20	
15	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1374	
20	aaacgccga gacacatcca	20
	<210> 1375	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
25	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1375	
	gataaaacgc cgcagacaca	20
	<210> 1376	
30	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
35	<400> 1376	
	atgataaaac gccgcagaca	20
	<210> 1377	
	<211> 19	
	<212> ADN	
40	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1377	
	caccaaggc acagcttg	19
45	<210> 1378	
	<211> 21	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
50	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1378	

	gaatcctgat gtgatgttct c	21
	<210> 1379	
	<211> 18	
	<212> ADN	
5	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1379	
	aatttatgcc tacagcct	18
10	<210> 1380	
	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
15	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1380	
	ccaaagccac ccaagg	16
	<210> 1381	
	<211> 21	
20	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 1381	
25	caaattcttt ataagggtcg a	21

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que comprende un oligonucleótido modificado monocatenario, para su uso en el tratamiento de una enfermedad, un trastorno o una afección relacionados con el VHB en un sujeto, en el que la enfermedad, el trastorno o la afección es ictericia, hepatitis, fibrosis hepática, inflamación, cirrosis hepática, insuficiencia hepática, cáncer de hígado, enfermedad inflamatoria hepatocelular difusa, síndrome hemofagocítico, hepatitis sérica, viremia por VHB o trasplante relacionado con hepatopatía, en el que el oligonucleótido modificado monocatenario consiste en 20 nucleósidos ligados que tienen la secuencia de nucleobases de la SEQ ID NO: 226 y comprende:
 - un segmento de hueco que consiste en diez desoxinucleósidos ligados;
 - un segmento de ala 5' que consiste en 5 nucleósidos ligados; y
 - un segmento de ala 3' que consiste en 5 nucleósidos ligados;
 en el que el segmento de hueco está situado entre el segmento de ala 5' y el segmento de ala 3', en el que cada nucleósido de cada segmento de ala comprende un azúcar de 2'-O-metoxietilo, en el que cada enlace internucleosídico es un enlace de fosforotioato y en el que cada citosina es una 5-metilcitosina.
2. El compuesto para su uso según la reivindicación 1, en el que el compuesto consiste en el oligonucleótido modificado monocatenario.
3. El compuesto para su uso según la reivindicación 1, en el que el compuesto es un compuesto antisentido conjugado.
4. Una composición para su uso en el tratamiento de una enfermedad, un trastorno o una afección relacionados con el VHB en un sujeto, en el que la enfermedad, el trastorno o la afección es ictericia, hepatitis, fibrosis hepática, inflamación, cirrosis hepática, insuficiencia hepática, cáncer de hígado, enfermedad inflamatoria hepatocelular difusa, síndrome hemofagocítico, hepatitis sérica, viremia por VHB o trasplante relacionado con hepatopatía, en la que la composición comprende un compuesto, o sal del mismo, y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, en la que el compuesto comprende un oligonucleótido modificado monocatenario, en la que el oligonucleótido modificado monocatenario consiste en 20 nucleósidos ligados que tienen la secuencia de nucleobases de la SEQ ID NO: 226 y comprende:
 - un segmento de hueco que consiste en diez desoxinucleósidos ligados;
 - un segmento de ala 5' que consiste en 5 nucleósidos ligados; y
 - un segmento de ala 3' que consiste en 5 nucleósidos ligados;
 en el que el segmento de hueco está situado entre el segmento de ala 5' y el segmento de ala 3', en el que cada nucleósido de cada segmento de ala comprende un azúcar de 2'-O-metoxietilo, en el que cada enlace internucleosídico es un enlace de fosforotioato y en el que cada citosina es una 5-metilcitosina.
5. La composición para su uso según la reivindicación 4, en la que el compuesto consiste en el oligonucleótido modificado monocatenario.
6. La composición para su uso según la reivindicación 4, en la que el compuesto es un compuesto antisentido conjugado.