



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **2 991 800**

⑮ Int. Cl.:
C12N 15/113 (2010.01)

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑯ Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.11.2016 E 23152543 (7)**

⑯ Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.06.2024 EP 4220360**

⑭ Título: **Oligonucleótidos para inducir la expresión del UBE3A paterno**

⑯ Prioridad:

**12.11.2015 EP 15194367
19.09.2016 EP 16189502**

⑮ Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
04.12.2024

⑭ Titular/es:

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

⑯ Inventor/es:

**COSTA, VERONICA;
HEDTJÄRN, MAJ;
HOENER, MARIUS;
JAGASIA, RAVI;
JENSEN, MADS AABOE;
PATTSCH, CHRISTOPH;
PEDERSEN, LYKKE y
RASMUSSEN, SØREN VESTERGAARD**

⑯ Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 991 800 T3

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

DESCRIPCIÓN

Oligonucleótidos para inducir la expresión del UBE3A paterno

5 **CAMPO DE LA INVENCIÓN**

La presente invención se refiere a oligonucleótidos (oligómeros) que son complementarios e hibridan al SNHG14 cadena abajo de SNORD109B, conduciendo a la inducción de la expresión paterna de la proteína ubiquitina ligasa E3A (UBE3A) en un animal o ser humano. La presente invención se refiere además a composiciones farmacéuticas y métodos para el tratamiento del síndrome de Angelman.

10 **ANTECEDENTES**

15 El síndrome de Angelman es un trastorno neurogenético causado por la delección o inactivación de los genes UBE3A en el cromosoma 15q11.2 de herencia materna. La copia paterna del gen UBE3A está sujeta a impronta genómica y silenciamiento en neuronas por un transcripto endógeno antisentido del UBE3A, denominado SNHG14 (también conocido como UBE3A-ATS) (Meng et al. 2012 Hum Mol Genet. Vol. 21 pp. 3001-12). Otros tipos celulares distintos de las neuronas parecen expresar el gen UBE3A tanto del alelo materno como del paterno.

20 El síndrome de Angelman se caracteriza por una grave discapacidad intelectual y del desarrollo, trastornos del sueño, convulsiones, movimientos espasmódicos, anomalías en el EEG, risa o sonrisa frecuentes y profundos trastornos del lenguaje.

25 El WO 2012/064806 divulga un método para inducir la expresión del UBE3A en una célula mediante el uso de un inhibidor de la topoisomerasa. El método puede utilizarse para tratar el síndrome de Angelman. No se divultan oligonucleótidos antisentido.

30 El WO 2014/004572 divulga oligonucleótidos con modificaciones de 2'-O-metoxietil-ARN (MOE) dirigidos a UBE3A-ATS de ratón. Los oligonucleótidos sólo se prueban en ensayos relacionados con ratones. En la región cadena abajo del MBII-52 del ARNsno (también conocido como SNORD115) y cadena arriba del pre-ARNm del UBE3A no hay conservación entre el ratón y el ser humano. Por lo tanto, los oligonucleótidos dirigidos al UBE3A-ATS de ratón no pueden traducirse en oligonucleótidos que funcionen en el ser humano. No se han descrito oligonucleótidos dirigidos contra la UBE3A-ATS humana.

35 **OBJETIVO DE LA INVENCIÓN**

La presente invención identifica nuevos oligonucleótidos que inducen la expresión del UBE3A paterno humano en neuronas sin afectar significativamente a la expresión de los transcritos paternos SNORD115, SNORD116 y SNRPN.

40 **RESUMEN DE LA INVENCIÓN**

45 La presente invención se refiere a oligonucleótidos dirigidos a un ácido nucleico capaz de suprimir la expresión del UBE3A y tratar o prevenir enfermedades relacionadas con la disminución de la actividad del UBE3A, en particular en células neuronales.

50 Por consiguiente, en un primer aspecto la invención proporciona oligonucleótidos antisentido que comprenden una secuencia de nucleótidos contigua de 10 a 30 nucleótidos de longitud con al menos un 98 % de complementariedad con la parte del ARN no codificante largo del SNHG14 humano correspondiente a la posición 25278410 a 25419462 en el cromosoma 15 humano versión GRCh38.p2 para su uso en el tratamiento o prevención del síndrome de Angelman en un sujeto. Esta región también se parece a la SEQ ID NO: 1. El oligonucleótido es un oligonucleótido antisentido, preferentemente con un diseño de gápmero. El oligonucleótido es capaz de inducir la expresión de UBE3A, en particular la expresión de UBE3A paterna en una neurona, por degradación, reducción o eliminación del supresor UBE3A, en particular por reducción del transcripto de ARN no codificante largo SNHG14 cadena abajo de SNORD109B. Se logra la reexpresión de UBE3A, sin afectar significativamente la expresión de SNORD115. La degradación del ácido nucleico diana se logra preferentemente a través del reclutamiento de nucleasas.

60 En un aspecto adicional, la invención proporciona un oligonucleótido antisentido capaz de inducir la expresión de UBE3A paterno humano para uso en el tratamiento o prevención del síndrome de Angelman en un sujeto, en donde el oligonucleótido antisentido comprende una secuencia de nucleótidos contigua que es 100% complementaria a una región del ácido nucleico diana de la posición 1 a 55318 de la SEQ ID NO: 1, en donde el oligonucleótido es de 15 a 20 nucleótidos de longitud o de 17 a 22 nucleótidos de longitud, en donde el oligonucleótido comprende uno o más nucleósidos modificados, en donde el uno o más nucleósidos modificados es un nucleósido modificado con azúcar 2', en donde el uno o más nucleósidos modificados con azúcar 2' se selecciona independientemente del grupo que consiste en 2'-O-alquil-ARN, 2'-O-metil-ARN, 2'-alcoxi-RN, 2'-O-metoxietil-ARN, 2'-amino-ADN, 2'-fluoro-ADN, ácido arabinó nucleico (ANA), 2'-fluoro-ANA y nucleósidos de LNA, en donde el oligonucleótido

comprende al menos un enlace internucleosídico modificado, en donde el enlace internucleosídico modificado es un enlace fosforoato, en donde el oligonucleótido es un gapmero de la fórmula F-G-F' en donde cada una de las regiones F y F' consiste independientemente en 2, 3, 4 o 5 unidades de nucleósido modificadas y la región G consiste en 9, 10, 11, 12, 13, 14 o 15 unidades de nucleósido. En un aspecto adicional, la invención proporciona

5 un conjugado para uso en el tratamiento o prevención del síndrome de Angelman en un sujeto, el conjugado que comprende un oligonucleótido antisentido de la invención y al menos una porción conjugada unida covalentemente al oligonucleótido.

10 En un aspecto adicional, la invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden los oligonucleótidos o conjugados de la invención y diluyentes, portadores, sales y/o adyuvantes farmacéuticamente aceptables.

15 En un aspecto adicional, la invención proporciona métodos para la inducción *in vitro* de la expresión de UBE3A en una célula diana donde se suprime la expresión de UBE3A paterna, mediante la administración de un oligonucleótido, conjugado o composición de la invención en una cantidad eficaz a la célula.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

20 Figura 1: La cadena superior ilustra la región del transcripto SNHG14 cadena abajo de SNORD109B (UBE3A-ATS) donde las cajas negras indican la ubicación de los oligonucleótidos de ratón probados. La cadena inferior ilustra la región codificante de UBE3A, donde las cajas negras indican exones. El exón 1 se ubica alrededor de 160kb. Los oligonucleótidos se colocan en la región antisentido del Exón 9 (posicionado a ~97kb), Exón 10 (posicionado a ~92kb), Exón 13 (posicionado a ~77kb) y el extremo 5' del Exón 16 (posicionado a ~60kb).

25 Figura 2: Representación de la capacidad de los oligonucleótidos, probados en el Ejemplo 2, para inducir la reexpresión de UBE3A en cultivos de células neuronales humanas. Oligonucleótidos complementarios a la región de ARN no codificante largo de SNHG14 humano entre SNORD109B y la región cadena arriba de la región codificante de UBE3A (posición 1 a 55318 de la SEQ ID NO: 1) se indican con • no superposición.

30 Oligonucleótidos complementarios a la región del ARN no codificante largo de SNHG14 humano que es antisentido al pre-ARNm de UBE3A (posición 55319 a 141053 de la SEQ ID NO: 1) se indican con ▲ superposición. Los oligonucleótidos de la Tabla 3 con protección para humanos y monos rhesus se indican en la parte inferior de cada gráfica como



35 . La conservación entre humanos:rhesus:ratón se indica mediante



40 . Las concentraciones de oligonucleótidos fueron 0.2, 1 y 5 microM como se indica en el lado derecho de cada gráfica.

45 DEFINICIONES

Oligonucleótidos

50 El término "oligonucleótido", tal como se utiliza en la presente, se define como una molécula que comprende dos o más nucleósidos enlazados covalentemente. Estos nucleósidos unidos covalentemente también pueden denominarse moléculas u oligómeros de ácido nucleico. Los oligonucleótidos suelen fabricarse en el laboratorio mediante síntesis química en fase sólida seguida de purificación. Cuando se hace referencia a una secuencia del oligonucleótido, se hace referencia a la secuencia u orden de las fracciones nucleobásicas, o modificaciones de 55 las mismas, de los nucleótidos o nucleósidos enlazados covalentemente. El oligonucleótido de la invención es artificial y se sintetiza químicamente, y suele purificarse o aislarse. El oligonucleótido de la invención puede comprender uno o más nucleósidos o nucleótidos modificados.

Oligonucleótidos antisentido

60 El término "oligonucleótido antisentido", tal como se utiliza en la presente, se define como oligonucleótidos capaces de modular la expresión de un gen diana hibridándose a un ácido nucleico diana, en particular a una secuencia contigua en un ácido nucleico diana. Los oligonucleótidos antisentido no son esencialmente de doble cadena y, por tanto, no son ARNsi. Preferiblemente, los oligonucleótidos antisentido de la presente invención son de cadena 65 única.

Secuencia de nucleótidos contiguos

El término "secuencia de nucleótidos contiguos" se refiere a la región del oligonucleótido que es complementaria al ácido nucleico diana. El término se utiliza indistintamente en la presente con el término "secuencia de nucleobases contiguas" y el término "secuencia de motivos oligonucleotídicos". En algunas realizaciones, todos los nucleótidos del oligonucleótido están presentes en la secuencia de nucleótidos contiguos. En algunas realizaciones, el oligonucleótido comprende la secuencia de nucleótidos contiguos y puede, opcionalmente, comprender otro(s) nucleótido(s), por ejemplo una región enlazadora de nucleótidos que puede utilizarse para unir un grupo funcional a la secuencia de nucleótidos contiguos. La región enlazadora de nucleótidos puede o no ser complementaria al ácido nucleico diana.

Nucleótidos

Los nucleótidos son los componentes básicos de los oligonucleótidos y polinucleótidos y, a efectos de la presente invención, incluyen nucleótidos naturales y no naturales. En la naturaleza, los nucleótidos, como los de ADN y ARN, contienen una fracción de azúcar ribosa, una fracción de nucleobase y uno o varios grupos fosfato (ausentes en los nucleósidos). Los nucleósidos y nucleótidos también pueden denominarse indistintamente "unidades" o "monómeros".

Nucleósido modificado

El término "nucleósido modificado" o "modificación de nucleósido", tal como se utiliza en la presente, se refiere a nucleósidos modificados en comparación con el nucleósido de ADN o ARN equivalente mediante la introducción de una o más modificaciones de la fracción de azúcar o de la fracción de (nucleo)base. En una realización preferida, el nucleósido modificado comprende una fracción de azúcar modificada. El término nucleósido modificado también puede utilizarse en la presente de forma intercambiable con el término "análogo de nucleósido" o "unidades" o "monómeros" modificados.

Enlace internucleosídico modificado

El término "enlace internucleosídico modificado" se define como se entiende en general por el experto en la técnica como enlaces distintos de los enlaces fosfodiéster (PO), que acoplan covalentemente dos nucleósidos entre sí. Los nucleótidos con enlace internucleosídico modificado también se denominan "nucleótidos modificados". En algunas realizaciones, el enlace internucleosídico modificado incrementa la resistencia a las nucleasas del oligonucleótido en comparación con un enlace fosfodiéster. En los oligonucleótidos naturales, el enlace internucleosídico incluye grupos fosfato que crean una unión fosfodiéster entre nucleósidos adyacentes. Los enlaces internucleosídicos modificados son en particular útiles en la estabilización de oligonucleótidos para uso *in vivo*, y pueden servir para proteger frente a la escisión de nucleasas en regiones de nucleósidos de ADN o ARN en el oligonucleótido de la invención, por ejemplo, dentro de la región de hueco de un oligonucleótido gámpero, así como en regiones de nucleósidos modificados.

En una realización, el oligonucleótido comprende uno o más enlaces internucleosídicos modificados del fosfodiéster natural a un enlace que es, por ejemplo, más resistente al ataque de nucleasas. La resistencia a las nucleasas se puede determinar incubando el oligonucleótido en suero sanguíneo o usando un ensayo de resistencia a las nucleasas (por ejemplo, fosfodiesterasa de veneno de serpiente (SVPD)), ambos son bien conocidos en la técnica. Los enlaces internucleosídicos capaces de potenciar la resistencia a las nucleasas de un oligonucleótido se denominan enlaces internucleosídicos resistentes a las nucleasas. En realizaciones preferidas, se modifican al menos un 50 % de los enlaces internucleosídicos en el oligonucleótido, o la secuencia de nucleótidos

contiguos del mismo, se modifican, tal como al menos un 60 %, tal como al menos un 70 %, tal como al menos un 80 o tal como al menos un 90 % de los enlaces internucleosídicos en el oligonucleótido, o la secuencia de nucleótidos contiguos del mismo. En algunas realizaciones se modifican todos los enlaces

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

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

En algunas realizaciones, el enlace internucleosídico comprende azufre (S), tal como un enlace internucleosídico de fosforotioato.

Un enlace internucleosídico de fosforotioato es en particular útil debido a la resistencia a las nucleasas, la farmacocinética beneficiosa y la facilidad de fabricación. En realizaciones preferidas, al menos un 50 % de los enlaces internucleosídicos en el oligonucleótido, o la secuencia de nucleótidos contiguos del mismo, son fosforotioato, tal como al menos un 60 %, tal como al menos un 70 %, tal como al menos un 80 o tal como al menos un 90 % de los enlaces internucleosídicos en el oligonucleótido, o la secuencia de nucleótidos contiguos del mismo son fosforotioato. En algunas realizaciones, todos los enlaces internucleosídicos del oligonucleótido, o la secuencia de nucleótidos contiguos del mismo, son fosforotioato.

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

En el WO2009/124238 se divultan otros enlaces internucleosídicos. En una realización, el enlace internucleosídico se selecciona de los conectores divulgados en el WO2007/031091. En particular, el enlace internucleosídico se puede seleccionar de -O-P(O)₂-O-, -O-P(O,S)-O-, -O-P(S)z-O-, -S-P(O)z-O-, -S-P(O,S)-O-, -S-P(S)z-O-, -O-P(O)₂-S-, -O-P(O,S)-S-, -S-P(O)₂-S-, -O-PO(R^H)-O-, 0-PO(OCH₃)-O-, -O-PO(NR^H)-O-, -O-PO(OCH₂CH₂S-R)-O-, -O-PO(BH₃)-O-, -O-PO(NHR^H)-O-, -OP(O)₂-NR^H-, -NR^H-P(O)₂-O-, -NR^H-CO-O-, -NR^H-CO-NR^H-, y/o el enlace internucleosídico puede seleccionarse del grupo que consiste en: -O-CO-O-, -O-CO-NR^H-, -NR^H-CO-CH₂-, -O-CH₂-CO-NR^H-, -O-CH₂-CH₂-NR^H-, -CO-NR^H-CH₂-, -CH₂-NR^H-CO-, -O-CH₂-CH₂-S-, -S-CH₂-CH₂-O-, -S-CH₂-CH₂-S-, -CH₂-SO₂-CH₂-, -CH₂-CO-NR^H-, -O-CH₂-CH₂-NR^H-CO-, -CH₂-NCH₃-O-CH₂-, donde R^H se selecciona de hidrógeno y alquilo de C₁₋₄.

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

No obstante, cada una de las regiones de diseño puede comprender enlaces internucleosídicos distintos de fosforotioato, tales como enlaces fosfodiéster, en particular en regiones donde los nucleósidos modificados, tales como el LNA, protegen el enlace frente a la degradación por nucleasa. La inclusión de enlaces fosfodiéster, tales como uno o dos enlaces, en particular entre o contiguos a unidades de nucleósidos modificados (típicamente en las regiones de reclutamiento no de nucleasas) puede modificar la biodisponibilidad y/o biodistribución de un oligonucleótido; véase el WO2008/113832.

En una realización, todos los enlaces internucleosídicos en el oligonucleótido son enlaces fosforotioato y/o boranofosfato. Preferentemente, todos los enlaces internucleosídicos en el oligonucleótido son enlaces fosforotioato.

Nucleobase

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

En algunas realizaciones, la fracción de nucleobase se modifica cambiando la purina o pirimidina en una purina o pirimidina modificada, como una purina sustituida o pirimidina sustituida, tal como una nucleobase seleccionada entre isocitosina, pseudoisocitosina, 5-metilcitosina, 5-tiazolo-citosina, 5-propinil-citosina, 5-propinil-uracilo, 5-bromouracilo, 5-tiazolo-uracilo, 2-tiouracilo, 2'tiotimina, inosina, diaminopurina, 6-aminopurina, 2-aminopurina, 2,6-diaminopurina y 2-cloro-6-aminopurina.

Las fracciones de nucleobase pueden indicarse mediante el código de letras de cada nucleobase correspondiente, por ejemplo A, T, G, C o U, en donde cada letra puede incluir opcionalmente nucleobases modificadas de función equivalente. Por ejemplo, en los oligonucleótidos ejemplificados, las fracciones de nucleobase se seleccionan entre A, T, G, C y 5-metilcitosina. Opcionalmente, para los gápmberos de LNA, se pueden utilizar nucleósidos de LNA de 5-metilcitosina.

Oligonucleótido modificado

El término oligonucleótido modificado describe un oligonucleótido que comprende uno o más nucleósidos modificados con azúcar y/o enlaces internucleósidos modificados. El término «oligonucleótido químérico» es un término que se ha utilizado en la literatura para describir oligonucleótidos con nucleósidos modificados.

Complementariedad

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

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

El término "completamente complementario" se refiere al 100 % de complementariedad.

Hibridación

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

La diana

La diana se refiere a la proteína que se desea modular.

Ácido nucleico diana

Un ácido nucleico diana es la diana prevista con la que se hibrida el oligonucleótido de la invención, y puede ser, por ejemplo, un gen, un ARN, un ARN no codificante, un ARN no codificante largo, un ARNm y pre-ARNm, un ARNm maduro o una secuencia de ADNc. En algunas realizaciones, el ácido nucleico objetivo es un ARN no

codificante o un ARN no codificante largo, o una subsecuencia del mismo. Para la aplicación *in vivo* o *in vitro*, el oligonucleótido de la invención es capaz de disminuir el nivel del transcripto SNHG14 en dirección 3' de SNORD109B y de este modo, aliviar la supresión del transcripto de UBE3A paterno en la célula diana prevista. La secuencia contigua de nucleobases del oligonucleótido de la invención es complementaria al ácido nucleico objetivo, medido a lo largo del oligonucleótido, opcionalmente con la excepción de uno o dos apareamientos erróneos, y opcionalmente excluyendo las regiones enlazadoras basadas en nucleótidos que pueden enlazar el oligonucleótido a un grupo funcional opcional como un conjugado.

Secuencia diana

El oligonucleótido comprende una secuencia contigua de nucleótidos que es complementaria o híbrida con una subsecuencia de la molécula de ácido nucleico diana. El término "secuencia diana", tal como se utiliza en la presente, se refiere a una secuencia de nucleótidos presente en el ácido nucleico diana que comprende la secuencia de nucleobases complementaria al oligonucleótido de la invención. En algunas realizaciones, la secuencia diana consiste en una región en el ácido nucleico diana que es complementaria a la secuencia de nucleótidos contiguos del oligonucleótido de la invención. En algunas realizaciones, la secuencia diana es más larga que la secuencia complementaria de un único oligonucleótido y, por ejemplo, puede representar una región preferente del ácido nucleico diana que se puede seleccionar por varios oligonucleótidos de la invención.

El oligonucleótido de la invención comprende una secuencia de nucleótidos contiguos que es complementaria al ácido nucleico diana, tal como una secuencia diana.

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

Célula diana

El término célula diana, tal como se utiliza en la presente, se refiere a una célula que expresa el ácido nucleico diana. En algunas realizaciones, la célula diana puede ser *in vivo* o *in vitro*. En algunas realizaciones, la célula diana es una célula de mamífero, tal como una célula de roedor, tal como una célula de ratón o una célula de rata, o una célula de primate, tal como una célula de mono o una célula humana. En realizaciones preferidas, la célula diana es una célula neuronal.

Variante natural

El término "variante natural" se refiere a variantes del transcripto SNHG14 cadena abajo del gen SNORD109B o transcriptos que se originan a partir de los mismos *loci* genéticos que el ácido nucleico diana, pero que pueden diferir, por ejemplo, en virtud de la degeneración del código genético que causa una multiplicidad de codones en el ARN no codificante largo. Por lo tanto, el oligonucleótido de la invención se puede diseñar para seleccionar al ácido nucleico diana y las variantes naturales del mismo.

Modulación de la expresión

El término "modulación de la expresión", tal como se utiliza en la presente, se debe entender como un término general para la capacidad de un oligonucleótido de alterar la cantidad de proteína UBE3A en comparación con la cantidad de UBE3A antes de la administración del oligonucleótido. De forma alternativa, la modulación de la expresión se puede determinar por referencia a un experimento de control donde no se administra el oligonucleótido de la invención. La modulación efectuada por el oligonucleótido está relacionada con su capacidad para reducir, eliminar, retirar, prevenir, decrecer, disminuir, o terminar la supresión del transcripto UBE3A paterno, por ejemplo, por degradación o retirada del transcripto SNHG14 no codificante cadena abajo del SNORD109B o por bloqueo o prevención de la actividad de la polimerasa asociada con el transcripto SNHG14 cadena abajo del SNORD109B. La modulación también se puede ver como la capacidad del oligonucleótido para restaurar, incrementar, o potenciar la expresión del UBE3A paterno, por ejemplo, mediante la eliminación o el bloqueo de los mecanismos inhibidores afectados por el transcripto SNHG14 no codificante cadena abajo del SNORD109B.

Nucleósidos modificados de alta afinidad

Un nucleósido modificado de alta afinidad es un nucleótido modificado que, cuando se incorpora en el oligonucleótido potencia la afinidad del oligonucleótido por su diana complementaria, por ejemplo como se mide por la temperatura de fusión (T_m). Un nucleósido modificado de alta afinidad de la presente invención produce preferentemente un aumento de la temperatura de fusión entre + 0,5 y + 12 °C, más preferentemente entre + 1,5 y + 10 °C y más preferentemente entre + 3 y + 8°C por nucleósido modificado. Son conocidos en la técnica numerosos nucleósidos modificados de alta afinidad e incluyen, por ejemplo, muchos nucleósidos sustituidos en

2' así como ácidos nucleicos bloqueados (LNA) (véase, por ejemplo, Freier & Altmann; *Nucl. Acid Res.*, 1997, 25, 4429-4443 y Uhlmann; *Curr. Opinion in Drug Development*, 2000, 3(2), 293-213).

Modificaciones de azúcar

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

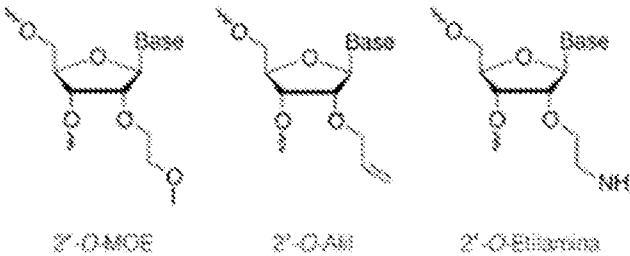
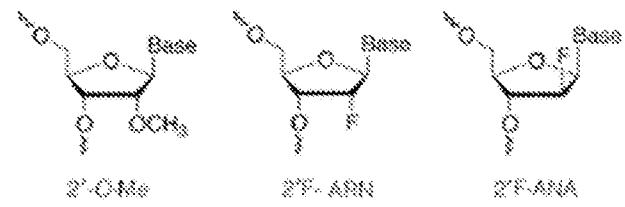
10 Se han realizado numerosos nucleósidos con modificación de la porción de azúcar ribosa, principalmente con el objetivo de mejorar ciertas propiedades de los oligonucleótidos, tal como la afinidad y/o la resistencia a las nucleasas.

15 Estas modificaciones incluyen aquellas en las que se modifica la estructura del anillo de ribosa, por ejemplo, mediante reemplazo con un anillo de hexosa (HNA), o un anillo bicíclico, que típicamente tiene un puente birradicilo entre los carbonos C2 y C4 en el anillo de ribosa (LNA), o un anillo de ribosa no unido que típicamente carece de un enlace entre los carbonos C2 y C3 (por ejemplo, UNA). Otros nucleósidos modificados con azúcar incluyen, por ejemplo, ácidos nucleicos de biciclohexosa (WO2011/017521) o ácidos nucleicos tricíclicos (WO2013/154798). Los nucleósidos modificados también incluyen nucleósidos donde la porción de azúcar se reemplaza con una porción 20 sin azúcar, por ejemplo, en el caso de ácidos nucleicos peptídicos (PNA) o ácidos nucleicos de morfolino.

25 Las modificaciones del azúcar también incluyen modificaciones realizadas mediante la alteración de los grupos sustituyentes en el anillo de ribosa a grupos distintos del hidrógeno, o el grupo 2'-OH que se encuentra naturalmente en los nucleósidos de ADN y ARN. Los sustituyentes se pueden, por ejemplo, introducir en las 30 posiciones 2', 3', 4' o 5'. Los nucleósidos con porciones modificadas con azúcar también incluyen nucleósidos modificados en 2', tal como nucleósidos sustituidos en 2'. De hecho, se ha prestado mucha atención al desarrollo de nucleósidos 2' sustituidos, y se ha encontrado que numerosos nucleósidos 2' sustituidos tienen propiedades beneficiosas cuando se incorporan a oligonucleótidos, tal como una mayor resistencia a los nucleósidos y una mayor afinidad.

Nucleósidos modificados en 2'.

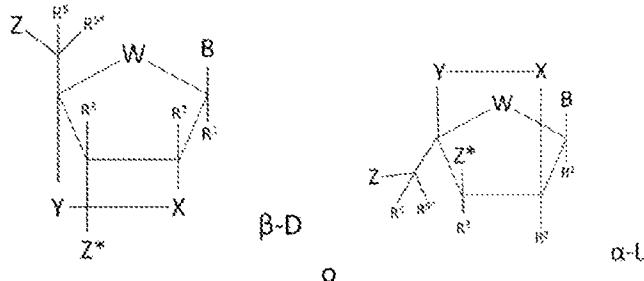
35 Un nucleósido modificado con azúcar en 2' es un nucleósido que tiene un sustituyente distinto de H o -OH en la posición 2' (nucleósido sustituido en 2') o comprende un birradicilo enlazado en 2', e incluye nucleósidos sustituidos en 2' y nucleósidos (puenteado de birradicilo 2' - 4') de LNA. Por ejemplo, el azúcar modificado en 2' puede proporcionar una afinidad de unión mejorada y/o una mayor resistencia a la nucleasa al oligonucleótido. Ejemplos de nucleósidos modificados sustituidos en 2' son 2'-O-alquil-ARN, 2'-O-metil-ARN, 2'-alcoxi-ARN, 2'-O-metoxietil-ARN (Moe), 2'-amino-ARN, 2'-Fluoro-ARN y 2'-fluoro-ANA (F-ANA). Para obtener más ejemplos, consulte, por ejemplo, Freier & Altmann; *Nucl. Acid Res.*, 1997, 25, 4429-4443 y Uhlmann; *Curr. Opinion in Drug Development*, 2000, 3(2), 293-213; y Deleavy y Damha, *Chemistry and Biology* 2012, 19, 937. Más adelante se muestran 40 ilustraciones de algunos nucleósidos modificados sustituidos en 2'.



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

Los nucleósidos de LNA son nucleósidos modificados que comprenden un grupo enlazador (denominado birradicilo o puente) entre C2' y C4' del anillo de azúcar ribosa de un nucleótido. Estos nucleósidos también se denominan ácido nucleico puenteado o ácido nucleico bicíclico (BNA) en la bibliografía.

- 5 En algunas modalidades, el nucleósido modificado o los nucleósidos de LNA del oligómero de la invención tienen una estructura general de la fórmula I o II:



Fórmula I

Fórmula II

- 10 en donde W se selecciona de -O-, -S-, -N(R^a)-, -C(R^aR^b)-, tal como, en algunas modalidades -O-; B designa una nucleobase o porción de nucleobase modificado;
- 15 Z designa un enlace internucleosídico a un nucleósido adyacente, o un grupo 5'-terminal; Z* designa un enlace internucleosídico a un nucleósido adyacente, o un grupo 3'-terminal;
- 20 X designa un grupo seleccionado de la lista que consiste en -C(R a R^b)-, -C(R a)=C(R^b)-, -C(R a)=N-, -O-, -Si(R a)₂-, -S-, -SO₂-, -N(R a)- y >C=Z
- En algunas modalidades, X se selecciona del grupo que consiste en: -O-, -S-, NH-, NR^aR^b, -CH₂-, CR^aR^b, -C(=CH₂)- y -C(=CR^aR^b)-
- 25 En algunas modalidades, X es -O-
- Y designa un grupo seleccionado del grupo que consiste en -C(R a R^b)-, -C(R a)=C(R^b)-, -C(R a)=N-, -O-, -Si(R a)₂-, -S-, -SO₂-, -N(R a)- y >C=Z
- 30 En algunas modalidades, Y se selecciona del grupo que consiste en: -CH₂-, -C(R^aR^b)-, -CH₂CH₂-, -C(R^aR^b)- C(R^aR^b)-, -CH₂CH₂CH₂-, -C(R^aR^b)C(R^aR^b)C(R^aR^b)-, -C(R^a)=C(R^b)-, y -C(R^a)=N-
- En algunas realizaciones, Y se selecciona del grupo que consiste en: -CH₂-, -CHR^a-, -CHCH₃-, CR^aR^b- o -X-Y- en conjunto designan un grupo enlazador bivalente (también denominado radícuла) en conjunto designan un grupo enlazador bivalente que consiste en 1, 2, 3 o 4 grupos/átomos seleccionados del grupo que consiste en -C(R a R^b)-, -C(R a)=C(R^b)-, -C(R a)=N-, -O-, -Si(R a)₂-, -S-, -SO₂-, -N(R a)-, y >C=Z,
- 35 En algunas modalidades, -X-Y- designa un birradicilo seleccionado de los grupos que consisten en: -X-CH₂-, -X-CR^aR^b-, -X-CHR^a-, -X-C(HCH₃)-, -O-Y-, -O-CH₂-, -S-CH₂-, -NH-CH₂-, -O-CHCH₃-, -CH₂-O-CH₂-, -O-CH(CH₃CH₃)-, -O-CH₂-CH₂-, OCH₂-CH₂-CH₂-, -O-CH₂OCH₂-, -O-NCH₂-, -C(=CH₂)-CH₂-, -NR^a-CH₂-, N-O-CH₂-, -S-CR^aR^b- y -S-CHR^a-.
- 40 En algunas realizaciones -X-Y- designa -O-CH₂- u -O-CH(CH₃)-.
- 45 en donde Z se selecciona de -O-, -S- y -N(R^a)-, y R^a y, cuando está presente R^b, cada uno se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo de C₁₋₆ opcionalmente sustituido, alquenilo de C₂₋₆ opcionalmente sustituido, alquinilo de C₂₋₆ opcionalmente sustituido, hidroxi, alcoxi de C₁₋₆ opcionalmente sustituido, alcoxialquilo de C₂₋₆, alqueniloxi de C₂₋₆, carboxi, alcoxcarbonilo de C₁₋₆, alquicarbonilo de C₁₋₆, formilo, arilo, ariloxi-carbonilo, ariloxi, arilcarbonilo, heteroarilo, heteroariloxi-carbonilo, heteroariloxi, heteroarilcarbonilo, amino, mono y di(alquilo de C₁₋₆)amino, carbamoilo, mono y di(alquil de C₁₋₆)amino-carbonilo, amino-alquilaminocarbonilo de C₁₋₆, mono y di(alquil de C₁₋₆)amino-alquil-aminocarbonilo de C₁₋₆, alquilcarbonilamino de C₁₋₆, carbamido, alcanoiloxi

de C₁₋₆, sulfono, alquilsulfoniloxi de C₁₋₆, nitro, azido, sulfanilo, alquilitio de C₁₋₆, halógeno, donde arilo y heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos y dos sustituyentes geminales R^a y R^b designan junto con metileno pueden estar opcionalmente sustituidos (CH₂), en donde todos los grupos químicos pueden ser encontrados en la orientación o S.

5 en donde R¹, R², R³, R⁵ y R^{5*} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: hidrógeno, alquilo de C₁₋₆ opcionalmente sustituido, alquenilo de C₂₋₆ opcionalmente sustituido, alquinilo de C₂₋₆ opcionalmente sustituido, hidroxi, alcoxi de C₁₋₆, alcoxialquilo de C₂₋₆, alqueniloxi de C₂₋₆, carboxi, alcoxcarbonilo de C₁₋₆, alquicarbonilo de C₁₋₆, formilo, arilo, ariloxi-carbonilo, ariloxi, arilcarbonilo, heteroarilo, heteroariloxi-carbonilo, heteroariloxi, heteroarilcarbonilo, amino, mono y di(alquilo de C₁₋₆)amino, carbamoilo, mono y di(alquil de C₁₋₆)amino-carbonilo, amino-alquilaminocarbonilo de C₁₋₆, mono y di(alquil de C₁₋₆)amino- -alquil-aminocarbonilo de C₁₋₆, alquicarbonilamino de C₁₋₆, carbamido, alcanoíloxi de C₁₋₆, sulfono, alquilsulfoniloxi de C₁₋₆, nitro, azido, sulfanilo, alquilitio de C₁₋₆, halógeno, donde arilo y heteroarilo se pueden sustituir opcionalmente, y donde dos sustituyentes geminales designan juntos pueden ser oxo, imino, o metileno opcionalmente sustituido.

En algunas modalidades, R¹, R², R³, R⁵ y R^{5*} se seleccionan independientemente de alquilo C₁₋₆, tal como metilo e hidrógeno.

20 En algunas modalidades, R¹, R², R³, R⁵ y R^{5*} son todos hidrógeno.

En algunas modalidades, R¹, R², R³, son todos hidrógeno, y cualquiera de R⁵ y R^{5*} también es hidrógeno y el otro de R⁵ y R^{5*} es distinto de hidrógeno, tal como alquilo de C₁₋₆ tal como metilo.

25 En algunas modalidades, R^a es hidrógeno o metilo. En algunas modalidades, cuando está presente, R^b es hidrógeno o metilo.

En algunas modalidades, uno o ambos de R^a y R^b es hidrógeno

30 En algunas modalidades, uno de R^a y R^b es hidrógeno y el otro es distinto de hidrógeno

En algunas modalidades, uno de R^a y R^b es metilo y el otro es hidrógeno

En algunas modalidades, tanto R^a como R^b son metilo.

35 En algunas modalidades, el birradicilo -X-Y- es -O-CH₂-, W es O, y todos de R¹, R², R³, R⁵ y R^{5*} son todos hidrógeno. Estos nucleótidos de LNA se divultan en WO99/014226, WO00/66604, WO98/039352 y WO2004/046160, e incluyen lo que comúnmente se conoce como nucleótidos de beta-D-oxi LNA y alfa-L-oxi LNA.

40 En algunas modalidades, el birradicilo -X-Y- es -S-CH₂-, W es O, y todos de R¹, R², R³, R⁵ y R^{5*} son todos hidrógeno. Estos nucleótidos de LNA de tio se divultan en WO99/014226 y WO2004/046160.

En algunas modalidades, el birradicilo -X-Y- es -NH-CH₂-, W es O, y todos de R¹, R², R³, R⁵ y R^{5*} son todos hidrógeno. Estos nucleótidos de LNA de amino se divultan en WO99/014226 y WO2004/046160.

45 En algunas modalidades, el birradicilo -X-Y- es -O-CH₂-CH₂- o -O-CH₂-CH₂-CH₂-, W es O, y todos de R¹, R², R³, R⁵ y R^{5*} son todos hidrógeno. Estos nucleótidos de LNA se divultan en WO00/047599 y Morita et al, Bioorganic & Med. Chem. Lett. 12 73-76, e incluyen lo que comúnmente se conoce como ácidos nucleicos puenteados 2'-O-4' C-etileno (ENA).

50 En algunas modalidades, el birradicilo -X-Y- es -O-CH₂-, W es O, y todos de R¹, R², R³, y uno de R⁵ y R^{5*} son hidrógeno, y el otro de R⁵ y R^{5*} es distinto de hidrógeno tal como alquilo de C₁₋₆, tal como metilo. Estos nucleótidos de LNA sustituidos en 5' se divultan en WO2007/134181.

55 En algunas modalidades, el birradicilo -X-Y- es -O-CR a R^b-, en donde uno o ambos de R a y R^b son distintos de hidrógeno, tal como metilo, W es O, y todos de R¹, R², R³, y uno de R⁵ y R^{5*} son hidrógeno, y el otro de R⁵ y R^{5*} es distinto de hidrógeno tal como alquilo de C₁₋₆, tal como metilo. Estos nucleótidos de LNA modificados con bis se divultan en WO2010/077578.

60 En algunas modalidades, el birradicilo -X-Y- designa el grupo enlazador bivalente -O-CH(CH₂OCH₃)- (ácido nucleico bicíclico 2' O-metoxietilado - Seth et al., 2010, J. Org. Chem. Vol. 75(5) págs. 1569-81). En algunas modalidades, el birradicilo -X-Y- designa el grupo enlazador bivalente -O-CH(CH₂CH₃)- (ácido nucleico bicíclico de 2' O-etilo - Seth et al., 2010, J. Org. Chem. Vol. 75(5) págs. 1569-81). En algunas modalidades, el birradicilo -X-Y- es -O-CHR^a-, W es O, y todos de R¹, R², R³, R⁵ y R^{5*} son todos hidrógeno. Estos nucleótidos de LNA sustituidos en 6' se divultan en WO10036698 y WO07090071.

En algunas modalidades, el birradiclo -X-Y- es -O-CH(CH₂OCH₃)-, W es O, y todos de R¹, R², R³, R⁵ y R^{5*} son todos hidrógeno. Estos nucleósidos de LNA también se conocen como MOE cíclicas en la técnica (cMOE) y se divulan en WO07090071.

- 5 En algunas modalidades, el birradiclo -X-Y- designa el grupo enlazador bivalente -O-CH(CH₃)-. - en cualquiera de la configuración R- o S-. En algunas modalidades, el birradiclo -X-Y- en conjunto designa el grupo enlazador bivalente -O-CH₂-O-CH₂- (Seth et al., 2010, J. Org. Chem.). En algunas modalidades, el birradiclo -X-Y- es -O-CH(CH₃)-, W es O, y todos de R¹, R², R³, R⁵ y R^{5*} son todos hidrógeno. Estos nucleósidos de LNA de metil en 6' 10 también se conocen como nucleósidos cET en la técnica, y pueden ser estereoisómeros (S)cET o (R)cET, como se divula en WO07090071 (beta-D) y WO2010/036698 (alfa-L).

En algunas modalidades, el birradiclo -X-Y- es -O-CR a R^b-, en donde ni en R^a ni en R^b es hidrógeno, W es O, y todos de R¹, R², R³, R⁵ y R^{5*} son todos hidrógeno. En algunas modalidades, R^a y R^b son ambos metilo. Estos nucleósidos de LNA disustituidos en 6' se divulan en WO 2009006478.

- 15 15 En algunas modalidades, el birradiclo -X-Y- es -S-CHR^a-, W es O, y todos de R¹, R², R³, R⁵ y R^{5*} son todos hidrógeno. Estos nucleósidos de LNA de tio sustituidos en 6' se divulan en WO11156202. En algunas modalidades de LNA de tio sustituido en 6', R^a es metilo.

- 20 20 En algunas modalidades, el birradiclo -X-Y- es -C(=CH₂)-C(R a R^b)-, tal como -C(=CH₂)-CH₂- , o - C(=CH₂)-CH(CH₃)-W es O, y todos de R¹, R², R³, R⁵ y R^{5*} son todos hidrógeno. Estos nucleósidos de LNA de vinil carbo se divulan en WO08154401 y WO09067647.

- 25 25 En algunas modalidades, el birradiclo -X-Y- es -N(-OR^a)-, W es O, y todos de R¹, R², R³, R⁵ y R^{5*} son todos hidrógeno. En algunas modalidades, R^a es alquilo de C₁₋₆ tal como metilo. Estos nucleósidos de LNA también se conocen como LNA sustituidos con N y se divulan en WO2008/150729. En algunas modalidades, el birradiclo -X-Y- conjuntamente designa el grupo enlazador bivalente -O-NR^a-CH₃-(Seth et al., 2010, J. Org. Chem.). En algunas modalidades, el birradiclo -X-Y- es -N(R^a)-, W es O, y todos de R¹, R², R³, R⁵ y R^{5*} son todos hidrógeno. En algunas modalidades, R^a es alquilo de C₁₋₆ tal como metilo.

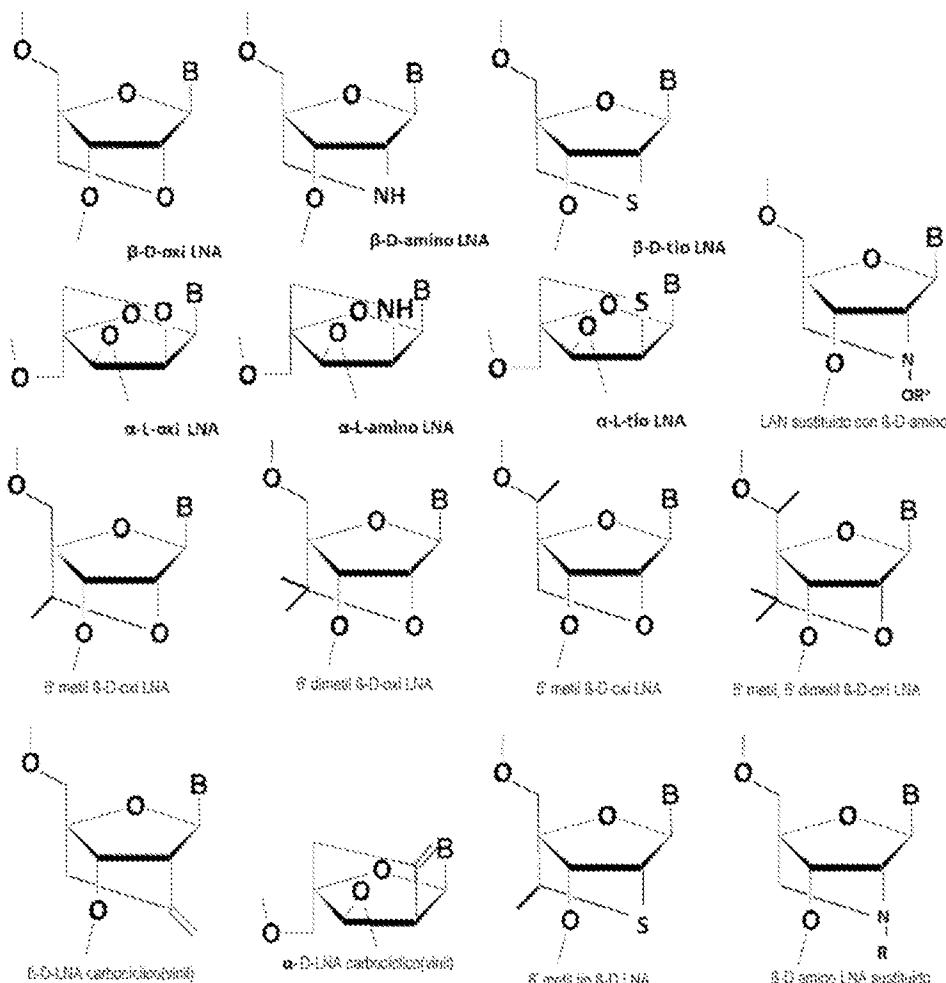
- 30 30 En algunas modalidades, uno o ambos de R⁵ y R^{5*} es hidrógeno y, cuando se sustituye, el otro de R⁵ y R^{5*} es alquilo de C₁₋₆ tal como metilo. En esta modalidad, R¹, R², R³, pueden ser todos hidrógeno, y el birradiclo -X-Y- se puede seleccionar de -O-CH₂- o -O-C(HCR a)-, tal como -O-C(HCH₃)-.

- 35 35 En algunas modalidades, el birradiclo es -Cr a R^b-O-Cr a R^b-, tal como CH₂-O-CH₂-, W es O y todos de R¹, R², R³, R⁵ y R^{5*} son todos hidrógeno. En algunas modalidades, R^a es alquilo de C₁₋₆ tal como metilo. Estos nucleósidos de LNA también se conocen como nucleótidos restringidos conformacionalmente (CRN) y se divulan en WO2013036868.

- 40 40 En algunas modalidades, el birradiclo es -O-CR a R^b-O-CR a R^b-, tal como O-CH₂-O-CH₂-, W es O y todos de R¹, R², R³, R⁵ y R^{5*} son todos hidrógeno. En algunas modalidades, R^a es alquilo de C₁₋₆ tal como metilo. Estos nucleósidos de LNA también se conocen como nucleótidos COC y se divulan en Mitsuoka et al., Nucleic Acids Research 2009 37(4), 1225-1238.

- 45 45 Se reconocerá que, a menos que se especifique, los nucleósidos de LNA pueden estar en la estereoisoforma beta-D o alfa-L.

En el Esquema 1 se presentan determinados ejemplos de nucleósidos de LNA.



Como se ilustra en los ejemplos, en modalidades preferidas de la invención los nucleósidos de LNA en los oligonucleótidos son nucleósidos de beta-D-oxi-LNA.

5

Degradación mediada por nucleasa

La degradación mediada por nucleasa se refiere a un oligonucleótido que puede mediar la degradación de una secuencia de nucleótidos complementaria cuando forma un dúplex con una secuencia de este tipo.

10

En algunas realizaciones, el oligonucleótido puede actuar por medio de la degradación mediada por nucleasa del ácido nucleico diana, donde los oligonucleótidos de la invención pueden reclutar una nucleasa, en particular una endonucleasa, preferentemente endorribonucleasa (RNasa), tal como RNasa H. Los ejemplos de diseños de oligonucleótidos que actúan por medio de mecanismos mediados por nucleasas son oligonucleótidos que típicamente comprenden una región de al menos 5 o 6 nucleósidos de ADN y están flanqueados en un lado o en ambos lados por nucleósidos potenciadores de la afinidad, por ejemplo gápmberos, oligómeros de cabeza y oligómeros de cola

15

Actividad y reclutamiento de la RNasa H

20

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

Gápmero

El término gápmero como se usa en la presente se refiere a un oligonucleótido antisentido que comprende una 5
región de oligonucleótidos de reclutamiento de RNasa H (hueco) que está flanqueada en 5' y 3' por uno o más
nucleósidos modificados potenciadores de la afinidad (flancos). En la presente se describen diversos diseños de
10 gápmeros. Los oligómeros de cabeza y los oligómeros de cola son oligonucleótidos que pueden reclutar RNasa H
donde falta uno de los flancos, es decir, solo uno de los extremos del oligonucleótido comprende nucleósidos
15 modificados potenciadores de la afinidad. Para los oligómeros de cabeza falta el flanco 3' (es decir, el flanco 5'
comprende nucleósidos modificados potenciadores de la afinidad) y para los oligómeros de cola falta el flanco 5'
20 (es decir, el flanco 3' comprende nucleósidos modificados potenciadores de la afinidad).

Gápmero de LNA

El término gápmero de LNA es un oligonucleótido gápmero en el que al menos uno de los nucleósidos modificados 15
potenciadores de la afinidad es un nucleósido de LNA.

Gápmero de alas mixtas

El término gápmero de ala mixta se refiere a un gápmero de LNA en donde las regiones de flanco comprenden al 20
menos un nucleósido de LNA y al menos un nucleósido no modificado de LNA, tal como al menos un nucleósido
modificado sustituido en 2', tal como, por ejemplo, nucleósidos de 2'-O-alquil-ARN, 2'-O-metil-ARN, 2'-alcoxi-RN,
2'-O-metoxietil-ARN (MOE), 2'-amino-ARN, 2'-Fluoro-ARN y 2'-F-ANA. En algunas modalidades, el gápmero de
25 ala mixta tiene un flanco que comprende nucleósidos de LNA (por ejemplo, 5' o 3') y el otro flanco (3' o 5'
respectivamente) comprende nucleósidos modificados sustituidos en 2'.

Conjugado

El término conjugado, tal como se utiliza en la presente, se refiere a un oligonucleótido que está unido 30
covalentemente a una fracción no nucleotídica (fracción conjugada o región C o tercera región).

La conjugación del oligonucleótido de la invención con una o más fracciones no nucleotídicas puede mejorar la 35
farmacología del oligonucleótido, por ejemplo, afectando a la actividad, distribución celular, captación celular o
estabilidad del oligonucleótido. En algunas realizaciones, la fracción conjugada modifica o potencia las propiedades
farmacocinéticas del oligonucleótido mejorando la distribución celular, biodisponibilidad, metabolismo, excreción,
40 permeabilidad y/o captación celular del oligonucleótido. En particular, el conjugado puede dirigir el oligonucleótido
a un órgano, tejido o tipo celular específico y potenciar así la eficacia del oligonucleótido en ese órgano, tejido o
tipo de células. Al mismo tiempo, el conjugado puede servir para reducir la actividad del oligonucleótido en tipos
de células, tejidos u órganos no diana, por ejemplo, la actividad fuera de objetivo o la actividad en tipos de células,
45 tejidos u órganos no objetivo. Los WO 93/07883 y WO 2013/033230 proporcionan fracciones conjugadas
adecuadas. El WO 2012/143379 proporciona un método de administración de un fármaco a través de la barrera
hematoencefálica por conjugación con un fragmento de anticuerpo con afinidad por el receptor de transferrina.

Los conjugados de oligonucleótidos y su síntesis también han sido objeto de exhaustivas revisiones por parte de 45
Manoharan en *Antisense Drug Technology, Principles, Strategies, and Applications*, S.T. Crooke, ed., Ch. 16, Marcel
Dekker, Inc., 2001 and Manoharan, *Antisense and Nucleic Acid Drug Development*, 2002, 12, 103.

En una realización, la fracción no nucleotídica (fracción conjugada) se selecciona del grupo formado por 50
carbohidratos, ligandos del receptor de superficie celular, sustancias farmacéuticas, hormonas, sustancias lipofílicas,
polímeros, proteínas, péptidos, toxinas (por ejemplo, toxinas bacterianas), vitaminas, proteínas víricas (por
ejemplo, cápsides) o combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, la fracción no nucleotídica es un
anticuerpo o fragmento de anticuerpo, como un anticuerpo o fragmento de anticuerpo que facilita el suministro a
través de la barrera hematoencefálica, en particular un anticuerpo o fragmento de anticuerpo dirigido al receptor
de transferrina.

Enlazadores

Un enlace o enlazador es una conexión entre dos átomos que une un grupo químico o segmento de interés a otro 60
grupo químico o segmento de interés a través de uno o más enlaces covalentes. Las porciones conjugadas se
pueden unir al oligonucleótido directamente o a través de una porción enlazadora (por ejemplo, enlazador o
anclaje). Los enlazadores sirven para conectar covalentemente una tercera región, por ejemplo, una porción
conjugado (Región C), a una primera región, por ejemplo, un oligonucleótido (región A).

En algunas modalidades de la invención, el conjugado o conjugado de oligonucleótido de la invención puede 65
comprender opcionalmente una región enlazadora (segunda región o región B y/o región Y) que se coloca entre el
oligonucleótido (región A o primera región) y la porción conjugada (región C o tercera región).

La región B se refiere a enlazadores bioescindibles que comprenden o consisten en un enlace fisiológicamente lábil que es escindible en condiciones normalmente encontradas o análogas a las encontradas dentro de un cuerpo de mamífero. Las condiciones bajo las cuales los enlazadores fisiológicamente lábiles experimentan transformación química (por ejemplo, escisión) incluyen condiciones químicas tal como pH, temperatura,

5 condiciones o agentes oxidativos o reductores, y concentración de sal encontrada en o análoga a las encontradas en células de mamífero. Las condiciones intracelulares de mamíferos también incluyen la presencia de actividad enzimática normalmente presente en una célula de mamífero tal como de enzimas proteolíticas o enzimas hidrolíticas o nucleasas. En una modalidad, el enlazador bioescindible es susceptible a la escisión por nucleasa 10 S1. En una modalidad preferida, el enlazador susceptible a nucleasa comprende entre 1 y 10 nucleósidos, tal como 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 nucleósidos, más preferentemente entre 2 y 6 nucleósidos y lo más preferentemente entre 2 y 4 nucleósidos enlazados que comprenden al menos dos enlaces fosfodiéster consecutivos, tal como al menos 3 o 4 o 5 enlaces fosfodiéster consecutivos. Preferentemente, los nucleósidos son ADN o ARN. Los enlazadores bioescindibles que contienen fosfodiéster se describen con más detalle en WO 2014/076195.

15 La región Y se refiere a enlazadores que no son necesariamente bioescindibles, pero que sirven principalmente para conectar covalentemente una porción conjugada (región C o tercera región), a un oligonucleótido (región A o primera región). Los enlazadores de región Y pueden comprender una estructura de cadena o un oligómero de unidades de repetición tal como etilenglicol, unidades de aminoácidos o grupos aminoalquilo. Los conjugados de oligonucleótidos de la presente invención se pueden construir de los siguientes elementos regionales A-C, A-B-C, 20 A-B-Y-C, A-Y-B-C o A-Y-C. En algunas modalidades, el enlazador (región Y) es un aminoalquilo, tal como un grupo aminoalquilo de C2 - C36, que incluye, por ejemplo, grupos aminoalquilo de C6 a C12. En una modalidad preferida, el enlazador (región Y) es un grupo aminoalquilo de C6.

Control

25 Por el término "control", cuando se utiliza en relación con las mediciones del efecto de un oligonucleótido, se entiende generalmente que el control es un individuo o célula diana no tratada o un individuo o célula diana tratada con un oligonucleótido no objetivo (simulación). Sin embargo, también se puede tratar de un individuo tratado con los cuidados habituales.

Tratamiento

30 El término "tratamiento", como se usa en la presente, se refiere tanto al tratamiento de una enfermedad existente (por ejemplo, una enfermedad o trastorno como se denomina en la presente), como a la prevención de una enfermedad, es decir, profilaxis. Por lo tanto, se reconocerá que el tratamiento como se menciona

en la presente, en algunas realizaciones, puede ser profiláctico.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

40 La diana

45 Un aspecto de la invención es modular el nivel de expresión de la proteína UBE3A de cerdo, primate o humana, en particular para aumentar la expresión de la expresión de UBE3A paterna en células neuronales, en particular en células neuronales humanas. La proteína UBE3A humana existe en varias isoformas que se enumeran en Uniprot nr. Q05086. Varias mutaciones en el gen materno UBE3A pueden dar lugar al síndrome de Angelman.

50 El ácido nucleico diana para los oligonucleótidos de la invención es ARN, en particular un ARN no codificante largo. El ARN no codificante largo al que se dirigen los oligonucleótidos de la presente invención es SNHG14 humano (también conocido como UBE3A-ATS con número de entrada Ensembl ENSG00000224078, versión GRCh38.p2). En particular, el ácido nucleico diana es la región cadena abajo de SNORD109B correspondiente a la posición 25278410 a 25419462 en el cromosoma 15 (SEQ ID NO: 1). En el mono Rhesus (*Macaca mulatta*), el supresor UBE3A se define como la región corriente abajo de SNORD109A correspondiente a la posición 4222848 a 4373084 (cadena directa) en el cromosoma 7 utilizando el montaje Ensembl MMUL 1.0 (SEQ ID NO: 2).

55 En algunas modalidades, el ácido nucleico diana es la SEQ ID NO: 1, o variantes de origen natural de la misma.

60 En determinadas modalidades, el ácido nucleico diana corresponde a regiones que se conservan entre humanos (SEQ ID NO: 1) y mono Rhesus (SEQ ID NO: 2). En determinadas modalidades, el ácido nucleico diana corresponde a regiones que se conservan entre el ser humano (SEQ ID NO: 1), el mono Rhesus (SEQ ID NO: 2) y ratón (SEQ ID NO: 3).

65 En determinadas modalidades, el ácido nucleico diana es la región que es antisentido al pre-ARNm de UBE3A, esta región corresponde a la posición 55319 a 141053 de la SEQ ID NO: 1.

En determinadas modalidades, el ácido nucleico diana es la región cadena abajo de SNORD109B y cadena arriba de la región que es antisentido al pre-ARNm de UBE3A, esta región corresponde a la posición 1 a 55319 de la SEQ ID NO: 1.

- 5 En algunas modalidades, el ácido nucleico diana está presente en una célula, tal como una célula de mamífero, en particular una célula humana *in vitro* o *in vivo* (la célula diana). En determinadas modalidades, la célula diana es una neurona, preferentemente una célula neuronal humana.
- 10 La secuencia diana puede ser una subsecuencia del ácido nucleico diana. En algunas modalidades, el oligonucleótido se dirige a la subsecuencia seleccionada del grupo que consiste en la región antisentido del exón 9, exón 10, exón 13, exón 14, intrón 14, exón 15, intrón 15 y exón 16 de UBE3A. En algunas modalidades, el oligonucleótido o la secuencia de nucleótidos contigua se hibrida o es complementaria a una molécula de ácido nucleico de cadena simple seleccionada del grupo que consiste en las posiciones: 55319-76274, 77483-77573, 92157-93403 y 97056-97354 de la SEQ ID NO: 1. En algunas modalidades, el oligonucleótido o la secuencia de nucleótidos contigua se hibrida o es complementaria a una molécula de ácido nucleico de cadena simple seleccionada del grupo que consiste en las posiciones: 60821-60849, 77567-77583, 92323-92339 y 97156-97172 de la SEQ ID NO: 1.
- 15 En algunas modalidades, el ácido nucleico diana es una región correspondiente a las posiciones 9200-9250 de la SEQ ID NO: 1.
- 20 En algunas modalidades, el ácido nucleico diana es una región correspondiente a las posiciones 11505-11555 de la SEQ ID NO: 1.
- 25 En algunas modalidades, el ácido nucleico diana es una región correspondiente a las posiciones 15100-15150 de la SEQ ID NO: 1.
- 30 En algunas modalidades, el ácido nucleico diana es una región correspondiente a las posiciones 30590-30740 de la SEQ ID NO: 1.
- 35 En algunas modalidades, el ácido nucleico diana es una región correspondiente a las posiciones 46380-46430 de la SEQ ID NO: 1.

Los oligonucleótidos de la invención

- 35 La invención se refiere a oligonucleótidos capaces de modular la expresión de UBE3A paterna, en particular la inducción o regulación positiva de UBE3A expresada por vía paterna en células neuronales. La modulación se logra hibridando con un ácido nucleico diana ubicado en el transcripto SNHG14 de ARN no codificante largo cadena abajo de SNORD109B. En determinadas modalidades, el oligonucleótido de la invención se hibrida con una subsecuencia del ácido nucleico diana de la SEQ ID NO: 1 con un ΔG° por debajo de -10 kcal, tal como con un ΔG° entre -10 a -60 kcal, tal como -12 a -40, tal como de -15 a -30 kcal o -16 a -27 kcal tal como -18 a -25 kcal.
- 40 El oligonucleótido de la invención es un oligonucleótido antisentido que se dirige al transcripto SNHG14 de cerdo, mono rhesus y/o humano cadena abajo de SNORD109B.
- 45 En algunas modalidades, el oligonucleótido antisentido de la invención es capaz de modular la expresión de la diana mediante la eliminación, interferencia o disminución del supresor de la diana. Preferentemente, los oligonucleótidos de la invención inducen la expresión de UBE3A en una célula, en particular la expresión de UBE3A paterna en una neurona, por degradación o eliminación del transcripto SNHG14 cadena abajo de SNORD109B. En 50 algunas modalidades, los oligonucleótidos de la invención son capaces de aumentar la expresión de UBE3A en al menos 20% en comparación con el nivel de expresión de UBE3A en una célula neuronal tratada con solución salina o un oligonucleótido no dirigido, más preferentemente en al menos 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 80%, 100%, 120%, 150%, 160%, 170%, 180%, 190%, 200%, 210%, 220%, 230%, 240% o 250% en comparación con el nivel de expresión de UBE3A en una célula neuronal tratada con solución salina o un oligonucleótido no dirigido.
- 55 En modalidades adicionales, los oligonucleótidos de la invención son capaces de disminuir el nivel del transcripto SNHG14 cadena abajo de SNORD109B (en particular la parte del transcripto que es antisentido a la región de pre-ARNm de UBE3A) en al menos 20% en comparación con el nivel del transcripto SNHG14 cadena abajo de SNORD109B en una célula neuronal tratada con solución salina o un oligonucleótido no dirigido, más preferentemente en al menos 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% o 95% en comparación con el nivel del transcripto SNHG14 cadena abajo de SNORD109B en una célula neuronal tratada con solución salina o un oligonucleótido no dirigido, sin reducir los niveles de SNORD115 en más de 0%, 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 12%, 14%, 16%, 18%, 20%, 25% o 30% en comparación con el nivel de SNORD115 en una célula tratada con solución salina o un oligonucleótido no dirigido. Los transcriptos SNRPN y SNORD116 se ubican corriente arriba del transcripto SNORD115, por lo tanto, si el transcripto SNORD115 no se reduce por el oligonucleótido, es muy probable que se reduzcan los transcriptos SNRPN y SNORD116 tampoco. En una modalidad adicional, los niveles de transcriptos SNRPN y SNORD116 no se reducen en más de 0%, 1%, 2%, 3%,

4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 12%, 14%, 16%, 18%, 20%, 25% o 30% en comparación con el nivel de SNRPN y SNORD116 en una célula tratada con solución salina o un oligonucleótido no dirigido.

- 5 La modulación diana se desencadena por la hibridación entre una secuencia de nucleótidos contigua del oligonucleótido y el ácido nucleico diana. En algunas modalidades, el oligonucleótido de la invención comprende apareamientos erróneos entre el oligonucleótido y el ácido nucleico diana. A pesar de los apareamientos erróneos, la hibridación con el ácido nucleico diana aún puede ser suficiente para mostrar una modulación deseada de la expresión de UBE3A. La afinidad de unión reducida resultante de apareamientos erróneos se puede compensar ventajosamente mediante un mayor número de nucleótidos en el oligonucleótido y/o un mayor número de nucleósidos modificados capaces de aumentar la afinidad de unión a la diana, tal como nucleósidos modificados en 2', que incluyen LNA, presentes dentro de la secuencia de oligonucleótidos.
- 10 Un aspecto de la presente invención se refiere a un oligonucleótido antisentido que comprende una secuencia de nucleótidos contigua de 10 a 30 nucleótidos de longitud con al menos 98%, tal como 100% de complementariedad con la posición 25278410 a 25419462 en el cromosoma humano 15.
- 15 En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una secuencia contigua que es al menos 98% o 100% complementaria con una región del ácido nucleico diana que se muestra como la SEQ ID NO: 1, 2 o 3.
- 20 En una modalidad preferida, el oligonucleótido de la invención, o la secuencia de nucleótidos contigua de este, es completamente complementario (100% complementario) a una región del ácido nucleico diana que se muestra como la SEQ ID NO: 1, o en algunas modalidades puede comprender uno o dos apareamientos erróneos entre el oligonucleótido y el ácido nucleico diana.
- 25 En algunas modalidades, la secuencia de oligonucleótidos es 100% complementaria a una región de ácido nucleico diana correspondiente presente en la SEQ ID NO: 1 y SEQ ID NO: 2. En algunas modalidades, la secuencia de oligonucleótidos es 100% complementaria a una región de ácido nucleico diana correspondiente presente en la SEQ ID NO: 1, 2 y 3.
- 30 En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una secuencia de nucleótidos contigua de 10 a 30 nucleótidos de longitud con al menos 90% de complementariedad, tal como 100% de complementariedad, con una región de ácido nucleico diana correspondiente presente en la SEQ ID NO: 1, en donde la región de ácido nucleico diana se selecciona del grupo que consiste en la región A1 a A3649 en la tabla 1
- 35 Tabla 1: Regiones de la SEQ ID NO 1 que se pueden dirigir utilizando el oligonucleótido de la invención

Reg. A	Posición en SEQ ID NO 1		Posición en SEQ ID NO 1		Posición en SEQ ID NO 1	
	de	a	de	a	de	a
1 10	75	66	1218	50838	50864	27
2 77	91	15	1219	50870	50884	15
3 93	108	16	1220	50885	50911	27
4 168	213	46	1221	50924	50937	14
5 217	282	66	1222	50939	50974	36
6 284	299	16	1223	50980	51003	29
7 301	328	28	1224	51015	51030	16
8 330	344	15	1225	51034	51047	14
9 361	400	40	1226	51075	51089	15
10 415	447	33	1227	51108	51123	15
11 449	470	22	1228	51135	51172	38
12 472	487	16	1229	51189	51216	28
13 489	521	33	1230	51241	51260	20
14 523	540	18	1231	51273	51294	22

Reg.	Posición en SEQ	Longitud	Reg.	Posición en SEQ	Longitud	Reg.	Posición en SEQ	Longitud	Reg.	Posición en SEQ	Longitud	Reg.	Posición en SEQ	Longitud			
A	ID NO 1	A	ID NO 1	A	ID NO 1	A	ID NO 1	A	ID NO 1	A	ID NO 1	A	ID NO 1	A			
de	a	de	a	de	a	de	a	de	a	de	a	de	a	de			
54	1923	22	1271	52814	32	287	98644	25	16	551	370	20	1232	51296	17		
55	1946	42	1272	52834	24	286	98678	27	16	580	3838	19	1233	51357	21		
56	1955	67	1273	52857	28	288	98732	18	17	552	3670	19	1234	51356	26		
57	2053	30	1274	52887	52943	57	2436	98736	13	18	572	733	62	1235	51393	73	
58	2143	17	1275	52945	52862	18	2931	98778	17	18	735	756	22	1236	51494	19	
59	2126	20	1276	52971	52619	48	2932	98812	20	20	758	773	18	1237	51496	20	
60	2132	76	1277	53011	52626	26	2435	98846	32	21	781	829	49	1238	51530	15	
61	2269	26	1278	53053	52606	14	2894	98878	23	22	834	879	48	1239	51548	27	
62	2247	15	1279	53092	52612	21	2925	98930	13	23	882	903	22	1240	51586	15	
63	2263	24	1280	53134	52651	28	2926	98981	16	24	916	949	32	1241	51602	16	
64	2256	17	1281	53161	52725	15	2837	98974	25	25	981	989	30	1242	51619	53	
65	2266	22	1282	53184	52620	27	2466	98911	19	26	1017	1024	15	1243	51678	22	
66	2247	48	1283	53222	52643	22	2845	98933	23	27	1018	1030	32	1244	51727	15	
67	2236	34	1284	53245	52660	16	2801	98957	41	28	1052	1092	39	1245	51743	73	
68	2467	22	1285	53273	52654	27	2861	98919	16	28	1092	1129	46	1246	51766	34	
69	2470	98	1286	53311	52646	32	30	1147	1179	23	30	1147	1247	51844	23		
70	2545	15	1287	53384	52626	23	2823	98922	24	31	1175	1176	36	1248	51918	14	
71	2576	14	1288	53388	52604	17	2804	98928	23	32	1220	1242	25	1249	51947	33	
72	2659	17	1289	53417	52621	15	2825	98928	25	33	1245	1246	15	1250	52004	14	
73	2624	84	1290	53449	52643	15	2806	98914	25	34	1285	1273	14	1251	52023	26	
74	2673	18	1291	53486	52684	30	2821	98918	19	35	1285	1312	23	1247	52142	23	
75	2622	14	1292	53514	52627	14	2824	98922	14	36	1317	1317	14	1252	52151	27	
76	2723	19	1293	53552	52667	16	2835	98946	33	37	1327	1327	19	1254	52204	22	
77	2770	55	1294	53570	52651	22	2810	98970	16	38	1387	1408	47	1255	52248	22	
78	2626	36	1295	53618	52646	36	2821	98918	22	38	1285	1313	26	1256	52311	27	
79	2851	14	1297	53645	52667	23	2812	98940	30	46	1423	1423	14	1257	52327	19	
80	2843	47	1297	53669	52684	16	2813	98973	32	41	1482	1482	20	1258	52351	20	
81	2826	35	1298	53714	52642	23	2814	98978	29	42	1521	1541	81	1259	52380	63	
82	2930	36	1299	53744	52651	22	2815	98976	14	43	1611	1638	23	1260	52430	75	
83	2865	24	1303	53813	52643	26	2816	98978	38	44	1631	1644	14	1261	52506	62	
84	2884	45	1301	53845	52660	16	2817	98938	24	46	1635	1683	29	1262	52578	16	
85	3024	57	1302	53875	52689	15	2816	98926	25	46	1688	1684	16	1263	52587	52	
86	3155	55	1303	53961	52651	31	2816	98931	20	47	1685	1719	25	1264	52612	31	
87	3146	37	1304	53951	52654	21	2816	98922	35	48	1711	1724	14	1265	52644	24	
88	3163	22	1305	54055	52655	41	2821	98934	21	48	1726	1746	21	1266	52672	15	
89	3197	26	1308	54057	54081	25	2822	98928	13	50	1784	1808	55	1267	52688	22	
90	3212	15	1307	54134	54136	22	2823	100311	100337	51	51	1818	1860	42	1268	52715	39
91	3221	28	1308	54163	34778	16	2824	100367	100371	52	52	1862	1873	17	1269	52737	14
92	3243	14	1309	54180	34793	14	2825	100373	100312	50	53	1896	1910	15	1270	52779	14

ES 2 991 800 T3

Reg.	Posición en SEQ	Longitud	Reg.	Posición en SEQ	Longitud	Reg.	Posición en SEQ	Longitud	Reg.	Posición en SEQ	Longitud	Reg.	Posición en SEQ	Longitud	Reg.	Posición en SEQ	Longitud		
A	ID NO 1	de	a	de	a	de	a	de	a	de	a	de	a	de	a	de	a		
210	7320	7407	13	1227	58586	58573	14	2643	104986	104926	13	171	8778	9226	29	1388	58544	58559	18
211	7427	7446	22	1228	58571	58524	14	2644	104985	104912	28	172	9217	9224	18	1389	58575	58575	15
212	7503	7503	64	1229	58586	58501	16	2645	104924	104916	23	173	9221	9270	47	1389	58564	58522	13
213	7505	7505	71	1310	58604	58537	27	2646	104948	104968	21	174	9272	9288	18	1391	58504	57041	36
214	7581	7581	56	1311	58656	58582	27	2647	104912	104917	15	175	8251	9310	25	1382	57037	57082	28
215	7618	7703	65	1312	58696	58713	16	2648	104973	104937	15	176	8312	9357	46	1383	57084	57122	38
216	7717	7722	55	1313	58722	58734	23	2649	104913	104921	24	177	8387	9389	23	1394	57162	57222	61
217	7776	7693	63	1314	58757	58771	15	2650	104934	104926	33	178	8396	9422	27	1395	57224	57246	23
218	7852	7883	18	1315	58825	58878	15	2651	104986	104938	18	179	8446	9454	18	1386	57259	57284	18
219	7882	7913	29	1316	58887	58873	87	2652	104938	104932	15	180	8456	9482	27	1397	57317	57337	18
220	7912	7942	24	1317	58872	58825	52	2653	104934	104935	32	181	8484	9513	35	1388	57346	57369	24
221	7942	7957	14	1318	58924	58951	27	2654	104940	104934	15	182	8505	9519	16	1388	57388	57423	18
222	7958	7977	18	1319	59154	58934	81	2655	104958	104937	18	183	8619	9583	18	1409	57425	57440	18
223	7979	7995	18	1340	59231	59275	46	2656	104975	104939	17	184	8652	9585	14	1401	57442	57455	14
224	7988	8014	17	1341	59281	59013	123	2657	104933	104943	25	185	8657	9590	24	1402	57457	57462	18
225	8030	8045	17	1342	59413	59458	46	2658	104926	104949	15	186	8696	9599	15	1403	57498	57522	15
226	8059	8102	34	1343	59485	58811	46	2659	104946	104947	31	187	8646	9675	38	1404	57522	57546	25
227	8106	8113	14	1344	59513	58533	21	2660	104940	104954	25	188	8886	9711	28	1405	57648	57678	23
228	8115	8141	27	1345	59549	59734	216	2661	104915	104946	28	189	8748	9714	33	1406	57368	57634	42
229	8143	8175	33	1346	59762	58925	64	2662	104949	104930	32	190	8781	9818	38	1407	57638	57675	18
230	8179	8182	14	1347	59824	59837	84	2663	104964	104820	17	191	8832	9825	15	1408	57807	57777	15
231	8187	8208	22	1348	59846	60264	89	2664	104920	104886	27	192	8889	9812	24	1408	57766	57813	18
232	8205	8219	15	1349	59826	60235	25	2665	104954	104873	26	193	8820	9828	13	1410	57801	57819	13
233	8219	8229	20	1350	59837	60246	14	2666	104875	104891	17	194	8846	9860	21	1411	57830	57858	23
234	8231	8252	22	1351	59832	60730	69	2667	104930	104776	33	195	8854	9876	23	1412	57849	57811	23
235	8254	8286	43	1362	59719	60782	76	2668	104923	104882	14	196	8868	9813	28	1413	57926	57945	18
236	8302	8316	15	1363	59114	60227	37	2669	104839	104852	15	197	7833	7861	27	1414	57917	57972	18
237	8306	8329	24	1364	60220	60257	62	2670	104934	104922	19	198	7921	7741	73	1415	58049	58078	26
238	8331	8347	27	1365	60289	60314	26	2671	104956	104927	32	199	7752	7744	56	1416	58050	58050	31
239	8409	8443	44	1366	61316	60554	239	2672	104993	104776	53	200	7253	7266	14	1417	58263	58051	28
240	8433	8436	14	1367	60536	60575	20	2673	105004	104925	15	201	7268	7281	14	1418	58124	58146	23
241	8445	8460	16	1368	60579	60593	15	2674	105047	105078	32	202	7328	7328	46	1419	58147	58162	16
242	8472	8505	34	1369	60516	60538	42	2675	105050	105107	18	203	7229	7349	15	1420	58153	58159	18
243	8494	8507	14	1369	60351	60650	40	2676	105101	105115	15	204	7326	7345	18	1421	58214	58252	15
244	8564	8569	16	1361	59832	60724	33	2677	105198	105137	29	205	7345	7374	30	1422	58252	58318	18
245	8571	8633	23	1362	60377	60736	64	2678	105148	105157	19	206	7381	7367	14	1423	58336	58423	14
246	8659	8673	15	1363	60381	60572	72	2679	105153	105176	14	207	7183	7366	14	1424	58436	58457	22
247	8675	8694	20	1364	60269	60854	14	2680	105185	105237	53	208	7359	7465	17	1425	58443	58607	48
248	8696	8713	18	1365	60815	60312	28	2681	105230	105243	14	209	7399	7479	18	1426	58525	58533	29

Reg.	Posición en SEQ	Longitud	Reg.	Posición en SEQ		Longitud		Reg.	Posición en SEQ		Longitud		Reg.	Posición en SEQ		Longitud		
				ID NO 1	a	de	a		ID NO 1	a	de	a		ID NO 1	a	de	a	
228	10306	45	1506	62563	62541	36	272	106552	106572	21	249	6736	6844	103	1466	63961	61006	43
228	10322	24	1506	62563	62809	57	272	106584	106588	15	250	6847	6903	33	1467	61014	51042	23
229	10342	22	1507	62811	62856	45	272	106593	106598	38	231	6915	6959	46	1468	61046	61086	14
229	10381	14	1507	62811	62860	26	272	106598	106611	28	252	6961	8073	15	1469	61053	61086	14
229	10417	14	1508	62811	62890	26	272	106598	106723	26	253	6963	9016	17	1470	61061	61086	24
229	10428	15	1509	62873	62875	33	272	106726	106740	16	254	6924	9044	25	1471	61119	61184	31
229	10434	22	1509	62873	62879	23	272	106741	106751	16	255	6926	9063	14	1472	61118	61159	22
229	10458	50	1510	62877	62759	23	272	106780	106811	25	256	6926	9063	32	1473	61201	61225	29
229	10458	58	1511	62765	62789	25	272	106811	106841	26	256	6926	9063	40	1474	61258	61284	27
229	10474	43	1512	62892	62816	15	272	106826	106866	41	257	6917	9165	17	1475	61296	61304	19
229	10488	14	1513	62870	62824	15	272	106875	106902	28	258	6918	9249	59	1475	61291	61304	19
229	10489	14	1514	62893	62868	16	272	106915	106926	20	258	6918	9249	28	1476	61316	61332	17
229	10489	14	1514	62893	62894	16	272	106942	106980	19	258	6927	9265	16	1476	61316	61332	17
229	10490	21	1515	62894	62878	15	272	106942	106980	19	260	6928	9266	15	1477	61324	61334	14
229	10493	34	1516	62897	62905	16	272	106981	107010	26	261	6929	9287	37	1478	61358	61383	28
229	10495	24	1517	62905	62937	13	272	107013	107038	26	262	6929	9289	40	1479	61307	61406	34
229	10496	15	1518	62937	62951	15	272	107040	107072	33	263	6930	9295	13	1480	61451	61488	13
229	10497	15	1519	62943	62956	14	272	107073	107094	16	263	6927	9455	19	1480	61451	61488	13
229	10498	36	1520	62946	62980	15	272	107088	107101	15	264	6943	9625	23	1481	61470	61487	23
229	10499	62	1522	62981	62988	28	272	107090	107108	26	265	6927	9626	20	1482	61480	61506	14
229	10500	19	1522	62983	62984	14	272	107113	107127	15	265	6983	9636	16	1483	61499	61525	13
229	10500	36	1523	62984	62991	15	272	107123	107143	15	265	6929	9635	16	1484	61511	61539	20
229	10506	36	1523	62996	63026	15	272	107123	107143	15	265	6930	9635	16	1485	61527	61557	15
229	10506	36	1524	63026	63049	26	272	107154	107172	19	268	6925	9641	14	1485	61530	61557	15
229	10507	44	1525	63027	63076	26	2241	107174	107186	25	269	6953	9672	22	1486	61623	61640	13
229	10509	27	1528	63073	63088	16	272	107179	107226	17	270	69176	9690	15	1487	61673	61877	20
229	10510	18	1527	63078	63125	48	272	107179	107236	14	271	69745	9758	14	1488	61749	61888	20
229	10510	18	1527	63078	63125	48	272	107179	107236	14	272	69752	9853	22	1488	61749	61888	20
229	10511	21	1528	63128	63152	25	272	107173	107174	38	272	69752	9780	20	1488	61810	61941	42
229	10514	21	1528	63128	63152	25	272	107173	107174	38	272	69752	9780	20	1488	61810	61941	42
229	10515	41	1528	63153	63170	17	274	107136	107136	21	273	59755	9803	14	1489	61843	61962	20
229	10516	39	1529	63153	63197	19	274	107154	107154	21	274	59755	9803	15	1489	61843	61962	20
229	10517	39	1529	63153	63229	36	274	107154	107154	18	275	59755	9821	21	1489	61843	61962	20
229	10518	46	1535	63265	63276	14	275	107154	107155	18	275	59852	9853	21	1489	61843	61962	20
229	10519	18	1534	63221	63231	36	275	107154	107155	18	276	59852	9853	21	1489	61843	61962	20
229	10520	22	1532	63225	63245	21	276	107147	107154	12	276	59877	9858	23	1489	62015	62080	16
229	10520	31	1532	63236	63254	16	277	107147	107154	21	277	5981	9852	32	1490	62124	62124	21
229	10521	22	1534	63245	63261	17	277	107147	107154	21	278	10300	10016	17	1490	62133	62146	14
229	10521	37	1534	63245	63261	17	277	107147	107154	21	278	10300	10016	17	1490	62133	62146	14
229	10522	39	1534	63245	63261	17	277	107147	107154	21	278	10300	10016	17	1490	62133	62146	14
229	10523	46	1535	63265	63276	14	278	107147	107154	21	278	10300	10016	21	1490	62133	62146	14
229	10524	28	1536	63281	63286	16	278	107147	107154	20	279	10301	10041	21	1491	62171	62227	14
229	10525	41	1537	63281	63336	45	275	107154	107171	15	279	10301	10041	22	1491	62171	62227	21
229	10526	44	1538	63341	63346	16	275	107154	107171	52	280	10311	10127	17	1492	62223	62316	14
229	10527	54	1539	63341	63346	16	275	107154	107171	52	280	10311	10127	17	1492	62223	62316	14
229	10528	32	1539	63341	63346	16	275	107154	107171	52	280	10311	10127	17	1492	62223	62316	14
229	10529	32	1539	63341	63346	16	275	107154	107171	52	280	10311	10127	17	1492	62223	62316	14
229	10530	33	1539	63341	63346	16	275	107154	107171	52	280	10311	10127	17	1492	62223	62316	14
229	10531	33	1539	63341	63346	16	275	107154	107171	52	280	10311	10127	17	1492	62223	62316	14
229	10532	33	1539	63341	63346	16	275	107154	107171	52	280	10311	10127	17	1492	62223	62316	14
229	10533	33	1539	63341	63346	16	275	107154	107171	52	280	10311	10127	17	1492	62223	62316	14
229	10534	33	1539	63341	63346	16	275	107154	107171	52	280	10311	10127	17	1492	62223	62316	14
229	10535	33	1539	63341	63346	16	275	107154	107171	52	280	10311	10127	17	1492	62223	62316	14
229	10536	33	1539	63341	63346	16	275	107154	107171	52	280	10311	10127	17	1492	62223	62316	14
229	10537	33	1539	63341	63346	16	275	107154	107171	52	280	10311	10127	17	1492	62223	62316	14
229	10538	33	1539	63341	63346	16	275	107154	107171	52	280	10311	10127	17	1492	62223	62316	14
229	10539	33	1539	63341	63346	16	275	107154	107171	52	280	10311	10127	17	1492	62223	62316	14
229	10540	33	1539	63341	63346	16	275	107154	107171	52	280	10311	10127	17	1492	62223	62316	14
229	10541	33	1539	63341	63346	16	275	107154	107171	52	280	10311	10127	17	1492	62223	62316	14
229	10542	28	1540	63341	63346	16	275	107154	107171	52	280	10311	10127	17	1492	62223	62316	14
229	10543	31	1542	6443	6446	45	275	107154	107171	52	280	10311	10127	17	1492	62223	62316	14
229	10544	22	1542	6443	6446	45	275	107154	107171	52	280	10311	10127	17	1492	62223	62316	14
229	10545	31	1542	6443	6446	45	275	107154	107171	52	280	10311	10127	17	1492	62223	62316	14
229	10546	31	1542	6443	6446	45	275	107154	107171	52	280	10311	10127	17	1492	62223	62316	14
229	10547	31	1542	6443	6446	45	275	107154	107171	52	280	10311	10127	17	1492	62223	62316	14
229	10548	31	1542	6443	6446	45	275	107154	107171	52	280	10311	10127	17	1492	62223	62316	14
229	10549	31	1542	6443	6446	45	275	107154	107171	52	280	10311	10127	17	1492	62223	62316	14
229	10550	31	154															

ES 2 991 800 T3

Reg	Posición en SEQ	Longitud	Reg.	Posición en SEQ	Longitud	Reg.	Posición en SEQ	Longitud	Reg.	Posición en SEQ	Longitud	Reg.	Posición en SEQ	Longitud	Reg.	Posición en SEQ	Longitud	
A	ID NO 1	A	ID NO 1	A	ID NO 1	A	ID NO 1	A	ID NO 1	A	ID NO 1	A	ID NO 1	A	ID NO 1	A	ID NO 1	
356	13201	13221	21	1558	154775	64:05	32	2739	163:24	163:24	51	327	118:15	112:23	15	1544	63:454	63:470
357	13223	13250	38	1554	154175	65:31	17	2820	163:77	163:77	21	328	118:34	115:52	22	1545	63:472	63:511
358	13252	13298	17	1555	154025	64:75	34	2903	164:88	164:88	39	329	118:54	115:71	18	1546	63:512	63:538
360	13300	13345	16	1558	154820	64:84	25	2922	165:445	165:461	18	330	118:66	112:95	30	1547	63:547	63:603
370	13307	13320	14	1557	154815	64:837	23	2903	165:483	165:485	14	331	118:80	114:43	14	1548	63:625	63:651
371	13315	13351	17	1558	154824	64:971	24	2904	165:72	165:85	14	332	118:75	120:07	23	1549	63:676	63:692
372	13357	13413	61	1559	154973	64:994	22	2826	165:78	165:84	37	333	118:96	120:12	17	1550	63:730	63:746
373	13422	13437	16	1560	154936	65:017	22	2806	165:93	165:946	25	374	120:17	126:40	24	1551	63:759	63:775
374	13439	13456	18	1561	155019	65:055	37	2917	165:985	165:988	33	375	120:30	120:83	34	1552	63:779	63:813
375	13461	13483	23	1562	155082	65:168	49	2928	165:93	165:644	44	376	120:88	121:11	24	1553	63:841	63:853
376	13485	13541	57	1563	155111	65:138	28	2928	165:881	165:881	21	377	121:33	125:51	18	1554	63:858	63:879
377	13563	13566	18	1564	155160	65:178	40	2816	165:883	165:758	27	378	121:61	127:14	14	1555	63:910	63:918
378	13574	13606	33	1565	155181	65:195	15	2311	165:97	165:77	31	379	121:79	122:25	47	1556	63:948	63:952
379	13618	13646	29	1566	155210	65:210	21	2812	165:78	165:784	16	380	122:38	122:56	19	1557	64:034	64:033
380	13678	13807	24	1567	155232	65:242	17	2812	165:75	165:18	15	381	122:65	122:78	14	1558	64:046	64:040
381	13906	14050	19	1568	155271	65:258	26	342	122:98	122:98	26	382	123:60	123:70	26	1559	64:112	64:120
382	14058	14081	14	1569	155271	65:271	30	342	123:82	123:81	26	383	124:81	124:81	26	1560	64:132	64:132
383	14084	14087	19	1570	155321	65:371	51	2816	165:89	165:877	31	384	124:84	124:84	16	1561	64:150	64:191
384	14098	14286	22	1571	155338	65:413	23	2817	165:87	165:84	36	385	124:80	124:75	16	1562	64:213	64:216
385	14102	14139	38	1572	155421	65:432	22	2818	165:845	165:715	21	386	124:87	125:32	16	1563	64:247	64:247
386	14182	14186	38	1573	155436	65:454	19	2816	165:73	165:838	14	387	125:84	125:84	28	1564	64:28	64:241
387	14182	14205	24	1574	155457	65:486	14	2820	165:86	165:986	103	388	125:82	125:82	36	1565	64:314	64:314
388	14203	14238	15	1575	155482	65:520	29	2821	165:13	165:28	97	389	125:84	125:22	38	1566	64:250	64:258
389	14224	14277	24	1576	155522	65:552	31	2822	165:31	165:52	22	390	126:27	129:46	26	1567	64:330	64:358
390	14229	14320	29	1577	155573	65:584	26	2823	165:153	165:73	21	391	126:65	126:75	25	1568	64:340	64:455
391	14322	14346	27	1578	155575	65:584	14	2824	165:75	165:95	21	392	126:81	126:81	26	1569	64:357	64:375
392	14343	14358	16	1579	155631	65:638	16	2825	165:92	165:226	35	393	127:60	128:12	113	1570	64:419	64:430
393	14362	14387	26	1580	155686	65:656	22	2826	165:87	165:72	16	394	128:28	128:28	13	1571	64:458	64:458
394	14399	14514	15	1581	155832	65:682	15	2827	165:93	165:74	14	395	128:77	129:15	17	1572	64:458	64:458
395	14520	14546	30	1582	155834	65:684	26	2828	165:20	165:33	21	396	129:32	129:45	14	1573	64:457	64:517
396	14546	14546	30	1583	155834	65:684	14	2824	165:75	165:95	21	397	129:81	129:81	26	1574	64:517	64:517
397	14549	14558	70	1513	155861	65:716	56	2825	165:35	165:51	17	398	129:35	129:35	32	1575	64:519	64:521
398	14567	14586	66	1514	155870	65:747	18	2826	165:63	165:68	18	399	129:32	130:22	15	1576	64:552	64:572
399	14599	14610	15	1515	155882	65:832	15	2827	165:93	165:74	14	400	129:35	129:77	17	1577	64:575	64:596
400	14605	14671	65	1516	155884	65:844	14	2825	165:64	165:81	18	401	129:31	130:31	19	1578	64:644	64:644
401	14671	14673	20	1517	155886	65:859	14	2826	165:63	165:68	28	402	129:33	130:55	38	1579	64:684	64:683
402	14676	14726	22	1519	155881	65:851	31	2828	165:71	165:69	20	403	130:26	131:26	33	1580	64:753	64:716
403	14753	14801	19	1520	155886	65:859	23	2828	165:65	165:83	41	404	131:28	131:44	15	1581	64:736	64:751
404	14818	14838	21	1521	155886	65:863	34	2827	165:63	165:83	14	405	131:44	131:33	50	1582	64:753	64:773

ES 2 991 800 T3

Reg.	Posición en SEQ		Longitud		Reg. ID NO 1		Posición en SEQ		Longitud		Reg. ID NO 1		Posición en SEQ		Longitud		Reg. ID NO 1		Posición en SEQ		Longitud		Reg. ID NO 1		Posición en SEQ		Longitud	
	A	ID NO 1	de	a	de	a	de	a	de	a	de	a	de	a	de	a	de	a	de	a	de	a	de	a	de	a	de	a
444	17322	17319	13	161	67231	67231	23	2977	11731	11734	24	405	15835	15848	15	1622	66983	66989	11	233	116641	116661	21					
345	17363	17347	25	183	67283	67301	13	2978	11651	11628	13	408	15840	15857	13	1623	66985	66989	17	233	116638	116681	14					
446	17309	17449	41	163	67284	67245	52	2979	11531	11549	19	407	15836	15898	13	1624	66982	66989	14	2340	116638	116719	17					
447	17480	17464	15	184	67282	67278	18	2980	11135	11187	13	408	15800	15826	17	1625	66910	66916	10	2341	116717	116738	12					
448	17482	17487	16	185	67281	67297	17	2981	11130	11187	17	408	15831	15872	12	1626	66919	66939	35	2342	116834	116849	46					
449	181164	181177	14	188	67408	67428	40	2982	11193	11194	22	410	15888	16028	41	1627	66715	66717	17	2343	116853	116950	38					
450	18418	18431	14	187	67408	67481	14	2983	11142	11187	45	411	16030	16275	16	1628	66824	66826	23	2344	116928	116986	39					
451	185153	185205	14	188	67483	67510	20	2984	11194	11202	13	412	16193	16194	12	1629	66924	66926	10	2345	116971	117003	33					
452	18520	18534	15	189	67540	67561	22	2985	11204	11206	53	413	16207	16243	17	1630	66925	66927	14	2346	116936	117013	14					
453	18707	18721	15	167	67620	67640	21	2986	11207	11281	22	414	16213	16246	14	1631	66320	66320	41	2347	116105	116033	19					
454	18341	18355	15	171	67656	67672	17	2987	11202	11216	24	415	16255	16235	75	1632	66322	66345	24	2348	116105	116050	16					
455	18386	18388	15	162	67674	67749	76	2988	11213	11232	15	416	16346	16376	28	1633	66355	66371	17	2349	116102	116194	33					
456	18382	18385	14	173	67751	67754	14	2989	11213	11247	32	417	16357	16378	27	1634	66375	66407	33	2350	116102	116195	14					
457	18310	18323	14	155	67753	67811	19	2990	11210	11216	77	418	16396	16416	21	1635	66411	66424	14	2351	116102	116146	34					
458	18448	18487	14	161	67765	67826	26	2991	11224	11225	20	419	16521	16521	41	1636	66421	66441	21	2352	116101	116202	19					
459	18470	18474	15	163	67820	67838	19	2992	11223	11226	38	420	16543	16575	17	1637	66443	66460	13	2353	116102	116225	15					
460	18704	18784	71	177	67850	67868	18	2993	11232	11243	15	421	16681	16693	23	1638	66463	66462	10	2354	116124	117289	37					
461	18682	18700	29	178	67877	67918	42	2994	11245	11285	33	422	16506	16576	14	1639	66484	66501	18	2355	116125	116289	16					
462	18820	18918	27	179	67933	67921	19	2995	11235	11241	17	422	16382	16620	35	1640	66503	66527	19	2356	116123	116303	21					
463	18907	18931	25	180	67983	67975	16	2996	11204	11223	23	424	16622	16898	77	1641	66534	66548	15	2357	116106	116329	16					
464	18927	18940	16	181	67986	68036	39	2997	11243	11247	15	425	16703	16716	17	1642	66556	66568	14	2358	116111	116147	37					
465	18932	18971	43	182	68026	68046	19	2998	11248	11267	53	426	16723	16771	19	1643	66582	66593	22	2359	116135	116361	14					
466	18973	18974	30	183	68043	68082	18	2999	11250	11281	53	427	16736	16838	31	1644	66603	66637	12	2360	116137	116488	15					
467	20522	20563	42	184	68112	68129	29	3000	11253	11257	15	428	16855	16864	32	1645	66683	66685	27	2361	116139	116381	22					
468	20520	20563	14	185	68114	68135	17	3001	11267	11258	32	429	16865	16878	14	1646	66687	66696	17	2362	116121	116421	40					
469	20514	20544	14	188	68126	68195	27	3002	11254	11284	35	430	16872	16882	17	1647	66692	66720	23	2363	116121	116423	16					
470	20240	20253	14	187	68170	68182	23	3003	11268	11271	39	431	16892	16906	17	1648	66742	66742	21	2364	116131	116468	18					
471	20448	20463	18	188	68194	68227	44	3004	11273	11275	30	432	16894	16908	35	1649	66753	66786	25	2365	116147	116480	14					
472	20505	20536	14	189	68229	68261	23	3005	11273	11274	39	433	16935	17022	36	1650	66767	66802	16	2366	116142	116496	15					
473	20532	20565	14	190	68272	68306	15	3006	11281	11285	15	434	17054	17082	16	1651	66812	66882	51	2367	116146	116600	15					
474	20500	20513	14	189	68326	68352	44	3007	11282	11282	55	435	17071	17025	15	1652	66804	66885	22	2368	116147	116510	14					
475	20517	20530	14	192	68337	68419	35	3008	11282	11292	31	436	17083	17038	16	1653	66849	66952	14	2369	116151	116634	34					
476	20360	20377	18	193	68342	68347	46	3009	11214	11267	54	437	17088	17111	24	1654	66882	66987	15	2370	116150	116606	27					
477	21412	21439	17	194	68459	68547	38	3010	11280	11282	15	438	17124	17138	15	1655	67024	67084	61	2371	116151	116637	22					
478	21465	21479	15	195	68549	68592	44	3011	11234	11306	33	439	17140	17146	20	1656	67103	67118	15	2372	116158	116677	14					
479	21489	21502	20	196	68590	68674	16	3012	11212	11304	21	440	17181	17222	22	1657	67156	67165	26	2373	116174	116689	15					
480	21797	21812	18	197	68657	68657	47	3013	11213	11307	24	441	17202	17218	17	1658	67185	67185	5	2374	116162	117110	19					
481	22015	22030	16	198	68659	68696	38	3014	11311	11355	43	442	17226	17248	20	1659	67193	67206	14	2375	116172	11725	14					
482	22144	22157	14	199	68668	69735	46	3015	11263	11314	25	443	17250	17268	19	1660	67215	67229	15	2376	116172	11727	35					

Reg	Posición en SEQ	Longitud	Reg	Posición en SEQ	Longitud	Reg	Posición en SEQ	Longitud	Reg	Posición en SEQ	Longitud	Reg	Posición en SEQ	Longitud	Reg	Posición en SEQ	Longitud	Reg	Posición en SEQ	Longitud	Reg	Posición en SEQ	Longitud	Reg	Posición en SEQ	Longitud	Reg	Posición en SEQ	Longitud	Reg	Posición en SEQ	Longitud									
A	ID NO 1	a	b	ID NO 1	a	b	ID NO 1	a	ID NO 1	a	b	ID NO 1	a	b	ID NO 1	a	ID NO 1	a	ID NO 1	a	b	ID NO 1	a	b	ID NO 1	a	b	ID NO 1	a	b	ID NO 1	a	b	ID NO 1	a	b					
600	269463	14	1817	72560	27	30332	117593	117517	25	561	25754	25810	37	1773	7125	7125	17	2934	16141	116158	18																				
601	269466	25	1818	72583	15	30334	117621	117645	28	562	25802	25828	27	1773	7125	71311	58	2935	16171	116158	18																				
602	269795	14	1819	72588	15	30335	117640	117582	21	563	25811	25846	16	1750	71316	71329	20	2936	16191	116208	15																				
603	269814	37	1820	72611	26	30346	117684	117586	25	564	25851	25872	22	1751	71386	71384	35	2937	16257	116278	23																				
604	270023	19	1821	72638	61	30337	117590	117711	22	565	25877	25954	28	1752	71386	71385	21	2938	16318	116373	56																				
605	270358	17	1822	72686	72736	41	30338	117728	117743	16	566	25921	25946	26	1763	71388	71413	23	2939	16375	116437	63																			
606	270705	47	1821	72738	72741	24	30339	117747	117781	35	567	25943	25973	28	1754	71412	71433	22	3030	16438	11654	18																			
607	271348	19	1822	72774	72789	28	30340	117784	117851	13	568	25937	25998	15	1785	71448	71472	25	3031	16456	116496	41																			
608	271613	22	72861	154	1822	72841	72846	96	30341	117932	117922	31	569	25951	25954	14	1766	71445	71451	17	3032	164649	116552	33																	
609	27270	24	1826	72838	72843	18	30342	117828	117842	13	570	25988	25988	19	1787	71451	71553	62	3033	164834	116554	21																			
610	27325	34	1827	72928	72938	31	30343	117850	117886	23	571	25913	26137	25	1788	71536	71581	27	3034	16456	116373	18																			
611	27343	46	1828	72961	72989	25	30344	117846	117940	31	572	26133	26155	21	1793	71583	71524	42	3035	16475	116592	18																			
612	27443	30	1829	73061	73074	14	30345	117938	117988	30	573	26182	26182	16	1789	71631	71631	67	3036	16496	116615	20																			
613	274450	22	1830	73097	73157	37	30346	117970	117986	21	574	26234	26236	54	1791	71716	71725	25	3037	16467	116492	34																			
614	27471	28	1830	73153	73178	24	30347	117958	117854	48	575	26226	26313	16	1782	71732	71747	18	3038	164630	116684	15																			
615	27540	14	1829	73097	73099	14	30348	119034	118597	31	576	26127	26150	24	1794	71729	71834	16	3039	164696	116594	19																			
616	27535	28	1833	73088	73121	34	30349	118061	116363	28	577	26386	26386	20	1794	71810	71823	15	30310	16475	116732	18																			
617	280938	22	1834	73124	73153	35	30350	116068	116122	37	578	26337	26404	16	1788	71819	71834	18	30311	164794	116831	18																			
618	281136	20	1835	73157	73172	36	30351	116122	116165	61	579	26337	26416	19	1788	71839	71872	34	30312	164813	116833	35																			
619	281169	25	1836	73164	73263	46	30352	118172	118196	15	580	26416	26463	38	1797	71836	71889	14	30313	164840	116872	33																			
620	281166	22	1837	73213	73251	46	30353	113167	113211	15	581	26447	26461	15	1789	71856	71939	23	30314	16489	116811	22																			
621	282221	24	1838	73260	73273	14	30354	118218	118278	35	582	26437	26471	15	1790	71916	71924	15	30315	164921	116848	18																			
622	282211	15	1839	73268	73284	14	30355	118291	118326	26	583	26431	26438	18	1793	71946	71989	15	30316	164952	116888	37																			
623	28400	15	1840	73278	73294	14	30356	116318	118354	37	584	26512	26525	24	1791	72063	72021	22	30317	164985	117006	17																			
624	28444	36	1841	73298	73313	16	30357	118373	118386	16	585	26528	26562	35	1812	72123	72247	25	30318	164986	117036	29																			
625	28442	44	1842	73481	73485	15	30358	118391	118405	15	586	26554	26554	27	1813	72171	72191	88	30319	164989	117133	75																			
626	285635	25	1843	73488	73472	44	30359	118407	118423	17	587	26560	26622	33	1813	72165	72162	28	30320	164987	117207	21																			
627	285775	25	1844	73512	73567	16	30360	118425	118456	32	588	26524	26538	15	1813	72194	72234	14	30321	164994	117237	14																			
628	286201	14	1845	73569	73611	43	30361	118486	118692	28	589	26637	26702	18	1818	72265	72255	26	30322	164995	117237	29																			
629	286582	14	1846	73614	73645	12	30362	118496	118651	24	590	26736	26719	14	1817	72257	72281	25	30323	164739	117252	14																			
630	286774	14	1847	73681	73713	53	30363	118633	118651	19	591	26717	26736	14	1818	72283	72269	17	30324	164755	117275	21																			
631	286841	18	1848	73712	73727	16	30364	118653	118681	23	592	26729	26743	15	1819	72312	72239	16	30325	164777	117300	24																			
632	287113	19	1849	73716	73721	16	30365	118687	118817	31	593	26757	26797	31	1819	72353	72336	14	30326	164737	117311	35																			
633	28776	25	1850	73735	73748	4	30366	118620	118778	83	594	26758	26816	21	1811	7236	72365	46	30327	164773	117416	44																			
634	287762	46	1851	73741	73759	36	30367	118687	118716	30	595	26831	26847	17	1812	72358	72411	14	30328	164743	117450	53																			
635	28821	34	1852	73764	73782	19	30368	118731	118871	41	596	26837	26850	14																											

ES 2 991 800 T3

Reg. A	Posición en SEQ ID NO 1		Posición en SEQ ID NO 2		Posición en SEQ ID NO 3		Posición en SEQ ID NO 4		Posición en SEQ ID NO 5		Posición en SEQ ID NO 6		Posición en SEQ ID NO 7		Posición en SEQ ID NO 8		Posición en SEQ ID NO 9		Posición en SEQ ID NO 10		Posición en SEQ ID NO 11		Posición en SEQ ID NO 12	
	Reg. A	Longitud	Reg. A	Longitud	Reg. A	Longitud	Reg. A	Longitud																
678	3:02:25	3:00:39	15	1:05:56	7:54:05	7:54:12	26	3:11:1	1:26:46	1:26:41	16	6:39	2:38:59	2:30:06	28	1:56:1	7:36:55	7:36:04	20	3:02:1	1:18:01	1:18:05	156	
679	3:00:42	3:01:45	16	1:05:56	7:54:05	7:54:17	31	3:11:1	1:26:44	1:26:38	15	8:40	2:39:08	2:35:58	19	1:57:1	7:39:06	7:39:13	14	3:02:7	1:18:27	1:18:31	15	
680	3:01:55	3:01:58	14	1:05:57	7:54:02	7:56:01	29	3:11:1	1:26:42	1:27:47	14	8:41	2:39:78	2:35:05	18	1:58:1	7:39:16	7:39:46	30	3:02:8	1:18:35	1:18:40	46	
681	3:11:49	3:01:56	18	1:05:58	7:55:03	7:56:40	33	3:11:1	1:26:43	1:25:18	32	8:42	2:39:98	2:35:23	32	1:59:1	7:39:47	7:39:41	15	3:02:6	1:18:52	1:18:55	36	
682	3:11:73	3:02:28	56	1:05:58	7:55:44	7:55:60	17	3:11:1	1:26:56	1:25:53	19	8:43	2:39:22	2:35:15	14	1:59:1	7:39:70	7:40:18	41	3:02:7	1:19:10	1:19:22	23	
683	3:12:30	3:02:30	21	1:05:58	7:55:56	7:55:56	15	3:11:1	1:26:56	1:25:57	21	8:44	2:39:31	2:35:44	14	1:59:1	7:40:20	7:44:46	27	3:02:7	1:19:24	1:19:26	17	
684	3:12:38	3:02:30	59	1:05:59	7:55:59	7:56:16	22	3:11:1	1:26:59	1:26:25	37	8:45	2:39:44	2:35:18	15	1:59:2	7:40:03	7:43:32	22	3:02:8	1:19:26	1:19:27	17	
685	3:12:39	3:02:31	38	1:05:59	7:55:53	7:56:46	14	3:11:1	1:26:53	1:28:32	15	8:46	2:39:60	2:35:07	18	1:59:3	7:40:02	7:43:38	87	3:02:8	1:19:27	1:19:28	20	
686	3:13:59	3:03:20	22	1:05:59	7:55:48	7:56:79	32	3:11:1	1:26:50	1:26:83	14	8:47	2:39:16	2:35:33	22	1:59:4	7:39:47	7:39:41	15	3:02:7	1:19:27	1:19:28	14	
687	3:14:22	3:03:22	41	1:05:59	7:56:81	7:57:69	19	3:12:1	1:26:62	1:26:84	9	8:48	2:39:34	2:35:29	33	1:59:5	7:40:25	7:42:39	31	3:02:8	1:19:30	1:19:37	19	
688	3:14:28	3:04:22	15	1:05:59	7:57:41	7:57:23	14	3:12:1	1:26:73	1:20:17	15	8:49	2:39:68	2:35:25	19	1:59:6	7:40:16	7:42:45	36	3:02:8	1:19:30	1:19:35	16	
689	3:14:35	3:04:22	28	1:05:59	7:57:40	7:57:64	25	3:12:1	1:26:73	1:21:37	17	8:50	2:39:93	2:35:15	15	1:59:7	7:42:79	7:45:28	18	3:02:8	1:19:35	1:19:37	17	
690	3:14:44	3:04:34	30	1:05:59	7:57:40	7:57:65	14	3:12:1	1:26:75	1:23:12	16	8:51	2:39:34	2:35:33	20	1:59:8	7:42:89	7:45:15	17	3:02:8	1:19:35	1:19:38	19	
691	3:15:18	3:05:21	15	1:05:59	7:57:57	7:57:80	24	3:12:1	1:26:81	1:23:16	23	8:52	2:39:30	2:35:52	23	1:59:9	7:42:97	7:45:85	82	3:02:8	1:19:35	1:19:35	51	
692	3:15:18	3:05:46	114	1:05:59	7:57:80	7:57:94	15	3:12:1	1:26:83	1:23:17	19	8:53	2:39:44	2:35:53	15	1:59:10	7:42:45	7:45:43	43	3:02:8	1:19:35	1:19:35	43	
693	3:15:45	3:06:54	20	1:05:59	7:57:94	7:58:08	17	3:12:1	1:26:83	1:23:56	27	8:54	2:39:47	2:35:85	19	1:59:11	7:43:16	7:45:81	46	3:02:8	1:19:37	1:19:38	32	
694	3:15:45	3:07:45	28	1:05:59	7:57:40	7:58:24	25	3:12:1	1:26:93	1:21:92	20	8:55	2:39:37	2:34:02	26	1:59:12	7:44:63	7:45:59	17	3:02:8	1:19:35	1:19:46	37	
695	3:17:12	3:07:45	615	1:05:59	7:58:33	7:58:65	33	3:12:1	1:26:93	1:21:96	14	8:56	2:39:42	2:34:22	21	1:59:13	7:45:54	7:46:41	36	3:02:8	1:19:38	1:19:48	41	
696	3:17:38	3:08:43	58	1:05:59	7:58:85	7:58:89	16	3:12:1	1:26:98	1:23:98	25	8:57	2:39:24	2:34:45	22	1:59:14	7:45:36	7:46:36	94	3:02:8	1:19:38	1:19:47	94	
697	3:18:45	3:08:47	23	1:05:59	7:58:82	7:59:22	41	3:13:1	1:26:98	1:23:04	22	8:58	2:39:43	2:35:47	15	1:59:15	7:46:47	7:47:54	63	3:02:8	1:19:38	1:19:39	42	
698	3:18:45	3:08:49	67	1:05:59	7:58:32	7:59:88	97	3:13:1	1:27:06	1:23:21	16	8:59	2:39:47	2:35:45	14	1:59:16	7:47:55	7:47:55	26	3:02:8	1:19:38	1:19:36	15	
699	3:18:45	3:08:52	15	1:05:59	7:58:33	7:59:28	27	3:13:1	1:27:05	1:23:36	14	8:60	2:39:62	2:34:75	14	1:59:17	7:47:88	7:50:13	25	3:02:8	1:19:38	1:19:36	15	
700	3:19:54	3:09:51	16	1:05:59	7:58:33	7:59:45	13	3:13:1	1:27:05	1:23:51	27	8:61	2:39:91	2:35:52	22	1:59:18	7:48:15	7:49:38	24	3:02:8	1:19:38	1:19:47	94	
701	3:19:54	3:09:54	25	1:05:59	7:59:30	7:59:57	97	3:13:1	1:27:05	1:23:59	17	8:62	2:39:53	2:35:51	38	1:59:19	7:49:37	7:50:21	28	3:02:8	1:19:38	1:19:40	92	
702	3:19:55	3:10:02	14	1:05:59	7:59:32	7:59:88	7:59:88	15	3:13:1	1:27:05	1:24:01	24	8:63	2:39:47	2:35:51	14	1:59:20	7:49:39	7:50:21	31	3:02:8	1:19:38	1:19:35	14
703	3:19:55	3:10:13	24	1:05:59	7:59:42	7:59:42	23	3:13:1	1:27:05	1:24:14	30	8:64	2:39:53	2:35:82	85	1:59:21	7:49:45	7:50:41	16	3:02:8	1:19:38	1:19:42	23	
704	3:19:56	3:10:13	27	1:05:59	7:59:46	7:59:77	97	3:13:1	1:27:13	1:24:18	19	8:65	2:39:25	2:37:01	75	1:59:22	7:49:47	7:50:43	27	3:02:8	1:19:38	1:19:42	17	
705	3:19:56	3:10:16	15	1:05:59	7:59:44	7:59:56	75	3:13:1	1:27:15	1:24:18	14	8:66	2:39:14	2:37:45	22	1:59:23	7:49:47	7:50:41	23	3:02:8	1:19:38	1:19:42	17	
706	3:19:56	3:10:16	30	1:05:59	7:59:46	7:59:52	20	3:13:1	1:27:15	1:24:18	17	8:67	2:39:74	2:37:05	22	1:59:24	7:49:47	7:50:46	36	3:02:8	1:19:38	1:19:40	34	
707	3:19:56	3:10:17	15	1:05:59	7:59:48	7:59:52	15	3:13:1	1:27:15	1:24:18	24	8:68	2:39:15	2:37:45	22	1:59:25	7:49:48	7:50:46	31	3:02:8	1:19:38	1:19:41	31	
708	3:19:57	3:10:20	15	1:05:59	7:59:52	7:59:65	97	3:13:1	1:27:15	1:24:26	15	8:69	2:39:87	2:37:05	88	1:59:26	7:49:58	7:50:52	43	3:02:8	1:19:38	1:19:41	31	
709	3:19:57	3:10:23	15	1:05:59	7:59:52	7:59:65	97	3:13:1	1:27:15	1:24:26	17	8:70	2:39:87	2:37:05	88	1:59:27	7:49:58	7:50:52	43	3:02:8	1:19:38	1:19:41	31	
710	3:19:57	3:10:23	23	1:05:59	7:59:52	7:59:65	97	3:13:1	1:27:15	1:24:26	22	8:71	2:39:39	2:37:05	88	1:59:28	7:49:58	7:50:52	43	3:02:8	1:19:38	1:19:41	31	
711	3:19:57	3:10:27	15	1:05:59	7:59:52	7:59:65	97	3:13:1	1:27:15	1:24:26	17	8:72	2:39:87	2:37:05	88	1:59:29	7:49:58	7:50:52	43	3:02:8	1:19:38	1:19:41	31	
712	3:19:57	3:10:27	15	1:05:59	7:59:52	7:59:65	97	3:13:1	1:27:15	1:24:26	17	8:73	2:39:87	2:37:05	88	1:59:30	7:49:58	7:50:52	43	3:02:8	1:19:38	1:19:41	31	
713	3:19:57	3:10:27	23	1:05:59	7:59:52	7:59:65	97	3:13:1	1:27:15	1:24:26	17	8:74	2:39:87	2:37:05	88	1:59:31	7:49:58	7:50:52	43	3:02:8	1:19:38	1:19:41	31	
714	3:19:57	3:10:27	23	1:05:59	7:59:52	7:59:65	97	3:13:1	1:27:15	1:24:26	17	8:75	2:39:87	2:37:05	88	1:59:32	7:49:58	7:50:52	43	3:02:8	1:19:38	1:19:41	31	
715	3:19:57	3:10:27	23	1:05:59	7:59:52	7:59:65	97	3:13:1	1:27:15	1:24:26	17	8:76	2:39:87	2:37:05	88	1:59:33	7:49:58	7:50:52	43	3:02:8	1:19:38	1:19:41	31	
716	3:19:57	3:10:27	23	1:05:59	7:59:52	7:59:65	97	3:13:1	1:27:15	1:24:26	17	8:77	2:39:87	2:37:05	88	1:59:34	7:49:58	7:50:52	43	3:02:8	1:19:38	1:19:41	31	
717	3:19:57	3:10:27	23	1:05:59	7:59:52	7:59:65	97	3:13:1	1:27:15	1:24:26	17	8:78	2:39:87	2:37:05	88	1:59:35	7:49:58	7:50:52	43	3:02:8	1:19:38	1:19:41	31	
718	3:19:57	3:10:27	23	1:05:59	7:59:52	7:59:65	97	3:13:1	1:27:15	1:24:26	17	8:79	2:39:87	2:37:05	88	1:59:36	7:49:58	7:50:52	43	3:02:8	1:19:38	1:19:41	31	
719	3:19:57	3:10:27	23	1:05:59	7:59:52	7:59:65	97	3:13:1	1:27:15	1:24:26	17	8:80	2:39:87	2:37:05	88	1:59:37	7:49:58	7:50:52	43	3:02:8	1:19:38	1:19:41	31	
720	3:19:57	3:10:27	23	1:05:59	7:59:52	7:59:65	97	3:13:1	1:27:15	1:24:26	17	8:81	2:39:87	2:37:05	88	1:59:38	7:49:58	7:50:52	43	3:02:8	1:19:38	1:19:41	31	
721	3:19:57	3:10:27	23	1:05:59	7:59:52	7:59:65	97	3:13:1	1:27:15	1:24:26	17	8:82	2:39:87	2:37:05	88	1:59:39	7:49:58	7:50:52	43	3:02:8	1:19:38	1:19:41	31	
722	3:19:57	3:10:27	23</td																					

ES 2 991 800 T3

Reg	Position en SEQ		Longitud		Reg	Position en SEQ		Longitud		Reg	Position en SEQ		Longitud		Reg	Position en SEQ		Longitud		Reg	Position en SEQ		Longitud	
	A	ID NO 1	de	a		ID NO 1	de	a	ID NO 1		ID NO 1	de	a	ID NO 1	de	a	ID NO 1	de	a	ID NO 1	de	a		
756	32649	23	1975	78301	75514	14	31489	22686	122553	48	777	34433	31438	24	1933	76534	75859	26	3150	121446	121450	17		
757	32651	14	1972	78307	75537	31	31320	123683	122550	28	778	34445	31450	16	1935	76537	75934	64	3151	121448	121487	20		
758	32652	35	1975	78307	75537	44	31423	122728	122742	45	779	34453	31483	21	1936	77012	77034	23	3152	121450	121515	17		
759	32653	27	1976	78352	75823	62	31512	22757	122770	14	720	34485	31501	17	1937	77039	77055	17	3153	121517	121543	27		
760	32721	30	1977	78325	75865	41	31332	12279	122940	62	721	34484	31508	15	1938	77038	77094	14	3154	121545	121584	29		
761	32752	27	1978	78383	75884	17	31394	22842	122957	18	722	31527	31528	23	1939	77121	77164	64	3155	121575	121587	23		
762	32780	16	1978	78636	76769	74	31485	123680	123823	24	723	31531	31545	35	1940	77138	77210	15	3156	121559	121617	19		
763	32775	35	1980	78751	75787	27	31136	21933	122956	23	724	31567	31615	48	1941	77262	77225	24	3157	121619	121662	14		
764	32821	13	1981	78723	75834	22	31317	22968	123942	76	725	31636	31685	36	1942	77227	77247	21	3158	121654	121681	16		
765	32851	13	1982	78713	75854	39	31338	21905	123776	22	726	31675	31687	47	1943	77266	77347	57	3159	121633	121700	10		
766	32856	16	1983	78747	75830	44	31388	21934	123938	16	727	31713	31722	19	1944	77327	77340	14	3160	121732	121751	30		
767	32872	46	1984	78274	75939	36	3240	21114	123534	21	728	31726	31768	41	1945	77352	77368	25	3161	121773	121788	16		
768	32886	32	1985	78917	75944	26	3243	21148	123630	18	729	31776	31796	21	1946	77377	77384	18	3162	121759	121805	16		
769	32916	30	1986	78956	75978	23	32432	21162	123532	19	730	31785	31813	19	1947	77396	77439	54	3163	121837	121834	20		
770	32918	30	1987	78932	75938	18	32433	21164	123538	15	731	31818	31815	21	1948	77455	77468	16	3164	121836	121857	12		
771	32919	22	1988	79001	75032	30	32464	123500	123925	26	732	31857	31865	23	1949	77462	77583	13	3165	121859	121974	16		
772	32919	14	1989	79026	75040	15	32465	123237	123231	86	733	31878	31889	14	1950	77386	77589	14	3166	121877	121925	48		
773	32916	14	1986	79044	75072	28	32468	123334	123233	16	734	31926	31945	28	1951	77585	77841	47	3167	121923	121936	14		
774	32918	34	1981	79088	75158	61	32479	123402	123853	18	735	31942	31978	17	1952	77643	77726	26	3168	121928	121943	16		
775	32924	32	1986	79152	75152	21	32498	123598	123559	34	736	31995	32014	32	1953	77730	77768	39	3169	121952	121976	15		
776	32925	31	1983	79184	75228	45	32479	123491	123449	39	737	32026	32050	21	1954	77776	77816	39	3170	121938	121982	15		
777	32924	14	1988	79221	75235	15	32410	123412	123453	42	738	32038	32110	51	1955	77818	77825	38	3171	122024	122028	15		
778	32918	36	1985	79232	75252	53	32411	123455	123455	31	739	32125	32147	70	1956	77857	77865	19	3172	122039	122056	17		
779	32926	43	1986	79287	75353	47	32422	123488	123533	16	740	32168	32242	77	1957	77894	77878	16	3173	122048	122059	14		
780	32915	14	1987	79356	75352	37	32473	123508	123524	19	741	32234	32279	36	1958	77892	77898	17	3174	122052	122072	15		
781	32947	33	1989	79441	75478	36	32464	123628	123633	12	742	32296	32315	23	1959	77924	77924	25	3175	122059	122095	13		
782	32945	14	1989	79428	75522	35	32465	123515	123578	38	743	32324	32326	65	1960	77923	77926	14	3176	122059	122122	14		
783	32943	14	1989	79532	75532	18	32418	123658	123834	37	744	32425	21	1961	77957	77971	14	3177	122143	122153	13			
784	32946	42	2001	79568	75583	16	32471	123654	123653	30	745	32457	32453	27	1962	77962	77988	24	3178	122169	122189	15		
785	32925	33	2002	79574	75601	18	32422	123695	79773	40	746	32483	32481	23	1963	77984	78022	29	3179	122265	122274	17		
786	32952	15	2003	79603	75618	16	32423	123719	123740	85	747	32475	32498	24	1964	78024	78056	33	3180	122289	122305	21		
787	34168	14	2004	79617	75639	13	32420	123803	123416	74	748	32496	32523	34	1965	78079	78123	30	3181	122311	122346	36		
788	34397	15	2005	79651	75683	33	32421	123818	123818	14	749	32518	32534	16	1966	78122	78158	57	3182	122357	122393	19		
789	34622	14	2010	79655	75732	40	32422	123696	123139	44	750	32525	32547	21	1967	78173	78213	47	3183	122446	122468	13		
790	34627	15	2007	79721	75736	16	32423	123841	123874	34	751	32555	32585	14	1968	78224	78266	22	3184	122471	122489	19		
791	34625	15	2008	79727	75732	36	32424	123876	124021	46	752	32556	32572	14	1969	78275	78332	38	3185	122481	122512	22		
792	34837	15	2009	79784	75812	29	32225	124026	124045	15	753	32574	32587	14	1970	78334	78443	107	3186	122525	122541	18		
793	34846	13	2010	79828	75834	26	32226	124042	124042	38	754	32616	32616	24	1971	78442	78483	48	3187	122543	122567	15		
794	34846	14	2011	79841	75861	21	32227	124091	124091	19	755	32626	32626	14	1972	78491	78505	15	3188	122579	122592	14		

Reg	ID NO.1	Posición en SEQ		Longitud		Reg	Posición en SEQ		Longitud		Reg	Posición en SEQ		Longitud		Reg	Posición en SEQ		Longitud		Reg	Posición en SEQ		Longitud			
		A	ID NO.1	a	de		a	de	a	de		a	de	a	de		a	de	a	de		a	de	a	de		
834	37473	14	2051	81542	81528	15	32367	125845	125829	15	735	36937	14	2012	79373	54	3225	124156	124185	28							
835	37481	23	2052	81552	81564	21	32368	125834	125848	15	736	36939	34	2013	79382	21	3226	124238	124274	37							
836	37506	19	2053	81556	81565	38	32369	125850	125864	35	737	36944	36	2014	79380	37	3236	124235	124332	14							
837	37526	20	2054	81566	81584	32	3270	125898	125896	62	738	36981	17	2015	79383	27	3231	124335	124373	33							
838	37540	33	2055	81586	81598	33	3271	125867	125899	33	739	36989	22	2016	80119	45	3232	124334	124412	13							
839	37554	17	2056	81570	81577	20	3272	125822	125826	15	830	36919	15	2017	80111	18	3233	124319	124445	27							
840	37571	18	2057	81578	81578	19	3273	125897	125897	19	831	36947	17	2018	80114	47	3234	124350	124476	21							
841	37621	38	2058	815781	815810	30	3274	126130	125849	20	832	36917	30	2019	80115	36	3235	124472	124493	22							
842	37673	18	2059	815812	815847	36	3275	128151	125879	29	833	36926	36	2020	80126	28	3236	124336	124630	22							
843	37705	36	2060	815842	815893	45	3276	126186	125828	53	834	36926	36	2021	80124	19	3237	124322	124561	43							
844	37740	14	2061	81586	81594	27	3277	126241	125879	39	835	36926	39	2022	80120	27	3238	124364	124535	32							
845	37764	27	2062	81543	81564	22	3277	126275	125823	21	836	36926	34	2023	80123	20	3238	124667	124648	43							
846	37800	19	2063	81567	81574	48	3279	126297	125897	16	837	36932	36	2024	80124	37	3245	124652	124723	33							
847	37820	31	2064	81566	81574	39	3280	126320	125863	44	838	36933	38	2025	80123	39	3241	124750	124767	13							
848	37868	37949	22	2065	81236	81214	19	3281	126376	125895	20	839	36902	19	2026	80140	14	3242	124769	124783	25						
849	37911	37972	62	2058	812176	812197	22	3282	126405	125819	14	840	36945	14	2027	80147	22	3243	124812	124828	17						
850	37986	38014	29	2057	812196	812246	32	3283	126420	125842	23	841	36932	18	2028	80140	17	3244	124853	124908	34						
851	38016	38032	17	2058	812252	812269	18	3284	126487	125891	35	842	36951	35	2029	80146	33	3245	124918	124948	25						
852	38034	38053	20	2059	812271	812333	23	3285	126516	125853	36	843	36952	21	2030	80161	27	3246	124958	124986	29						
853	38085	38173	19	2070	82300	823114	15	3286	126586	125850	15	844	36975	31	2031	80152	30	3247	125023	125042	20						
854	38075	38084	16	2071	823235	823243	15	3287	126584	125897	14	845	36977	40	2022	80165	37	3248	125022	125048	16						
855	38092	38133	37	2072	82344	82367	54	3288	126820	125853	34	846	36978	20	2023	80166	38	3249	125083	125181	19						
856	38167	38171	27	2073	823276	82407	30	3289	126864	125824	41	847	369810	14	2024	80172	36	3250	125075	125081	19						
857	38171	38194	38	2074	82406	82422	17	3290	126887	125875	19	848	36925	77	2035	80173	57	3251	125093	125107	15						
858	38245	28	2075	82421	82443	21	3291	126764	125877	14	849	36963	32	2036	80174	76	3252	125132	125148	18							
859	38247	38263	23	2076	82448	82459	24	3292	126792	125828	17	850	36924	59	2037	80173	80	3253	125138	125194	18						
860	38277	38375	49	2077	82458	82507	18	3293	126842	125862	21	851	36948	32	2038	80174	37	3254	125154	125204	50						
861	38324	38410	37	2078	82502	82523	22	3294	126868	125879	14	852	37056	28	2039	80163	30	3255	125204	125237	24						
862	38452	38487	16	2079	82524	82578	32	3295	126881	125897	17	853	37051	45	2040	80159	60	3256	125214	125239	18						
863	38471	38487	17	2080	82550	82603	14	3296	126896	125825	20	854	37164	38	2041	80170	81	3257	125233	125376	43						
864	38477	38496	14	2081	82626	82647	30	3297	126895	125837	32	855	37238	30	2042	80166	44	3258	125272	125386	15						
865	38484	38507	14	2082	82650	82666	17	3298	126898	125823	35	856	37280	15	2043	80121	25	3258	125414	125431	21						
866	38536	38556	21	2083	82669	82693	15	3299	126726	125735	10	857	37288	18	2044	81237	17	3258	125413	125432	33						
867	38580	38593	14	2084	82695	82716	32	3300	127142	125714	33	858	37326	26	2045	81226	17	3261	125475	125562	38						
868	38602	38618	17	2085	82736	82736	12	3301	127116	125751	18	859	37363	24	2046	81232	35	3262	125564	125588	28						
869	38626	38645	27	2086	82760	82785	36	3302	127193	125727	25	860	37377	18	2047	81323	19	3263	125605	125639	35						
870	38683	38709	17	2087	82773	82791	14	3303	127229	125753	25	861	37384	14	2048	81322	31	3264	125643	125659	38						
871	38706	38722	14	2088	82780	82818	38	3304	127255	125778	26	862	37380	49	2049	81438	46	3265	125719	125732	14						
872	38711	38725	15	2089	82811	82825	5	3305	127294	125794	101	863	37466	37481	26	2050	81445	19	3266	125737	125768	33					

Reg.	Posición en SEQ	Longitud	Reg.	Posición en SEQ	Longitud	Reg.	Posición en SEQ	Longitud	Reg.	Posición en SEQ	Longitud	Reg.	Posición en SEQ	Longitud	Reg.	Posición en SEQ	Longitud		
A	ID NO 1	a	A	ID NO 1	a	A	ID NO 1	a	A	ID NO 1	a	A	ID NO 1	a	A	ID NO 1	a		
912	461106	42	2129	84283	84103	121	3945	23920	126246	27	873	38766	17	2390	82864	44	3246	127365	15
913	461110	35	2130	84240	94122	25	3246	212357	125319	35	874	38756	21	2391	82883	13	3307	127417	12
914	461147	37	2131	84431	84444	14	3247	239293	126240	28	875	38772	26	2392	82814	17	3248	127404	14
915	461154	38	2132	84434	84430	57	3248	23447	125485	30	876	38827	20	2393	82336	17	3249	127350	15
916	461156	19	2133	84503	84520	18	3249	23448	125604	76	877	38880	24	2394	82337	21	3240	127342	12
917	461212	31	2134	84522	84535	34	3250	23420	125640	27	878	38825	21	2395	82359	14	3241	127352	47
918	461224	24	2135	84557	84572	16	3251	23560	125683	14	879	38911	21	2396	83030	27	3242	127554	12
919	461308	19	2136	84574	84597	24	3252	23559	125695	37	880	38939	17	2397	83026	17	3243	127581	15
920	461309	13	2137	84607	84636	20	3253	238616	125627	22	881	38982	11	2398	83136	54	3244	127536	34
921	461431	41	2138	84620	84675	25	3254	23653	125861	49	882	39034	14	2398	83115	26	3245	127565	33
922	461473	15	2139	84677	84700	24	3255	23663	125867	15	883	39046	23	2399	83120	21	3246	127501	12
923	461484	39	2140	84712	84753	33	3256	23669	125716	18	884	39075	41	2400	83142	14	3247	127588	30
924	461524	21	2141	84755	84807	53	3257	23677	125708	33	885	39127	17	2412	83166	27	3248	127532	33
925	461547	15	2142	84809	84828	18	3258	23598	125767	34	886	39148	15	2413	83196	15	3249	127541	13
926	461557	13	2143	84831	84849	13	3259	23565	125762	29	887	39164	14	2414	83202	59	2414	127575	19
927	461598	14	2144	84879	84893	15	3260	23941	125948	35	888	39218	14	2415	83213	27	3250	127581	19
928	461616	18	2145	84898	84915	21	3261	238861	125967	17	889	39224	33	2416	83285	45	3251	127606	19
929	461614	14	2146	84917	84931	45	3262	238693	125963	15	890	39286	42	2417	83387	14	3252	127618	14
930	461614	17	2147	85124	85147	14	3263	238628	125915	31	891	39297	16	2418	83413	14	3254	127617	37
931	461738	13	2148	85125	85167	15	3264	23947	125945	39	892	39308	36	2419	83417	33	3255	127618	30
932	461745	23	2149	85126	85176	15	3265	239861	125967	17	893	39345	15	2420	83446	35	3256	127619	22
933	461758	29	2150	85155	85174	15	3266	236422	126120	28	894	39381	21	2421	83522	43	3257	127627	36
934	461854	24	2151	85163	85176	14	3267	301459	126156	47	895	39370	14	2422	83567	15	3258	127624	15
935	461845	19	2152	85186	85191	17	3258	301568	126169	52	896	39382	17	2413	83676	35	3259	127632	27
936	461875	15	2153	85191	85214	35	3269	301111	126173	53	897	39417	53	2414	83684	23	3260	127634	73
937	461859	29	2154	85454	85454	39	3270	30176	126181	17	898	39490	14	2415	83703	14	3261	127644	37
938	461788	21	2155	85456	85484	19	3271	30177	126147	23	899	39502	23	2416	8373	85	3262	127656	41
939	461821	19	2156	85509	85545	37	3272	30439	126161	23	900	39535	15	2417	83717	14	3263	127659	13
940	461942	21	2157	85525	85550	15	3273	30475	126197	33	901	39551	61	2418	83813	22	3264	127662	27
941	461987	14	2158	85586	85584	19	3274	30512	126250	39	902	39638	17	2419	83825	17	3265	128075	25
942	461066	93	2159	85586	85610	25	3275	30562	126282	31	903	39648	42	2420	83836	41	3266	128236	56
943	461098	33	2160	85604	85627	24	3276	30578	126314	31	904	39707	63	2421	83858	17	3267	128000	67
944	461135	63	2161	85628	85685	38	3277	30616	126314	49	905	39773	25	2422	83876	16	3268	128060	59
945	461202	22	2152	85625	85723	26	3278	30776	126368	104	906	39798	60	2423	83893	59	3269	128074	27
946	461226	19	2153	85713	85725	18	3279	30671	126321	151	907	39822	57	2424	84633	55	3270	128167	17
947	461266	14	2154	85722	85735	14	3280	31038	126151	39	908	39830	40	2425	84689	54	3271	128125	69
948	461276	24	2155	85779	85785	16	3281	31032	126105	44	909	39873	25	2426	84104	18	3272	128230	63
949	461306	22	2156	85206	85213	14	3282	31112	126188	77	910	39888	16	2427	84143	81	3273	128264	14
950	461326	38	2157	85875	85888	14	3283	31194	126127	44	911	40015	50	2428	84249	53	3274	128264	36

Reg	Posición en SEQ	Longitud	Reg	Posición en SEQ	Longitud	Reg	Posición en SEQ	Longitud	Reg	Posición en SEQ	Longitud	Reg	Posición en SEQ	Longitud	Reg	Posición en SEQ	Longitud	
A	ID NO 1	A	ID NO 1	A	ID NO 1	A	ID NO 1	A	ID NO 1	A	ID NO 1	A	ID NO 1	A	ID NO 1	A	ID NO 1	
1286	45390	20	2286	50157	32	44	3501	135753	44	4228	43865	17	2246	43848	42	3462	34260	74
1286	45415	14	2286	50125	32	44	3502	135815	44	4230	43863	18	2247	38513	16	3453	13275	35
1270	45421	65	2287	50125	36	44	3503	135860	21	4031	43923	15	2248	38531	22	3464	134346	33
1371	45428	58	2288	501305	14	44	3504	135853	33	1032	43822	36	2249	38547	54	3465	134271	36
1372	45506	21	2289	501320	33	44	3505	135822	44	1032	44011	19	2250	38573	21	3466	134380	36
1373	45507	20	2290	501356	15	44	3506	135878	15	1034	44028	43	2251	38557	12	3467	134374	47
1373	45603	48	2291	501400	22	44	3507	135995	42	1035	44072	24	2252	38650	71	3468	134445	77
1375	45652	14	2292	501423	35	44	3508	136061	15	1036	44101	30	2253	38652	54	3469	134523	16
1376	45675	47	2293	501484	44	44	3509	136108	58	1037	44187	60	2254	38654	12	3470	134521	38
1377	45743	15	2294	501506	22	44	3510	136172	13	1038	44224	21	2255	38638	65	3471	134542	54
1375	45824	23	2295	501528	44	44	3511	136182	98	1039	44246	20	2256	38636	36	3472	134583	54
1375	45838	33	2296	501541	37	44	3512	136289	15	1040	44287	52	2257	38638	22	3473	134647	21
1382	45873	42	2297	501669	34	44	3513	136417	30	1041	44316	21	2258	38735	5	3474	134679	41
1381	45936	39	2298	501674	17	44	3514	136975	41	1042	44338	22	2259	38711	11	3475	134721	104
1382	45936	39	2299	501732	27	44	3515	136420	42	1043	44351	64	2261	38913	17	3476	134326	24
1385	45947	25	2300	501750	126	44	3516	136472	25	1044	44429	36	2261	38923	57	3477	134356	44
1384	45966	22	2301	501887	32	44	3517	136488	35	1045	44476	25	2262	38925	16	3478	134877	34
1386	46046	18	2302	501920	27	44	3518	136842	24	1048	44532	16	2263	38936	15	3479	134812	35
1386	46065	24	2303	501958	18	44	3519	136844	15	1047	44538	15	2264	38944	19	3480	134860	21
1387	46097	22	2304	501968	14	44	3520	136972	28	1048	44583	16	2265	38944	98	3481	134968	24
1388	46112	22	2305	501965	29	44	3521	136931	17	1049	44636	15	2266	38957	65	3482	134914	130
1388	46112	17	2306	501973	39	44	3522	136718	14	1050	44651	17	2267	38965	13	3483	134914	30
1388	46115	24	2307	501987	15	44	3523	136721	37	1051	44650	62	2268	38934	18	3483	135108	13525
1391	46204	77	2308	501982	38	44	3524	136737	14	1052	44704	25	2268	38773	15	3485	135151	216
1392	46302	25	2309	501989	32	44	3525	136783	28	1053	44741	23	2270	38785	23	3486	135277	14
1393	46328	28	2310	501995	16	44	3526	136824	28	1054	44786	81	2271	38883	63	3487	135273	38
1394	46336	43	2311	501957	18	44	3527	136882	38	1055	44820	20	2272	38954	55	3488	136321	15537
1395	46379	43	2312	501981	38	44	3528	136893	39	1056	44837	19	2273	38955	14	3489	136340	135365
1396	46557	15	2313	501923	19	44	3529	136949	35	1057	44920	22	2274	38956	14	3490	136369	125274
1397	46573	20	2314	501923	22	44	3530	136886	38	1058	44959	18	2275	38956	19	3491	136364	135366
1398	46541	44	2315	501926	15	44	3531	137053	19	1059	44984	29	2276	38957	5	3492	136386	43
1398	46543	30	2316	501935	33	44	3532	137077	21	1060	45032	18	2277	38957	4	3493	136432	135447
1398	46564	43	2317	501946	17	44	3533	137108	57	1061	45081	27	2278	38954	9	3494	136488	135521
1131	46585	23	2318	501447	31	44	3534	137168	31	1062	45116	30	2279	38959	99	3495	136545	27
1132	46585	19	2319	501489	21	44	3535	137198	24	1063	45136	27	2280	39017	90	3496	136559	135522
1133	465794	19	2320	501520	102	44	3536	137223	45	1064	45183	18	2281	39026	94	3497	136524	135647
1134	46724	40	2321	501623	92	44	3537	137275	34	1065	45210	34	2282	39077	97	3498	136566	135573
1135	46724	43	2322	501630	24	44	3538	137369	25	1066	45226	76	2283	39059	98	3499	136575	30
1136	46802	26	2323	501731	17	44	3539	137393	48	1067	45351	37	2284	39150	95	3500	135742	22

Reg	Posición en SEQ	Longitud	Reg	Posición en SEQ	Longitud	Reg	Posición en SEQ	Longitud	Reg	Posición en SEQ	Longitud	Reg	Posición en SEQ	Longitud	Reg	Posición en SEQ	Longitud	Reg	Posición en SEQ	Longitud			
A	ID NO 1	A	ID NO 1	A	de	a	ID NO 1	A	de	a	de	a	ID NO 1	A	de	a	ID NO 1	A	de	a			
1148	484511	484517	17	2365	94357	94116	20	3582	138525	138365	41	1162	48522	48547	26	2327	91387	91623	17	3545	137532	137572	34
1150	485349	485377	19	2367	94118	94141	22	3583	138567	138508	42	1161	48578	47959	34	2228	91525	91859	35	3534	137584	137612	29
1151	48579	48593	15	2368	94340	94119	80	3584	138510	138351	22	1162	47951	47939	23	2228	91581	91800	42	3545	137614	137628	15
1152	485356	485381	54	2369	94242	94257	18	3585	138529	138343	15	1163	47932	47964	35	2335	91907	91726	20	3546	137630	137644	15
1153	48452	48515	19	2370	94254	94335	72	3586	138534	138348	15	1164	47938	47932	27	2331	91938	91943	19	3547	137646	137693	26
1154	48556	48548	22	2371	94337	94356	20	3587	138541	138356	16	1165	47126	47139	23	2323	91950	91980	31	3548	137702	137727	26
1155	48550	48528	40	2372	94358	94378	21	3588	138555	138374	26	1166	47132	47168	37	2335	91982	91986	15	3548	137724	137745	15
1156	48536	48558	23	2373	94373	94386	14	3589	138578	138384	17	1167	47179	47195	35	2334	91988	92011	14	3536	137732	137772	14
1157	48532	48537	15	2374	94384	94403	20	3590	138594	138398	15	1168	47201	47223	22	2335	92010	92037	18	3535	137784	137819	36
1158	48538	48582	64	2375	94422	94422	18	3591	138592	138391	25	1169	47236	47277	45	2336	92027	92067	41	3532	137782	137938	27
1159	48575	48576	14	2376	94465	94487	45	3592	138613	138347	19	1170	47226	47358	55	2337	92064	92128	18	3533	137841	137876	16
1160	48573	48582	65	2377	94487	94556	82	3593	138614	138371	20	1171	47252	47314	46	2328	92123	92121	14	3534	137872	137900	23
1161	48536	48585	14	2378	94503	94605	46	3594	138615	138392	18	1172	47445	47449	25	2339	92123	92160	21	3535	137905	137925	17
1162	48588	48584	27	2379	94523	94724	95	3595	138624	138326	26	1173	47452	47486	15	2340	92142	92158	17	3536	137924	137981	38
1163	48544	48544	28	2380	94728	94752	14	3596	138624	138325	25	1174	47458	47523	66	2341	92166	92684	19	3537	137958	137981	14
1164	48539	48528	40	2381	94735	94785	32	3597	138627	138327	14	1175	47532	47546	25	2342	92188	92236	41	3536	137951	137983	23
1165	48576	48524	15	2382	94820	94815	16	3598	138628	138372	45	1176	47548	47567	20	2343	92188	92237	10	3539	137935	137977	13
1166	48561	48577	66	2383	94872	94931	30	3599	138615	138336	21	1177	47598	47596	27	2344	92249	92302	194	3539	137975	138007	13
1167	48518	48553	35	2384	94683	94852	51	3600	138637	138337	38	1178	47597	47634	38	2345	92334	92384	61	3531	138224	138238	5
1168	48515	48534	34	2385	94825	95020	108	3601	138628	138337	15	1179	47657	47693	57	2346	92336	92369	110	3532	138235	138252	75
1169	485187	485207	34	2386	95020	95385	18	3602	138629	138349	21	1180	47712	47731	20	2347	92321	92354	44	3533	138242	138256	5
1170	48211	48235	38	2387	95533	95110	18	3603	138623	138347	15	1181	47716	47742	14	2348	92326	92323	85	3564	138255	138364	30
1171	48223	48247	35	2388	95135	95449	15	3604	138635	138345	58	1182	47771	47825	55	2348	92325	92448	124	3565	138325	138326	32
1172	48287	48294	35	2389	95154	95158	15	3605	138635	138348	13	1183	47827	47846	20	2354	92365	92448	124	3566	138328	138387	30
1173	48237	48237	14	2390	95170	95110	41	3606	138635	138356	14	1184	47821	47832	25	2351	92476	92467	23	3567	138359	138368	31
1174	48217	48358	53	2391	95527	95257	31	3607	138621	138356	16	1185	47375	47382	15	2352	92510	92539	22	3568	138403	138437	17
1175	482371	48436	65	2392	95532	96318	17	3608	138626	138362	35	1186	47285	47305	20	2353	92532	92568	35	3569	138451	138462	42
1176	48444	48456	15	2393	95231	95356	36	3609	138626	138365	26	1187	47311	47325	15	2354	92535	92601	34	3570	138360	138315	16
1177	48447	48502	34	2394	95529	95421	43	3610	138657	138367	17	1188	47927	47952	26	2355	92606	92648	41	3571	138324	138348	25
1178	48516	48536	29	2395	95245	95643	51	3611	138685	138369	15	1189	47931	47983	33	2356	92668	92718	48	3572	138325	138368	14
1179	48546	48536	20	2396	95542	95463	14	3612	138724	138395	72	1190	48021	48016	16	2357	92713	92742	25	3573	138377	138399	19
1180	48561	48549	24	2397	95547	95491	17	3613	138796	138311	16	1191	48151	48052	33	2359	92744	92778	45	3572	138379	138429	41
1181	48551	48576	38	2398	95553	95553	51	3614	138918	138334	17	1192	48208	48158	65	2360	92750	92808	19	3575	138364	138380	37
1182	48646	48646	19	2399	95555	95589	15	3615	13836	138387	22	1193	48156	48176	43	2360	92831	92852	22	3576	138367	138370	44
1183	48663	48737	55	2400	95585	96329	27	3616	138956	138386	14	1194	48186	48201	16	2361	92874	92901	28	3577	138712	138729	18
1184	48747	48922	16	2401	95584	96365	35	3617	139059	138382	24	1195	48213	48235	27	2362	92904	92936	33	3578	138748	138761	18

Reg. A	Posición en SEQ ID NO 1	Longitud	Reg. A	Posición en SEQ ID NO 1	Longitud	Reg. A	Posición en SEQ ID NO 1	Longitud
1155 45817	49835	19	2402	95718	21	3618	138831	138920
1156 45841	49860	20	2403	95727	14	3619	138830	138952
1157 45862	49883	22	2404	95836	14	3620	138865	138980
1158 45885	49905	21	2405	95851	22	3621	138882	140011
1159 45921	49850	30	2406	95874	15	3622	140013	140031
1160 49881	49879	19	2407	95890	21	3623	140047	140072
1191 50285	50285	57	2408	95912	14	3624	140074	140099
1192 50323	50371	18	2409	95936	32	3625	140101	140119
1193 50373	50398	16	2410	95973	18	3626	140121	140135
1194 50152	50153	27	2411	96082	75	3627	140144	140158
1195 50167	50183	17	2412	96073	15	3628	140157	140183
1196 50228	50228	26	2413	96103	18	3629	140185	140210
1197 50228	50239	14	2414	96122	46	3630	140231	140262
1198 50285	50313	55	2415	96159	13	3631	140256	140272
1199 50323	50341	18	2416	96185	29	3632	140264	140286
1200 50343	50396	54	2417	96213	22	3633	140283	140325
1201 50338	50403	14	2418	96246	34	3634	140339	140384
1202 50338	50448	51	2419	96300	35	3635	140389	140402
1203 50445	50483	33	2420	96358	18	3636	140428	140454
1204 50439	50507	18	2421	96377	22	3637	140453	140510
1205 50526	50548	23	2422	96424	44	3638	140512	140541
1206 50530	50569	20	2423	96486	23	3639	140536	140621
1207 50575	50612	28	2424	96520	16	3640	140626	140851
1208 50636	50621	16	2425	96540	27	3641	140653	140724
1209 50637	50639	14	2426	96572	23	3642	140726	140789
1210 50633	50641	19	2427	96594	43	3643	140802	140825
1211 50634	50647	14	2428	96642	14	3644	140837	140861
1212 50644	50663	20	2429	96648	20	3645	140863	140896
1213 50663	50684	20	2430	96691	48	3646	140903	140927
1214 50670	50730	26	2431	96720	52	3647	140953	140983
1215 50732	50763	32	2432	96804	26	3648	141001	141014
1216 50758	50799	34	2433	96831	49	3649	141022	141053
1217 50797	50823	27						

En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una secuencia de nucleótidos contigua de 10 a 30 nucleótidos de longitud con al menos 90% de complementariedad, tal como 100% de complementariedad, con una región de ácido nucleico diana correspondiente presente en la SEQ ID NO: 1, en donde la región de ácido nucleico diana se selecciona del grupo que consiste en la región B1 a B400 en la tabla 2

Tabla 2: Regiones de la SEQ ID NO 1 que se pueden dirigir utilizando el oligonucleótido de la invención

ES 2 991 800 T3

Reg.	Posición en SEQ		Longitud		Reg.		Posición en SEQ		Longitud		Reg.	
	ID NO 1	ID NO 2	A	De	A	De	ID NO 1	ID NO 2	A	De	ID NO 1	ID NO 2
B72	28974	29247	14		B212	78442	78456	14	B345	12147	12130	14
B83	30625	30638	15		B213	78445	78483	15	B346	123454	123481	18
B84	30614	30827	14		B217	78745	78748		B347	123025	125442	17
B85	30681	30834	14		B218	81949	81954	46	B347	123254	123357	14
B86	32459	32478	23		B219	81338	81367	15	B348	122735	122739	17
B87	37296	37315	17		B220	81910	81926	17	B348	121705	121710	14
B88	35065	35036	14		B221	81381	82026	16	B348	121339	121412	14
B89	35370	38333	14		B222	82042	82186	85	B348	121263	121275	14
B90	38659	38672	14		B223	82278	82291	14	B348	120839	120840	14
B91	40811	40811	13		B224	82718	82735	20	B347	120343	120346	26
B92	40963	40964	14		B225	86334	86378	15	B348	120844	120847	14
B93	41782	41795	14		B226	86588	86685	13	B349	120446	120489	24
B94	41873	41886	14		B227	86226	86235	14	B349	120438	120511	14
B95	42657	42656	14		B228	86237	86263	17	B349	120511	120522	14
B96	42048	42063	16		B229	86598	86575	14	B349	120832	120846	14
B97	42046	42116	21		B240	86848	86935	15	B349	120261	130243	23
B98	42869	42971	16		B241	87137	87358	22	B349	130375	130398	14
B99	43195	43195	13		B242	87562	87875	14	B349	130345	130348	14
B100	448926	458086	14		B243	88474	88439	16	B349	130634	130640	17
B101	481162	48176	13		B244	88972	88985	14	B347	130777	130777	14
B102	52732	52735	14		B245	90732	90765	14	B348	130749	130764	14
B103	52494	52015	32		B246	90839	90963	15	B349	130731	130748	14
B104	54446	54425	17		B247	90842	90968	14	B347	130738	130840	23
B105	552364	56330	27		B248	90965	90964	17	B347	130640	130661	22
B106	563307	56350	14		B249	91104	91115	15	B347	130975	130984	20
B107	56420	56434	15		B240	92085	92086	14	B347	131412	131412	21
B108	56467	56504	15		B241	92764	92777	14	B347	131142	131161	20
B109	56823	56838	16		B242	92179	92162	14	B347	131233	131248	14
B110	56196	56214	20		B243	92164	92210	17	B347	131728	131743	15
B111	565524	56557	14		B244	92712	92736	25	B347	130754	130767	14
B112	57267	57282	18		B245	92326	92380	26	B348	130324	130337	14
B113	58126	58138	14		B246	92262	92302	41	B347	131174	131190	17
B114	581170	58113	14		B247	92344	92221	18	B348	131518	131212	15
B115	58226	58308	15		B248	92323	92366	44	B347	130267	131222	16
B116	58655	58671	14		B249	92375	92128	15	B347	130476	130488	14
B117	58906	58921	16		B250	92382	92405	14	B348	130473	130492	14

ES 2 991 800 T3

Reg.	Posición en SEQ ID NO: 1		Longitud	Reg. SEQ ID NO: 1	Posición en SEQ ID NO: 1		Longitud	Reg. SEQ ID NO: 1	Posición en SEQ ID NO: 1	
	A	De			A	De			A	De
B118	58988	59005	18	B251	92407	92426	20	B384	133491	133531
B119	59024	59045	22	B252	92442	92459	18	B385	133533	133550
B120	59191	59207	17	B253	92497	92516	20	B386	133555	133594
B121	59236	59251	16	B254	92578	92591	14	B387	134160	134173
B122	59298	59312	15	B255	92598	92612	14	B388	134165	134178
B123	59358	59378	21	B256	92614	92651	38	B389	134533	134546
B124	59400	59413	14	B257	92659	92684	26	B390	136724	136737
B125	59434	59447	14	B258	92686	92699	14	B391	137438	137463
B126	59589	59602	14	B259	92704	92726	23	B392	137878	137891
B127	59620	59642	23	B260	92731	92750	20	B393	138082	138097
B128	59718	59743	26	B261	92752	92774	23	B394	138233	138252
B129	59826	59841	16	B262	92780	92795	16	B395	138930	138943
B130	59843	59864	22	B263	92800	92813	14	B396	138947	138960
B131	59882	59906	25	B264	92839	92858	20	B397	138950	138963
B132	59930	59958	29	B265	92860	92891	32	B398	139502	139518
B133	59959	60004	46	B266	92893	92906	14	B399	139508	139521
								B400	140978	140991

En determinadas modalidades, el oligonucleótido o la secuencia de nucleótidos contigua es complementaria a una región (o subsecuencia)(o subsecuencia) del ácido nucleico diana, en donde la región de ácido nucleico diana se selecciona del grupo que consiste en la posición 1589-10889, 46089-53989 y 60789-62489 de la SEQ ID NO: 1.

En una modalidad, el oligonucleótido comprende una secuencia de nucleótidos contigua de 10 a 30 nucleótidos de longitud con al menos 90%, tal como 100% complementaria a una secuencia de ácido nucleico diana de la posición 55319 a 141053 de la SEQ ID NO: 1.

En una modalidad, el oligonucleótido comprende una secuencia de nucleótidos contigua de 10 a 30 nucleótidos de longitud con al menos 90%, tal como 100% complementaria a una secuencia de ácido nucleico diana de la posición 1 a 55318 de la SEQ ID NO: 1.

En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una secuencia de nucleótidos contigua de 10 a 30 nucleótidos de longitud con al menos 90% de complementariedad con una subsecuencia del ácido nucleico diana que se selecciona del grupo que corresponde a las posiciones : 55319-76274, 77483-77573, 92157-93403 y 97056-97354 de la SEQ ID NO: 1.

En algunas modalidades, el oligonucleótido es una secuencia de nucleótidos contigua de 10 a 30 nucleótidos de longitud con al menos 90% complementaria a una subsecuencia del ácido nucleico diana seleccionado del grupo correspondiente a las posiciones: 60821-60849, 77567-77583, 92323-92339 y 97156-97172 de la SEQ ID NO: 1.

En algunas modalidades, el oligonucleótido es una secuencia de nucleótidos contigua de 10 a 30 nucleótidos de longitud con al menos 90% de complementariedad con una subsecuencia del ácido nucleico diana que corresponde a las posiciones: 5218-5240 de la SEQ ID NO: 1.

- 5 En algunas modalidades, el oligonucleótido es una secuencia de nucleótidos contigua de 10 a 30 nucleótidos de longitud con al menos 90% de complementariedad con una subsecuencia del ácido nucleico diana que corresponde a las posiciones: 5782-5803 de la SEQ ID NO: 1.
- 10 En algunas modalidades, el oligonucleótido es una secuencia de nucleótidos contigua de 10 a 30 nucleótidos de longitud con al menos 90% de complementariedad con una subsecuencia del ácido nucleico diana que corresponde a las posiciones: 8113-8139 de la SEQ ID NO: 1.
- 15 En algunas modalidades, el oligonucleótido es una secuencia de nucleótidos contigua de 10 a 30 nucleótidos de longitud con al menos 90% de complementariedad con una subsecuencia del ácido nucleico diana que corresponde a las posiciones: 9200-9250 de la SEQ ID NO: 1.
- 20 En algunas modalidades, el oligonucleótido es una secuencia de nucleótidos contigua de 10 a 30 nucleótidos de longitud con al menos 90% de complementariedad con una subsecuencia del ácido nucleico diana que corresponde a las posiciones: 11505-11555 de la SEQ ID NO: 1.
- 25 En algunas modalidades, el oligonucleótido es una secuencia de nucleótidos contigua de 10 a 30 nucleótidos de longitud con al menos 90% de complementariedad con una subsecuencia del ácido nucleico diana que corresponde a las posiciones 15100-15150 de la SEQ ID NO: 1.
- 30 En algunas modalidades, el oligonucleótido es una secuencia de nucleótidos contigua de 10 a 30 nucleótidos de longitud con al menos 90% de complementariedad con una subsecuencia del ácido nucleico diana que corresponde a las posiciones 15113-15180 de la SEQ ID NO: 1.
- 35 En algunas modalidades, el oligonucleótido es una secuencia de nucleótidos contigua de 10 a 30 nucleótidos de longitud con al menos 90% de complementariedad con una subsecuencia del ácido nucleico diana que corresponde a las posiciones 29635-29705 de la SEQ ID NO: 1.
- 40 En algunas modalidades, el oligonucleótido es una secuencia de nucleótidos contigua de 10 a 30 nucleótidos de longitud con al menos 90% de complementariedad con una subsecuencia del ácido nucleico diana que corresponde a las posiciones 30590-30740 de la SEQ ID NO: 1.
- 45 En algunas modalidades, el oligonucleótido es una secuencia de nucleótidos contigua de 10 a 30 nucleótidos de longitud con al menos 90% de complementariedad con una subsecuencia del ácido nucleico diana a las posiciones 44435-44460 de la SEQ ID NO: 1.
- 50 En algunas modalidades, el oligonucleótido es una secuencia de nucleótidos contigua de 10 a 30 nucleótidos de longitud con al menos 90% de complementariedad con una subsecuencia del ácido nucleico diana a las posiciones 45245-45270 de la SEQ ID NO: 1.
- 55 En algunas modalidades, el oligonucleótido es una secuencia de nucleótidos contigua de 10 a 30 nucleótidos de longitud con al menos 90% de complementariedad con una subsecuencia del ácido nucleico diana a las posiciones 46380-46430 de la SEQ ID NO: 1.
- 60 En algunas modalidades, el oligonucleótido es una secuencia de nucleótidos contigua de 10 a 30 nucleótidos de longitud con al menos 90% de complementariedad con una subsecuencia del ácido nucleico diana a las posiciones 68915-68940 de la SEQ ID NO: 1.
- 65 En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende o consiste en 8 a 35 nucleótidos de longitud, tal como de 10 a 30, tal como 11 a 22, tal como de 12 a 18, tal como de 13 a 17 o 14 a 16 nucleótidos contiguos de longitud. En una modalidad preferida, el oligonucleótido comprende o consiste en 15 a 20 nucleótidos de longitud.
- 65 En algunas modalidades, el oligonucleótido o la secuencia de nucleótidos contigua de este comprende o consiste en 22 o menos nucleótidos, tal como 20 o menos nucleótidos, tal como 18 o menos nucleótidos, tal como 14, 15,

16 o 17 nucleótidos. Se debe entender que cualquier intervalo dado en la presente incluye los puntos finales del intervalo. Por consiguiente, si se dice que un oligonucleótido incluye de 10 a 30 nucleótidos, se incluyen tanto 10 como 30 nucleótidos.

- 5 En algunas modalidades, la secuencia de nucleótidos contigua comprende o consiste en 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 o 30 nucleótidos contiguos de longitud. En una modalidad preferida, el oligonucleótido comprende o consiste en 16, 17, 18 o 19 nucleótidos de longitud.
- 10 En algunas modalidades, el oligonucleótido antisentido o la secuencia de nucleótidos contigua comprende o consiste en de 10 a 30 nucleótidos de longitud con al menos 90% de identidad, preferentemente 100% de identidad con una secuencia que se selecciona del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 4 a 150 (ver secuencias de motivos enumeradas en la tabla 3 en la sección de Ejemplos).
- 15 En algunas modalidades, el oligonucleótido antisentido o la secuencia de nucleótidos contigua comprende o consiste en de 10 a 30 nucleótidos de longitud con al menos 90% de identidad, preferentemente 100% de identidad con una secuencia que se selecciona del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 4 a 818 (ver secuencias de motivos enumeradas en la tabla 3 en la sección de Ejemplos).
- 20 En algunas modalidades, el oligonucleótido antisentido o la secuencia de nucleótidos contigua comprende o consiste en de 10 a 30 nucleótidos de longitud con al menos 90% de identidad, preferentemente 100% de identidad con una secuencia que se selecciona del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 4 a 678 (ver secuencias de motivos enumeradas en la tabla 3 en la sección de Ejemplos).
- 25 En algunas modalidades, el oligonucleótido antisentido o la secuencia de nucleótidos contigua comprende o consiste en de 10 a 30 nucleótidos de longitud con al menos 90% de identidad, preferentemente 100% de identidad con una secuencia que se selecciona del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 166, 167, 167 o 169 (ver secuencias de motivos enumeradas en la tabla 3 en la sección de Ejemplos).
- 30 En algunas modalidades, el oligonucleótido antisentido o la secuencia de nucleótidos contigua comprende o consiste en de 10 a 30 nucleótidos de longitud con al menos 90% de identidad, preferentemente 100% de identidad con una secuencia que se selecciona del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 570, 571, 572, 679, 680, 681, 682 y 683 (ver secuencias de motivos enumeradas en la tabla 3 en la sección de Ejemplos).
- 35 En algunas modalidades, el oligonucleótido antisentido o la secuencia de nucleótidos contigua comprende o consiste en de 10 a 30 nucleótidos de longitud con al menos 90% de identidad, preferentemente 100% de identidad con una secuencia que se selecciona del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 34, 186, 187, 188, 573, 574, 575, 576, 572, 684, 685, 686, 687, 688, 689, 690, 691, 692, 963, 964, 965 y 696 (ver secuencias de motivos enumeradas en la tabla 3 en la sección de Ejemplos).
- 40 En algunas modalidades, el oligonucleótido antisentido o la secuencia de nucleótidos contigua comprende o consiste en de 10 a 30 nucleótidos de longitud con al menos 90% de identidad, preferentemente 100% de identidad con una secuencia que se selecciona del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 35, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 209 y 210 o SEQ ID NO: 582, 583 y 584 (ver secuencias de motivos enumeradas en la tabla 3 en la sección de Ejemplos).
- 45 En algunas modalidades, el oligonucleótido antisentido o la secuencia de nucleótidos contigua comprende o consiste en de 10 a 30 nucleótidos de longitud con al menos 90% de identidad, preferentemente 100% de identidad con una secuencia que se selecciona del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 221, 222, 223, 224, 225, 585, 586, 587, 588, 589, 698, 699, 700, 701, 702, 703, 704, 705, 706, 707, 708, 709, 710, 711, 712, 713, 714, 715, 716, 717 y 718 (ver secuencias de motivos enumeradas en la tabla 3 en la sección de Ejemplos).
- 50 En algunas modalidades, el oligonucleótido antisentido o la secuencia de nucleótidos contigua comprende o consiste en de 10 a 30 nucleótidos de longitud con al menos 90% de identidad, preferentemente 100% de identidad con una secuencia que se selecciona del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 236, 237, 238, 239, 240 y 590.
- 55 En algunas modalidades, el oligonucleótido antisentido o la secuencia de nucleótidos contigua comprende o consiste en de 10 a 30 nucleótidos de longitud con al menos 90% de identidad, preferentemente 100% de identidad con una secuencia que se selecciona del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 241, 591 y 719 (ver secuencias de motivos enumeradas en la tabla 3 en la sección de Ejemplos).
- 60 En algunas modalidades, el oligonucleótido antisentido o la secuencia de nucleótidos contigua comprende o consiste en de 10 a 30 nucleótidos de longitud con al menos 90% de identidad, preferentemente 100% de identidad con una secuencia que se selecciona del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 46, 47, 48, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 303, 304, 305, 613, 614, 615, 616, 617, 618, 619, 620, 621, 622, 623, 624, 625, 626, 627, 628, 629, 630, 631, 632, 721, 722, 723, 724, 725, 726, 727, 728, 729, 730, 731, 732, 734, 735, 736, 737, 738, 739, 740, 741, 742, 743, 744, 745, 746, 747, 748, 749, 750, 751, 752, 753,

754, 755, 756, 757, 758, 759, 760, 761, 762, 763, 764, 765, 766, 767, 768, 769, 770, 771, 772, 773, 774, 775, 776, 777, 778, 779, 780, 781, 782, 783, 784, 785, 786, 787, 788, 789, 790, 791, 792, 793, 794, 795, 796, 797, 798, 799, 800, 800, 800, 800, 801, 801, 802, 803, 804, 805, 806 y 807 (ver secuencias de motivos enumeradas en la tabla 3 en la sección de Ejemplos).

5 En algunas modalidades, el oligonucleótido antisentido o la secuencia de nucleótidos contigua comprende o consiste en de 10 a 30 nucleótidos de longitud con al menos 90% de identidad, preferentemente 100% de identidad con una secuencia que se selecciona del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 331, 332, 638, 639, 640, 808, 809, 810, 811, 812, 813, 814 y 815 (ver secuencias de motivos enumeradas en la tabla 3 en la sección de Ejemplos).

10 En algunas modalidades, el oligonucleótido antisentido o la secuencia de nucleótidos contigua comprende o consiste en de 10 a 30 nucleótidos de longitud con al menos 90% de identidad, preferentemente 100% de identidad con una secuencia que se selecciona del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 409, 410, 411, 642, 643, 644, 645, 646, 816, 818 y 818 (ver secuencias de motivos enumeradas en la tabla 3 en la sección de Ejemplos).

15 En algunas modalidades, el oligonucleótido antisentido o la secuencia de nucleótidos contigua comprende o consiste en de 10 a 30 nucleótidos de longitud con al menos 90% de identidad, preferentemente 100% de identidad con una secuencia que se selecciona del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 409, 410, 411, 642, 643, 644, 645, 646, 816, 818 y 818 (ver secuencias de motivos enumeradas en la tabla 3 en la sección de Ejemplos).

20 Se entiende que las secuencias de nucleobases contiguas (secuencia de motivo) se pueden modificar para, por ejemplo, aumentar la resistencia a la nucleasa y/o la afinidad de unión al ácido nucleico diana. Las modificaciones se describen en las definiciones y en la sección "Diseño de oligonucleótidos". La Tabla 3 enumera los diseños preferidos de cada secuencia de motivos.

Diseño de oligonucleótidos

El diseño de oligonucleótidos se refiere al patrón de modificaciones de azúcar de nucleósidos en la secuencia de oligonucleótidos. Los oligonucleótidos de la invención comprenden nucleósidos modificados con azúcar y también pueden comprender nucleósidos de ADN o ARN. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende nucleósidos modificados con azúcar y nucleósidos de ADN. La incorporación de nucleósidos modificados en el oligonucleótido de la invención puede mejorar la afinidad del oligonucleótido por el ácido nucleico diana. En ese caso, los nucleósidos modificados se pueden denominar nucleótidos modificados que mejoran la afinidad.

30 En una modalidad, el oligonucleótido comprende al menos 1 nucleósido modificado, tal como al menos 2, al menos 3, al menos 4, al menos 5, al menos 6, al menos 7, al menos 8, al menos 9, al menos 10, al menos 11, al menos 12, al menos 13, al menos 14, al menos 15 o al menos 16 nucleósidos modificados. En una modalidad, el oligonucleótido comprende de 1 a 10 nucleósidos modificados, tal como de 2 a 9 nucleósidos modificados, tal como de 3 a 8 nucleósidos modificados, tal como de 4 a 7 nucleósidos modificados, tal como 6 o 7 nucleósidos modificados. En algunas modalidades, al menos 1 de los nucleósidos modificados es un ácido nucleico bloqueado (LNA), tal como al menos 2, tal como al menos 3, al menos 4, al menos 5, al menos 6, al menos 7 o al menos 8 de los nucleósidos modificados son LNA. En una modalidad adicional, todos los nucleósidos modificados son LNA.

40 En una modalidad, el oligonucleótido de la invención puede comprender modificaciones, que se seleccionan independientemente de estos tres tipos de modificaciones (azúcar modificado, nucleobase modificada y enlace internucleosídico modificado) o una combinación de estos. Preferentemente, el oligonucleótido comprende uno o más nucleósidos modificados con azúcar, tal como nucleósidos modificados con azúcar en 2'. Preferentemente, el oligonucleótido de la invención comprende el uno o más nucleósidos modificados con azúcar en 2' seleccionados independientemente del grupo que consiste en 2'-O-alquil-ARN, 2'-O-metil-ARN, 2'-alcoxi-RRN, 2'-O-metoxietil-ARN, 2' -amino-ARN, 2'-fluoro-ARN, ácido arabino nucleico (ANA), 2'-fluoro-ANA y nucleósidos de LNA. Incluso más preferentemente, el uno o más nucleósidos modificados es LNA.

50 En una modalidad adicional, el oligonucleótido comprende al menos un enlace internucleosídico modificado. En una modalidad preferida, los enlaces internucleosídicos dentro de la secuencia de nucleótidos contigua son enlaces internucleosídicos de fosforotioato o boranofosfato.

55 En algunas modalidades, el oligonucleótido de la invención comprende al menos un nucleósido modificado que es un 2'-MOE-ARN, tal como 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 unidades de nucleósido 2'-MOE-ARN. En algunas modalidades, al menos uno de dicho nucleósido modificado es 2'-fluoro ADN, tal como 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 unidades de nucleósido 2' -fluoro ADN.

60 En algunas modalidades, el oligonucleótido de la invención comprende al menos una unidad de LNA, tal como 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 unidades de LNA, tal como de 2 a 6 unidades de LNA, tal como de 3 a 7 unidades de LNA, 4 a 8 unidades de LNA o 3, 4, 5, 6 o 7 unidades de LNA. En algunas modalidades, todos los nucleósidos modificados son nucleósidos de LNA. En una modalidad adicional, el oligonucleótido puede comprender tanto beta-D-oxi-LNA como una o más de las siguientes unidades de LNA: tio-LNA, amino-LNA, oxi-LNA y/o ENA en las configuraciones beta-D o alfa-L o combinaciones de estas. En una modalidad adicional, todas las unidades de citosina de LNA son 5-metil-citosina. En una modalidad preferida, el oligonucleótido o la secuencia de nucleótidos contigua tiene al menos 1 unidad de LNA en el extremo 5' y al menos 2 unidades de LNA en el extremo 3' de la secuencia de nucleótidos.

En algunas modalidades, el oligonucleótido de la invención comprende al menos una unidad de LNA y al menos un nucleósido modificado sustituido en 2'.

5 En algunas modalidades de la invención, el oligonucleótido comprende tanto nucleósidos modificados con azúcar en 2' como unidades de ADN. Preferentemente, el oligonucleótido comprende tanto unidades de LNA como de ADN.

10 Preferentemente, el total combinado de unidades de LNA y ADN es 8-30, tal como 10 - 25, preferentemente 12-22, tal como 12 - 18, incluso más preferentemente 11-16. En algunas modalidades de la invención, la secuencia de nucleótidos del oligonucleótido, tal como la secuencia de nucleótidos contigua, consiste en al menos una o dos unidades de LNA y las unidades de nucleótidos restantes son unidades de ADN. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende solo nucleósidos de LNA y nucleósidos de origen natural (tal como ARN o ADN, más preferentemente nucleósidos de ADN), opcionalmente con enlaces internucleosídicos modificados tal como fosforotioato.

15 En una modalidad de la invención, el oligonucleótido de la invención es capaz de reclutar RNasa H.

Diseño de gápmero

20 En una modalidad preferida, el oligonucleótido de la invención tiene un diseño o estructura de gápmero también denominado en la presente simplemente "gápmero". En una estructura gápmero, el oligonucleótido comprende al menos tres regiones estructurales distintas: un flanco 5', un hueco y un flanco 3', orientación F-G-F' en '5 -> 3'. En este diseño, las regiones flanqueantes F y F' (también denominadas regiones de ala) comprenden un tramo contiguo de nucleósidos modificados, que son complementarios al ácido nucleico diana de UBE3A, en tanto que la región de hueco, G, comprende un tramo contiguo de nucleótidos que son capaces de reclutar una nucleasa, preferentemente una endonucleasa tal como RNasa, por ejemplo, RNasa H, cuando el oligonucleótido está en dúplex con el ácido nucleico diana. Los nucleósidos que son capaces de reclutar una nucleasa, en particular RNasa H, se pueden seleccionar del grupo que consiste en ADN, alfa-L-oxi-LNA, 2'-Fluoro-ANA y UNA. Las regiones F y F', que flanquean los extremos 5' y 3' de la región G, comprenden preferentemente nucleósidos de reclutamiento no nucleasa (nucleósidos con una estructura endo 3'), más preferentemente uno o más nucleósidos modificados que mejoran la afinidad. En algunas modalidades, el flanco 3' comprende al menos un nucleósido de LNA, preferentemente al menos 2 nucleósidos de LNA. En algunas modalidades, el flanco 5' comprende al menos un nucleósido de LNA. En algunas modalidades, tanto las regiones flanqueantes 5' como 3' comprenden un nucleósido de LNA. En algunas modalidades, todos los nucleósidos en las regiones flanqueantes son nucleósidos de LNA. En otras modalidades, las regiones flanqueantes pueden comprender tanto nucleósidos de LNA como otros nucleósidos (flancos mixtos), tal como nucleósidos de ADN y/o nucleósidos modificados no de LNA, tal como nucleósidos sustituidos en 2'. En este caso, el hueco se define como una secuencia contigua de al menos 5 nucleósidos de reclutamiento de RNasa H (nucleósidos con una estructura endo 2', preferentemente ADN) flanqueada en el extremo 5' y 3' por un nucleósido modificado que mejora la afinidad, preferentemente LNA, tal como beta-D-oxi-LNA. En consecuencia, los nucleósidos de la región flanqueante 5' y la región flanqueante 3' que son adyacentes a la región de hueco son nucleósidos modificados, preferentemente nucleósidos de reclutamiento no nucleasa. En oligonucleótidos con flancos mixtos donde los flancos comprenden ADN, los nucleósidos 5' y 3' son nucleósidos modificados.

45 ***Región F***

La región F (flanco 5' o ala 5') unida al extremo '5 de la región G comprende, contiene o consiste en al menos un nucleósido modificado tal como al menos 2, al menos 3, al menos 4, al menos 5, al menos 6, al menos 7 nucleósidos modificados. En una modalidad, la región F comprende o consiste en de 1 a 7 nucleósidos modificados, tal como de 2 a 6 nucleósidos modificados, tal como de 2 a 5 nucleósidos modificados, tal como de 2 a 4 nucleósidos modificados, tal como de 1 a 3 nucleósidos modificados, tal como 1, 2, 3 o 4 nucleósidos modificados. En una modalidad adicional, se pueden unir nucleósidos adicionales al extremo '5 de la región F, lo que representa una región D que comprende preferentemente 1, 2 o 3 unidades de nucleósidos, tal como nucleósidos de ADN. La región D puede asumir la función de un enlazador bioescindible (B) descrito en la definición de "enlazadores".

55 En algunas modalidades, los nucleósidos modificados en la región F tienen una estructura endo 3'.

En una modalidad, uno o más de los nucleósidos modificados en la región F son nucleósidos modificados en 2'.

60 En una modalidad adicional, uno o más de los nucleósidos modificados en 2' en la región F se seleccionan de unidades de 2'-O-alquil-ARN, unidades de 2'-O-metil-ARN, unidades de 2'-amino-ARN, unidades de 2'-fluoro-ARN, unidades de 2'-alcoxi-RN, unidades de MOE, unidades de LNA, unidades de ácido arabino nucleico (ANA) y unidades de 2'-fluoro-ARN.

65 En una modalidad de la invención, todos los nucleósidos modificados en la región F son nucleósidos de LNA. En una modalidad adicional, los nucleósidos de LNA en la región F se seleccionan independientemente del grupo que

consiste en oxi-LNA, tio-LNA, amino-LNA, cET y/o ENA, en las configuraciones beta-D o alfa-L o combinaciones de estas. En una modalidad preferida, la región F tiene al menos 1 unidad de beta-D-oxi LNA, en el extremo 5' de la secuencia contigua.

5 **Región G**

La región G (región de hueco) preferentemente comprende, contiene o consiste en al menos 4, tal como al menos 5, tal como al menos 6, al menos 7, al menos 8, al menos 9, al menos 10, al menos 11, al menos 12, al menos 13, al menos 14, al menos 15 o al menos 16 nucleósidos consecutivos capaces de reclutar la nucleasa mencionada anteriormente, en particular RNasaH. En una modalidad adicional, la región G comprende, contiene o consiste en de 5 a 12, o de 6 a 10 o de 7 a 9, tal como 8 unidades de nucleótidos consecutivos capaces de reclutar la nucleasa mencionada anteriormente.

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

15 En una modalidad adicional, al menos una unidad de nucleósido en la región G es una unidad de nucleósido de ADN, tal como de 1 a 16 unidades de ADN, tal como 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 o 15 unidades de ADN, preferentemente de 2 a 13 unidades de ADN, tal como de 4 a 12 unidades de ADN, más preferentemente de 5 a 11, o de 10 a 16, 11 a 15 o 12 a 14 unidades de ADN. En algunas modalidades, la región G consiste en 100% de unidades de ADN. En una modalidad preferida, G consiste en, más preferiblemente, 10, 11, 12, 13, 14 o 15 unidades de ADN.

20 En modalidades adicionales, la región G puede consistir en una mezcla de ADN y otros nucleósidos capaces de mediar la escisión de RNasa H. La región G puede consistir en al menos 50% de ADN, más preferentemente 60 %, 70% u 80 % de ADN, e incluso más preferentemente 90% o 95% de ADN.

25 En una modalidad adicional, al menos una unidad de nucleósido en la región G es una unidad de nucleósido alfa-L-LNA, tal como al menos una unidad alfa-L-LNA, tal como 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 unidades alfa-L-LNA. En una modalidad adicional, la región G comprende que al menos un alfa-L-LNA es una unidad de alfa-L-oxi-LNA. En una modalidad adicional, la región G comprende una combinación de ADN y unidades de nucleósidos de alfa-L-LNA.

30 En algunas modalidades, el tamaño de la secuencia contigua en la región G puede ser más largo, tal como 15, 16, 17, 18, 19 o 20 unidades de nucleósidos.

35 40 En algunas modalidades, los nucleósidos en la región G tienen una estructura endo 2'.

Región F'

45 La región F (flanco 3' o ala 3') unida al extremo '3 de la región G comprende, contiene o consiste en al menos un nucleósido modificado tal como al menos 2, al menos 3, al menos 4, al menos 5, al menos 6, al menos 7 nucleósidos modificados. En una modalidad, la región F' comprende o consiste en de 1 a 7 nucleósidos modificados, tal como de 2 a 6 nucleósidos modificados, tal como de 2 a 4 nucleósidos modificados, tal como de 1 a 3 nucleósidos modificados, tal como 1, 2, 3 o 4 nucleósidos modificados. En una modalidad adicional, nucleósidos adicionales unidos al extremo '3 de la región F', lo que representa una región D', que comprende preferentemente 1, 2 o 3 unidades de nucleósidos, tal como nucleósidos de ADN. La región D' puede asumir la función de un enlazador bioescindible (B) descrito, en la sección "enlazadores".

50 55 En algunas modalidades, los nucleósidos modificados en la región F' tienen una estructura endo 3'.

En una modalidad preferida, los nucleósidos modificados en la región F' son LNA.

60 En una modalidad adicional, los nucleósidos modificados en la región F' se seleccionan de unidades de 2'-O-alquil-ARN, unidades de 2'-O-metil-ARN, unidades de 2' -amino-ARN, unidades de 2'-fluoro-ARN, unidades de 2' -alcoxi-ARN, unidades de MOE, unidades de LNA, unidades de ácido arabinó nucleico (ANA) y unidades de 2'-fluoro-ARN.

65 En una modalidad de la invención, todos los nucleósidos modificados en la región F' son nucleósidos de LNA. En una modalidad adicional, los nucleósidos de LNA en la región F' se seleccionan independientemente del grupo que consiste en oxi-LNA, tio-LNA, amino-LNA, cET y/o ENA, en las configuraciones beta-D o alfa-L o combinaciones de estas. En una modalidad preferida, la región F' tiene al menos 2 unidad de beta-D-oxi LNA, en el extremo 3' de la secuencia contigua.

Región D y D'

La región D y D' se pueden unir al extremo 5' de la región F o al extremo 3' de la región F', respectivamente.

- 5 La región D o D' puede comprender independientemente 1, 2, 3, 4 o 5 nucleótidos adicionales, que pueden ser complementarios o no complementarios al ácido nucleico diana. A este respecto, el oligonucleótido de la invención, en algunas modalidades, puede comprender una secuencia de nucleótidos contigua capaz de modular la diana que está flanqueada en el extremo 5' y/o 3' por nucleótidos adicionales. Estos nucleótidos adicionales pueden servir como un enlazador bioescindible susceptible a nucleasas (ver definición de enlazadores). En algunas modalidades, los nucleótidos de extremo 5' y/o 3' adicionales están unidos con enlaces fosfodiéster, y pueden ser ADN o ARN. En otra modalidad, los nucleótidos del extremo 5' y/o 3' adicionales son nucleótidos modificados que pueden incluirse, por ejemplo, para mejorar la estabilidad de la nucleasa o para facilitar la síntesis. En una modalidad del oligonucleótido de la invención, comprende una región D y/o D' además de la secuencia de nucleótidos contigua.
- 10
- 15 El oligonucleótido gápmero de la presente invención se puede representar mediante las siguientes fórmulas:

F-G-F'; en particular F₁₋₇-G₄₋₁₂-F'₁₋₇

20 D-F-G-F', en particular D₁₋₃-F₁₋₇-G₄₋₁₂-F'₁₋₇

F-G-F'-D', en particular F₁₋₇-G₄₋₁₂-F'₁₋₇-D'₁₋₃

25 D-F-G-F'-D', en particular D₁₋₃-F₁₋₇-G₄₋₁₂-F'₁₋₇-D'₁₋₃

25 El número y los tipos preferidos de nucleósidos en las regiones F, G y F', D y D' se han descrito anteriormente. El diseño del oligonucleótido individual también puede tener un profundo impacto en las propiedades del oligonucleótido en su uso para modular la expresión de UBE3A.

30 En algunas modalidades, el oligonucleótido es un gapmero que consiste en 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20 nucleótidos de longitud, en donde cada una de las regiones F y F' consiste independientemente en 2, 3 o 4 unidades de nucleósidos modificadas complementarias a una parte del ARN no codificante largo de SNHG14 humano que es antisentido al pre-ARNm de UBE3A (el ácido nucleico diana) y la región G consiste en 10, 11, 12, 13, 14 o 15 unidades de nucleósidos, capaces de reclutar nucleasa cuando están en dúplex con el ácido nucleico diana.

35 En modalidades adicionales, el oligonucleótido es un gápmero en donde cada una de las regiones F y F' consiste independientemente en 2, 3, 4 o 5 unidades de nucleósido modificadas, tal como unidades de nucleósido que contienen un azúcar 2'-O-metoxietil-ribosa (2'-MOE) o unidades de nucleósido que contienen un azúcar 2' -fluorodesoxirribosa y/o unidades de LNA, y la región G consiste en 9, 10, 11, 12, 13, 14 o 15 unidades de nucleósido, tal como unidades de ADN u otros nucleósidos de reclutamiento de nucleasa tal como alfa-L-LNA o una mezcla de ADN y nucleósidos de reclutamiento de nucleasa.

40 En una modalidad específica adicional, el oligonucleótido es un gápmero en donde cada una de las regiones F y la región F' consiste en dos unidades de LNA cada una, y la región G consiste en 10, 11, 12, 13, 14 o 15 unidades de nucleósido, preferentemente unidades de ADN. Los diseños específicos de gápmero de esta naturaleza incluyen 2-10-2, 2-11-2, 2-12-2, 2-13-2, 2-14-2 y 2-15-2.

45 En una modalidad específica adicional, el oligonucleótido es un gapmero en donde cada una de las regiones F y F' consiste independientemente en tres unidades de LNA, y la región G consiste en 10, 11, 12, 13, 14 o 15 unidades de nucleósidos, preferiblemente unidades de ADN. Los diseños específicos de gápmero de esta naturaleza incluyen 3-10-3, 3-11-3, 3-12-3, 3-13-3, 3-14-3 y 3-15-3.

50 En una modalidad específica adicional, el oligonucleótido es un gapmero en donde cada una de las regiones F y F' consiste independientemente en tres unidades de LNA, y la región G consiste en 10, 11, 12, 13, 14 o 15 unidades de nucleósidos, preferiblemente unidades de ADN. Los diseños específicos de gápmero de esta naturaleza incluyen 4-10-4, 4-11-4, 4-12-4, 4-13-4, 4-14-4 y 4-15-4.

55 Los diseños específicos de gápmero de esta naturaleza incluyen diseños F-G-F' seleccionados de un grupo que consiste en un hueco con 10 nucleósidos e independientemente de 1 a 4 nucleósidos modificados en las alas que incluyen 1-10-1, 2-10-1, 1-10-2, 1-10-3, 3-10-1, 1-10-4, 4-10-1, 2-10-2, 2-10-3, 3-10-2, 2-10-4, 4-10-2, 3-10-3, 3-10-4, 4-10-3 y 4-10-4 gápmberos.

60 Los diseños específicos de gápmero de esta naturaleza incluyen diseños F-G-F' seleccionados de un grupo que consiste en un hueco con 11 nucleósidos e independientemente de 1 a 4 nucleósidos modificados en las alas que incluyen, 1-11-1, 2-11-1, 1-11-2, 1-11-3, 3-11-1, 1-11-4, 4-11-1, 2-11-2, 2-11-3, 3-11-2, 2-11-4, 4-11-2, 3-11-3, 3-11-4, 4-11-3 y 4-11-4 gápmberos.

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

- 5 Los diseños específicos de gápmero de esta naturaleza incluyen diseños F-G-F' seleccionados de un grupo que consiste en un hueco con 13 nucleósidos e independientemente de 1 a 4 nucleósidos modificados en las alas que incluyen 1-13-1, 1-13-2, 1-13-3, 3-13-1, 1-13-4, 4-13-1, 2-13-1, 2-13-2, 2-13-3, 3-13-2, 2-13-4, 4-13-2, 3-13-3, 3-13-4, 4-13-3 y 4-13-4 gápmberos.
- 10 Los diseños específicos de gápmero de esta naturaleza incluyen diseños F-G-F' seleccionados de un grupo que consiste en un hueco con 14 nucleósidos e independientemente de 1 a 4 nucleósidos modificados en las alas que incluyen 1-14-1, 1-14-2, 2-14-1, 1-14-3, 3-14-1, 1-14-4, 4-14-1, 2-14-2, 2-14-3, 3-14-2, 2-14-4, 4-14-2, 3-14-3, 3-14-4 y 4-14-3 gápmberos.
- 15 Los diseños específicos de gápmero de esta naturaleza incluyen diseños F-G-F' seleccionados de un grupo que consiste en un hueco con 15 nucleósidos e independientemente de 1 a 4 nucleósidos modificados en las alas que incluyen 1-15-1, 1-15-2, 2-15-1, 1-15-3, 3-15-1, 1-15-4, 4-15-1, 2-15-2, 2-15-3, 3-15-2, 2-15-4, 4-15-2, 3-15-3, 3-15-4 y 4-15-3 gápmberos.
- 20 Los diseños específicos de gápmero de esta naturaleza incluyen diseños F-G-F' seleccionados de un grupo que consiste en un hueco con 16 nucleósidos e independientemente de 1 a 4 nucleósidos modificados en las alas que incluyen 1-16-1, 1-16-2, 2-16-1, 1-16-3, 3-16-1, 1-16-4, 4-16-1, 2-16-2, 2-16-3, 3-16-2, 2-16-4, 4-16-2, 3-16-3, 3-16-4 y 4-16-3 gápmberos.
- 25 En algunas modalidades, el diseño F-G-F' se selecciona de 2-10-4, 3-10-3 y 4-10-2.
En algunas modalidades, el diseño F-G-F' se selecciona de 2-11-4, 3-11-2, 3-11-3 y 4-11-2.
En algunas modalidades, el diseño F-G-F' se selecciona de 2-12-2, 2-12-3, 2-12-4, 3-12-2, 3-12-3 y 4-12-2.
- 30 En algunas modalidades, el diseño F-G-F' se selecciona de 2-13-2, 2-13-3, 2-13-4, 3-13-3 y 4-13-2.
En algunas modalidades, el diseño F-G-F' se selecciona de 2-14-2, 2-14-4, 3-14-3 y 4-14-2.
- 35 En algunas modalidades, el diseño F-G-F' se selecciona de 2-15-2 y 2-16-2.
En algunas modalidades, el diseño F-G-F' se selecciona de los diseños indicados en la tabla 3.
- 40 En todos los casos, el diseño F-G-F' puede incluir además la región D y/o D', que puede tener 1, 2 o 3 unidades de nucleósidos, tal como unidades de ADN. Preferentemente, los nucleósidos en la región F y F' son nucleósidos modificados, en tanto que los nucleótidos en la región G son preferentemente nucleósidos no modificados.
En cada diseño, el nucleósido modificado preferido es LNA.
- 45 En otra modalidad, todos los enlaces internucleosídicos en el hueco en un gápmero son enlaces fosforotioato y/o boranofosfato. En otra modalidad, todos los enlaces internucleosídicos en los flancos (región F y F') en un gápmero son enlaces fosforotioato y/o boranofosfato. En otra modalidad preferida, todos los enlaces internucleosídicos en la región D y D' en un gápmero son enlaces fosfodiéster.
- 50 Para gápmberos específicos tal como se divulga en la presente, cuando los residuos de citosina (C) se anotan como 5-metil-citosina, en diversas modalidades, una o más de las C presentes en el oligonucleótido pueden ser residuos de C no modificados.
- 55 Otros diseños de gápmero se divultan en WO2004/046160 y WO2007/146511.
- 60 Para determinadas modalidades de la invención, el oligonucleótido se selecciona del grupo de compuestos de oligonucleótido en la tabla 3.
- Para determinadas modalidades de la invención, el oligonucleótido se selecciona del grupo de compuestos de oligonucleótido con CMP-ID-NO: 4_1 a 150_2.
- Para determinadas modalidades de la invención, el oligonucleótido se selecciona del grupo de compuestos de oligonucleótido con CMP-ID-NO: 4_1 a 678_1.

Para determinadas modalidades de la invención, el oligonucleótido se selecciona del grupo de compuestos de oligonucleótido con CMP-ID-NO: 4_1 a 818_1 (ver secuencias de oligonucleótidos enumeradas en la tabla 3 en la sección de Ejemplos).

5 Para determinadas modalidades de la invención, el oligonucleótido es un compuesto de oligonucleótido con CMP-ID-NO: 155_1 o 165_1.

Para determinadas modalidades de la invención, el oligonucleótido se selecciona del grupo de compuestos de oligonucleótido con CMP-ID-NO: 169_52, 169_50 o 169_56.

10 Para determinadas modalidades de la invención, el oligonucleótido se selecciona del grupo de compuestos de oligonucleótido con CMP-ID-NO: 172_1, 272_1, 572_7, 572_6 o 572_5.

15 Para determinadas modalidades de la invención, el oligonucleótido es un compuesto de oligonucleótido con CMP-ID-NO: 175_1.

Para determinadas modalidades de la invención, el oligonucleótido es un compuesto de oligonucleótido con CMP-ID-NO: 178_1.

20 Para determinadas modalidades de la invención, el oligonucleótido se selecciona del grupo de compuestos de oligonucleótido con CMP-ID-NO: 573_8, 186_1 o 187_1.

Para determinadas modalidades de la invención, el oligonucleótido es un compuesto de oligonucleótido con CMP-ID-NO: 186_1.

25 Para determinadas modalidades de la invención, el oligonucleótido se selecciona del grupo de compuestos de oligonucleótido con CMP-ID-NO: 200_1, 204_1, 206_1, 35_2 o 209_1.

30 Para determinadas modalidades de la invención, el oligonucleótido se selecciona del grupo de compuestos de oligonucleótido con CMP-ID-NO: 585_1, 585_8, 586_9, 586_5, 586_8, 586_4 o 586_6.

Para determinadas modalidades de la invención, el oligonucleótido es un compuesto de oligonucleótido con CMP-ID-NO: 233_1.

35 Para determinadas modalidades de la invención, el oligonucleótido es un compuesto de oligonucleótido con CMP-ID-NO: 237_8 o 590_13.

Para determinadas modalidades de la invención, el oligonucleótido es un compuesto de oligonucleótido con CMP-ID-NO: 220_1.

40 Para determinadas modalidades de la invención, el oligonucleótido se selecciona del grupo de compuestos de oligonucleótido con CMP-ID-NO: 591_1, 592_2, 592_4 o 241_9.

45 Para determinadas modalidades de la invención, el oligonucleótido se selecciona del grupo de compuestos de oligonucleótido con CMP-ID-NO: 597_4, 598_4, 39_1 o 602_1.

Para determinadas modalidades de la invención, el oligonucleótido es un compuesto de oligonucleótido con CMP-ID-NO: 39_1.

50 Para determinadas modalidades de la invención, el oligonucleótido es un compuesto de oligonucleótido con CMP-ID-NO: 611_7.

Para determinadas modalidades de la invención, el oligonucleótido es un compuesto de oligonucleótido con CMP-ID-NO: 271_1 o 278_1.

55 Para determinadas modalidades de la invención, el oligonucleótido se selecciona del grupo de compuestos de oligonucleótido con CMP-ID-NO: 616_4, 621_2, 621_1, 622_3, 622_5, 622_4, 624_3, 624_5, 287_1, 625_6, 626_7, 626_8, 626_9, 48_1, 631_6, 631_1, 303_1, 304_6 o 304_10.

60 Para determinadas modalidades de la invención, el oligonucleótido es un compuesto de oligonucleótido con CMP-ID-NO: 636_8.

Para determinadas modalidades de la invención, el oligonucleótido se selecciona del grupo de compuestos de oligonucleótido con CMP-ID-NO: 638_8, 639_5, 331_1 o 640_4.

65

Para determinadas modalidades de la invención, el oligonucleótido se selecciona del grupo de compuestos de oligonucleótido con CMP-ID-NO: 359_1, 361_1, 361_5, 362_1 o 641_5.

5 Para determinadas modalidades de la invención, el oligonucleótido se selecciona del grupo de compuestos de oligonucleótido con CMP-ID-NO: 378_1, 379_1, 399_1.

Para determinadas modalidades de la invención, el oligonucleótido se selecciona del grupo de compuestos de oligonucleótido con CMP-ID-NO: 403_1, 405_1, 642_12, 642_13, 644_3 o 646_16.

10 Para determinadas modalidades de la invención, el oligonucleótido es un compuesto de oligonucleótido con CMP-ID-NO: 85_1 o 425_5.

Para determinadas modalidades de la invención, el oligonucleótido es un compuesto de oligonucleótido con CMP-ID-NO: 116_1.

15 Para determinadas modalidades de la invención, el oligonucleótido es un compuesto de oligonucleótido con CMP-ID-NO: 123_1 o 124_1.

20 Para determinadas modalidades de la invención, el oligonucleótido es un compuesto de oligonucleótido con CMP-ID-NO: 126_2.

Método de fabricación

25 En un aspecto adicional, la invención proporciona métodos para fabricar los oligonucleótidos de la invención que comprenden hacer reaccionar unidades de nucleótidos y formar así unidades de nucleótidos contiguas enlazadas covalentemente comprendidas en el oligonucleótido. Preferentemente, el método utiliza química de fosforamidita (ver, por ejemplo, Caruthers et al, 1987, *Methods in Enzymology* vol. 154, páginas 287-313). En una modalidad adicional, el método comprende además hacer reaccionar la secuencia de nucleótidos contigua con una porción de conjugación (ligando). En un aspecto adicional, se proporciona un método para fabricar la composición de la invención, que comprende mezclar el oligonucleótido u oligonucleótido conjugado de la invención con un diluyente, disolvente, portador, sal y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable.

Composición farmacéutica

35 En un aspecto adicional, la invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden cualquiera de los oligonucleótidos y/o conjugados de oligonucleótidos mencionados anteriormente y un diluyente, portador, sal y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable. Un diluyente farmacéuticamente aceptable incluye solución salina tamponada con fosfato (PBS) y las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sales de sodio y potasio.

40 WO 2007/031091 proporciona ejemplos adecuados y preferidos de diluyentes, portadores y adyuvantes farmacéuticamente aceptables. Las dosificaciones, formulaciones, vías de administración, composiciones, formas de dosificación, combinaciones con otros agentes terapéuticos, formulaciones de profármacos adecuados también se proporcionan en WO2007/031091.

45 Los oligonucleótidos o conjugados de oligonucleótidos de la invención se pueden mezclar con sustancias activas o inertes farmacéuticamente aceptables para la preparación de composiciones o formulaciones farmacéuticas. Las composiciones y métodos para la formulación de composiciones farmacéuticas dependen de una serie de criterios, que incluyen, pero no se limitan a, vía de administración, extensión de la enfermedad o dosis a administrar.

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

Aplicaciones

Los oligonucleótidos de la invención se pueden utilizar como reactivos de investigación para, por ejemplo, terapias y profilaxis.

60 En la investigación, estos oligonucleótidos se pueden utilizar para modular específicamente la síntesis de la proteína UBE3A en células (por ejemplo, cultivos celulares *in vitro*) y animales experimentales, facilitando así el análisis funcional de la diana o una evaluación de su utilidad como diana para la intervención terapéutica. La modulación diana se logra degradando o inhibiendo un modulador del gen o ARNm que produce la proteína.

65 Para la terapéutica, un animal o un ser humano, sospechoso de tener una enfermedad o trastorno, que puede tratarse mediante la modulación de la expresión de UBE3A.

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

5 La invención se refiere a un oligonucleótido, una composición o un conjugado como se define en la presente para su uso como un medicamento.

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

10 La invención también proporciona el uso del oligonucleótido o conjugado de oligonucleótidos de la invención como se describe para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno como se menciona en la presente, o para un método de tratamiento de un trastorno como se menciona en la presente.

15 La enfermedad o trastorno, como se menciona en la presente, se asocia con la expresión de UBE3A. En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno puede estar asociado con una mutación en el gen UBE3A materno. En algunas modalidades, el ácido nucleico diana es un regulador del gen UBE3A paterno.

20 Los métodos de la invención se emplean preferentemente para el tratamiento o la profilaxis contra enfermedades causadas por niveles y/o actividad anormales de UBE3A. La enfermedad puede estar causada, en particular, por niveles reducidos y/o actividad de la proteína UBE3A.

25 La invención se refiere además al uso de un oligonucleótido, conjugado de oligonucleótidos o una composición farmacéutica como se define en la presente para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de niveles y/o actividad anormales de UBE3A, en particular niveles bajos y/o actividad de UBE3A.

La invención se refiere a oligonucleótidos, conjugados de oligonucleótidos o composiciones farmacéuticas para uso en el tratamiento del síndrome de Angelman.

30 **Administración**

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

35 En una modalidad preferida, el oligonucleótido o las composiciones farmacéuticas de la presente invención se administran mediante una vía parenteral que incluye inyección o infusión intravenosa, intraarterial, subcutánea, intraperitoneal o intramuscular, intratecal o intracraneal, por ejemplo, administración intracerebral o intraventricular. En una modalidad, el oligonucleótido activo o conjugado de oligonucleótidos se administra intracerebral o 40 intracerebroventricular. En otra modalidad, el oligonucleótido activo o conjugado de oligonucleótidos se administra por vía intratecal.

45 La invención también proporciona el uso del oligonucleótido o conjugado de oligonucleótidos de la invención como se describe para la fabricación de un medicamento en donde el medicamento está en una forma de dosificación para administración intratecal.

La invención también proporciona el uso del oligonucleótido o conjugado de oligonucleótidos de la invención como se describe para la fabricación de un medicamento en donde el medicamento está en una forma de dosificación para administración intracerebral o intraventricular.

50 La invención también proporciona el uso del oligonucleótido o conjugado de oligonucleótidos de la invención como se describe para la fabricación de un medicamento en donde el medicamento está en una forma de dosificación para administración intracerebroventricular.

55 **Terapias de combinación**

En algunas modalidades, el oligonucleótido, conjugado de oligonucleótidos o composición farmacéutica de la invención es para su uso en un tratamiento de combinación con otro agente terapéutico. El agente terapéutico puede ser, por ejemplo, medicación anticonvulsiva.

60 **EJEMPLOS**

Materiales y métodos

65 Tabla 3: Lista de oligonucleótidos o secuencias de nucleobases contiguas complementarias a la SEQ ID NO: 1 (secuencias de motivos indicadas por la SEQ ID NO), diseños de oligonucleótidos realizados a partir de estos, así

ES 2 991 800 T3

como compuestos de oligonucleótidos específicos (indicados por la CMP ID NO) diseñados en función de la secuencia de motivos.

SEQ	Motivo	Diseño	Comuesto	CMP	AG ^a	Inicio	SEQ
ID NO				ID NC		ID NO 1	
4	AACTCATCAATATTCCC	3-13-3	AACTcatcatatatCCC	4_1	-	23.36	1677

ES 2 991 800 T3

SEQ ID NO	Patrón	Diseño	Corpuesc	CMP	AG	otide SEQ	SEQ. Número	otide SEQ	Compueso	CMP	IC NO	otide SEQ	
19	TAC TTACCCAACTCAT	2-14-2	TacccatccatcatAT	19-2	19,30	-	1638	2	AACTTCACTCATATTC	2-15-2	ATG	-	13,86
20	TTAAGTTACGAACTCA	2-15-2	TtaacttccatccatCA	20-1	21,40	-	1638	5	ACTCTCATATTC	3-12-3	ATG	5,1	13,86
21	TCAGCTGTCCTGTTT	3-10-3	TcagctggcgactTTT	21-1	19,11	17,12	-	5	ACTTCACTCATATTC	2-14-2	ATG	-	13,86
22	TTCATCTCTATCTCAT	2-15-2	TtcaatctatcatatAT	22-1	18,42	-	1638	8	CAACTCTCATATTC	2-14-4	ATG	-	13,86
23	CTTCAATCTTATCTCATCA	4-14-2	CTTCAatctatcatCA	23-1	24,21	4,176	-	6	CAACTCTCATATTC	2-18-2	ATG	-	13,86
24	TGCAATCTCTCTCATCA	2-15-2	TgcaatctatcatCA	24-1	19,34	4,176	-	7	CAACTCTCATATTC	4-13-2	ATG	5,2	20,24
25	CTTCAATCTTATCTCATC	2-15-2	CTTCAatctatcatTC	25-1	18,37	4,171	-	9	CAACTCTCATATTC	2-15-2	ATG	6,1	25,64
26	ACTTCAATCTTATCTCAT	3-15-3	ACTtcaatctatcatAT	26-1	21,36	4,172	-	7	CAACTCTCATATTC	2-15-2	ATG	-	13,86
28	ACTTCAATCTTATCTCAT	2-15-2	ACTtcaatctatcatAT	28-2	19,38	4,172	-	16	ACCCACATTCATCATATT	2-15-2	ATG	-	13,86
27	CAUTGAACTCTTATCTCAT	2-15-2	CaatgtatccatcatAT	27-1	20,38	4,172	-	11	CCGAACTCTCATATTT	4-13-2	ATG	8,1	25,64
28	ACTTCAATCTTATCTCA	2-12-2	ACTtcaatctatCTCA	28-1	21,96	4,173	-	11	CCGAACTCTCATATTT	2-15-2	ATG	11,2	20,28
29	ACTTCAATCTCTATCTCA	2-14-2	ActtcaatctatCTCA	29-1	19,10	4,173	-	12	ACCTGAACTCTCATATTT	4-13-2	ATG	12,1	25,64
28	CACTGAACTCTCTATCTCA	2-13-4	CaatgtatccatCTCA	28-1	23,85	4,173	-	12	ACCCGAACTCTCATATTT	2-15-2	ATG	12,2	18,16
29	CACTGAACTCTCTATCTCA	2-15-2	CaatgtatccatCA	29-2	21,60	4,173	-	13	CCGAACTCTCATATTT	4-12-2	ATG	13,1	23,56
30	ACACTCAATCTTATCTC	2-15-2	ACacttcaatctatTC	30-1	18,38	4,174	-	13	CTTCACTCTCATATTT	2-14-2	ATG	13,2	13,41
31	TCACCTCAATCTTATCTC	2-14-4	TacccatctatataCTC	31-1	23,31	4,174	-	14	TACCCAACTCTCATATTT	2-15-2	ATG	14,1	13,31
31	TCACCTCAATCTTATCTC	2-15-2	TacccatctatataCTC	31-2	20,63	4,174	-	15	TACCCAACTCTCATATTT	2-14-2	ATG	15,1	13,31
32	TCACCTCAATCTTATCTC	4-13-2	TacccatctatataCTC	32-1	22,34	4,175	-	16	TCACCCAACTCTCATATTT	2-15-2	ATG	16,1	13,41
33	CTGGCTCTCTTATCT	2-13-2	CTggccatctatCT	33-1	19,36	3,374	-	17	TTAACCTCTCATATTT	4-13-2	ATG	17,1	21,66
34	TATACCTTCTTA&CCC	3-12-3	TataccctttatACCC	34-1	24,59	8,118	-	17	TTAACCTCTCATATTT	2-15-2	ATG	17,2	13,22
34	TATACCTTCTTA&CCC	2-14-2	TataccctttatACCC	34-2	20,83	8,119	-	18	ATACCTTACCCAACTCAT	3-13-3	ATG	18,1	23,44
34	TATACCTTCTTA&CCC	1-3-7-1-1-1-2	TataccctttatACCC	34-3	21,63	3,316	-	18	ATACCTTACCCAACTCAT	2-15-2	ATG	18,2	20,13
34	TATACCTTCTTA&CCC	1-4-1-6-1-3-2	TataccctttatACCC	34-4	21,31	8,116	-	19	TACCTTACCCAACTCAT	3-12-3	ATG	19,1	18,18

ES 2 991 800 T3

SEQ ID NO.	Molno	Diseño	Complejo	CMP ID NO.	AG* ID NO.	SEQ ID NO.	Padre	Diásc	Conquist	CMP ID NO.	AG* ID NO.	Rico SEQ ID NO. 1	
46	TCTTCAATTATTCCATT	2-3-4-22	TCAtcattatccatt	40_7	22.53	15571		7AATCCCTCTTAACCC	<2-1-1-7-2-2	TAAcattatccatCC	34_5	21.51	8116
46	TCTTCAATTATTCCATT	2-4-1-12	TCTtcattatccatt	40_8	22.34	15571		7AATCCCTCTTAACCC	2-3-1-7-2-2	TAAcattatccatCC	34_6	21.84	8116
41	ATTACCCATCGCT	2-12	ATtcacccatcgct	41_1	21.15	215965		7ATACCTTCTTAACCC	2-13-3	TAacccatcgctacCC	34_7	23.21	8116
42	GCATTA3GCACATACAT	3-12-3	TCAttagacatccat	42_1	23.96	22211		7GTTTACCCCTTCC	2-12-2	TGTTacccatccat	35_1	20.33	8212
43	ATTATTAACCTCTTA	2-16-2	ATttaatccatctta	43_1	19.28	30451		7CTTATACCTTCC	<10-2	TGTTacccatccat	35_2	22.84	8212
44	ACATATTAACCTCTCC	4-12	ACATAttatccatcc	44_1	22.82	30453		7CTGTTATGAGCTG	2-13-4	TGTTatccatccat	36_1	23.29	80335
44	ACATATTAACCTCTCC	2-18-2	ACatataatccatcc	44_2	20.13	30453		7CTGCTCTTGGAGCTC	2-13-2	CTtcattatccatCC	37_1	19.26	10340
45	CATATATTAACCTCC	4-13-2	CATtataatccatcc	45_1	22.68	30453		7CTATTATCCATTATT	4-3-2	CCATtcattatccatTT	36_1	22.32	18567
45	CATATATTAACCTCC	2-15-2	CAatataatccatcc	45_2	19.55	30453		7CTATTAATCCATTATT	2-15-2	CCatataatccatTT	38_2	18.61	18567
46	CTCTCTCTTATAACTT	2-13-2	CTCtctctatataactt	46_1	18.15	30639		7CTATTATCCATTATT	<1-2-3-3-3	CTatataatccatTT	38_3	20.02	18567
47	CTACTATACCTCT	2-11-4	CTactatccatctc	47_1	22.32	30711		7CTATTATCCATTATT	<1-3-1-1-8-1	CGAtatccatccatTT	36_4	16.95	18567
47	GTCTACTACTCTCC	4-11-2	GTCTactactcc	46_1	21.69	30714		7CTATTATCCATTATT	<1-3-1-2	CCatataatccatTT	38_5	20.35	18567
48	GTCTACTACTCTCC	2-13-2	GTCTactactcc	46_2	19.21	30714		7CTATTATCCATTATT	<1-2-3-3-3-3	CTatataatccatTT	36_6	20.87	18567
48	GTCTACTACTCTCC	1-2-17-2-2-2	GTCTactactcc	46_3	20.43	30714		7CTTCATTCATTCCATT	2-14-4	CTtcattatccatTT	36_7	21.30	18570
48	GTCTACTACTCTCC	2-9-4-3-2	GTCTactactcc	46_4	20.20	30712		7CTTCATTCATTCCATT	<1-1-1-1-1-1-2	CTatataatccatTT	36_8	20.90	18570
48	GTCTACTACTCTCC	1-2-17-2-4-1-2	GTCTactactcc	46_5	18.95	30712		7CTTCATTCATTCCATT	<1-3-1-3-2	CTtcattatccatTT	36_9	20.91	18570
48	GTCTACTACTCTCC	2-1-10-3	GTCTactactcc	46_6	21.18	30712		7CTTCATTCATTCCATT	<1-3-1-1-1-2	CTtcattatccatTT	36_4	20.96	18570
48	GTCTACTACTCTCC	1-3-4-19-2	GTCTactactcc	46_7	18.61	30712		7CTTCATTCATTCCATT	<1-1-1-1-1-9-1	CTtcattatccatTT	36_5	20.54	18570
49	CACTCTATACAGACCT	3-12-3	CACTCTATACAGACCT	48_1	26.36	36038		7CTTCATTCATTCCATT	2-14-4	TCAttcattatccatTT	46_1	24.62	18571
50	CACTCTATACAGACCT	3-10-3	CACTCTATACAGACCT	50_1	21.10	36037		7CTTCATTCATTCCATT	2-13-1-1-1-3	TCAttcattatccatTT	46_2	23.39	18571
51	CCGACCAAGAGATATT	3-12-3	CCGACCAAGAGATATT	51_1	23.47	37208		7CTTCATTCATTCCATT	2-13-1-2-2	TCAttcattatccatTT	46_3	22.55	18571
52	ACGAGTCAAGGACCTC	3-12-3	ACGAGTCAAGGACCTC	52_1	26.57	46132		7CTTCATTCATTCCATT	2-14-1-1-2	TCAttcattatccatTT	46_4	22.34	18571
53	CTATCTACTCTATT	4-13-2	CTATCTACTCTATT	53_1	23.07	48143		7CTTCATTCATTCCATT	2-3-1-1-1-3	TCAttcattatccatTT	46_5	22.39	18571
53	CTATCTACTCTATT	2-13-4	CTATCTACTCTATT	53_2	22.12	48143		7CTTCATTCATTCCATT	2-4-1-1-1-3	TCAttcattatccatTT	46_6	23.20	18571

ES 2 991 800 T3

SEQ	Motivo	Diseño	Componente	CMP	lugar	SEQ	Motivo	Diseño	Componente	CMP	lugar	SEQ	Motivo	Diseño	Componente	CMP	lugar	SEQ	
68	68 NO					68 NO	68 NO					68 NO	68 NO						68 NO
69	CATCATCCATCATCTTC	4-112	CAT	Cat	4870	69_1	2342	4870	CAT	Cat	4870	54	CTATCTCTACTCTAT	2-14-2	C	CTat	CTat	4870	69_1
69	CATCATCCATCATCTTC	2-14-2	CAt	Cat	4870	69_2	26172	4870	CAt	Cat	4870	54	CTATCTCTACTCTAT	2-17-4	C	CTat	CTat	4870	69_2
70	CAATCAATCATCTTC	2-12-4	CAAt	Cat	4870	70_1	2235	4870	CAAt	Cat	4870	54	CTATCTCTACTCTAT	3-12-3	C	CTat	CTat	4870	70_1
70	TACATCATCCATCTTC	2-16-2	TACat	Cat	4870	70_1	26300	4870	TACat	Cat	4870	56	CTATCTCTACTCTAT	2-16-2	C	CTat	CTat	4870	70_1
70	TACATCATCCATCTTC	4-14-2	TACAt	Cat	4870	70_2	2479	4870	TACAt	Cat	4870	55	CTATCTCTACTCTAT	2-14-4	C	CTat	CTat	4870	70_2
70	TACATCATCCATCTTC	2-14-4	TACAt	Cat	4870	70_3	2479	4870	TACAt	Cat	4870	56	CTATCTCTACTCTAT	2-13-4	TACat	TACat	4870	70_3	
71	ACATCATCCATCTTC	3-12-3	ACAt	Cat	4870	71_1	2211	4871	ACAt	Cat	4870	57	CTATCTCTACTCTAT	2-15-2	C	CTat	CTat	4870	71_1
72	CATCATCCATCTTC	2-13-2	CAT	Cat	4871	72_1	1834	4871	CAT	Cat	4871	58	CTATCTCTACTCTAT	2-14-2	TACat	TACat	4871	72_1	
72	CATCATCCATCTTC	4-11-2	CAT	Cat	4871	72_2	2164	4871	CAT	Cat	4871	59	CTATCTCTACTCTAT	2-12-4	TACat	TACat	4871	72_2	
73	TACATCATCCATCTTC	2-15-2	TACat	Cat	4871	73_1	2076	4871	TACat	Cat	4871	59	CTATCTCTACTCTAT	3-12-3	TACat	TACat	4871	73_1	
73	TACATCATCCATCTTC	2-13-4	TACat	Cat	4871	73_2	2336	4871	TACat	Cat	4871	59	CTATCTCTACTCTAT	2-13-2	C	CTat	CTat	4871	73_2
73	TACATCATCCATCTTC	3-3-3	TACAt	Cat	4871	73_3	2238	4871	TACAt	Cat	4871	59	CTATCTCTACTCTAT	4-12-2	C	CTat	CTat	4871	73_3
74	ATACATCATCCATCTTC	2-15-2	ATACat	Cat	4871	74_1	2021	4872	ATACat	Cat	4872	60	CTATCTCTACTCTAT	2-13-2	C	CTat	CTat	4872	74_1
74	ATACATCATCCATCTTC	4-13-2	ATACat	Cat	4871	74_2	2312	4872	ATACat	Cat	4872	60	CTATCTCTACTCTAT	2-11-4	C	CTat	CTat	4872	74_2
75	TACATCATCCATCTTC	2-14-2	TACat	Cat	4871	75_1	1937	4872	TACat	Cat	4871	61	CTATCTCTACTCTAT	3-11-3	C	CTat	CTat	4871	75_1
75	TACATCATCCATCTTC	4-12-2	TACat	Cat	4871	75_2	2232	4872	TACat	Cat	4871	63	CTATCTCTACTCTAT	2-11-4	C	CTat	CTat	4871	75_2
76	ATACATCATCCATCTTC	2-16-2	ATACat	Cat	4871	76_1	2136	4872	ATACat	Cat	4871	62	CTATCTCTACTCTAT	4-13-2	C	CTat	CTat	4871	76_1
77	ATACATCATCCATCTTC	3-12-3	ATACat	Cat	4871	77_1	2415	4873	ATACat	Cat	4871	63	CTATCTCTACTCTAT	3-12-3	CT	CTat	CTat	4871	77_1
77	ATACATCATCCATCTTC	2-14-2	ATACat	Cat	4871	77_2	2055	4873	ATACat	Cat	4871	64	CTATCTCTACTCTAT	4-12-2	C	CTat	CTat	4871	77_2
77	ATACATCATCCATCTTC	2-13-3	ATACat	Cat	4871	77_3	2232	4873	ATACat	Cat	4871	64	CTATCTCTACTCTAT	3-12-3	CT	CTat	CTat	4871	77_3
78	ATATACATCATCTTC	2-16-2	ATATACat	Cat	4871	78_1	2204	4873	ATATACat	Cat	4871	65	CTATCTCTACTCTAT	2-15-2	T	Tat	Tat	4871	78_1
78	TACATCATCCATCTTC	2-11-4	TACat	Cat	4871	78_1	2131	4873	TACat	Cat	4871	66	ATCCATATCCCTCT	3-10-3	ATC	ATat	ATC	4871	78_1
79	TACATCATCCATCTTC	2-13-2	TACat	Cat	4871	78_2	1971	4873	TACat	Cat	4871	67	CATCCATATCCCTCT	4-11-2	CAT	Cat	Cat	4871	78_2
79	TACATCATCCATCTTC	4-11-2	TACAt	Cat	4871	78_3	2227	4873	TACAt	Cat	4871	68	ATCACCATATCCCTCT	4-12-2	ATC	ATat	ATC	4871	78_3

ES 2 991 800 T3

SEQ	Active	Dna66	Corpuscular	ChP	ΔG'	SEQ	SEQ	Indigo	Distro	Corruco	ChP	ΔG'	Indigo	SEQ
ID NO			ID NO	ID NO	ID NO		ID NO			ID NO	ID NO	ID NO		
96	ACATCATACTT5CTT	2-11-4	ACatcatatcatGCTT	96_1	21_31	60825	80	TATGATCATCATCATATCCT	2-15-2	TatcatatcatatCT	80_1	-	21_1	4873
96	ACATCATACTGCTT	2-13-2	ACatcatatcatGCTT	96_2	17_66	60825	80	TATGATCATCATCATCT	3-13-3	TATcatatcatatCT	80_2	-	25_15	4873
96	ACATCATACTTACTCTT	2-12-3	ACatcatatcatGCTT	96_3	19_52	60825	80	TATGATCATCATCATCT	4-13-2	TATcatatcatatCT	80_3	-	23_21	4873
97	ACATCATACTTACTCTT	2-16-4	ACatcatatcatGCTT	97_1	21_18	60826	51	ATACATCATCATCATCC	3-11-3	ATACatcatatATCC	81_1	-	21_78	4874
97	ACATCATACTGCTT	2-12-2	ACatcatatcatGCTT	97_2	17_70	60826	22	ATATACATCATCATATCC	4-13-2	ATATacatcatatCC	82_1	-	23_75	4874
97	ACATCATACTTGCCT	2-11-3	ACatcatatcatGCTT	97_3	19_48	60825	82	ATATACATCATCATCC	2-15-2	ATATacatcatatCC	82_2	-	20_83	4874
97	ACATCATACTGCTT	4-11-2	ACatcatatcatGCTT	97_4	30_48	60826	33	TATGATCATCATCATCC	2-14-2	TatcatatcatatCC	83_1	-	20_93	4874
98	TATCATCATATCTCT	2-11-4	TatcatatcatatCTCT	98_1	22_33	60826	83	TATGATCATCATCATCC	4-12-2	TATGatcatatatCC	83_2	-	22_93	4874
98	TATCATCATATCTCT	2-13-2	TatcatatcatatCTCT	98_2	16_35	60826	84	TATGATCATCATCATCC	2-16-2	TATGatcatatatCC	84_1	-	21_46	4874
98	TATCATCATATCTCT	4-11-2	TatcatatcatatCTCT	98_3	21_40	60826	84	TATGATCATCATCATCC	4-14-2	TATGatcatatatCC	84_2	-	24_35	4874
98	CCTACATCATACTTC	3-12-3	CCatcatatcatTC	98_1	26_23	60827	85	GCCTATATTCGCA	2-12-2	GCatcatatCC	85_1	-	20_44	4874
98	CCTACATCATACTTC	2-13-2	CCatcatatcatTC	98_2	22_30	60827	85	GCCTATATTCGCA	2-13-3	GCatcatatCC	85_2	-	22_44	4874
98	CCTACATCATACTTC	2-14-3	CCatcatatcatTC	98_3	24_37	60827	86	GCCTATATTCGCA	2-15-2	GCatcatatCC	86_1	-	23_53	4874
98	CCTACATCATACTTC	2-12-4	CCatcatatcatTC	98_4	25_10	60827	87	TATTCGATCATGCC	2-10-4	TatTCatcatatCC	87_1	-	22_76	4874
101	CTACATCATACTTC	3-11-3	CTatcatatcatTC	100_1	22_33	60827	88	GCCTATATGCGATG	2-13-2	GCatcatatGCG	88_1	-	19_44	49726
100	CTACATCATACTTC	2-13-2	CTatcatatcatTC	100_2	19_41	60827	98	CCCTTATATGCGATG	2-11-4	CCatcatatGCGATG	88_2	-	21_28	49726
100	CTACATCATACTTC	2-12-3	CTatcatatcatTC	100_3	21_10	60827	88	CTCTCTTATATGCG	4-10-2	CTCTatcatatCC	89_1	-	24_04	49730
101	TACATCATCATCTTC	3-10-3	TatcatatcatatTC	101_1	19_34	60827	39	CCCTGCTTATATGAA	3-10-3	CCatcatatGAA	90_1	-	23_36	50786
101	TACATCATCATCTTC	2-12-2	TatcatatcatatTC	101_2	17_15	60827	91	CCCTTACTGTAAATCTT	2-15-2	CCatcatatatCTT	91_1	-	19_61	50785
101	TACATCATCATCTTC	2-11-3	TatcatatcatatTC	101_3	18_85	60827	92	CAGGCGATAATCTCAA	3-12-3	CAGGCGatcatatCAA	92_1	-	25_31	52418
101	TACATCATCATCTTC	4-10-2	TatcatatcatatTC	101_4	19_71	60827	93	CAGGAGGAGGATATCTT	3-12-1	CAGGAGGAGGatATCTT	93_1	-	25_38	52422
102	CTACATCATACTTC	4-11-2	CTatcatatcatTC	102_1	22_52	60826	94	CGAACCTTGCATAGCC	3-12-3	CGatcatatcatAGCC	94_1	-	21_47	53365
102	CTACATCATACTTC	2-13-2	CTatcatatcatTC	102_2	18_67	60826	95	CTCATCTTGCTTAAAT	4-11-2	CTCATCTTGCTTAAAT	95_1	-	19_16	50321
102	CTACATCATACTTC	3-12-2	CTatcatatcatTC	102_3	21_25	60826	95	CTCATCTTGCTTAAAT	2-13-2	CTatcatatcatAT	95_2	-	16_35	50321

ES 2 991 800 T3

SEQ ID NO.	Motivo	Diseno	Compujunto	CNP ID NO.	AG ⁺ ID NO.	SEQ ID NO.	Motivo	SEQ ID NO.	Diseno	Compujunto	CNP ID NO.	AG ⁺ ID NO.	Indicador	SEQ ID NO.
126	TTACCTACATCTCATCT	2-12-4	TGGccatcatGCTACT	109_1	2-75	608240		102	CCTCATCATCTCATCTG	3-11-3	CCATcatcatGCTACT	132_4	22_31	63828
138	TTACCTACATCTCATCT	2-13-2	TGGccatcatGCTACT	109_2	19-25	608330		103	ACCTACATCTCATCT	3-11-3	ACCAcatcatGCTACT	193_1	21_93	63829
146	TTACCTACATCTCATCT	3-13-2	TGGccatcatGCTACT	109_3	20-48	608330		103	ACCTACATCTCATCT	2-13-2	ACCAcatcatGCTACT	193_2	17_75	63829
153	TTACCTACATCTCATCT	3-12-3	TGGccatcatGCTACT	109_4	21-08	608330		103	ACCTACATCTCATCT	2-11-2	ACCAcatcatGCTACT	193_3	20_03	63829
140	TTACCTACATCTCATCT	3-11-3	TGGccatcatGCTACT	110_1	19-50	608331		103	ACCTACATCTCATCT	3-12-2	ACCAcatcatGCTACT	193_4	20_26	63829
131	TTACCTACATCTCATCT	2-13-2	TGGccatcatGCTACT	110_2	16-37	608331		104	CTTACATCTCATCT	3-10-3	CTCCatcatGCTACT	194_1	21_51	63829
133	GTTCCTACATCTCATCT	2-11-4	GTCatcatGCTACT	111_1	21-69	608332		104	CTCCTACATCTCATCT	2-12-2	CCatcatGCTACT	194_2	18_23	63829
131	GTTCCTACATCTCATCT	2-13-2	GTCatcatGCTACT	111_2	18-74	608332		104	CTTACATCTCATCT	2-15-4	CCatcatGCTACT	194_3	20_48	63829
134	GTTCCTACATCTCATCT	3-12-2	GTCatcatGCTACT	111_3	15-98	608332		105	TACCTACATCTCATCT	4-12-2	TACCCatcatGCTACT	195_1	22_49	63829
142	GTTCCTACATCTCATCT	3-10-3	GTCatcatGCTACT	112_1	20-69	608333		105	TACCTACATCTCATCT	2-14-2	TACCCatcatGCTACT	195_2	21_93	63829
112	GTTCCTACATCTCATCT	2-12-2	GTCatcatGCTACT	112_2	17-37	608333		105	TACCTACATCTCATCT	2-15-3	TACCCatcatGCTACT	195_3	20_48	63829
170	ATATACCCAAAGCCATT	3-12-3	ATATACCCAAAGCCATT	113_1	25-89	622200		105	TACCTACATCTCATCT	2-12-4	TACCCatcatGCTACT	195_4	21_93	63829
144	TCATCTCTTAACTCTA	2-13-4	TCATCTCTTAACTCTA	114_1	15-83	622281		106	TCACCTACATCTCATCT	3-13-3	TCACCCatcatGCTACT	196_1	22_30	63829
145	CTTCAATGCTTATGCTT	2-13-2	CTTCAATGCTTATGCTT	115_1	15-58	622286		106	TCACCTACATCTCATCT	2-13-2	TCACCCatcatGCTACT	196_2	19_40	63829
146	CCatCACAGCCACATA	2-12-2	CCatCACAGCCACATA	116_1	18-04	624244		106	TCACCTACATCTCATCT	2-14-3	TCACCCatcatGCTACT	196_3	21_93	63829
147	CTTCATACACAGACAT	2-13-2	CTTCATACACAGACAT	117_1	20-98	624245		106	TCACCTACATCTCATCT	2-13-4	TCACCCatcatGCTACT	196_4	21_87	63829
148	CGAAATATCTCTCTCC	2-13-2	CGAAATATCTCTCTCC	118_1	19-86	624244		107	ACCTACATCTCATCT	4-15-2	ACCCatcatGCTACT	197_1	21-72	63830
149	GTGCTCATATGATACCT	4-13-2	GTGCTCATATGATACCT	119_1	22-08	663386		107	ACCTACATCTCATCT	2-12-2	ACCCatcatGCTACT	197_2	17_81	63830
126	TGGTGGCTTACTTACCT	4-13-2	TGGTGGCTTACTTACCT	120_1	23-83	667361		107	ACCTACATCTCATCT	3-11-2	ACCCatcatGCTACT	197_3	20_10	63830
120	TGGTGGCTTACTTACCT	2-12-2	TGGTGGCTTACTTACCT	120_2	20-10	667361		107	ACCTACATCTCATCT	2-15-4	ACCCatcatGCTACT	197_4	20_11	63830
121	CCCTTGTGATGCTCT	4-13-2	CCCTTGTGATGCTCT	121_1	13-44	668338		108	TACCTACATCTCATCT	4-11-2	TACCCatcatGCTACT	198_1	22_34	63830
122	TCCCTTGTGATGCTCT	2-13-2	TCCCTTGTGATGCTCT	122_1	15-97	668338		108	TACCTACATCTCATCT	2-13-2	TACCCatcatGCTACT	198_2	18_86	63830
123	CTGCCATCATACAT	2-12-2	CTGCCATCATACAT	123_1	19-14	68920		108	TACCTACATCTCATCT	3-12-2	TACCCatcatGCTACT	198_3	19_65	63830
124	TCACTGCGATCATACCT	2-13-2	TCACTGCGATCATACCT	124_1	21-35	68920		108	TACCTACATCTCATCT	3-11-3	TACCCatcatGCTACT	198_4	20_44	63830

ES 2 991 800 T3

ES 2 991 800 T3

ES 2 991 800 T3

SEQ	Matrix	Discr	Composc	CMP	Ac ^o	Indo	SEQ	SEQ	Matrix	Discr	Composc	CMP	Ac ^o	Indo	SEQ	SEQ	
169	TTRAGCCATTCTATCT	3-8-1-2-3	TCTaggatccCTATCT	168	62	5125	5224										
170	ATTAATTCACAAACATT	2-13-4	ATTAatttccaaCATT	170	1	55-82			159	TTATGCCATTCTATCT	1-3-4-7-2-2	TatAgccatCTACT	189	38	19-72	5224	
171	GCTTAATTAAATTCTC	4-10-2	GGCTtttttttttttttt	171	1	58-50	5224		159	TTATGCCATTCTATCT	1-3-4-7-2-2	TatAgccatCTACT	159	39	19-24	5224	
172	ATCAATATCTCGAC	3-10-3	ATCataatcttcAC	172	1	57-49	5224		159	TTATGCCATTCTATCT	1-3-4-7-2-2	TatAgccatCTACT	189	40	19-85	5224	
173	ATCAAAATCTGCA	2-10-4	TATcaatattCTCA	173	1	57-56	5224		159	TTATGCCATTCTATCT	1-3-4-8-1-1-3	TatAgccatCTACT	189	41	21-21	5224	
174	CTACAAATCAATTACT	2-12-4	CTtttttttttttttttt	174	1	62-41	5224		159	TTATGCCATTCTATCT	1-3-4-8-1-1-3	TatAgccatCTACT	159	42	18-94	5224	
175	TCTACCTGACTTCA	2-9-2	TCTtttttttttttttt	175	1	62-94	5224		159	TTATGCCATTCTATCT	1-3-4-8-1-1-3	TatAgccatCTACT	189	43	20-65	5224	
176	TCTACTCTGACTTCC	2-12-3	TCTtttttttttttttt	176	1	62-95	5224		159	TTATGCCATTCTATCT	1-3-4-7-1-2-2	TatAgccatCTACT	189	45	12-31	5224	
177	AAATTGAAACCTTC	2-11-4	AAATTGAAACCTTC	177	1	65-30	6558		159	TTATGCCATTCTATCT	1-2-4-8-2-2-2	TatAgccatCTACT	159	44	18-58	5224	
178	CTTCTGTTTATCCAA	2-11-4	CTtttttttttttttt	178	1	72-77	5224		159	TTATGCCATTCTATCT	1-3-4-7-1-2-2	TatAgccatCTACT	189	45	18-90	5224	
179	TTCTTTTATCCAA	2-10-4	TTtttttttttttttt	179	1	72-59	5224		159	TTATGCCATTCTATCT	1-3-4-8-1-1-2	TatAgccatCTACT	189	46	18-34	5224	
180	ATCTTCTTACtACA	4-10-2	ATCTtttttttttttt	180	1	73-21	5224		159	TTATGCCATTCTATCT	3-10-1-5-2	TatAgccatCTACT	159	47	18-47	5224	
181	CTTTAATGTTCTACT	4-11-2	CTTTtttttttttttt	181	1	77-24	5224		159	TTATGCCATTCTATCT	2-11-3-2-2	TatAgccatCTACT	159	48	18-41	5224	
182	CCCTTATGCTCTAAC	2-11-4	CCtttttttttttttt	182	1	77-25	5224		159	TTATGCCATTCTATCT	1-2-4-8-1-1-2	TatAgccatCTACT	189	48	18-37	5224	
183	CTTATAGCTCTAAC	2-10-4	CTtttttttttttttt	183	1	78-07	5224		159	TTATGCCATTCTATCT	3-1-4-10-2	TatAgccatCTACT	159	49	14-74	5224	
184	TTCTCTTAACTGCTTA	4-11-2	TTCCtttttttttttt	184	1	78-45	5224		159	TTATGCCATTCTATCT	2-1-1-15-2	TatAgccatCTACT	159	50	18-61	5224	
185	TTATCCCTCTTACCT	2-15-2	TTAttttttttttttt	185	1	80-17	5224		159	TTATGCCATTCTATCT	3-12-2	TatAgccatCTACT	189	51	18-15	5224	
186	ATATCCCTCTAAC	4-11-2	ATAttttttttttttt	186	1	82-68	5224		159	TTATGCCATTCTATCT	2-1-2-10-2	TatAgccatCTACT	189	52	20-51	5224	
187	TTATCCCTCTAAC	4-12-2	TTAttttttttttttt	187	1	83-19	5224		159	TTATGCCATTCTATCT	1-1-3-15-2	TatAgccatCTACT	159	53	18-83	5224	
188	TTATCCCTCTAAC	2-12-4	TTAttttttttttttt	188	1	83-20	5224		159	TTATGCCATTCTATCT	1-1-2-11-2	TatAgccatCTACT	189	54	18-61	5224	
189	TCAGAAATCTCCCT	2-11-4	TCtttttttttttttt	189	1	85-71	5224		159	TTATGCCATTCTATCT	2-9-3-1-2	TatAgccatCTACT	189	55	18-75	5224	
190	TCTAGATCTCTCC	2-10-4	TCTtttttttttttt	190	1	85-73	5224		159	TTATGCCATTCTATCT	1-1-1-3-2-2-2	TatAgccatCTACT	189	56	18-47	5224	
191	CTTCAGAAATCTCTC	2-10-4	CTtttttttttttttt	191	1	85-74	5224		159	TTATGCCATTCTATCT	1-2-2-6-2-2-2	TatAgccatCTACT	189	60	21-87	5224	
192	TCTCAAGAAATCTCT	2-10-4	TCTtttttttttttt	192	1	85-75	5224		159	TTATGCCATTCTATCT	1-1-3-6-1-1-1-1	TatAgccatCTACT	159	61	21-25	5224	

ES 2 991 800 T3

SEQ	Nombre	Diseno	Componente	CdP	dG	thio	SEQ	Motivo	Diseno	Componente	CdP	dG	thio	SEQ	ID NO	Indic	SEQ
208	ACTGTTTATACCTTC	1-1-8-1-1-1	ActGttttatacCTTC	208_3	92:13		193	ATCTGAAGAAGATCTC	3-16-3	ATCttttatacCTC	193_1	17:54		6376			
209	ACTGTTTATACCTTC	1-2-1-9-4	ActGttttatacCTTC	209_4	92:15		194	TTCttttatacCTCA	4-16-2	TTGttttatacCTA	194_1	17:47		8385			
209	ACTGTTTATACCTTC	1-3-1-6-1-2-3	ActGttttatacCTTC	209_5	92:15		195	CCTTTAGCTTCTTATT	2-11-4	CCttttatacCTTATT	195_1	21:72		8819			
209	ACTGTTTATACCTTC	2-8-1-3-2	ActGttttatacCTTC	209_6	92:13		196	TCCTTAGCTTCTTAT	3-11-3	TCCttttatacCTTAT	196_1	22:39		8820			
209	ACTGTTTATACCTTC	1-2-1-7-1-3-2	ActGttttatacCTTC	209_7	92:15		197	GTTCTTTTATCTCTT	2-12-4	GTTttttatacCTCTT	197_1	21:76		8887			
209	ACTGTTTATACCTTC	1-3-1-8-1-4-2	ActGttttatacCTTC	209_8	92:13		198	TTTACCTTAACTCTCT	2-10-4	TTTttttatacCTCTCT	198_1	20:83		9150			
209	ACTGTTTATACCTTC	1-3-1-1-1-3	ActGttttatacCTTC	209_9	92:16		199	TTCCAACTACAT	2-10-4	TTCCttttatacCTACAT	199_1	18:61		9201			
209	ACTGTTTATACCTTC	2-10-1-2-2	ActGttttatacCTTC	209_10	92:13		200	CTTTCGAACTGAACTA	2-11-4	CTTttttatacCTGAACTA	200_1	22:34		9202			
210	ACTGTTTATACCTTC	4-11-2	ActGttttatacCTTC	210_1	92:14		201	CTTCCTAACTGAACTA	2-10-4	CTTCttttatacCTGAACTA	201_1	18:34		9202			
211	TATGACTGAAATAC	3-13-3	TATGACTGAAATAC	211_1	92:57		202	CTCTTCCAACTGAACT	3-10-3	CTCTttttatacCTGAACT	202_1	21:30		9203			
212	CTCTTATGAACTCAA	4-11-2	CTCTTATGAACTCAA	212_1	92:1		203	TTTACCTTCTTCAA	2-10-4	TTTttttatacCTCTTCAA	203_1	19:61		9206			
213	CTCTTATGAACTCAA	5-11-2	CTCTTATGAACTCAA	213_1	21:50		204	GTTCATACCTTCAA	3-11-3	GTTCttttatacCTTCAA	204_1	21:28		9210			
214	CGATTTATCTTCAA	4-11-2	CGATTTATCTTCAA	214_1	17:56		205	TTTACCTTCTTCAA	2-11-4	TTTttttatacCTTCAA	205_1	20:53		9216			
215	ATTCTTATCTTCAA	2-11-4	ATTCTTATCTTCAA	215_1	16:64		206	GTTTACCTTCTTCAA	2-11-3	GTTttttatacCTTCTTCAA	206_1	22:89		9213			
216	CGATTTATCTTCAA	3-12-3	CGATTTATCTTCAA	216_1	17:70		207	TGTATACCTTCTTCAA	3-12-2	TGTttttatacCTTCTTCAA	207_1	22:60		9211			
217	TATTTCTTATCTTCAA	4-12-2	TATTTCTTATCTTCAA	217_1	16:72		208	ACTTTTATACCTTCTC	2-14-2	ACTttttatacCTTCTC	208_1	22:86		9212			
218	ATGTTTCTTATCTA	3-11-3	ATGTTTCTTATCTA	218_1	17:23		208	ACTTTTATACCTTCTC	1-11-3-2	ACTttttatacCTTCTC	208_2	22:46		9213			
219	TATCTTCTTATCT	4-12-2	TATCTTCTTATCT	219_1	17:77		208	ACTTTTATACCTTCTC	1-2-1-10-1-2	ACTttttatacCTTCTC	208_3	22:17		9212			
220	TCATCTTCTTATCT	2-13-2	TCATCTTCTTATCT	220_1	17:37		208	ACTTTTATACCTTCTC	1-2-1-12-2	ACTttttatacCTTCTC	208_5	21:87		9212			
221	TATACACCATATA	4-11-2	TATACACCATATA	221_1	15:46		208	ACTTTTATACCTTCTC	1-3-11-11-2	ACTttttatacCTTCTC	208_5	22:22		9212			
222	TATACACCATATA	3-11-3	TATACACCATATA	222_1	17:83		208	ACTTTTATACCTTCTC	1-16-2	ACTttttatacCTTCTC	208_7	21:56		9212			
223	TATATACACCATAT	3-11-3	TATATACACCATAT	223_1	18:54		208	ACTTTTATACCTTCTC	4-11-2	ACTttttatacCTTCTC	208_1	21:86		9213			
224	TATTTTACACCATC	2-13-4	TATTTTACACCATC	224_1	16:60		208	ACTTTTATACCTTCTC	1-11-11-2	ACTttttatacCTTCTC	208_2	18:25		9213			
225	ATTATTTATACACCAT	2-11-4	ATTATTTATACACCAT	225_1	16:82		208	ACTTTTATACCTTCTC		ACTttttatacCTTCTC	208_2	18:23					

ES 2 991 800 T3

SEQ	Motivo	Diseño	Componente	CMP	ΔG	Indice	SEQ	Indice	Diseño	Componente	CMP	ΔG	Indice	SEQ
ID NO			ID NO	ID NO :	ID NO :	ID NO	ID NO	ID NO	ID NO	ID NO	ID NO :	ID NO :	ID NO :	ID NO
236	TTGATCAATTCCCTTA	2-11-3-1-2	TGATGATGATGCTTA	236_15	18.77	13223			CATGACACTTACATA	1-10-3	CATgatGactTAA	226_1	-	17.36
236	TTGATCAATTCCCTTA	1-1-1-1-1-4-1	TGATGATGATGCTTA	236_16	18.97	13223			AGTCACTACTATAC	3-10-3	AGTgatGactATAC	227_1	-	17.55
236	TTGATCAATTCCCTTA	1-2												
236	TTGATCAATTCCCTTA	1-1-2-7-2-2-2	TGATGATGATGCTTA	236_17	21.80	13223			ATAAGCTTACCTATA	2-10-4	ATAgatGactCTATA	228_1	-	17.74
236	TTGATCAATTCCCTTA	1-2-1-7-1-4	TGATGATGATGCTTA	236_18	20.94	13223			TATAGCTTACCTCAT	3-10-3	TATgatGactCAT	229_1	-	17.95
236	TTGATCAATTCCCTTA	3-8-1-1-1-12	TGATGATGATGCTTA	236_19	20.80	13223			ATATAAGCTTACCTCA	4-10-2	ATATgatGactCCA	230_1	-	17.96
236	TTGATCAATTCCCTTA	2-2-1-5-1-3-2	TGATGATGATGCTTA	236_20	18.96	13223			CCTTCTCTTGTATACT	3-11-3	CCTgatGactATA	231_1	-	17.94
236	TTGATCAATTCCCTTA	2-2-1-7-2-1-2	TGATGATGATGCTTA	236_21	21.45	13223			TTCCTCTTGTATACT	4-10-2	TTCgatGactATA	232_1	-	17.94
237	ATGATCAATTGCTT	2-11-4	ATGATGATGCTT	237_1	21.38	13224			CCCTCCCTTGTATACTA	2-12-3	CCCTgatGactACA	233_1	-	17.45
237	ATGATCAATTGCTT	3-4-3-1-2	ATGATGATGCTT	237_2	20.78	13224			CTTCTCTTGTATACTA	4-10-2	CTTCgatGactACA	234_1	-	17.95
237	ATGATCAATTGCTT	1-1-1-8-3-1-2	ATGATGATGCTT	237_3	21.62	13224			CCCTCCCTTGTATGAC	3-11-2	CCCTgatGactGAC	235_1	-	17.96
237	ATGATCAATTGCTT	1-2-1-8-2-1-2	ATGATGATGCTT	237_4	19.40	13224			TGATGATGATGCTTA	2-13-4	TGATgatGactCTTA	236_1	-	17.48
237	ATGATCAATTGCTT	1-3-1-7-2-1-2	ATGATGATGCTT	237_5	19.74	13224			TGATGATGATGCTTA	2-9-1-1-1-2	TGATgatGactGCTA	237_1	-	17.54
237	ATGATCAATTGCTT	1-2-1-7-2-1-3	ATGATGATGCTT	237_6	19.67	13224			TGATGATGATGCTTA	2-10-1-3	TGATgatGactGTA	238_1	-	17.58
237	ATGATCAATTGCTT	2-2-1-7-1-3	ATGATGATGCTT	237_7	20.37	13224			TGATGATGATGCTTA	2-1-1-3-1-2	TGATgatGactGATA	239_1	-	17.58
237	ATGATCAATTGCTT	1-1-1-8-1-1-3	ATGATGATGCTT	237_8	19.32	13224			TGATGATGATGCTTA	2-2-1-7-1-2-2	TGATgatGactGATA	236_5	-	17.50
237	ATGATCAATTGCTT	1-3-1-7-1-1-3	ATGATGATGCTT	237_9	19.62	13224			TGATGATGATGCTTA	2-3-1-3-2	TGATgatGactGATA	236_6	-	17.23
237	ATGATCAATTGCTT	1-1-1-1-1-1-2	ATGATGATGCTT	237_10	20.83	13224			TGATGATGATGCTTA	1-2-2-2-2-2-2	TGATgatGactGCTTA	236_7	-	17.23
237	ATGATCAATTGCTT	1-2-2-7-2-1-2	ATGATGATGCTT	237_11	21.1	13224			TGATGATGATGCTTA	2-1-1-7-1-1-1	TGATgatGactGCTTA	236_8	-	17.23
237	ATGATCAATTGCTT	1-2-1-8-1-1-3	ATGATGATGCTT	237_12	18.86	13224			TGATGATGATGCTTA	1-1-2-7-1-1-1	TGATgatGactGCTTA	236_9	-	17.23
237	ATGATCAATTGCTT	1-1-2-8-1-1-2	ATGATGATGCTT	237_13	18.81	13224			TGATGATGATGCTTA	1-2-1-9-4	TGATgatGactGCTTA	236_10	-	17.23
237	ATGATCAATTGCTT	3-10-1-1-2	ATGATGATGCTT	237_14	18.62	13224			TGATGATGATGCTTA	1-3-1-6-1-1-1	TGATgatGactGCTTA	236_11	-	17.67
237	ATGATCAATTGCTT	1-1-2-9-4	ATGATGATGCTT	237_15	21.08	13224			TGATGATGATGCTTA	2-10-1-2-2	TGATgatGactGCTTA	236_12	-	17.56
237	ATGATCAATTGCTT	2-2-1-8-1-1-2	ATGATGATGCTT	237_16	18.61	13224			TGATGATGATGCTTA	1-2-2-7-2-1-2	TGATgatGactGCTTA	236_13	-	17.23
237	ATGATCAATTGCTT	1-2-2-6-3-1-2	ATGATGATGCTT	237_17	22.46	13224			TGATGATGATGCTTA	1-1-2-8-1-2-2	TGATgatGactGCTTA	236_14	-	17.13

ES 2 991 800 T3

SEQ. Nucleo	Diseño	Complemento	CMP	$\Delta G'$	Indo	SEQ	Micro	Diseño	Complemento	CMP	$\Delta G'$	Indo	SEQ	Micro	Diseño	Complemento	CMP	$\Delta G'$	Indo	SEQ		
238	TATGATTCAATTCCCT	1-1-2-9-1-1-2	TATTgttcaatCCT	239	20	19.56	13225	237	ATTGATTCAATTCCCT	1-1-1-8-2-1-3	ATgttcaatCCT	237	16	20.35	-	-	ATgttcaatCCT	237	16	20.35	-	-
239	TATGATTCAATTCCCT	2-1-1-10-3	TATgttcaatCCT	238	21	21.24	13225	237	ATTGATTCAATTCCCT	1-1-1-9-2-1-2	ATgttcaatCCT	237	18	20.53	-	-	ATgttcaatCCT	237	18	20.53	-	-
240	TATGATTCAATTCCCT	3-10-3	TATgttcaatCCC	240	1	20.58	13225	237	ATTGATTCAATTCCCT	1-1-1-1-7-1-7-1	ATgttcaatCCT	237	20	19.82	-	-	ATgttcaatCCT	237	20	19.82	-	-
241	GCACATCTTCATAC	3-11-3	CCACatttatCATAc	241	1	21.17	15115	237	ATTGATTCAATTCCCT	1-1-1-8-1-1-2	ATgttcaatCCT	237	21	19.62	-	-	ATgttcaatCCT	237	21	19.62	-	-
243	GCACATCTTCATAC	1-1-3-6-3-2-2	GcACAtttatCATAc	241	2	20.68	15115	238	TTGATTAACTCCCT	2-10-4	TTgttcaatCCT	238	1	20.32	-	-	TTgttcaatCCT	238	1	20.32	-	-
244	GCACATCTTCATAC	6-1-1-4-6-1	GcACAtttatCATAc	241	3	18.46	15115	238	TTGATTAACTCCCT	2-11-4	TTgttcaatCCT	238	1	22.82	-	-	TTgttcaatCCT	238	1	22.82	-	-
245	GCACATCTTCATAC	1-1-2-7-1-2-3	GCACatttatCATAc	241	4	19.69	15115	238	TTGATTAACTCCCT	3-3-2-1-2	TTgttcaatCCT	238	2	23.17	-	-	TTgttcaatCCT	238	2	23.17	-	-
246	GCACATCTTCATAC	2-8-1-3-7	GCACatttatCATAc	241	5	18.68	15115	239	TTGATTAACTCCCT	2-3-1-1-1-1-2	TTgttcaatCCT	239	3	19.37	-	-	TTgttcaatCCT	239	3	19.37	-	-
247	GCACATCTTCATAC	1-1-3-8-4	GcACAtttatCATAc	241	6	20.89	15115	239	TTGATTAACTCCCT	1-1-2-7-3-1-2	TTgttcaatCCT	239	4	21.46	-	-	TTgttcaatCCT	239	4	21.46	-	-
248	GCACATCTTCATAC	2-2-1-3-8-3	GCACatttatCATAc	241	7	19.66	15115	239	TTGATTAACTCCCT	1-3-1-8-3-1-2	TTgttcaatCCT	239	5	18.90	-	-	TTgttcaatCCT	239	5	18.90	-	-
249	GCACATCTTCATAC	2-3-1-11-2	GCACatttatCATAc	241	8	18.39	15115	240	TTGATTAACTCCCT	2-3-1-2-3	TTgttcaatCCT	240	5	20.49	-	-	TTgttcaatCCT	240	5	20.49	-	-
250	GCACATCTTCATAC	1-1-3-9-3	GcACAtttatCATAc	241	9	19.98	15115	240	TTGATTAACTCCCT	1-10-5-2-8	TTgttcaatCCT	240	7	18.76	-	-	TTgttcaatCCT	240	7	18.76	-	-
251	GCACATCTTCATAC	3-12-2	GCACatttatCATAc	241	10	18.27	15115	240	TTGATTAACTCCCT	1-3-1-1-3-1-1-	T ₃ TgttcaatCCT	240	8	18.41	-	-	T ₃ TgttcaatCCT	240	8	18.41	-	-
252	GCACATCTTCATAC	1-1-3-1-1-6-1	GCACAtttatCATAc	241	11	19.36	15115	239	TTGATTAACTCCCT	1-2-7-3-1-2	TTgttcaatCCT	239	9	18.66	-	-	TTgttcaatCCT	239	9	18.66	-	-
253	GCACATCTTCATAC	3-4-3-1-1-2	GCACatttatCATAc	241	12	20.34	15115	239	TTGATTAACTCCCT	1-2-1-3-1-1-2	TTgttcaatCCT	239	10	18.80	-	-	TTgttcaatCCT	239	10	18.80	-	-
254	GCACATCTTCATAC	2-1-1-7-1-2-3	GCACatttatCATAc	241	13	21.27	15115	239	TTGATTAACTCCCT	2-2-3-10-2	TTgttcaatCCT	239	11	18.33	-	-	TTgttcaatCCT	239	11	18.33	-	-
255	GCACATCTTCATAC	1-2-2-8-4	GcACAtttatCATAc	241	14	20.33	15115	239	TTGATTAACTCCCT	1-12-4	TTgttcaatCCT	239	12	21.66	-	-	TTgttcaatCCT	239	12	21.66	-	-
256	GCACATCTTCATAC	1-1-3-10-2	GCACatttatCATAc	241	15	18.98	15115	240	TTGATTAACTCCCT	2-1-1-9-1-1-2	TTgttcaatCCT	239	13	19.73	-	-	TTgttcaatCCT	239	13	19.73	-	-
257	GAATTCAACTAT	2-16-4	GAAttttatCATA	242	1	16.13	15258	239	TTGATTAACTCCCT	2-12-3	TTgttcaatCCT	239	14	20.46	-	-	TTgttcaatCCT	239	14	20.46	-	-
258	CAATTATTCATTAT	3-12-3	CAATTATTCATTAT	243	1	21.92	15565	239	TTGATTAACTCCCT	1-2-1-16-3	TTgttcaatCCT	239	15	22.11	-	-	TTgttcaatCCT	239	15	22.11	-	-
259	TTCCGATTATTCATT	4-15-2	TTCCatttatCATT	244	1	20.93	15573	239	TTGATTAACTCCCT	1-1-3-16-2	TTgttcaatCCT	239	16	19.64	-	-	TTgttcaatCCT	239	16	19.64	-	-
260	TTCCGATTATTCATT	1-4-4-7-1-4	TTCCatttatCATT	244	2	20.46	15573	239	TTGATTAACTCCCT	1-1-1-1-6-3-	TTgttcaatCCT	239	17	20.34	-	-	TTgttcaatCCT	239	17	20.34	-	-
261	TTCCGATTATTCATT	2-1-1-10-2-1-2	TTCCatttatCATT	244	3	21.47	15573	239	TTGATTAACTCCCT	2-2-1-5-1-1-	TTgttcaatCCT	239	18	19.54	-	-	TTgttcaatCCT	239	18	19.54	-	-
262	TTCCGATTATTCATT	1-2-3-1-1-7-1	TTCCatttatCATT	244	4	19.43	15573	239	TTGATTAACTCCCT	2-1-1-3-2-1-2	TTgttcaatCCT	239	19	20.72	-	-	TTgttcaatCCT	239	19	20.72	-	-

ES 2 991 800 T3

SEQ ID NO.	More	Compound	OMP ID NO.	AG' mbo	SEQ ID NO. 1	More	Seq ID NO.	More	Compound	OMP ID NO.	AG' mbo	SEQ ID NO. 1	More	
288	AATTTCACCAATT	2-14-4	AATTCatTTatTT	268_1	16..78	28330	244	TTTCAATTATTCATT	2-2-11-2	TTCAATTatTT	244_5	-	20..76	18573
269	CCACATAGATCT	2-10-4	CCatAGatCCT	268_1	22..49	29336	245	CITTCATTTATCAT	3-12-3	CTatTTatCAT	245_1	-	22..3	18572
270	TCCACATAGATCT	2-11-4	TCCatAGatCTCT	270_1	22..83	29335	246	TCTTCATTTATCCAA	4-12-2	TCTTatTTatCA	246_1	-	22..74	18573
271	CTTACATAGATCTC	3-10-3	CTTACatAGatCTC	271_1	22..83	29838	247	ATCTTCATTTATCC	3-12-3	ATCTTatTTatCC	247_1	-	22..85	18574
272	TCCACATAGATCTC	2-10-4	TCCatAGatCTCT	272_1	21..89	20536	248	TTGATCCAACTTAA	4-10-2	TTGATCCAACTTAA	248_1	-	15..01	18722
273	CTTACATAGATCT	3-10-3	CTTACatAGatCT	273_1	22..88	29337	249	CAGTTAAATCACAC	3-10-3	CAGTTAAATCACAC	249_1	-	16..68	18597
274	TCTCACATAGATCT	4-11-2	TCTCACatAGatCT	274_1	22..83	28837	250	CTATTCATTTAAAT	4-10-2	CTATTCATTTAAAT	250_1	-	16..86	18693
275	ATTCATTCATCCAT	4-10-2	ATTCatTCATCCAT	275_1	17..98	28881	251	TGCAAATACCTCTCA	4-10-2	TGCAAATACCTCTCA	251_1	-	21..49	18739
276	TATTCATTCATCCAT	4-11-2	TATTCatTCATCCAT	276_1	18..54	28881	252	CTAAATAGATTCACAT	2-19-4	CTAAATAGATTCACAT	282_1	-	16..88	18698
277	TGACCTATAGACCA	2-10-4	TGACCTATAGACCA	277_1	21..89	28884	253	TATGAAATATTCATC	2-19-4	TATGAAATATTCATC	253_1	-	17..09	18738
278	TTGCTTATAGACCA	2-11-4	TTGCTTATAGACCA	278_1	22..53	29884	254	CCTTACATTTATCAAT	4-10-2	CCTTACATTTATCAAT	254_1	-	17..43	18740
279	CATATATTTACCTT	2-11-4	CATATATTTACCTT	279_1	17..33	31885	255	CTTATGATTAATCAACAA	4-13-2	CTTATGATTAATCAACAA	255_1	-	24..20	18203
280	ACATATTTACCTT	3-11-3	ACATATTTACCTT	280_1	16..05	30496	256	CAGCTATTTATTCAG	4-10-2	CAGCTATTTATTCAG	256_1	-	16..46	18206
281	TGATTTATTTAGCC	4-11-2	TGATTTATTTAGCC	281_1	16..80	30457	257	TAATGACCCAACTAT	3-10-3	TAATGACCCAACTAT	257_1	-	16..16	18611
282	CATTACATATTTAAC	2-14-4	CATTACATATTTAAC	282_1	18..44	31848	258	TAATCCATACATAT	2-11-4	TAATCCATACATAT	288_1	-	20..46	28032
283	CTTACATACATATT	4-12-2	CTTACATACATATT	283_1	17..33	30462	259	ATATCCATACATATA	3-11-3	ATATCCATACATATA	259_1	-	20..45	28033
284	TATTCATTCATATT	4-12-2	TATTCATTCATATT	284_1	17..62	30485	260	ATCTCAATTCACATT	4-10-2	ATCTCAATTCACATT	260_1	-	18..14	28033
285	ATCATTCACAAATA	4-13-2	ATCATTCACAAATA	285_1	17..04	30831	261	ATATCAATCTACATT	4-10-2	ATATCAATCTACATT	261_1	-	15..76	28231
286	ATCATTCACAAATA	4-7-8	ATCATTCACAAATA	286_2	21..48	30801	262	ACAACTTCATCAT	3-10-3	ACAACTTCATCAT	262_1	-	16..33	28718
285	ATCATTCACAAATA	1-1-3-6	ATCATTCACAAATA	285_3	20..30	30801	263	GAACAACTCTCAT	2-10-4	GAACAACTCTCAT	263_1	-	16..94	28720
285	ATCATTCACAAATA	5-6-22	ATCATTCACAAATA	285_4	20..48	30801	264	TGACACAACTCTATCA	3-10-3	TGACACAACTCTATCA	264_1	-	17..38	28721
285	ATCATTCACAAATA	4-7-1-4	ATCATTCACAAATA	285_5	19..39	30801	265	TACACAAATCTAAATCA	4-13-2	TACACAAATCTAAATCA	265_1	-	16..93	28331
285	ATCATTCACAAATA	5-7-1-3	ATCATTCACAAATA	285_6	19..31	30801	266	TTAGCTTCACTAT	2-10-4	TTAGCTTCACTAT	266_1	-	15..36	27165
285	ATCATTCACAAATA	5-6-1-2	ATCATTCACAAATA	285_7	20..87	30801	267	AAACTCTGATCATCT	2-19-2	AAACTCTGATCATCT	287_1	-	16..65	27245

ES 2 991 800 T3

SEQ	Motivo	Diseño	Compuesto	OMP	AG'	Indo	SEQ	Indo	SEQ	Indo	OMP	AG'	Indo	SEQ	
104	AGTCCTACTATCTTC	3-12-7-1-1-4	AGTCGacatataCTTC	1D NC	1D NC	1D NC	1D NC	1D NC	1D NC	1D NC	ATCATtcataCTATA	285	5	20	16
304	AGTCCTACTATCTTC	3-8-2-2-2	AGTCGacatataCTTC	304_3	18-23	30715	285	ATCACTCTAAACATA	4-7-2-1-3	ATCATtcataCTATA	285	5	20	16	
304	AGTCCTACTATCTTC	3-2-18-1-3-4	AGTCGacatataCTTC	304_4	19-19	30715	285	ATCACTCTAAACATA	5-6-1-2-4	ATCATtcataCTATA	285	9	21	25	
104	AGTCCTACTATCTTC	3-2-18-1-3-4	AGTCGacatataCTTC	304_5	19-27	30715	286	ATCACTCTAAACATA	5-6-1-1-1-2	ATCATtcataCTATA	286	10	19	29	
304	AGTCCTACTATCTTC	1-2-2-6-2	AGTCGacatataCTTC	304_6	18-46	30715	286	ATCACTCTAAACATA	1-1-3-7-5	AGCATtcataCTATA	286	11	18	20	
304	AGTCCTACTATCTTC	3-10-1-1-2	AGTCGacatataCTTC	304_7	18-12	30715	286	AGAGTATCTCAACA	4-10-2	AGAGCattataACA	286	1	17	15	
104	AGTCCTACTATCTTC	3-11-3	AGTCGacatataCTTC	304_8	18-42	30715	287	TCCTAAAGATCATTC	3-11-3	TCCTAAAGATCATTC	287	1	18	22	
304	AGTCCTACTATCTTC	3-4-1-10-2	AGTCGacatataCTTC	304_9	18-58	30715	288	TCCTAAAGATCATTC	4-10-2	TCTCAGggatCTCT	288	1	17	21	
104	AGTCCTACTATCTTC	2-4-2-10-2	AGTCGacatataCTTC	304_10	15-23	30715	289	ACTTAACTATCTCC	4-10-2	ACTTAAatataCTC	289	1	17	28	
304	AGTCCTACTATCTTC	1-2-2-6-2-1-3	AGTCGacatataCTTC	304_11	19-22	30715	290	TACACTTAATATACTC	2-12-4	TACACTtaatataCTTC	290	1	18	27	
304	AGTCCTACTATCTTC	2-4-2-6-1-3-2	AGTCGacatataCTTC	304_12	18-22	30715	291	TTACACTTAACTACTT	3-12-3	TTACACTtataCTT	291	3	18	20	
104	AGTCCTACTATCTTC	2-2-4-7-2-1-2	AGTCGacatataCTTC	304_13	19-22	30715	292	TTTACACTTAACTACTT	2-12-4	TTTACACTtataCTT	292	1	16	23	
304	AGTCCTACTATCTTC	3-1-3-7-1-3	AGTCGacatataCTTC	304_14	20-39	30715	293	CTTAACTTAACTACTT	3-11-3	CTTAACTtataCTT	293	1	18	26	
104	AGTCCTACTATCTTC	1-4-1-3-8-4	AGTCGacatataCTTC	304_15	18-31	30715	294	TTACATTAACTTAC	3-12-3	TTACATTatataCTAC	294	1	16	26	
305	GTCTCTACTATCTTC	4-10-2	GTCTCTACTATCTTC	305_1	17-48	30715	295	TTTACATTAACTTAC	4-13-2	TTTACATTatataCTAC	295	1	18	34	
306	CATATATTAACATCA	4-13-2	CATATATTAACATCA	306_1	16-38	31630	296	CTCTCTTATACTT	4-10-2	CTCTCTtataCTT	296	1	18	51	
307	CAGATTAATTAACATAT	2-11-4	CAGATTAATTAACATAT	307_1	17-31	31632	297	CCCTCTCTTAACTT	3-11-3	CCCTCTCTtataCTT	297	1	21	29	
308	ACACATTAATTAACATTA	3-13-3	ACACATTAATTAACATTA	308_1	17-19	31633	298	TCCTCTCTTAACTT	3-12-2	TCCTCTCTtataCTT	298	1	20	36	
309	ACACCTATGAGCTCAA	2-11-4	ACACCTATGAGCTCAA	309_1	22-41	32755	299	TCCTCTCTTAACTT	3-11-2	TCCTCTCTtataCTT	299	1	20	35	
310	CGACCTGAGCTCAA	2-10-4	CGACCTGAGCTCAA	310_1	22-63	32755	300	TCCTCTCTTAACTT	3-12-2	TCCTCTCTtataCTT	300	1	20	36	
311	ACACCTGAGCTCAA	2-11-3	ACACCTGAGCTCAA	311_1	21-73	32756	301	TTCCCTCTGCTTAACT	4-11-2	TTCCCTCTGCTtataAC	301	1	19	20	
312	ACCTTAAGTACATTT	4-10-2	ACCTTAAGTACATTT	312_1	16-83	33366	302	TCTATCTTCTCTCT	2-10-4	TCTATCTTCTCTCT	302	1	20	37	
313	CACCTTAAGTACATTT	4-10-2	CACCTTAAGTACATTT	313_1	18-38	33367	303	TCTATCTTCTCTCT	4-10-2	TCTATCTTCTCTCT	303	1	19	55	
314	CACCTTAAGTACAT	3-10-3	CACCTTAAGTACAT	314_1	20-70	33368	304	AGTCCTACTATCTTC	4-11-2	AGTCCTACTATCTTC	304	1	18	48	
315	ACACCTTAAGTACACA	4-10-2	ACACCTTAAGTACACA	315_1	20-84	33369	304	AGTCCTACTATCTTC	4-10-6	AGTCCTACTATCTTC	304	2	18	15	

ES 2 991 800 T3

SEQ	Motivo	Diseño	Complemento	CMP	ΔG°	Indic	SEQ	Motivo	Diseño	Complemento	CMP	ΔG°	Indic	SEQ
ID NO				ID NO	IC NO :		ID NO				ID NO	IC NO :		
340	TTC TACTA AAGAGAC	3-11-3	TTC GataatacaacCAC	340_-1	-16.07	-4728	316	TTATTAACCCTTAA	3-10-3	TTATTAACCCTTAA	316_-1	-18.19	-35275	
341	TACCAATAGTTACCTT	2-10-4	TACcaataggatCCCT	341_-1	-20.03	-42157	317	CATTTAACCCACCTT	2-10-4	CATTTAACCCACCTT	317_-1	-18.82	-33373	
342	CTTACAAATAGTTACCT	3-11-3	CTTACaaataggatCCCT	342_-1	-22.29	-42186	318	ACATTATTAACCCACCT	3-10-3	ACATTATTAACCCACCT	318_-1	-26.14	-33378	
343	TTACCAATAGTTACCT	3-10-3	TTACcaataggatCCCT	343_-1	-20.03	-42158	319	ACCAATTACCTTAA	3-11-3	ACCAATTACCTTAA	319_-1	-17.16	-36906	
344	CTTACAAATAGTTACCC	4-10-2	CTTACaaataggatCC	344_-1	-20.03	-42159	320	AAACAAATATACATCA	4-11-2	AAACAAATATACATCA	320_-1	-17.16	-36907	
345	TCTTACAAATAGTTACCC	4-11-2	TCTTACaaataggatCC	345_-1	-21.30	-42189	321	CAAAACAGATTTATCC	2-10-4	CAAAACAGATTTATCC	321_-1	-16.54	-38492	
346	TCAAAGGACACACACAC	2-12-3	TCAaaggacacacACAC	346_-1	-21.86	-42217	322	TTCACATTCCACATC	2-11-4	TTCACATTCCACATC	322_-1	-21.58	-32297	
347	ATGAAAGGACACACACCC	2-12-3	ATGAAAGGACACACCC	347_-1	-21.00	-42233	323	GACACCTATTTATAT	4-11-2	GACACCTATTTATAT	323_-1	-17.52	-38473	
348	AGACTAACTCTTAA	3-10-3	AGACtaatCTCTTAA	348_-1	-17.72	-43452	324	TCAACCTTATATA	3-11-3	TCAACCTTATATA	324_-1	-17.52	-38174	
349	TAAGACTACTCTCTTA	4-10-2	TAAGACaaatCTCTTA	349_-1	-19.20	-43468	325	CTTCACACCTTATATA	2-12-4	CTTCACACCTTATATA	325_-1	-20.45	-38175	
350	CGATTCTAACCTTAC	3-12-3	CGCTTCTAACCTTAC	350_-1	-22.98	-43862	326	ACTTCACCTTATATA	3-12-3	ACTTCACCTTATATA	326_-1	-20.48	-38176	
351	ACCGATTCTAACCT	4-10-2	ACCGtaatCTAACCT	351_-1	-20.84	-43856	327	GCTGAGCTTATTT	2-10-4	GCTGAGCTTATTT	327_-1	-18.72	-35228	
352	AGACGATTCTAACAT	4-10-2	AGACGttttaatCTAACAT	352_-1	-18.25	-43866	328	ATGTCGACATATA	4-10-2	ATGTCGACATATA	328_-1	-18.38	-36230	
353	CTGTCACCTGCTAACT	2-10-4	CTGTCACCTGCTAACT	353_-1	-21.73	-43634	329	AAATGTCACATTAAT	4-10-2	AAATGTCACATTAAT	329_-1	-16.21	-36231	
354	ACTGATTCTAACAC	4-10-2	ACTGATTCTAACAC	354_-1	-18.87	-44146	330	AAACATGAACTACT	2-10-4	AAACATGAACTACT	330_-1	-17.90	-35663	
355	CACTGATTCTAACAC	4-11-2	CACTGttttaatCTAACAC	355_-1	-18.91	-44182	331	GTTCACATCTATTA	2-11-4	GTTCACATCTATTA	331_-1	-14.76	-36808	
356	CACTGATTCTCTTAA	4-11-2	CACTGATTCTCTTAA	356_-1	-20.91	-44181	332	TTTCATCTATCTATTA	4-10-2	TTTCATCTATCTATTA	332_-1	-17.25	-36903	
357	ACCACTTCTTCTTA	2-10-4	ACCACTTCTTCTTA	357_-1	-20.98	-44193	333	TCACATACCATATAC	3-10-3	TCACATACCATATAC	333_-1	-18.53	-35831	
358	CACTCACTTCTT	3-10-3	CACTcaatTTCTT	358_-1	-22.04	-44184	334	GCTCCAAACACACTAA	2-12-2	GCTCCAAACACACTAA	334_-1	-17.55	-41114	
359	CTCTGCAATACACAA	2-10-4	CTCTGcaatACACAA	359_-1	-20.90	-44439	335	CCTCAATCTACTT	4-10-2	CCTCAATCTACTT	335_-1	-20.30	-41444	
360	ACTCTGCAATACACCA	3-10-3	ACTCTGcaatACACCA	360_-1	-22.19	-44440	336	GAACCTTAATCTACTT	3-11-3	GAACCTTAATCTACTT	336_-1	-21.51	-41445	
361	TACTCTGCAATACACCA	2-11-4	TACTCTGcaatACACCA	361_-1	-22.32	-44446	337	GACCTCAATACTCTAC	4-10-2	GACCTCAATACTCTAC	337_-1	-20.52	-41446	
362	TACTCTGCAATACACCA	1-1-1-10-1-2	TACTCTGcaatACACCA	362_-1	-19.29	-44446	338	TACTAACTACATACATA	4-11-2	TACTAACTACATACATA	338_-1	-18.12	-41725	
363	TACTCTGCAATACACCA	1-3-1-8-1-2	TACTCTGcaatACACCA	363_-1	-19.28	-44446	339	CTTCAAACTACACAT	3-11-3	CTTCAAACTACACAT	339_-1	-17.31	-41726	

ES 2 991 800 T3

SEQ_ID	Design	Compristic	CXP	ΔG	Info	SEQ	Info	Desiré	Compristic	CMP	ΔG	Info	SEQ	
SEQ_ID	Design	Compristic	CXP	ΔG	Info	SEQ	Info	Desiré	Compristic	CMP	ΔG	Info	SEQ	
370	AGAGAACACCTTCA	2-10-4	AugaacacatTC	-	21.48	44776	-	TACTCTCAATACACCA	1-10-3-2	TacGcatacacCA	381	4	18.35	44440
371	ATCTGCTACATATCT	4-11-2	ATCTgtacatTT	-	19.68	45215	-	TACTCTCAATACACCA	2-10-2-2	TacGcatacacCA	381	5	21.83	44440
372	ATCTGCTACATATCT	4-10-2	ATCTgtacatCT	-	19.71	45217	-	TACTCTCAATACACCA	1-13-3	TacGcatacacCA	381	6	20.54	44440
373	CATCGCTACATATCT	4-11-2	CATGcatacatCT	-	19.73	45217	-	TACTCTCAATACACCA	2-10-1-2-2	TacGcatacacCA	381	7	20.06	44440
374	CATCTGCTACATATCT	4-10-2	CATGcatacatTC	-	19.92	45218	-	TACTCTCAATACACCA	1-1-1-12-2	TacGcatacacCA	381	8	19.14	44440
375	TCGAACTCTGATCT	4-10-2	TTCGAACTCT	-	19.99	45246	-	TACTCTCAATACACCA	1-2-2-10-2	TacGcatacacCA	381	9	20.33	44440
376	ATGAACTCTATCAC	2-10-4	ATGAACTCTATC	-	19.67	45247	-	TACTCTCAATACACCA	1-3-1-10-2	TacGcatacacCA	381	10	18.13	44440
377	CATTCACCTTCA	3-10-3	CATTCACCTTCA	-	19.53	45248	-	TACTCTCAATACACCC	2-16-4	TacGcatacacACC	382	1	21.12	44441
378	CTCATCACTTCA	3-12-2	CTCATCACTTCA	-	22.86	45248	-	TACTCTCAATACACCC	1-1-1-11-2	TacGcatacacACC	382	2	18.23	44441
379	AGCATCAACCTTCA	4-11-2	AGCATCAACCTTCA	-	22.90	45249	-	TACTCTCAATACACCC	1-1-1-10-3	TacGcatacacACC	382	3	18.76	44441
380	GCATTCACCTTCA	4-10-2	GCATTCACCTTCA	-	21.63	45249	-	TACTCTCAATACACCC	1-3-1-7-4	TacGcatacacACC	382	4	20.87	44441
381	AGCATTCACCTTCA	4-10-2	AGCATTCACCTTCA	-	21.82	45250	-	TACTCTCAATACACCC	3-1-2	TacGcatacacACC	382	5	19.86	44441
382	CTGGCTTCAACCTTCA	3-12-2	CTGGCTTCAACCTTCA	-	21.12	45250	-	TACTCTCAATACACCC	2-2-1-2-2	TacGcatacacACC	382	6	19.64	44441
383	TTAAATGAGCTTCA	3-10-3	TTAAATGAGCTTCA	-	18.03	45258	-	TACTCTGATCTACCC	2-12-2	TacGcatacacACC	382	7	18.47	44441
384	CTTCATTTTCA	4-10-2	CTTCATTTTCA	-	20.02	45265	-	TACTCTGATCTACCC	1-2-2-9-2	TacGcatacacACC	382	8	18.42	44441
385	CTCTGATTTTCA	4-11-2	GCCTGatTTTCA	-	22.64	45265	-	TACTCTGATCTACCC	2-1-2-8-2	TacGcatacacACC	382	9	20.64	44441
386	GCTCCATTTTCA	4-10-2	GCTCCATTTTCA	-	13.73	45267	-	TACTCTGATCTACCC	1-3-1-9-2	TacGcatacacACC	382	10	18.22	44441
387	ASCCTGATTTTCA	4-10-2	ASCCTGATTTTCA	-	18.92	45268	-	TACTCTGATCTACCC	2-11-4	TacGcatacacACC	383	1	21.71	44441
388	TTACTCTGATTTCA	3-10-3	TTACTCTGATTTCA	-	16.08	45270	-	TTACTCTGATTTCA	3-10-3	TTAcGcatacacAC	384	1	17.75	44442
389	CCTAACTGATTTCA	3-11-3	CCTAACTGATTTCA	-	22.85	45271	-	TTACTCTGATTTCA	3-11-3	TTAcGcatacacAC	385	1	18.34	44442
390	CTAGCTCTGATTTCA	4-10-2	CTAGCTCTGATTTCA	-	18.91	45271	-	CTTACTCTGATTTCA	2-11-4	CTAcGcatacacAC	386	1	20.23	44443
391	CTTAAGCTGATTTCA	4-10-2	CTTAAGCTGATTTCA	-	21.57	45272	-	TTACTCTGATTTCA	2-10-4	TTAcGcatacacAC	387	1	17.56	44443
392	TCTACCTAAATCCC	2-11-3	TCTACCTAAATCCC	-	23.00	45280	-	GACCAACCTTCTACCA	2-13-2	GAcGacacttacCA	388	1	21.72	44447
393	GACATCTTGTATCAA	3-10-3	GACATCTTGTATCAA	-	18.65	45287	-	GACATCTTGTATCAA	2-12-2	GAcGacacttacCA	389	1	20.51	44478

ES 2 991 800 T3

SEQ ID NO:	Descripción	Compartido	CMP ID NO	AGC ID NO	AGC ID NO	SEQ ID NO:	Motivo	Descripción	Compartido	CMP ID NO	AGC ID NO	SEQ ID NO:
418	ATTCATTAAGTCAAC	2-10-4	ATtcatggatCACC	418_1	18.9	47366	AGACATCTGTATACA	4-10-2	AGACatggatACA	394_1	17.5	45628
419	CTCTCTCTAAATCAAC	3-11-3	CTCtcttggatGAAAC	419_1	20.28	48110	CTACACATCTGTATAC	3-11-3	CTACatggatCAC	395_1	18.13	45629
420	CTCTCTCTAGATCAA	3-11-3	CTCtcttggatGAA	420_1	20.38	48114	TACACATCTGTATAC	3-10-3	TACatggatCAC	396_1	18.73	45628
421	CCATACATATATACA	4-10-2	CCATatggatACA	421_1	19.53	48106	CTGACATACACACTT	3-10-3	CTGatggatCTT	347_1	18.89	45635
422	CAACATATACCTT	2-10-4	CAACatggatCTT	422_1	16.36	48221	CTCTACACAGCTTCAA	3-11-2	CTCtccatggatACA	397_1	22.06	45708
423	ACAACTTATTTCT	3-11-3	ACACatggatCTT	423_1	16.60	48222	TCTTACACAGCTTCAA	2-13-2	TCTcatggatACA	398_1	21.76	45708
424	TTGGCTTCAATTATT	4-11-2	TTGCTtggatTTT	424_1	19.93	50262	ATACATACATCTTAA	3-12-3	ATACatggatACA	400_1	17.63	46215
425	ATCTCATGACCCCTAA	3-11-3	ATCttagacccCTAA	425_1	21.74	51241	TTTGCAGTTCACCTG	2-12-3	TTGatggatCTCC	401_1	24.62	46256
425	ATCTCATGACCTAA	1-1-1-2-2-1-2	ATCttagacccCTAA	425_2	21.11	51241	CTTCACATCACTCTC	2-11-4	CTGatggatCTTC	402_1	21.86	46257
426	ATCTCATGACCCCTAA	1-1-1-3-1-2-3	ATCttagacccCTAA	426_3	19.96	51244	TCTTACACATGACCTC	4-12-2	TCTGatggatCTC	403_1	22.41	46257
426	ATCTCATGACCCCTAA	1-1-2-4	ATCttagacccCTAA	426_4	20.46	51245	TTCACATTCACCTG	3-10-3	TTGatggatCTC	404_1	19.40	46237
426	ATCTCATGACCTAA	3-11-3-1-2	ATCttagacccCTAA	426_5	20.96	51245	ATCTTACATCCATC	2-11-4	ATGatggatCTC	405_1	20.53	46236
426	ATCTCATGACCTAA	1-1-1-10-1-12	ATCttagacccCTAA	426_6	18.72	51245	TAICATGACCTAA	2-11-4	TATGatggatCTAT	406_1	21.32	46262
426	ATCTCATGACCCCTAA	1-1-1-3-1-3	ATCttagacccCTAA	426_7	20.56	51245	TATCTTCTTACATC	4-11-2	TACTatggatCTC	407_1	18.39	46263
426	ATCTCATGACCCCTAA	1-2-2-7-1-1-3	ATCttagacccCTAA	426_8	21.48	51245	TACTATCTTACATC	4-10-2	TACatggatCTT	408_1	18.64	46264
426	ATCTCATGACCCCTAA	1-3-1-8-4	ATCttagacccCTAA	426_9	21.97	51245	CTGTCATACCATCC	2-12-2	CTGatggatCTCC	409_1	21.84	46262
426	ATCTCATGACCTAA	1-1-3-8-1-1-2	ATCttagacccCTAA	426_10	21.27	51245	TCTGATACACCC	4-10-2	TCTGatggatCTCC	410_1	22.73	46393
426	ATCTCATGACCTAA	2-1-6-4	ATCttagacccCTAA	426_11	21.25	51245	TTCATGACCTCTCTC	2-13-2	TTGatggatCTCC	411_1	22.48	46420
427	ATCTCATGACCTAA	3-1-3-1	ATCttagacccCTAA	427_1	22.56	51242	CTCTATGATACCTTC	4-11-2	CTCTGatggatCTC	412_1	19.53	46366
428	ATCTCATGACCTAA	2-1-2-3	TAccttagacccCTA	428_1	21.88	51242	CTATGTTAACCTTC	4-10-2	CTATGatggatCTC	413_1	18.39	46395
428	TTTATCTCATGACCC	2-1-14	TTtacatggatCACC	428_1	22.37	51244	CTATGTTAACCTTC	4-10-2	CTGATGatggatCTT	414_1	17.55	46368
430	TTTATCTCATGACCC	2-10-4	TTtacatggatCACC	430_1	19.56	51245	TCCTATTTAACCTTC	3-10-3	TCCTGatggatCTT	415_1	18.47	46367
431	ATCTTACCGCTCTAA	4-10-2	ATCTtacccGATA	431_1	19.52	51358	ATCCATGTTAACCTTC	4-10-2	ATCCatggatCTC	416_1	18.71	46368
432	ATCTTACCGCTCTAA	3-11-3	ATCTtacccGATA	432_1	20.16	51358	ATCTTACCGCTCTAA	3-11-3	ATCTtacccGCTC	417_1	22.16	47364

ES 2 991 800 T3

SEQ	NC_0	Descript	Complement	Compsite	CMP	ΔG	Ind. SEQ
ID NO					ID NO		ID NO
457	AAACTACCTGCAAA	3-13-3	AAAabccggcCAA	457_1	54924	433	TATCTTACCGCTTT
458	CCATGCTACATAACC	4-13-2	55337	458_1	22_25	434	TATCTTACCGCTTT
459	TCCATGCTACATAAAC	4-13-2	TCCAGtgatccatCAC	459_1	15_04	435	ATCTGATCTCACACAT
460	ACTCTCTAGATTACA	4-10-2	ACTCtagatggatCA	460_1	17_62	436	CATCTGATCTCACACAT
461	GAAGACTATFACTCTA	2-13-4	GAacgcgttttCTA	461_1	19_05	437	ACTCTGATCTCACACAT
462	TCAGACTTACTCT	3-10-3	TGAGactttttCTT	462_1	19_30	438	TATCTGTTACTCT
463	ATGAAAGCTTACCTC	2-10-4	ATGaaatggatCTC	463_1	17_93	439	TAAGACCCGATCACTC
464	ACACACTCTGCAACA	2-13-3	AAACatccatggCAAA	464_1	13_72	440	TAAGAGCTTCACTACT
465	AAATATTGCACTATT	2-10-4	AAATatggatggCTATT	465_1	17_74	441	OCTAAAGATCCGATCAC
466	GTTCGGatttttCAC	3-13-3	GTTCGGatttttCAC	466_1	15_73	442	ATLATAAGTTACATA
467	TCATACTCTTAT	4-13-2	TCATactttttAT	467_1	17_29	443	ACTCTGATCTTACCTT
468	AUGCTGATAATFACT	4-10-2	ATCAGggatttttCT	468_1	17_73	444	AACCTGATCTGATCTT
469	CCTCTATCTGATAG	3-13-3	CTGtttttttttttttGAC	469_1	18_92	445	ACCTGATCTGATCTT
470	ATACAGAGCACTATT	2-13-3	ATACAGAGCACTATT	470_1	17_53	446	AACTCTGATCTTACCT
471	TCAGACTTATTCCT	3-13-3	TCAGacttttttCT	471_1	19_81	447	CAACTCTGATCTTACCT
472	TCTTGGCTTTCATAAI	4-14-2	TCTTGGGtttttttAA	472_1	18_58	448	CTCTTGGGtttttttAA
473	AGTCCTCTTAACTCCA	2-13-2	AGTCattttttttCCA	473_1	22_20	449	TTCCTCTGATCACTT
474	TAGTCCTCTTAACTCC	2-13-2	TAGTCCTCTTAACTCC	474_1	22_12	450	TAATCTGATCTGAACT
475	TTRACCTCTGCTTATA	2-10-4	TTTacttttttttATA	475_1	17_50	451	CTATCTGATCTTCAAC
476	ATCCCTTGTATACAT	4-10-2	ATCCCTtGtttttACAT	476_1	20_31	452	CTCTTATCTTATCCA
477	CTTCATCTTACATAC	3-11-3	CTTCatcttttttAC	477_1	18_08	453	TCTCTGATCTTACATAC
478	CTTGCTAAATCTTCT	4-11-2	CTTGCTaaattttCT	478_1	19_19	454	TTCTCTGATCTTACAT
479	CCATCTATGATTT	4-13-2	CCATcaatggatTT	479_1	17_23	455	TTGCTCTGATCTTACAT
480	TATCAGTTATCCATA	4-13-2	TATCAGtttttttCCATA	480_1	17_39	456	TCTTAAAGCTTCCAC

ES 2 991 800 T3

SEQ	Mobile	Diseño	Composición	CMP	5'	3'	Mobile	SEQ	SEQ	Mobile	Composición	CMP	5'	3'	Mobile	SEQ
4040																
505	CCCTAAAGTAATTC	4-10-2	CCCTaaagtaatTC	10 INC	10 NO 1		TCAGCTGCGATGAAATAC	481	TCAGCTGCGATGAAATAC	4-10-2	TCACTGAACTAAAC	481_1	19.71	8821		
506	ACATGAAATTTCAT	2-10-4	AaactgaaattTCAT	502_1	17.2	37340	TGTATCTACAAATCA	482	TGTATCTACAAATCA	4-10-2	TGTCATCAAAATCA	482_1	18.01	71333		
507	CGAGACTCCATATT	4-10-2	CGAGactccatATT	507_1	20.78	88447	CCTTGTGATTCTCC	483	CCTTGTGATTCTCC	4-10-2	CTCTTGTGATTCTCC	483_1	20.84	72377		
508	C TAGACTCACTTTC	2-11-4	C TagactcaCTTTC	508_1	20.86	58981	ACCTTTAGATTCATC	484	ACCTTTAGATTCATC	2-10-4	ACCTTTAGATTCATC	484_1	17.81	72378		
509	C TGCTTAAATATCA	4-10-2	CTGCTTAAATATCA	509_1	18.85	30228	GAACCTATGACTAACCC	485	GAACCTATGACTAACCC	2-10-4	GAACCTATGACTAACCC	485_1	20.57	72226		
510	AAATTCCTTACCTTCT	2-12-3	AAatTCCTTACCTTCT	510_1	20.62	59474	ACCTGATATCTCTT	486	ACCTGATATCTCTT	4-10-2	ACCTGATATCTCTT	486_1	14.57	72861		
511	CACTTAGATATCTCT	2-10-4	CACTtagatATCTCT	511_1	22.28	51625	GAATCTTATGCCCTC	487	GAATCTTATGCCCTC	2-11-4	GAATCTTATGCCCTC	487_1	22.53	72887		
512	ACGCCAATTTCTTC	4-10-2	ATGCCAATTTCTTC	512_1	18.64	91885	ATGCAATCAACCTT	488	ATGCAATCAACCTT	2-10-4	ATGCAATCAACCTT	488_1	17.57	73474		
513	AAATTGTCACATAC	4-10-2	ATATGTCACATAC	513_1	17.13	32976	ACTTTACGGCAATAC	489	ACTTTACGGCAATAC	3-11-3	ACTTTACGGCAATAC	489_1	15.63	73382		
514	CTATCTGATTTAT	3-10-3	CTATCTGATTTAT	514_1	17.42	384304	TACTCTTACCAACCT	490	TACTCTTACCAACCT	4-10-2	TACTCTTACCAACCT	490_1	20.19	74791		
515	CACTTAAATGAACT	2-10-4	CCacttAAATGAACT	515_1	20.55	345226	CACCTGATTTCTCTT	491	CACCTGATTTCTCTT	4-13-2	CACCTGATTTCTCTT	491_1	22.15	74851		
516	CACTGACTCTATT	4-10-2	CACTGACTCTATT	516_1	18.07	585633	TCGAACTGATTCCTC	492	TCGAACTGATTCCTC	4-11-2	TCGAACTGATTCCTC	492_1	20.4	74853		
517	GGAAATACATTTT	4-10-2	GGAAATACATTTT	517_1	21.33	26751	CTCAATTAATTAACCT	493	CTCAATTAATTAACCT	3-10-3	CTCAATTAATTAACCT	493_1	17.54	75240		
518	AGGACATAPACAT	4-10-2	AGGACatAPACAT	518_1	21.98	37636	CGGAAATAGAACTACT	494	CGGAAATAGAACTACT	4-10-2	CGGAAATAGAACTACT	494_1	20.25	75841		
519	GGGTTAACTCTTAC	3-11-3	GGGTTAACTCTTAC	519_1	19.28	588486	GACTAAATCTCTATA	495	GACTAAATCTCTATA	3-10-3	GACTAAATCTCTATA	495_1	17.46	76238		
520	TGCTCTAACTCTTA	4-11-2	TGCTCTAACTCTTA	520_1	19.69	98481	ATGCTGAACTTATTTCT	496	ATGCTGAACTTATTTCT	4-11-2	ATGCTGAACTTATTTCT	496_1	18.85	76254		
521	CCCTTAACTTAA	3-11-3	CCCTTAACTTAA	521_1	19.32	58646	AGCTTACCAATATTC	497	AGCTTACCAATATTC	4-10-2	AGCTTACCAATATTC	497_1	18.68	76811		
522	TGCAATGAACTCTCA	4-10-2	TGCAATGAACTCTCA	522_1	19.82	160334	TAACAGTATATCC	498	TAACAGTATATCC	3-10-3	TAACAGTATATCC	498_1	16.23	77114		
523	TTATTCACCCATAA	3-10-3	TTATTCACCCATAA	523_1	15.25	101110	ATCGTTGTTATCCAT	499	ATCGTTGTTATCCAT	2-10-4	ATCGTTGTTATCCAT	499_1	20.41	82468		
524	CACCCAAACATAT	4-10-2	CACCCAAACATAT	524_1	19.80	618986	TCTTACATCAACATA	500	TCTTACATCAACATA	4-10-2	TCTTACATCAACATA	500_1	14.37	81047		
525	TAGACTTATCCATA	2-10-4	TAGacttATCCATA	525_1	17.68	102558	TTCCTTCCATTAA	501	TTCCTTCCATTAA	4-11-2	TTCCTTCCATTAA	501_1	21.31	82233		
526	GTAAACCTATTCAT	4-10-2	GTAAACCTATTCAT	526_1	17.65	103899	TCTATCTGAGTCTCT	502	TCTATCTGAGTCTCT	2-11-4	TCTATCTGAGTCTCT	502_1	20.55	84166		
527	TGCTATCTCTTATT	4-11-2	TGCTATCTCTTATT	527_1	20.52	154509	ATTAGTTACCAACTA	503	ATTAGTTACCAACTA	3-10-3	ATTAGTTACCAACTA	503_1	16.37	85392		
528	TTACTCTGATTCAT	3-11-3	TTACTCTGATTCAT	528_1	16.39	105686	GCCTTACTTAATAT	504	GCCTTACTTAATAT	3-10-3	GCCTTACTTAATAT	504_1	17.58	88974		

ES 2 991 800 T3

SEQ ID NO	Descrição	Componente	GMP	AG*	Inico SEQ	Final SEQ	SEQ NO	Descrição	Componente	GMP	AG*	Inico SEQ	Final SEQ	
553	CTAGAGATCTGATA	4-10-2	CTCagatccatata	553_1	19.25	120656	529	GATAATCCAAATCCC	2-10-4	GAAAGatccatataCTC	529_1	-	20.39	119722
554	TCTCAGCTCTCAAT	2-12-3	TCTcgatccatataAT	554_1	18.31	12773	530	TCTTACCTCTGAAATTG	4-11-2	TCTTACGatccatataTC	530_1	-	18.65	108257
555	GGCAATACCCAAAC	3-10-3	GGCAatccatataAAC	555_1	22.03	124193	531	ATATCCGTTGATATACCC	3-11-3	ATAGCCatccatataTCC	531_1	-	22.75	109467
556	CCTCTGACACGATTA	4-10-2	CCTGagatccatataTA	556_1	22.57	125512	532	TTAGTATACCCCTTAT	3-10-3	TAGatccatataCTAT	532_1	-	18.87	110210
557	CGAGATACCTAAAC	4-10-2	CGAGatccatataAAAC	557_1	18.43	126942	533	CTCTTGTGAAATACT	4-10-2	CTCTTGTatccatataCT	533_1	-	18.16	110768
558	CTACTGTTCTCAAT	3-11-3	CTTactccatataATT	558_1	18.12	127105	534	CCAAACTGCTCTTCAAT	2-11-4	CCAAACTGatccatataAT	534_1	-	18.87	111311
559	CGAAAGATATGATCAT	3-10-3	CGAAgatccatataCAT	559_1	18.32	127838	535	TCCAATCTGCTCTAA	3-12-2	TCCAatccatataAA	535_1	-	18.32	111212
560	TGACATATGATCTCT	4-10-2	TGACatccatataCTCT	560_1	17.48	128226	536	CCAGCAATATATA	3-10-3	CCAGCAatccatataAC	536_1	-	18.96	111249
561	TGCGCTTCTTAAAT	4-10-2	TGCGatccatataAAAT	561_1	18.61	128238	537	TCCAAGATAATATA	3-10-2	TCCAAGatccatataTA	537_1	-	19.41	112150
562	CGTTTACAGGACATA	2-10-4	CGTTTACAGGACATA	562_1	17.81	129828	538	TCAATTGAACTACTTC	4-11-2	TCAATTGAAatccatataTC	538_1	-	18.61	112346
563	TTATTCTGAGACATT	3-10-3	TTATTGAGatccatataCTT	563_1	17.48	130520	539	CTGCGATCTTATTAT	4-11-2	CTGCGATCTatccatataAT	539_1	-	17.69	113333
564	TGATCTGAGACATA	4-10-2	TGATGAGatccatataAA	564_1	17.37	133884	540	TGAAACATCTTGGAC	2-12-3	TGAAACatccatataAC	540_1	-	19.76	114274
565	TTTACATGAGACATA	2-10-4	TTTACATGAGACATA	565_1	19.42	133838	541	TTTATGAGATACTTC	2-11-4	TTTATGAGatccatataCC	541_1	-	17.38	114345
566	TGTAATATACTTCC	4-10-2	TGTAATACatccatataCC	566_1	17.72	134494	542	TTCAGCGTTTATTACCT	3-12-2	TTCAGCGTTatccatataCT	542_1	-	17.28	114431
567	GAATCTCTTAAATGAC	2-11-4	GAATCTCTTAAATGAC	567_1	20.43	132914	543	AGCGATGATTAACCT	3-10-3	AGCGATGATatccatataCT	543_1	-	20.82	115355
568	TGCTCAGCTGAACTAC	3-11-3	TGCTCAGatccatataGAC	568_1	20.62	133367	544	GTAATGATGACATAT	2-10-4	GTAATGATGatccatataAT	544_1	-	18.96	116105
569	TGCTTAATCATTTACT	2-13-2	TGCTTAATCATTTACT	569_1	21.32	136198	545	TGATCTATGACATTA	3-10-3	TGATCTATGatccatataA	545_1	-	18.38	116106
570	TTTATCAATCTCTCACT	1-2-10-1-2-3	TTTATCAATCTCTCACT	570_1	19.65	5784	546	ATTTCCTATGTCGAT	3-11-3	ATTTCCTATGatccatataAT	546_1	-	18.28	117096
570	TTTATCAATCTCTCACT	1-2-10-1-2-3	TTTATCAATCTCTCACT	570_2	19.67	5784	547	CAAAAGCTTCTCTC	2-10-4	CAAAAGCTTCTCTC	547_1	-	20.67	117198
570	TTTATCAATCTCTCACT	1-5-7-1-2-3	TTTATCAATCTCTCACT	570_3	19.68	5784	548	GTATTTACTCTTACCT	3-11-3	GTATTTACTCTatccatataCT	548_1	-	22.15	117476
570	TTTATCAATCTCTCACT	1-4-11-1-3-2	TTTATCAATCTCTCACT	570_4	19.73	5784	549	CTATGAAATGACCA	2-10-4	CTATGAAATGACCA	549_1	-	21.79	118393
570	TTTATCAATCTCTCACT	1-2-2-4-11-2	TTTATCAATCTCTCACT	570_5	18.24	5784	550	ACTATGCAATGAAACC	3-10-3	ACTATGCAATGAAACC	550_1	-	20.53	118294
570	TTTATCAATCTCTCACT	1-4-3-5-1-3-2	TTTATCAATCTCTCACT	570_6	19.65	5784	551	AGCTTAAATCTCAA	3-10-3	AGCTTAAATCTCAA	551_1	-	20.51	118756
570	TTTATCAATCTCTCACT	1-2-2-4-11-2	TTTATCAATCTCTCACT	570_7	18.82	5784	552	TATTGTCACCAAAACC	3-10-3	TATTGTCACCAAAACC	552_1	-	19.63	119321

ES 2 991 800 T3

SEQ NO	Monomer	Desire	Compound	CMP ID NO	ΔG'	Desire SEQ	SEQ Monomer	Desire	Compound	CMP ID NO	ΔG'	Desire SEQ	
572	TTATCAATATCTCTCA	1-2-3-6-1-2-3	TTATCAatatCTCTCA	572_4	18.56	5786	570	TTATCAATATCTCTCACT	1-2-1-1-1-1-3	TTATCAatatCTCTCACT	570_8	-19.36	5784
572	TTATCAATATCTCTCA	4-1-1-7-1-2-2	TTATCAatatCTCTCA	572_5	18.37	5786	570	TTATCAATATCTCTCACT	1-4-1-0-1-1-2	TTATCAatatCTCTCACT	570_9	-19.38	5784
572	TTATCAATATCTCTCA	1-2-3-8-1-1-2	TTATCAatatCTCTCA	572_6	18.38	5786	570	TTATCAATATCTCTCACT	2-1-1-0-1-1-1	TTATCAatatCTCTCACT	570_10	-20.60	5784
572	TTATCAATATCTCTCA	3-2-1-4-3	TTATCAatatCTCTCA	572_7	18.07	5786	570	TTATCAATATCTCTCACT	1-4-1-8-1-1-1	TTATCAatatCTCTCACT	570_11	-20.38	5784
572	TTATCAATATCTCTCA	1-2-3-1-5-4	TTATCAatatCTCTCA	572_8	18.10	5786	570	TTATCAATATCTCTCACT	1-2-3-5-4-1	TTATCAatatCTCTCACT	570_12	-20.34	5784
572	TTATCAATATCTCTCA	4-10-1-1-2	TTATCAatatCTCTCA	572_9	19.31	5786	570	TTATCAATATCTCTCACT	1-2-12-1-1-1	TTATCAatatCTCTCACT	570_13	-19.19	5784
572	TTATCAATATCTCTCA	1-2-3-8-1-1-4	TTATCAatatCTCTCA	572_10	26.45	5786	570	TTATCAATATCTCTCACT	1-4-2-1-1-1-3	TTATCAatatCTCTCACT	570_14	-21.24	5784
572	TTATCAATATCTCTCA	3-2-14-1-2-3	TTATCAatatCTCTCA	572_11	18.38	5786	571	TTATCAATATCTCTCACT	1-12-1-2-1-3	TTATCAatatCTCTCACT	571_1	-19.16	5785
572	TTATCAATATCTCTCA	1-3-2-1-1-7-2	TTATCAatatCTCTCA	572_12	19.54	5786	571	TTATCAATATCTCTCACT	2-1-1-1-1-6-2	TTATCAatatCTCTCACT	571_2	-20.17	5785
572	TTATCAATATCTCTCA	4-9-1-3-3	TTATCAatatCTCTCA	572_13	18.36	5786	571	TTATCAATATCTCTCACT	3-2-1-7-2-2-2	TTATCAatatCTCTCACT	571_3	-19.79	5785
572	TTATCAATATCTCTCA	1-3-2-8-4	TTATCAatatCTCTCA	572_14	18.80	5786	571	TTATCAATATCTCTCACT	1-2-3-8-1-2-2	TTATCAatatCTCTCACT	571_4	-18.78	5785
573	TAATCCCTTTAACCTT	1-4-1-10-1-2	TAatCCatatAACCTT	573_1	22.72	8116	571	TTATCAATATCTCTCACT	1-4-1-2-1-1	TTATCAatatCTCTCACT	571_5	-18.06	5785
573	TAATCCCTTTAACCTT	2-4-1-1-1-3	TAatCCatatAACCTT	573_2	22.80	8116	571	TTATCAATATCTCTCACT	2-1-1-1-3-3	TTATCAatatCTCTCACT	571_6	-19.75	5785
573	TAATCCCTTTAACCTT	1-3-1-0-1-2-2	TAatCCatatAACCTT	573_3	22.72	8116	571	TTATCAATATCTCTCACT	1-4-1-2-1-6-1	TTATCAatatCTCTCACT	571_7	-18.11	5785
573	TAATCCCTTTAACCTT	1-4-1-1-1-2-2	TAatCCatatAACCTT	573_4	22.82	8116	571	TTATCAATATCTCTCACT	2-1-3-6-1-4-2	TTATCAatatCTCTCACT	571_8	-19.13	5785
573	TAATCCCTTTAACCTT	1-5-1-9-1-1-2	TAatCCatatAACCTT	573_5	22.36	8116	571	TTATCAATATCTCTCACT	4-1-1-3	TTATCAatatCTCTCACT	571_9	-20.38	5785
573	TAATCCCTTTAACCTT	1-4-5-1-1-2	TAatCCatatAACCTT	573_6	21.38	8116	571	TTATCAATATCTCTCACT	1-4-2-1-1-6-1	TTATCAatatCTCTCACT	571_10	-20.24	5785
573	TAATCCCTTTAACCTT	1-2-1-1-1-1-1-2	TAatCCatatAACCTT	573_7	22.91	8116	571	TTATCAATATCTCTCACT	2-1-1-3-1-2-2	TTATCAatatCTCTCACT	571_11	-18.66	5785
573	TAATCCCTTTAACCTT	2-2-1-1-1-1-2	TAatCCatatAACCTT	573_8	23.58	8116	571	TTATCAATATCTCTCACT	3-2-1-8-1-3	TTATCAatatCTCTCACT	571_12	-20.38	5785
573	TAATCCCTTTAACCTT	2-3-1-2-2	TAatCCatatAACCTT	573_9	23.17	8116	571	TTATCAATATCTCTCACT	1-3-2-8-1-3	TTATCAatatCTCTCACT	571_13	-19.96	5785
573	TAATCCCTTTAACCTT	1-3-1-8-2-1-1	TAatCCatatAACCTT	573_10	23.35	8116	571	TTATCAATATCTCTCACT	1-2-3-4-1-9-4	TTATCAatatCTCTCACT	571_14	-18.16	5785
573	TAATCCCTTTAACCTT	2-2-1-3-1-7-1	TAatCCatatAACCTT	573_11	24.69	8116	572	TTATCAATATCTCTCA	2-1-1-1-7-2-1	TTATCAatatCTCTCA	572_1	-18.69	5786
573	TAATCCCTTTAACCTT	2-4-1-8-2-1-2	TAatCCatatAACCTT	573_12	25.36	8116	572	TTATCAATATCTCTCA	3-2-1-6-1-1-1	TTATCAatatCTCTCA	572_2	-19.36	5786
573	TAATCCCTTTAACCTT	2-3-1-9-1-2-2	TAatCCatatAACCTT	573_13	23.96	8116	572	TTATCAATATCTCTCA	1-4-1-6-1-4	TTATCAatatCTCTCA	572_3	-19.18	5786

ES 2 991 800 T3

SEQ	Index	Completio	CMP	AGC	Index	SEQ	Index	NC	Index	SEQ	Index	NC	Index	SEQ	Index	NC	Index	SEQ	Index	NC	Index	SEQ		
575	11	TATACCTTCTTAAACC	2-1-1-5-1-4-2	T14acccatTTaaCC	575_10	22.50	8118	-	573	TATACCTTCTTAAACCCT	2-3-1-16-1-2	T14acccatTTaaCCCT	573_14	23.65	8116	-	574	TATACCTTCTTAAACCCT	1-1-10-1-4-2	T14acccatTTaaCCCT	574_1	22.31	8117	-
576	12	TATACCTTCTTAAACC	1-2-1-10-1-3-2	T14acccatTTaaCC	576_11	22.11	8118	-	574	TATACCTTCTTAAACCCT	1-4-1-10-1-2	T14acccatTTaaCCCT	574_2	22.38	8117	-	574	TATACCTTCTTAAACCCT	1-4-3-1-1-2	T14acccatTTaaCCCT	574_2	22.38	8117	-
575	13	TATACCTTCTTAAACC	1-2-1-2-8-2-1-2	T14acccatTTaaCC	575_12	28.40	8118	-	574	TATACCTTCTTAAACCCT	1-4-3-1-1-2	T14acccatTTaaCCCT	574_2	22.38	8117	-	574	TATACCTTCTTAAACCCT	1-4-1-3-1-1-2	T14acccatTTaaCCCT	574_3	22.37	8117	-
575	14	TATACCTTCTTAAACC	1-2-1-2-1-8-1-1-2	T14acccatTTaaCC	575_13	22.59	8118	-	574	TATACCTTCTTAAACCCT	1-4-1-3-1-1-2	T14acccatTTaaCCCT	574_3	22.37	8117	-	574	TATACCTTCTTAAACCCT	1-3-1-1-7-1-1-2	T14acccatTTaaCCCT	574_4	22.68	8117	-
576	15	TATACCTTCTTAAACC	1-4-2-1-4-2	T14acccatTTaaCC	576_14	23.15	8118	-	574	TATACCTTCTTAAACCCT	1-4-1-8-1-3-2	T14acccatTTaaCCCT	574_5	22.38	8117	-	574	TATACCTTCTTAAACCCT	1-4-1-14-1-4-2	T14acccatTTaaCCCT	574_7	22.46	8117	-
576	16	TATACCTTCTTAAACC	1-4-1-16-2-2	T14acccatTTaaCC	576_1	21.12	8119	-	574	TATACCTTCTTAAACCCT	1-4-1-13-1-4-2	T14acccatTTaaCCCT	574_8	22.36	8117	-	574	TATACCTTCTTAAACCCT	1-3-1-14-1-4-2	T14acccatTTaaCCCT	574_8	22.36	8117	-
578	17	TATACCTTCTTAAACC	1-3-1-8-1-4-2	T14acccatTTaaCC	576_2	20.13	8119	-	574	TATACCTTCTTAAACCCT	1-4-1-2-1-12	T14acccatTTaaCCCT	574_8	22.36	8117	-	574	TATACCTTCTTAAACCCT	1-5-1-11-2	T14acccatTTaaCCCT	574_9	22.37	8117	-
576	18	TATACCTTCTTAAACC	1-4-1-10-1-2-4	T14acccatTTaaCC	576_3	21.45	8119	-	574	TATACCTTCTTAAACCCT	1-4-1-2-1-12	T14acccatTTaaCCCT	574_9	22.37	8117	-	574	TATACCTTCTTAAACCCT	1-5-1-14-1-4-2	T14acccatTTaaCCCT	574_9	22.37	8117	-
576	19	TATACCTTCTTAAACC	3-4-1-14-1-1-2	T14acccatTTaaCC	576_4	21.84	8119	-	574	TATACCTTCTTAAACCCT	1-4-1-3-1-9-1	T14acccatTTaaCCCT	574_9	22.36	8117	-	574	TATACCTTCTTAAACCCT	1-5-1-11-2	T14acccatTTaaCCCT	574_9	22.37	8117	-
576	20	TATACCTTCTTAAACC	2-4-1-7-1-3-2	T14acccatTTaaCC	576_5	20.30	8119	-	574	TATACCTTCTTAAACCCT	1-4-1-2-1-10	T14acccatTTaaCCCT	574_9	22.37	8117	-	574	TATACCTTCTTAAACCCT	1-4-1-2-1-1-2	T14acccatTTaaCCCT	574_9	22.37	8117	-
576	21	TATACCTTCTTAAACC	3-4-1-12-2-2	T14acccatTTaaCC	576_6	20.22	8119	-	574	TATACCTTCTTAAACCCT	1-4-1-3-1-9-1	T14acccatTTaaCCCT	574_9	22.36	8117	-	574	TATACCTTCTTAAACCCT	1-4-1-2-1-1-2	T14acccatTTaaCCCT	574_9	22.36	8117	-
576	22	TATACCTTCTTAAACC	1-4-5-1-1-2	T14acccatTTaaCC	576_7	19.61	8119	-	574	TATACCTTCTTAAACCCT	1-4-1-3-1-9-1	T14acccatTTaaCCCT	574_9	22.36	8117	-	574	TATACCTTCTTAAACCCT	1-4-1-2-1-1-2	T14acccatTTaaCCCT	574_9	22.36	8117	-
578	23	TATACCTTCTTAAACC	1-5-1-10-1-3	T14acccatTTaaCC	576_8	20.51	8119	-	574	TATACCTTCTTAAACCCT	1-4-1-3-1-10-2	T14acccatTTaaCCCT	574_9	22.36	8117	-	574	TATACCTTCTTAAACCCT	1-4-1-2-1-1-2	T14acccatTTaaCCCT	574_9	22.36	8117	-
576	24	TATACCTTCTTAAACC	1-2-1-12-4-2	T14acccatTTaaCC	576_9	21.03	8119	-	574	TATACCTTCTTAAACCCT	1-4-1-2-1-1-2	T14acccatTTaaCCCT	574_9	22.36	8117	-	574	TATACCTTCTTAAACCCT	1-4-1-3-1-1-2	T14acccatTTaaCCCT	574_9	22.36	8117	-
576	25	TATACCTTCTTAAACC	1-4-12-10-1-4	T14acccatTTaaCC	576_10	21.46	8119	-	574	TATACCTTCTTAAACCCT	1-4-1-4-1-12	T14acccatTTaaCCCT	574_9	22.36	8117	-	574	TATACCTTCTTAAACCCT	1-4-1-2-1-1-2	T14acccatTTaaCCCT	574_9	22.36	8117	-
578	26	TATACCTTCTTAAACC	2-2-1-6-1-3-2	T14acccatTTaaCC	576_11	20.70	8119	-	576	TATACCTTCTTAAACCCT	1-2-1-9-1-4-2	T14acccatTTaaCCCT	575_1	21.69	8116	-	575	TATACCTTCTTAAACCCT	1-4-1-2-1-1-2	T14acccatTTaaCCCT	575_1	21.69	8116	-
576	27	TATACCTTCTTAAACC	1-5-1-7-1-3-2	T14acccatTTaaCC	576_12	19.98	8119	-	575	TATACCTTCTTAAACCCT	1-4-2-14-2	T14acccatTTaaCCCT	575_2	21.58	8116	-	575	TATACCTTCTTAAACCCT	1-4-2-1-1-2-2	T14acccatTTaaCCCT	575_2	21.58	8116	-
576	28	TATACCTTCTTAAACC	1-4-1-12-2-4-2	T14acccatTTaaCC	576_13	21.88	8119	-	575	TATACCTTCTTAAACCCT	1-4-2-1-1-2-2	T14acccatTTaaCCCT	575_3	21.71	8116	-	575	TATACCTTCTTAAACCCT	1-4-1-10-1-4-2	T14acccatTTaaCCCT	575_3	21.71	8116	-
576	29	TATACCTTCTTAAACC	1-3-1-13-1-3-2	T14acccatTTaaCC	576_14	19.89	8119	-	575	TATACCTTCTTAAACCCT	1-4-1-14-2	T14acccatTTaaCCCT	575_4	21.60	8116	-	575	TATACCTTCTTAAACCCT	1-4-4-2-1-2	T14acccatTTaaCCCT	575_7	22.02	8116	-
577	30	TATACCTTCTTAAACC	1-4-12-1-2-4	T14acccatTTaaAC	577_1	19.19	8120	-	575	TATACCTTCTTAAACCCT	1-4-1-3-2	T14acccatTTaaCCCT	575_8	21.41	8116	-	575	TATACCTTCTTAAACCCT	1-4-1-2-2	T14acccatTTaaCCCT	575_8	21.41	8116	-
577	31	TATACCTTCTTAAACC	1-2	T14acccatTTaaAC	577_2	18.96	8120	-	575	TATACCTTCTTAAACCCT	1-4-1-10-1-4-2	T14acccatTTaaCCCT	575_8	21.41	8116	-	575	TATACCTTCTTAAACCCT	1-4-1-2-2-2	T14acccatTTaaCCCT	575_8	21.41	8116	-
577	32	TATACCTTCTTAAACC	2-12-3-1-2	T14acccatTTaaAC	577_3	19.52	8120	-	575	TATACCTTCTTAAACCCT	1-4-1-2-2-2	T14acccatTTaaCCCT	575_8	21.41	8116	-	575	TATACCTTCTTAAACCCT	1-4-1-3-2	T14acccatTTaaCCCT	575_8	21.41	8116	-
577	33	TATACCTTCTTAAACC	1-4-1-2-1-7-2	T14acccatTTaaAC	577_4	18.71	8120	-	575	TATACCTTCTTAAACCCT	1-4-1-2-2	T14acccatTTaaCCCT	575_8	21.41	8116	-	575	TATACCTTCTTAAACCCT	1-4-5-1-1-2	T14acccatTTaaCCCT	575_8	21.41	8116	-
577	34	TATACCTTCTTAAACC	4-8-3-1-1-2-2	T14acccatTTaaAC	577_5	19.85	8120	-	575	TATACCTTCTTAAACCCT	1-4-5-1-1-2	T14acccatTTaaCCCT	575_8	21.41	8116	-	575	TATACCTTCTTAAACCCT	1-4-5-1-1-2	T14acccatTTaaCCCT	575_8	21.41	8116	-

ES 2 991 800 T3

SEQ ID NO	Matrix	Design	CompuSeq	CMP (IC NO)	AC ^a (IC NO)	Initial SEQ (ID NO 1)	SEQ (ID NO)	Monomer	CompuSeq	Dideo	CompuSeq	CMP (IC NO)	AC ^a (IC NO)	Info SEQ ID NO 1
579	TTTTCTTACTATCTCA	3-152	TTTtthctactatCA	579_?	19.84	6885	577	TtttataccTTTtttAC	3-1-16-1-1	TTTtataccTTTtttAC	1-3	577.6	20.88	8120
579	TTTTCTTACTATCTCA	4-22-132	TTTtthctactatCA	579_8	19.33	5885	577	TtttataccTTTtttAC	2-1-26-2-3	TTTtataccTTTtttAC	577.7	20.97	8120	
579	TTTTCTTACTATCTCA	1-14-122	TtttthctactatCA	579_9	19.19	5885	577	TtttataccTTTtttAC	1-1-26-2-1-2	TTTtataccTTTtttAC	577.8	18.89	8120	
580	ATTTTCTTACTATCTC	1-4-18-1-1	AtttttthctactTC	580_1	18.19	5886	577	TtttataccTTTtttAC	1-3-27-3-4-2	TtttataccTTTtttAC	577.9	18.97	8120	
580	ATTTTCTTACTATCTC	2-1-10-1-2-3	AtttttthctactTC	580_2	19.38	5886	577	TtttataccTTTtttAC	1-2-19-2-1-1	TtttataccTTTtttAC	577.10	19.34	8120	
580	ATTTTCTTACTATCTC	1-3-18-1-2-3	AtttttthctactTC	580_3	19.48	5886	577	TtttataccTTTtttAC	2-3-1-7-2-2-3	TtttataccTTTtttAC	577.11	19.35	8120	
580	ATTTTCTTACTATCTC	1-6-18-1-3-1	AtttttthctactTC	580_4	18.38	5886	577	TtttataccTTTtttAC	1-1-28-1-1-1	TtttataccTTTtttAC	577.12	18.54	8120	
580	ATTTTCTTACTATCTC	2-2-11-1-7-1	AtttttthctactTC	580_5	15.68	5886	577	TtttataccTTTtttAC	1-3-2-7-1-1-1	TtttataccTTTtttAC	577.13	19.27	8120	
580	ATTTTCTTACTATCTC	3-2	AtttttthctactTC	580_6	15.34	5886	577	TtttataccTTTtttAC	2-2	TtttataccTTTtttAC	577.14	20.20	8120	
580	ATTTTCTTACTATCTC	1-1-3-8-1-4-2	AtttttthctactTC	580_8	18.38	5886	577	TtttataccTTTtttAC	3-1-1-6-1-2-1	TtttataccTTTtttAC	577.15	19.31	8120	
580	ATTTTCTTACTATCTC	2-1-12-1-1-2	AtttttthctactTC	580_7	19.24	5886	578	TTTTTCTTACTACTCTCA	1-5-1-7-2-2-2	TTTTTCTTACTACTCTCA	578.1	19.02	8120	
580	ATTTTCTTACTATCTC	1-1-12-1-1-3	AtttttthctactTC	580_8	15.34	5886	578	TTTTTCTTACTACTCTCA	2-2-3-4-1-7-1	TTTTTCTTACTACTCTCA	578.2	19.31	8120	
580	ATTTTCTTACTATCTC	1-4-2-11-1-2	AtttttthctactTC	580_9	18.64	5886	578	TTTTTCTTACTACTCTCA	1-2-2-9-1-2-2	TTTTTCTTACTACTCTCA	578.3	20.05	8120	
581	AAHHHCTTACTATCTT	1-4-1-7-1-1-1	AAHHHCTtactactTT	581_1	18.53	6887	578	TTTTTCTTACTACTCTCA	1-1-1-1-1-1-1	TTTTTCTTACTACTCTCA	578.4	18.43	8120	
581	AAHHHCTTACTATCTT	1-3-1-1-6-2	AAHHHCTtactactTT	581_2	15.68	6887	578	TTTTTCTTACTACTCTCA	1-1-3-2	TTTTTCTTACTACTCTCA	578.5	18.99	8120	
581	AAHHHCTTACTATCTT	1-4-2-19-2-2-2	AAHHHCTtactactTT	581_3	18.69	6887	578	TTTTTCTTACTACTCTCA	2-1-2-1-1-8-1	TTTTTCTTACTACTCTCA	578.6	19.29	8120	
581	AAHHHCTTACTATCTT	2-1-5-1-4-1-1	AAHHHCTtactactTT	581_4	19.20	6887	578	TTTTTCTTACTACTCTCA	1-1-3-1-1-2-1	TTTTTCTTACTACTCTCA	578.7	18.16	8120	
581	AAHHHCTTACTATCTT	4-2-5-7-1-3-2	AAHHHCTtactactTT	581_5	19.30	6887	578	TTTTTCTTACTACTCTCA	2-1-4-1-1-1-3	TTTTTCTTACTACTCTCA	578.8	19.58	8120	
581	AAHHHCTTACTATCTT	2-2-2-7-1-1-2	AAHHHCTtactactTT	581_6	19.32	6887	578	TTTTTCTTACTACTCTCA	1-4-1-10-4	TTTTTCTTACTACTCTCA	578.9	19.31	8120	
581	AAHHHCTTACTATCTT	1-2-1-2-1-2-4	AAHHHCTtactactTT	581_7	19.25	6887	578	TTTTTCTTACTACTCTCA	1-2-2-1-1-2-2	TTTTTCTTACTACTCTCA	578.1	18.29	8120	
581	AAHHHCTTACTATCTT	3-1-4-7-1-4-2	AAHHHCTtactactTT	581_8	19.35	6887	579	TTTTTCTTACTACTCTCA	2-1-4-1-1-4-2	TTTTTCTTACTACTCTCA	578.2	19.42	8120	
581	AAHHHCTTACTATCTT	2-1-3-8-1-1-3	AAHHHCTtactactTT	581_9	19.68	6887	579	TTTTTCTTACTACTCTCA	1-1-2-1-1-7-1	TTTTTCTTACTACTCTCA	578.3	18.91	8120	
581	AAHHHCTTACTATCTT	1-1-1-1-1-2	AAHHHCTtactactTT	582_1	21.48	6239	579	TTTTTCTTACTACTCTCA	1-1-2-2-1-2-1	TTTTTCTTACTACTCTCA	578.4	18.94	8120	
582	GTTTACCCCTTCAAT	2-2	GttttacccCTtcaat	582_2	22.28	6239	579	TTTTTCTTACTACTCTCA	1-3-2-10-1-1-2	TTTTTCTTACTACTCTCA	578.5	19.94	8120	
582	GTTTACCCCTTCAAT	1-2-2-1-1-2	GttttacccCTtcaat	582_3	20.46	6239	579	TTTTTCTTACTACTCTCA	2-3-4-1-2-2	TTTTTCTTACTACTCTCA	578.6	19.33	8120	

ES 2 991 800 T3

SEQ ID NO	Direct	CompuSeq	CMP	ΔG°	Index	SEQ ID NO	Index	SEQ ID NO	Index	SEQ ID NO	Index	SEQ ID NO	Index	SEQ ID NO	Index
525	AaTTTATACACATCAT	3-2-6-1-2- AAATTATACACATCAT	585_2	20.88	11511	582	GTTTATACCTTCCAAAT	1-1-1-1-3-1-2	GTAAACCCACAAAT	582_4	-26.30	5209			
585	AaTTTATACACATCAT	1-4-1-7-2-1-1- AaTTTATACACATCAT	585_3	19.82	11511	582	GTTTATACCTTCCAAAT	2-11-12-2	GTAAACCCACAAAT	582_5	-21.54	5208			
585	AaTTTATACACATCAT	1-3-1-1-6-1- AaTTTATACACATCAT	585_4	18.98	11511	582	GTTTATACCTTCCAAAT	1-1-2-9-1-3	GTAAACCCACAAAT	582_6	-24.90	5209			
585	AaTTTATACACATCAT	1-2-3-7-1-1- AaTTTATACACATCAT	585_5	19.05	11511	582	GTTTATACCTTCCAAAT	1-1-1-15-2	GTAAACCCACAAAT	582_7	-19.63	5209			
585	AaTTTATACACATCAT	1-1-2-11-1-3- AaTTTATACACATCAT	585_6	19.95	11511	582	GTTTATACCTTCCAAAT	1-2-1-12-2	GTAAACCCACAAAT	582_8	-20.35	5209			
585	AaTTTATACACATCAT	2-2-16-1-4- AaTTTATACACATCAT	585_7	20.11	11511	582	GTTTATACCTTCCAAAT	1-1-3-4	GTAAACCCACAAAT	582_9	-21.50	5209			
585	AaTTTATACACATCAT	3-1-2-8-1-2-3- AaTTTATACACATCAT	585_8	21.48	11511	583	TGTTTATACCCCTTCCAA	2-1-1-10-1-2	TGTTTACCCCTTCCAA	583_1	-21.36	5210			
585	AaTTTATACACATCAT	4-2-4-7-1-2- AaTTTATACACATCAT	585_9	19.60	11511	583	TGTTTATACCCCTTCCAA	1-4-15-1-11	TGTTTACCCCTTCCAA	583_2	-19.97	5210			
585	AaTTTATACACATCAT	2-1-1-2-1-8-3- AaTTTATACACATCAT	585_10	21.89	11511	583	TGTTTATACCCCTTCCAA	1-3-19-1-12	TGTTTACCCCTTCCAA	583_3	-20.30	5210			
585	AaTTTATACACATCAT	3-3-2-7-1-4-1- AaTTTATACACATCAT	585_11	18.97	11511	583	TGTTTATACCCCTTCCAA	2-1-1-15-16-1- 3-2	TGTTTACCCCTTCCAA	583_4	-20.71	5210			
585	AaTTTATACACATCAT	2-1-3-6-1-1-1- 1-2	585_12	20.42	11511	583	TGTTTATACCCCTTCCAA	1-2-1-8-1-2-3	TGTTTACCCCTTCCAA	583_5	-21.40	5210			
585	AaTTTATACACATCAT	1-1-2-1-1-8-1- 2-3	585_13	20.49	11511	583	TGTTTATACCCCTTCCAA	1-2-1-9-1-3	TGTTTACCCCTTCCAA	583_6	-20.88	5210			
585	AaTTTATACACATCAT	2-1-3-12-1-9-4- AaTTTATACACATCAT	585_14	20.47	11511	583	TGTTTATACCCCTTCCAA	1-1-2-12-2	TGTTTACCCCTTCCAA	583_7	-20.27	5210			
586	AaTTTATACACATCAT	3-1-13-3-1-3- AaTTTATACACATCAT	586_1	20.98	11512	584	TGTTTATACCCCTTCCAA	1-12-12-2	TGTTTACCCCTTCCAA	583_8	-20.58	5210			
586	AaTTTATACACATCAT	3-1-1-2-1-7-1- 3-2-1-2	586_2	18.56	11512	583	TGTTTATACCCCTTCCAA	2-3-1-15-2	TGTTTACCCCTTCCAA	583_9	-20.74	5210			
586	AaTTTATACACATCAT	3-2-2-6-2-3-2- AaTTTATACACATCAT	586_3	19.68	11512	584	CTGTTTATACCCCTTCCAA	1-1-1-16-5-2	CTGTTTACCCCTTCCAA	584_1	-22.45	5211			
586	AaTTTATACACATCAT	4-1-1-2-2-3	586_4	20.15	11512	584	CTGTTTATACCCCTTCCAA	1-12-12-2	CTGTTTACCCCTTCCAA	584_2	-22.14	5211			
586	AaTTTATACACATCAT	3-1-5-6-1-1- 1-2	586_5	20.72	11512	584	CTGTTTATACCCCTTCCAA	1-1-1-1-1-11-2	CTGTTTACCCCTTCCAA	584_3	-22.46	5211			
586	AaTTTATACACATCAT	2-1-2-1-7-1- 3-2	586_6	19.39	11512	584	CTGTTTATACCCCTTCCAA	1-1-1-13-2	CTGTTTACCCCTTCCAA	584_4	-22.15	5211			
586	AaTTTATACACATCAT	1-3-2-7-1-1- 1-3	586_7	19.63	11512	584	CTGTTTATACCCCTTCCAA	1-2-1-12-2	CTGTTTACCCCTTCCAA	584_5	-22.50	5211			
586	AaTTTATACACATCAT	3-1-1-1-1-1-1- 6-3-2-2	586_8	20.68	11512	584	CTGTTTATACCCCTTCCAA	1-3-1-1-11-2	CTGTTTACCCCTTCCAA	584_6	-22.14	5211			
586	AaTTTATACACATCAT	2-2-1-1-8-4- 2-2	586_9	19.63	11512	584	CTGTTTATACCCCTTCCAA	1-4-1-15-2	CTGTTTACCCCTTCCAA	584_7	-22.57	5211			
586	AaTTTATACACATCAT	3-1-1-1-1-1-1- 1-2	586_10	20.95	11512	584	CTGTTTATACCCCTTCCAA	1-15-2	CTGTTTACCCCTTCCAA	584_8	-21.84	5211			
586	AaTTTATACACATCAT	1-3-2-7-1-1-2- 1-2	586_11	20.00	11512	585	AATTATTAACCCATCA	2-1-1-1-1-8-3- 1-2	AATTATTAACCCATCA	585_1	-20.76	11511			

ES 2 991 800 T3

SEQ ID NO.	Motivo	Diseno	Complejo	Om ^p	AG ^r	AG ^c	SEQ ID NO. 1	SEQ Motivo	Diseno	Complejo	Om ^p	AG ^r	AG ^c	SEQ ID NO. 1
588	TAATAATTATACACCAT	7-8-1-3-3	TAATAATTATACACCAT	588_8	10,85	1154		AAATTATTTATACACCATCA	2-1-2-1-1-7-1-1-1-2	AAATTATTTATACACCATCA	588_12	19,44	11512	
586	TAATAATTATACACCAT	2-1-2-11-4	TAATAATTATACACCAT	586_8	15,82	1154		AAATTATTTATACACCATCA	3-2-1-8-1-2-3	AAATTATTTATACACCATCA	586_13	19,00	11512	
588	TAATAATTATACACCAT	2-2-3-6-4-1-2	TAATAATTATACACCAT	588_10	21,41	1154		AAATTATTTATACACCATCA	1-1-4-9-1-1-3	AAATTATTTATACACCATCA	588_14	21,58	11512	
588	TAATAATTATACACCAT	1-4-1-1-3-0-1-2-4	TAATAATTATACACCAT	588_11	21,15	1154		AAATTATTTATACACCATC	2-3-1-7-1-5	AAATTATTTATACACCATC	587_1	21,17	11513	
586	TAATAATTATACACCAT	1-5-2-1-1-7-2	TAATAATTATACACCAT	586_12	20,41	1154		AAATTATTTATACACCATC	1-2-2-9-6	AAATTATTTATACACCATC	587_2	21,34	11513	
588	TAATAATTATACACCAT	3-2-3-7-1-3-4	TAATAATTATACACCAT	588_13	11,86	1154		AAATTATTTATACACCATC	2-3-2-8-3-1-3	AAATTATTTATACACCATC	587_3	20,67	11513	
588	TAATAATTATACACCAT	1-1-2-11-3-5	TAATAATTATACACCAT	588_14	16,68	1154		AAATTATTTATACACCATC	3-1-1-3-1-7-3	AAATTATTTATACACCATC	587_4	19,11	11513	
586	TAATAATTATACACCA	1-4-2-1-1-7-6	TAATAATTATACACCA	586_1	20,31	11535		AAATTATTTATACACCATC	7-6-1-1-1-2-2	AAATTATTTATACACCATC	587_5	20,66	11513	
586	TAATAATTATACACCA	1-2-3-6-1-7-5	TAATAATTATACACCA	586_2	21,36	11535		AAATTATTTATACACCATC	1-1-1-1-2-2	AAATTATTTATACACCATC	587_6	18,20	11513	
589	TAATAATTATACACCA	2-5-3-7-6	TAATAATTATACACCA	589_1	20,58	11535		AAATTATTTATACACCATC	1-1-5-6-2-3-2	AAATTATTTATACACCATC	587_7	20,77	11513	
589	TAATAATTATACACCA	3-4-2-6-4-3-2	TAATAATTATACACCA	589_4	21,38	11535		AAATTATTTATACACCATC	2-1-3-7-4-2	AAATTATTTATACACCATC	587_8	20,87	11513	
589	TAATAATTATACACCA	4-1-1-8-2-2-3	TAATAATTATACACCA	589_5	10,51	11535		AAATTATTTATACACCATC	4-1-1-8-3-4-4	AAATTATTTATACACCATC	587_9	19,30	11513	
582	TAATAATTATACACCA	2-3-2-7-1-1-1-2	TAATAATTATACACCA	588_6	15,35	11535		AAATTATTTATACACCATC	1-1-2-1-2-6-3	AAATTATTTATACACCATC	587_10	20,13	11513	
586	TAATAATTATACACCA	1-3-2-6-2-3-1	TAATAATTATACACCA	588_7	18,40	11535		AAATTATTTATACACCATC	1-2-3-7-4-2	AAATTATTTATACACCATC	587_11	20,44	11513	
589	TAATAATTATACACCA	5-6-2-1-3	TAATAATTATACACCA	589_8	18,77	11535		AAATTATTTATACACCATC	3-1-2-7-1-2-4	AAATTATTTATACACCATC	587_12	20,27	11513	
582	TAATAATTATACACCA	3-1-2-6-4	TAATAATTATACACCA	588_9	15,55	11535		AAATTATTTATACACCATC	2-2	AAATTATTTATACACCATC	587_13	19,30	11513	
586	TAATAATTATACACCA	2-1-3-6-2-3-2	TAATAATTATACACCA	588_10	21,36	11535		AAATTATTTATACACCATC	1-2	AAATTATTTATACACCATC	587_14	19,52	11513	
589	TAATAATTATACACCA	5-6-2-1-3	TAATAATTATACACCA	589_11	22,18	11535		AAATTATTTATACACCATC	3-2-1-8-3-2	AAATTATTTATACACCATC	587_15	19,30	11513	
589	TAATAATTATACACCA	2-1-3-6-4-1-2	TAATAATTATACACCA	589_12	15,73	11535		AAATTATTTATACACCATC	2-1-3-6-2-1-3	AAATTATTTATACACCATC	587_16	19,52	11513	
589	TAATAATTATACACCA	3-1-2-6-3-1-3	TAATAATTATACACCA	589_13	18,76	11535		TAATAATTATACACCAT	2-3-1-7-1-5	TAATAATTATACACCAT	588_1	20,14	11514	
589	TAATAATTATACACCA	1-4-3-7-2-4	TAATAATTATACACCA	589_14	21,05	11535		TAATAATTATACACCAT	1-2-3-2-4-2	TAATAATTATACACCAT	588_2	20,15	11514	
589	TAATAATTATACACCA	2-2-3-7-1-3-1-3	TAATAATTATACACCA	589_15	18,76	11535		TAATAATTATACACCAT	1-4-1-2-6-1	TAATAATTATACACCAT	588_3	20,40	11514	
589	TAATAATTATACACCA	4-1-3-8-5	TAATAATTATACACCA	589_16	21,05	11535		TAATAATTATACACCAT	4-1-2-6-4-2	TAATAATTATACACCAT	588_4	21,38	11514	
590	ATATGATTCATCCC	2-9-2-4-3	ATATGATTCATCCC	590_1	21,34	13226		TAATAATTATACACCAT	1-3-3-6-3-3	TAATAATTATACACCAT	588_5	21,07	11514	
590	ATATGATTCATCCC	1-2-3-7-6	ATATGATTCATCCC	590_2	12,10	13226		TAATAATTATACACCAT	2-1-2-7-3-2	TAATAATTATACACCAT	588_6	21,36	11514	
590	ATATGATTCATCCC	2-8-1-1-1-2	ATATGATTCATCCC	590_3	18,59	13226		TAATAATTATACACCAT	3-1-2-1-7-2	TAATAATTATACACCAT	588_7	20,47	11514	

ES 2 991 800 T3

ES 2 991 800 T3

SEQ	Pos/loc	Completo	CMP	ΔG°	mode	SEQ	Pos/loc	Completo	CMP	ΔG°	mode	SEQ	
600	ID NO: 1		ID NO: 1			601	ID NO: 1		ID NO: 1			602	ID NO: 1
602	CTTCCATTATTCCATT	1-3-1-1-3	CttCCattattCCATT	802_4	-20.38	5571	596	TTTATTCCATTATTTC	5-7-4-3-3		598_4	-21.30	-5564
603	ATCTTCATTATTCCATT	1-2-1-2-1-2	ActCTTcaTTattCCAT	803_1	-21.24	5572	597	CCATTATTCCATTATT	1-4-1-11-2-22		597_1	-19.88	-5566
603	ATCTTCATTATTCCATT	1-3-1-1-7-1-	ActCTTcaTTattCCAT	803_2	-21.33	5572	597	CCATTATTCCATTATT	1-3-9-1-1-4-		597_2	-19.00	-5568
603	ATCTTCATTATTCCATT	1-5-8-1-4-2	ActCTTcaTTattCCAT	803_3	-21.16	5572	597	CCATTATTCCATTATT	1-4-1-2-8-9-1-		597_3	-20.34	-5566
603	ATCTTCATTATTCCATT	1-8-3	ActCTTcaTTattCCAT	803_4	-21.96	5572	597	CCATTATTCCATTATT	1-2-2-11-1-12		597_4	-19.84	-5568
604	TCTTCCATTATTCCAT	2-13-1-1-2	TCTTcaTTattCCAT	804_1	-21.57	5572	598	TCTTATTCCATTATT	2-11-2-3-2		598_1	-21.22	-5567
604	TCTTCCATTATTCCAT	2-2-1-1-7-1-	TCTTcaTTattCCAT	804_2	-21.35	5572	598	TCTTATTCCATTATT	2-2-1-8-1-1		598_2	-20.71	-5567
604	TCTTCCATTATTCCAT	2-4-2	TCTTcaTTattCCAT	804_3	-21.80	5572	598	TCTTATTCCATTATT	1-4-2-8-1-2		598_3	-20.63	-5567
604	TCTTCCATTATTCCAT	2-8-1-12	TCTTcaTTattCCAT	804_4	-21.57	5572	598	TCTTATTCCATTATT	2-1-1-3-1-1-3		598_4	-21.16	-5567
604	ATCTTCATTATTCCAT	1-2-1-10-1-2-2	ActCTTcaTTattCCAT	805_1	-20.70	5573	598	TCTTATTCCATTATT	2-1-1-2-2-2		598_1	-20.36	-5568
605	ATCTTCATTATTCCAT	1-3-1-8-1-3-2	ActCTTcaTTattCCAT	805_2	-20.63	5573	598	TCTTATTCCATTATT	2-2-1-8-1-2-1		598_2	-19.80	-5568
605	ATCTTCATTATTCCAT	1-3-1-14-2	ActCTTcaTTattCCAT	805_3	-20.38	5573	598	TCTTATTCCATTATT	1-1-2-8-1-3-2		598_3	-19.72	-5568
605	ATCTTCATTATTCCAT	1-4-4-8-1-1-2	ActCTTcaTTattCCAT	805_4	-20.63	5573	598	TCTTATTCCATTATT	1-1-1-12-2-1-1		598_4	-19.30	-5568
606	TATCTTCATTATTCCAT	1-4-1-8-2-2-1	TatCTTcaTTattCCAT	806_1	-22.64	5573	600	TTCCTTATTCCATTATT	1-1-4-3-1-2-1		600_1	-20.12	-5568
606	TATCTTCATTATTCCAT	2-15-2	TatCTTcaTTattCCAT	806_2	-22.12	5573	600	TTCCTTATTCCATTATT	1-3-1-10-2-1-2		600_2	-19.86	-5568
606	TATCTTCATTATTCCAT	1-2-1-14-2	TatCTTcaTTattCCAT	806_3	-21.97	5573	600	TTCCTTATTCCATTATT	1-1-1-3-1-7-1		600_3	-19.68	-5568
606	TATCTTCATTATTCCAT	1-17-2	TatCTTcaTTattCCAT	806_4	-20.59	5573	600	TTCCTTATTCCATTATT	1-1-1-1-2-4-1-		600_4	-20.86	-5568
607	TATCTTCATTATTCCAT	2-12-1-2-2	TatCTTcaTTattCCAT	807_1	-21.63	5574	601	TTCCATTATTCCATTAA	1-4-1-7-1-2-1		601_1	-20.53	-5568
607	TATCTTCATTATTCCAT	1-2-1-13-2	TatCTTcaTTattCCAT	807_2	-21.04	5574	601	TTCCATTATTCCATTAA	2-2-1-12-3		601_2	-21.47	-5569
607	TATCTTCATTATTCCAT	1-2-4-12-2	TatCTTcaTTattCCAT	807_3	-22.23	5574	601	TTCCATTATTCCATTAA	1-2-1-2-1-9-5-		601_3	-20.53	-5568
607	TATCTTCATTATTCCAT	1-4-1-9-1-1-2	TatCTTcaTTattCCAT	807_4	-20.96	5574	601	TTCCATTATTCCATTAA	1-4-1-6-1-2-2		601_4	-19.37	-5568
608	AAATCTCACTTACATT	1-3-1-3-1-7-3	AAATCTcaCTTACATT	808_1	-19.53	25248	602	CTTCCATTATTCCATT	1-11-1-1-1-3		602_1	-21.20	-5571
608	AAATCTCACTTACATT	1-3-1-9-2-1-3	AAATCTcaCTTACATT	808_2	-20.58	25248	602	CTTCCATTATTCCATT	2-2-4-9-1-2-2		602_2	-22.06	-5571
608	AAATCTCACTTACATT	1-5-1-8-1-5	AAATCTcaCTTACATT	808_3	-20.58	25248	602	CTTCCATTATTCCATT	1-4-1-8-1-2		602_3	-20.42	-5571

ES 2 991 800 T3

SEQ	MonC	Disre	Combase	CMP	AG	Inre	SEQ	SEQ	Indre	Disre	Combase	CMP	AG	Inre	SEQ
ID NO				ID NO	ID NO			ID NO	ID NO	ID NO	ID NO				
6.1	CAAAATCTCACTACATT	1-1-3-7-1-2-4	GAAGAAatcaatTcaCTT	6-1-1	26-48	26251	602	AAATTCGAATCTACATT	1-1-1-2-1-7-2	AAATCTcaatcaatCATT	603	4	20-29	26248	
6.1	CAAAATCTCACTACATT	1-1-2-8-1-1-1	GAAGAAatcaatTcaCTT	6-1-2	18-76	26251	603	AAATTCGAATCTACATT	1-3-1-4-1-6-1	AAATCTcaatcaatCATT	603	5	19-10	26248	
6.1	CAAAATCTCACTACATT	3-1-1-10-4	GAAGAAatcaatCATT	6-1-3	20-73	26251	603	AAATTCGAATCTACATT	1-1-2-2	AAATCTcaatcaatCATT	603	6	21-04	26248	
6.1	CAAAATCTCACTACATT	2-1-2-10-4	GAAGAAatcaatCATT	6-1-4	20-73	26251	603	AAATTCGAATCTACATT	2-1-2-1-7-1	AAATCTcaatcaatCATT	603	7	19-03	26248	
6.1	CAAAATCTCACTACATT	2-2-1-7-1-4-2	GAAGAAatcaatCATT	6-1-5	18-28	26251	604	AAATTCGAATCTACATT	1-1-3-11-1-12	AAATCTcaatcaatCATT	603	8	19-07	26248	
6.1	CAAAATCTCACTACATT	2-12-5	GAAGAAatcaatCATT	6-1-6	32-25	26251	608	AAATTCGAATCTACATT	3-4-14-1-10-2	AAATCTcaatcaatCATT	603	9	19-06	26248	
6.1	CAAAATCTCACTACATT	4-10-2-12	GAAGAAatcaatCATT	6-1-7	21-36	26251	606	AAATTCGAATCTACATT	1-12-4-1-2	AAATCTcaatcaatCATT	603	1	21-31	26249	
6.1	CAAAATCTCACTACATT	4-10-4-1-3	GAAGAAatcaatCATT	6-1-8	19-73	26251	609	AAATTCGAATCTACATT	3-11-2-1-3	AAATCTcaatcaatCATT	603	2	19-07	26249	
6.1	CAAAATCTCACTACATT	5-12-2	GAAGAAatcaatCATT	6-1-9	18-51	26251	608	AAATTCGAATCTACATT	2-1-1-1-6-2	AAATCTcaatcaatCATT	603	3	20-33	26249	
6.1	CAAAATCTCACTACATT	1-4-1-6-1-2-1-2	TgaaatcaatcaatCATT	6-2-3	16-41	26252	603	AAATTCGAATCTACATT	1-1-4-9-1-2-2	AAATCTcaatcaatCATT	603	4	19-04	26249	
6.2	TGAAATCTCACTACATT	2-1-2-7-1-2-1-2	TgaaatcaatcaatCATT	6-2-2	19-46	26252	609	AAATTCGAATCTACATT	1-4-2-1-7-2	AAATCTcaatcaatCATT	603	5	19-11	26249	
6.2	TGAAATCTCACTACATT	1-1-2-8-1-2-1-6	TgaaatcaatcaatCATT	6-2-3	18-58	26252	608	AAATTCGAATCTACATT	4-1-1-1-7-2-2-4	AAATCTcaatcaatCATT	603	6	20-75	26249	
6.2	TGAAATCTCACTACATT	1-2-1-1-1-6-1	TgaaatcaatcaatCATT	6-2-4	19-46	26252	609	AAATTCGAATCTACATT	1-1-1-2-5-3-1	AAATCTcaatcaatCATT	603	7	19-03	26249	
6.2	TGAAATCTCACTACATT	3-3	TgaaatcaatcaatCATT	6-2-5	18-50	26252	609	AAATTCGAATCTACATT	1-4	AAATCTcaatcaatCATT	603	8	20-51	26249	
6.2	TGAAATCTCACTACATT	1-3-2-10-3	TgaaatcaatcaatCATT	6-2-6	21-41	26252	603	AAATTCGAATCTACATT	2-2-2-10-1-1-2	AAATCTcaatcaatCATT	603	9	18-72	26249	
6.2	TGAAATCTCACTACATT	1-1-1-2-1-2-4	TgaaatcaatcaatCATT	6-2-7	20-38	26252	610	AAATTCGAATCTACATT	1-4-1-6-4-4-2	AAATCTcaatcaatCATT	610	1	20-63	26250	
6.2	TGAAATCTCACTACATT	1-1-1-1-7-4	TgaaatcaatcaatCATT	6-2-8	19-60	26252	610	AAATTCGAATCTACATT	3-10-5	AAATCTcaatcaatCATT	610	2	19-00	26250	
6.2	TGAAATCTCACTACATT	4-12-3	TGAAATCTCACTACATT	6-2-9	21-07	26252	610	AAATTCGAATCTACATT	6-6-2-2-3	AAAAATCTcaatcaatCATT	610	3	21-08	26250	
6.3	ATATCTCACTACATTAA	4-8-7	ATCAATGAAATAA	6-3-1	20-88	30598	613	AAATTCGAATCTACATT	2-2-2-7-2-1-1	AAATCTcaatcaatCATT	610	4	22-30		
6.3	ATATCTCACTACATTAA	1-1-4-6-7	ATATCTCACTACATTAA	6-3-2	21-08	30598	610	AAATTCGAATCTACATT	6-7-2-2-2	AAATCTcaatcaatCATT	610	5	22-31	26250	
6.3	ATATCTCACTACATTAA	5-7-2-1-1-1-2	ATCAATGAAATAA	6-3-3	19-03	30598	610	AAATTCGAATCTACATT	2-4-1-4-1-8-3	AAATCTcaatcaatCATT	610	6	20-27	26250	
6.3	ATATCTCACTACATTAA	5-8-2-2-2	ATCAATGAAATAA	6-3-4	19-26	30598	616	AAATTCGAATCTACATT	1-4-1-3-2-8-5	AAATCTcaatcaatCATT	610	7	20-08	26250	
6.3	ATATCTCACTACATTAA	4-1-8-5	ATCAATGAAATAA	6-3-5	19-36	30598	610	AAATTCGAATCTACATT	1-1-2-1-1-8-2	AAATCTcaatcaatCATT	610	8	19-51	26250	
6.3	ATATCTCACTACATTAA	5-7-4-1-2	ATCAATGAAATAA	6-3-6	20-79	30598	610	AAATTCGAATCTACATT	6-3-4	AAATCTcaatcaatCATT	610	9	20-04	26250	

ES 2 991 800 T3

SEQ NO	Diseno	Compuetic	CMP	ΔG°	Indio	SEQ ID NO	SEQ ID NO 1	Diseno	Compuetic	CMP	ΔG°	Indio	SEQ ID NO 1	
616	AGATCATTCAACATTA	1-1-12-1-3	AGATCATTCAACATTA	616_1	-19.10	30661		613	ATCATTCCTAACAAATTAA	4-8-1-1-5	ATCATTCCTAACAAATTAA	613_7	-19.56	30536
616	AGATCATTCAACATTA	1-3-1-3-2-3	AGATCATTCAACATTA	616_2	-19.65	30661		613	ATCATTCCTAACAAATTAA	1-1-4-6-1-5	AGATCATTCAACAAATTAA	613_8	-19.76	30538
616	AGATCATTCAACATTA	1-3-2-6-1-1-2	AGATCATTCAACATTA	616_3	-18.49	30661		613	ATCATTCCTAACAAATTAA	4-1-17-3-1-2	ATCATTCCTAACAAATTAA	613_9	-19.84	30539
616	AGATCATTCAACATTA	1-1-1-2-1-2	AGATCATTCAACATTA	616_4	-18.49	30661		613	ATCATTCCTAACAAATTAA	5-8-1-1-4	ATCATTCCTAACAAATTAA	613_10	-20.11	30539
616	AGATCATTCAACATTA	1-1-1-2-1-3	AGATCATTCAACATTA	616_5	-18.49	30661		614	ATCATTCCTAACAAATTAA	4-8-8	ATCATTCCTAACAAATTAA	614_1	-20.14	30803
616	AGATCATTCAACATTA	1-3-2-6-1-1-5	AGATCATTCAACATTA	616_6	-20.76	30661		614	ATCATTCCTAACAAATTAA	1-1-4-6-6	AGATCATTCAACAAATTAA	614_2	-20.34	30636
616	AGATCATTCAACATTA	2-2-1-3-1-2	AGATCATTCAACAAATTAA	616_7	-20.47	30661		614	ATCATTCCTAACAAATTAA	5-8-1-1-3	ATCATTCCTAACAAATTAA	614_3	-19.56	30636
616	AGATCATTCAACATTA	3-2-1-2-1-2-3	AGATCATTCAACATTA	616_8	-20.51	30661		614	ATCATTCCTAACAAATTAA	4-8-1-1-4	ATCATTCCTAACAAATTAA	614_4	-18.91	30803
616	AGATCATTCAACATTA	1-2-3-7-1-3-2	AGATCATTCAACATTA	616_9	-19.80	30661		614	ATCATTCCTAACAAATTAA	5-8-5	ATCATTCCTAACAAATTAA	614_5	-21.12	30636
616	AGATCATTCAACATTA	1-1-1-2-3-2-2	AGATCATTCAACATTA	616_10	-19.08	30661		614	ATCATTCCTAACAAATTAA	5-7-1-2-3	ATCATTCCTAACAAATTAA	614_6	-19.11	30803
617	GATCATTCCTAACATTA	2-3-1-6-6	GATCATTCCTAACATTA	617_1	-21	30661		614	ATCATTCCTAACAAATTAA	3-10-5	ATCATTCCTAACAAATTAA	614_7	-18.40	30803
617	GATCATTCCTAACATTA	2-1-2-4-5	GATCATTCCTAACATTA	617_2	-21	30661		614	ATCATTCCTAACAAATTAA	4-9-1-1-3	ATCATTCCTAACAAATTAA	614_8	-18.11	30636
617	GATCATTCCTAACATTA	2-1-2-6-1-2-1	GATCATTCCTAACATTA	617_3	-19.70	30661		614	ATCATTCCTAACAAATTAA	4-1-1-3-4	ATCATTCCTAACAAATTAA	614_9	-18.11	30803
617	GATCATTCCTAACATTA	1-1-3-7-1-1-1	GATCATTCCTAACATTA	617_4	-18.78	30661		614	ATCATTCCTAACAAATTAA	1-1-3-9-4	AGATCATTCAACAAATTAA	614_10	-18.05	30636
617	GATCATTCCTAACATTA	2-1-2-13-3	GATCATTCCTAACATTA	617_5	-19.31	30661		615	GATCATTCCTAACAAATTAA	2-3-1-6-2-1-4	GATCATTCCTAACAAATTAA	615_1	-20.54	30636
617	GATCATTCCTAACATTA	2-1-4-1-6-3	GATCATTCCTAACATTA	617_6	-20.02	30661		615	GATCATTCCTAACAAATTAA	1-2-2-7-1-2-4	GATCATTCCTAACAAATTAA	615_2	-19.34	30803
617	GATCATTCCTAACATTA	2-1-2-7-1-2-2	GATCATTCCTAACATTA	617_7	-20.03	30661		615	GATCATTCCTAACAAATTAA	2-1-3-6-3-2-2	GATCATTCCTAACAAATTAA	615_3	-21.29	30636
617	GATCATTCCTAACATTA	2-1-3-6-1-2-3	GATCATTCCTAACATTA	617_8	-21.24	30661		615	GATCATTCCTAACAAATTAA	2-1-2-8-2-1-3	GATCATTCCTAACAAATTAA	615_4	-19.70	30803
617	GATCATTCCTAACATTA	2-2-1-8-5	GATCATTCCTAACATTA	617_9	-18.63	30661		615	GATCATTCCTAACAAATTAA	5-8-1-1-4-1-2	GATCATTCCTAACAAATTAA	615_5	-19.79	30803
617	GATCATTCCTAACATTA	1-1-3-9-1-1-2	GATCATTCCTAACATTA	617_10	-18.10	30661		615	GATCATTCCTAACAAATTAA	4-8-3-2-2	GATCATTCCTAACAAATTAA	615_6	-20.50	30636
618	AGATCATTCAACATTA	1-3-2-6-6	AGATCATTCAACATTA	618_1	-21.03	30662		615	GATCATTCCTAACAAATTAA	1-2-3-6-2-2-3	GATCATTCCTAACAAATTAA	615_7	-20.32	30803
618	AGATCATTCAACATTA	1-1-1-1-2-7-5	AGATCATTCAACATTA	618_2	-20.70	30662		615	GATCATTCCTAACAAATTAA	2-2-2-6-1-1-5	GATCATTCCTAACAAATTAA	615_8	-21.04	30803
618	AGATCATTCAACATTA	1-1-4-6-1-2-2	AGATCATTCAACATTA	618_3	-19.56	30662		615	GATCATTCCTAACAAATTAA	2-1-1-8-1-2-4	GATCATTCCTAACAAATTAA	615_9	-19.28	30636
618	AGATCATTCAACATTA	3-1-1-9-4	AGATCATTCAACATTA	618_4	-19.61	30662		615	GATCATTCCTAACAAATTAA	1-1-3-9-1-1-3	GATCATTCCTAACAAATTAA	615_10	-18.55	30636

ES 2 991 800 T3

SEQ ID NO:	Diserto	Composto	CMP	ΔG°	Indice	SEQ ID NO:	Indice	SEQ ID NO:	Indice	SEQ ID NO:	Indice	SEQ ID NO:	Indice	SEQ ID NO:	Indice
620	AAGATCATTCAGAAC	1-1-12-1-7-5	AaaGatCatttcAaAAT	620_9	18.21	30803	618	AGATCATTCTCAAAAT	2-1-3-10-2	AGATCATTCTCAAAAT	618_5	18.08	30802		
620	AAGATCATTCAGAAC	4-1-6-4	AAGATCatttcAaAAT	620_16	20.53	30803	618	AGATCATTCTCAAAAT	1-2-3-6-1-3-2	AGATCATTCTCAAAAT	618_6	18.25	30802		
621	AAAGATCATTCAGAAC	1-1-15-6	AaAGatCatttcAaAAT	621_1	18.11	30804	618	AGATCATTCTCAAAAT	2-2-2-7-2-1-2	AGATCatttcAaAAT	618_7	20.14	30802		
621	AAAGATCATTCAGAAC	1-1-3-7-2-1-3	AAGATCatttcAaAAT	621_2	20.08	30804	618	AGATCATTCTCAAAAT	1-1-1-1-2-7-1	AGATCatttcAaAAT	618_8	19.02	30802		
621	AAAGATCATTCAGAAC	1-3-2-6-2-1-3	AaaGatCatttcAaAAT	621_3	18.11	30804	618	AGATCATTCTCAAAAT	1-2-3-8-4	AGATCatttcAaAAT	618_9	19.23	30802		
621	AAAGATCATTCAGAAC	1-2-17-4-1-4	AaAGatCatttcAaAAT	621_4	18.37	30804	618	AGATCATTCTCAAAAT	3-1-1-15-3	AGACatCatttcAaAAT	618_10	19.34	30802		
621	AAAGATCATTCAGAAC	5-10-3	AAAGatCatttcAaAAT	621_5	18.35	30804	619	GAATCATTCTCAAAAT	2-1-2-8-6	GAACatCatttcAaAAT	618_11	21.46	30802		
621	AAAGATCATTCAGAAC	1-1-15-7-3-1-2	AaAGatCatttcAaAAT	621_6	18.39	30804	619	GAATCATTCTCAAAAT	1-1-3-7-5	GAATCatttcAaAAT	618_12	19.99	30802		
621	AAAGATCATTCAGAAC	4-8-2-1-3	AAGATCatttcAaAAT	621_7	18.19	30804	619	GAATCATTCTCAAAAT	3-5-1-2-2	GAATCatttcAaAAT	618_13	19.59	30802		
621	AAAGATCATTCAGAAC	3-1-17-2-1-3	AAGatCatttcAaAAT	621_8	19.35	30804	619	GAATCATTCTCAAAAT	5-6-1-14	GAATCatttcAaAAT	618_14	20.83	30802		
623	AAAGATCATTCAGAAC	1-1-18-2-1-3	AaAGatCatttcAaAAT	621_9	18.31	30804	619	GAATCATTCTCAAAAT	2-4-2-7-5	GAACatCatttcAaAAT	618_15	20.57	30802		
621	AAAGATCATTCAGAAC	1-2-2-7-2-1-3	AaAGatCatttcAaAAT	621_10	18.74	30804	619	GAATCATTCTCAAAAT	5-6-1-3-2	GAATCatttcAaAAT	618_16	19.43	30802		
624	AAAGATCATTCAGAAC	5-7-4-3	AAGatCatttcAaAAT	621_11	18.32	30804	619	GAATCATTCTCAAAAT	3-6-5	GAATCatttcAaAAT	618_17	21.04	30802		
622	AAAGATCATTCAGAAC	1-1-2-8-8	AAAGatCatttcAaAAT	622_1	20.32	30805	619	GAATCATTCTCAAAAT	1-1-3-7-2-1-2	GAATCatttcAaAAT	618_18	18.67	30802		
622	AAAGATCATTCAGAAC	2-1-1-5-5	AAAGatCatttcAaAAT	622_2	20.08	30805	619	GAATCATTCTCAAAAT	5-7-4-1-3	GAATCatttcAaAAT	618_19	20.82	30802		
622	AAAGATCATTCAGAAC	1-4-1-7-6	AAAGatCatttcAaAAT	622_3	19.36	30805	619	GAATCATTCTCAAAAT	2-1-2-8-4	GAACatCatttcAaAAT	618_19	18.48	30802		
622	AAAGATCATTCAGAAC	4-1-1-12-1-2-1	AAAGatCatttcAaAAT	622_4	19.40	30805	620	AAAGATCATTCTCAAAAT	4-1-1-6-1-4	AAAGatCatttcAaAAT	620_1	20.71	30802		
622	AAAGATCATTCAGAAC	1-1-2-11-2	AAAGatCatttcAaAAT	622_5	19.87	30805	620	AAAGATCATTCTCAAAAT	4-9-5	AAAGatCatttcAaAAT	620_2	20.74	30802		
622	AAAGATCATTCAGAAC	4-4-2-2-2	AAAGatCatttcAaAAT	622_6	20.10	30805	620	AAAGATCATTCTCAAAAT	2-2-2-5-6	AAAGatCatttcAaAAT	620_3	18.83	30802		
622	AAAGATCATTCAGAAC	1-1-2-11-2-1-3	AAAGatCatttcAaAAT	622_7	20.73	30805	620	AAAGATCATTCTCAAAAT	4-1-1-7-2-1-2	AAAGatCatttcAaAAT	620_4	19.77	30802		
622	AAAGATCATTCAGAAC	2-1-1-5-2-1-2	AAAGatCatttcAaAAT	622_8	19.36	30805	620	AAAGATCATTCTCAAAAT	2-1-3-8-4	AAAGatCatttcAaAAT	620_5	20.10	30802		
622	AAAGATCATTCAGAAC	3-2-1-7-1-1-3	AAAGatCatttcAaAAT	622_9	18.21	30805	620	AAAGATCATTCTCAAAAT	4-1-1-5-2-2-2	AAAGatCatttcAaAAT	620_6	18.96	30802		
622	AAAGATCATTCAGAAC	1-3-2-7-1-2-2	AAAGatCatttcAaAAT	622_10	18.36	30805	620	AAAGATCATTCTCAAAAT	3-1-2-6-1-4	AAAGatCatttcAaAAT	620_7	20.12	30802		
623	AAAGATCATTCAGAAC	3-3-5	AAAGatCatttcAaAAT	623_1	19.35	30806	620	AAAGATCATTCTCAAAAT	2-1-3-8-1-4	AAAGatCatttcAaAAT	620_8	20.17	30802		

ES 2 991 800 T3

SEQ	Monovo	Diseño	Complejo	CMP	Indio	SEQ	Monovo	Diseño	Complejo	CMP	Indio	SEQ	
ID NO	ID NO	ID NO	ID NO	ID NO	ID NO	ID NO	ID NO	ID NO	ID NO	ID NO	ID NO	ID NO	
325	TACACTTAAATGACTTCGA	1-2-1-2-8-1- TtaacTtaatGacttGCA	625_6	20_59	30668	523	CAAAGATCATTCATTCAC	2-1-1-7-6	CtaatGataatCTTCAC	623_2	-	30606	
325	TACACTTAAATGACTTCGA	1-2-1-13-3	TtaacTtaatGacttGCA	625_7	20_50	30665	523	CAAAGATCATTCATTCAC	2-2-16-6	CtaatGataatCTTCAC	623_3	-	30606
325	TACACTTAAATGACTTCGA	1-4-1-11-3	TtaacTtaatGacttGCA	625_8	20_36	30668	523	CAAGATGATTCTTCAC	1-2-2-6-6	TtaacTtaatGacttGCA	623_4	-	30608
325	TACACTTAAATGACTTCGA	2-1-4-1-12-2	TtaacTtaatGacttGCA	625_9	19_97	30668	523	CAAGATGATTCTTCAC	5-6-11-4	TtaacTtaatGacttGCA	623_5	-	30608
325	TACACTTAAATGACTTCGA	1-1-1-2-1-7-2	TtaacTtaatGacttGCA	625_10	20_87	30666	523	CAAGATGATTCTTCAC	4-7-3-1-2	TtaacTtaatGacttGCA	623_6	-	30608
326	TACACTTAAATGACTTCGA	1-2-1-2-6-1- TtaacTtaatGacttGCA	625_11	20_68	30656	523	CAAGATGATTCTTCAC	3-1-16-1-4	TtaacTtaatGacttGCA	623_7	-	30608	
325	TACACTTAAATGACTTCGA	1-2-1-1-9-1- TtaacTtaatGacttGCA	625_12	21_63	30666	523	CAAGATGATTCTTCAC	2-1-17-1-4	TtaacTtaatGacttGCA	623_8	-	30606	
325	TACACTTAAATGACTTCGA	1-1-1-3-4-10-3	TtaacTtaatGacttGCA	625_13	21_56	30666	523	CAAGATGATTCTTCAC	1-2-2-6-1-4	TtaacTtaatGacttGCA	623_9	-	30608
325	TACACTTAAATGACTTCGA	2-2-1-1-11-2	TACAGATGATGATGCA	625_14	21_58	30656	523	CAAGATGATTCTTCAC	4-5_8	TtaacTtaatGacttGCA	623_10	-	30606
325	TTACACTTAAATGACTTC	1-3-1-11-7-2	TtaacTtaatGacttGCA	625_1	19_48	30687	524	CTGAAAGATGATCTCA	1-2-17-6	CtaatGatGatGatCTCA	624_1	-	30608
325	TTACACTTAAATGACTTC	1-5-1-7-1-4-1- TtaacTtaatGacttGCA	625_2	18_96	30687	524	CTGAAAGATGATCTCA	1-1-11-12-2- 1-2	TtaacTtaatGacttGCA	624_2	-	30608	
326	TTACACTTAAATGACTTC	2-4-1-11-2	TtaacTtaatGacttGCA	626_3	19_49	30687	524	CTGAAAGATGATCTCA	1-12-7-1-2-3	TtaacTtaatGacttGCA	624_3	-	30608
326	TTACACTTAAATGACTTC	1-5-1-5-4	TtaacTtaatGacttGCA	626_4	20_28	30687	524	CTGAAAGATGATCTCA	3-10-1-1-2	TtaacTtaatGacttGCA	624_4	-	30608
326	TTACACTTAAATGACTTC	1-4-1-3-1-8-1- TtaacTtaatGacttGCA	626_5	19_43	30687	524	CTCAAGATGATCTCA	1-1-3-6-4	TtaacTtaatGacttGCA	624_5	-	30608	
326	TTACACTTAAATGACTTC	1-1-2-2-1-7-1- TtaacTtaatGacttGCA	626_6	19_72	30687	524	CTCAAGATGATCTCA	1-1-3-6-1-3-1- 1-2	TtaacTtaatGacttGCA	624_6	-	30608	
326	TTACACTTAAATGACTTC	3-1-4-12-3	TtaacTtaatGacttGCA	626_7	21_33	30687	524	CTCAAGATGATCTCA	4-7-1-3-2	TtaacTtaatGacttGCA	624_7	-	30608
326	TTACACTTAAATGACTTC	1-4-1-1-1-1- 3-1-2	TtaacTtaatGacttGCA	626_8	19_19	30687	524	CTCAAGATGATCTCA	1-2-2-7-5	TtaacTtaatGacttGCA	624_8	-	30608
326	TTACACTTAAATGACTTC	2-2-1-1-11-2	TtaacTtaatGacttGCA	626_9	20_49	30687	524	CTCAAGATGATCTCA	1-1-2-8-2-1-2	TtaacTtaatGacttGCA	624_9	-	30608
326	TTACACTTAAATGACTTC	1-5-1-7-2-1-3	TtaacTtaatGacttGCA	626_10	20_82	30687	524	CTCAAGATGATCTCA	3-10-4	TtaacTtaatGacttGCA	624_10	-	30608
326	TTACACTTAAATGACTTC	4-2-1-7-1-3-2	TtaacTtaatGacttGCA	626_11	21_39	30687	525	TACACTTAATGATCTCA	1-2-1-1-1-7-2- 3-2	TtaacTtaatGacttGCA	625_1	-	30606
326	TTACACTTAAATGACTTC	1-1-1-13-6-1- 2-2	TtaacTtaatGacttGCA	626_12	21_66	30687	525	TACACTTAATGATCTCA	1-2-12-16-1- 4-2	TtaacTtaatGacttGCA	625_2	-	30606
326	TTACACTTAAATGACTTC	2-1-2-11-4	TtaacTtaatGacttGCA	626_13	23_23	30687	525	TACACTTAATGATCTCA	1-4-7-1-14- 2-2	TtaacTtaatGacttGCA	625_3	-	30606
326	TTACACTTAAATGACTTC	2-2-1-1-9-1- 1-2	TtaacTtaatGacttGCA	626_14	20_15	30687	525	TACACTTAATGATCTCA	1-1-12-2-6-1- 4-2	TtaacTtaatGacttGCA	625_4	-	30606
327	TTACACTTAAATGACTTC	2-4-2-8-1-5	TtaacTtaatGacttGCA	627_1	20_02	30684	525	TACACTTAATGATCTCA	1-1-1-3-1-8-1- 2-2	TtaacTtaatGacttGCA	625_5	-	30606

ES 2 991 800 T3

SEQ	Molw	Diseño	Compuesto	CNP	ΔG°	Indo	SEQ	SEO	Objeto	Compuesto	CNP	ΔG°	Indo	SEQ
628						ID No 1								
628		ATTAGACTAAATATCTT	1-2-4-8-2-3	ATGCACTatGatGCTT	628_12	22.32	30668	827	TTAGACTTAATATCTT	2-3-7-4-1-2	TTAGACTatATACTTC	627_2	19.89	30668
628		ATTACACTAAATATCTT	2-1-1-2-8-1-1-5	ATGCActatGatGCTT	628_13	23.30	30668	827	TTAGACTTAATATCTT	1-2-1-1-7-2-4	TAAGACTatATACTTC	627_3	19.36	30668
628		ATTACACTAAATATCTT	5-8-1-3-1-4-3	ATTAGacttaATATCTT	628_14	21.86	30668	827	TTAGACTTAATATCTT	1-3-8-3-2-2	TTAGACTatATACTTC	627_4	20.58	30668
629		TCTACTATACCTCTCT	1-3-1-7-1-4-1-2-2	TGCActatGatGCTT	629_1	-	30711	827	TTAGACTTAATATCTT	3-2-7-3-1-3	TTAGACTatATACTTC	627_5	-	30668
629		TCTACTATACCTCTCT	1-4-1-4-1-2-2	TGCActatGatGCTT	629_2	-	30711	827	TTAGACTTAATATCTT	1-3-7-2-2-3	TAAGACTatATACTTC	627_6	-	30668
629		TCTACTATACCTCTCT	4-1-1-2-1-2	TGCActatGatGCTT	629_3	-	30711	827	TTAGACTTAATATCTT	3-2-1-7-2-1-4	TTAGACTatATACTTC	627_7	-	30668
629		TCTACTATACCTCTCT	1-1-1-4-1-4-2	TGCActatGatGCTT	629_4	-	30711	827	TTAGACTTAATATCTT	3-1-8-1-2-4	TTAGACTatATACTTC	627_8	-	30668
629		TCTACTATACCTCTCT	1-1-1-11-1-2-2	TGCActatGatGCTT	629_5	-	30711	827	TTAGACTTAATATCTT	3-7-1-4-2	TTAGACTatATACTTC	627_9	-	30668
629		TCTACTATACCTCTCT	1-3-1-9-1-2-2	TGCActatGatGCTT	629_6	-	30711	827	TTAGACTTAATATCTT	4-1-1-7-4-1-2	TTAGACTatATACTTC	627_10	-	30668
629		TCTACTATACCTCTCT	1-4-1-6-1-2-2	TGCActatGatGCTT	629_7	-	30711	827	TTAGACTTAATATCTT	3-1-1-1-6-3	TTAGACTatATACTTC	627_11	-	30668
629		TCTACTATACCTCTCT	1-1-3-1-2-2	TGCActatGatGCTT	629_8	-	30711	827	TTAGACTTAATATCTT	2-4-3-7-3-2-2	TTAGACTatATACTTC	627_12	-	30668
629		TCTACTATACCTCTCT	1-1-1-12-1-1-2	TGCActatGatGCTT	629_9	-	30711	827	TTAGACTTAATATCTT	3-1-2-7-2-1-4	TTAGACTatATACTTC	627_13	-	30668
629		TCTACTATACCTCTCT	1-3-1-10-1-1-2	TGCActatGatGCTT	629_10	-	30711	827	TTAGACTTAATATCTT	1-1-4-7-1-2-4	TTAGACTatATACTTC	627_14	-	30668
629		TCTACTATACCTCTCT	1-1-1-12-1-2	TGCActatGatGCTT	629_11	-	30711	826	ATTAGACTTAATATCTT	2-3-1-1-6-3	ATTAGACTatATACTTC	628_1	-	30665
629		TCTACTATACCTCTCT	1-1-1-3-1-2-2	TGCActatGatGCTT	629_12	-	30711	628	ATTAGACTTAATATCTT	3-1-1-3-1-4	ATTAGACTatATACTTC	628_2	-	30669
629		TCTACTATACCTCTCT	1-1-1-2-1-2-1	TGCActatGatGCTT	629_13	-	30711	828	ATTAGACTTAATATCTT	1-1-2-1-6-4	ATTAGACTatATACTTC	628_3	-	30669
629		TCTACTATACCTCTCT	1-1-1-2-1-2-2	TGCActatGatGCTT	629_14	-	30711	828	ATTAGACTTAATATCTT	1-3-1-1-7-6	ATTAGACTatATACTTC	628_4	-	30665
629		TCTACTATACCTCTCT	1-1-1-1-1-1-16-1-12	TGCActatGatGCTT	629_15	-	30711	628	ATTAGACTTAATATCTT	2-2-2-7-3-2-2	ATTAGACTatATACTTC	628_5	-	30669
629		TCTACTATACCTCTCT	1-1-1-2-1-2-4-1-2	TGCActatGatGCTT	629_16	-	30711	828	ATTAGACTTAATATCTT	4-1-2-5-2-3-2	ATTAGACTatATACTTC	628_6	-	30669
630		TCTACTATACCTCTCT	1-1-2-1-1-1-2	TGCActatGatGCTT	630_1	-	30712	828	ATTAGACTTAATATCTT	1-1-4-7-1-1-4	ATTAGACTatATACTTC	628_7	-	30669
630		TCTACTATACCTCTCT	1-4-1-8-1-1-2	GTCatGatGatGatGCTT	630_2	-	30712	628	ATTAGACTTAATATCTT	2-2-3-6-1-2-4	ATTAGACTatATACTTC	628_8	-	30668
630		TCTACTATACCTCTCT	1-1-4-1-1-2	GTCatGatGatGatGCTT	630_3	-	30712	628	ATTAGACTTAATATCTT	4-2-1-6-1-3-3	ATTAGACTatATACTTC	628_9	-	30669
631		TCTACTATACCTCTCT	1-2-1-1-1-7-1-2-2	GTCatGatGatGatGCTT	631_1	-	30713	523	ATTAGACTTAATATCTT	1-1-2-1-2-6-4	ATTAGACTatATACTTC	628_10	-	30669
631		TCTACTATACCTCTCT	1-2-1-9-1-2-2	GTCatGatGatGatGCTT	631_2	-	30713	628	ATTAGACTTAATATCTT	3-2-2-5-2-2-3	ATTAGACTatATACTTC	628_11	-	30668

ES 2 991 800 T3

SEQ ID NO	Descrip	Composed	C4P	A6'	Inde	SEQ	SEQ ID NO	Inde	SEQ	Descrip	Composed	C4P	A6'	Inde	SEQ	SEQ ID NO	Inde	SEQ	
632	AGTCTACTATCTTCC	1-4-1-7-2-1-2	AgatCTatCTatCTTCC	632_12	21_13	30714	631	GTCTTACTATCTTCC	1-2-1-1-3	GtCtCataatCTTCC	631_3	-	22_13	30713				1-NC_4	
632	AGTCTACTATCTTCC	1-4-1-11-1-1-2	AgatCTatCTatCTTCC	632_13	19_22	30714	631	GTCTTACTATCTTCC	1-4-1-3	GtCtCataatCTTCC	631_4	-	21_34	30713					
632	AGTCTACTATCTTCC	1-3-1-11-2	AgatCTatCTatCTTCC	632_14	19_23	30714	631	GTCTTACTATCTTCC	1-1-4-3	GtCtCataatCTTCC	631_5	-	21_5	30713					
633	CAACATTAACACCTTA	1-13-3-1-2	CaacatTTatCTatCTTA	633_1	-	22_44	33376	631	GTCTTACTATCTTCC	2-1-1-1-10-2	GtCtCataatCTTCC	631_6	-	21_50	30713				
633	CAACATTAACACCTTA	4-10-4-12-3	CAACatTTatCTatCTTA	633_2	22_58	33376	631	GTCTTACTATCTTCC	2-1-1-12-2	GtCtCataatCTTCC	631_7	-	21_40	30713					
633	CAACATTAACACCTTA	2-2-1-13-1-3	CaacatTTatCTatCTTA	633_3	21_57	33376	631	GTCTTACTATCTTCC	1-2-1-11-16-2	GtCtCataatCTTCC	631_8	-	19_86	30713					
633	CAACATTAACACCTTA	1-4-2-2-1-2-2	CaacatTTatCTatCTTA	633_4	21_68	33376	631	GTCTTACTATCTTCC	1-2-1-12-2	GtCtCataatCTTCC	631_9	-	18_78	30713					
633	CAACATTAACACCTTA	1-1-2-11-1-2-2	CaacatTTatCTatCTTA	633_5	20_50	33376	631	GTCTTACTATCTTCC	1-1-5-2	GtCtCataatCTTCC	631_10	-	19_78	30713					
633	CAACATTAACACCTTA	1-2-2-13-2	CaacatTTatCTatCTTA	633_6	20_76	33376	631	GTCTTACTATCTTCC	1-2-4-9-1-1-3	GtCtCataatCTTCC	631_11	-	22_43	30713					
633	CAACATTAACACCTTA	1-1-1-1-1-1-1	CaacatTTatCTatCTTA	633_7	19_87	33376	631	GTCTTACTATCTTCC	2-1-1-1-7-1-2	GtCtCataatCTTCC	631_12	-	21_86	30713					
633	CAACATTAACACCTTA	1-1-2-11-1-2-2	CaacatTTatCTatCTTA	633_8	21_21	33376	631	GTCTTACTATCTTCC	1-2-2-8-1-2-2	GtCtCataatCTTCC	631_13	-	21_98	30713					
633	CAACATTAACACCTTA	2-4-11-2	CaacatTTatCTatCTTA	633_9	20_63	33376	631	GTCTTACTATCTTCC	1-2-1-11-3-3	GtCtCataatCTTCC	631_14	-	22_42	30713					
634	CAACATTAACACCTT	2-10-1-2-2	CaacatTTatCTatCTT	634_1	21_36	33377	631	GTCTTACTATCTTCC	1-2-3-10-2	GtCtCataatCTTCC	631_15	-	22_67	30713					
634	CAACATTAACACCTT	1-1-4	CaacatTTatCTatCTT	634_2	21_36	33377	632	AGTTCTTACTATCTTC	1-1-1-1-2-2	AgttCataatCTTCC	632_1	-	18_67	30714					
634	CAACATTAACACCTT	1-1-1-11-1-3	CaacatTTatCTatCTT	634_3	19_54	33377	632	AGTTCTTACTATCTTC	1-1-3-1-2	AgttCataatCTTCC	632_2	-	19_46	30714					
634	CAACATTAACACCTT	3-1-1-11-3	CaacatTTatCTatCTT	634_4	21_43	33377	632	AGTTCTTACTATCTTC	1-1-1-1-3-2	AgttCataatCTTCC	632_3	-	19_51	30714					
634	CAACATTAACACCTT	3-1-2-1-2-2	CaacatTTatCTatCTT	634_5	-	20_84	33377	632	AGTTCTTACTATCTTC	1-1-5-2	AgttCataatCTTCC	632_4	-	18_46	30714				
634	CAACATTAACACCTT	2-1-2-9-1-1-3	CaacatTTatCTatCTT	634_6	22_76	33377	632	AGTTCTTACTATCTTC	1-1-1-10-1-2-2	AgttCataatCTTCC	632_5	-	20_43	30714					
634	CAACATTAACACCTT	2-1-2-13-1-1-2	CaacatTTatCTatCTT	634_7	21_83	33377	632	AGTTCTTACTATCTTC	1-4-1-7-1-2-2	AgttCataatCTTCC	632_6	-	20_31	30714					
634	CAACATTAACACCTT	1-1-2-11-1-2	CaacatTTatCTatCTT	634_8	19_20	33377	632	AGTTCTTACTATCTTC	2-1-5-2	AgttCataatCTTCC	632_7	-	20_46	30714					
634	CAACATTAACACCTT	1-2-1-12-2	CaacatTTatCTatCTT	634_9	-	19_86	33377	632	AGTTCTTACTATCTTC	1-2-1-12-2	AgttCataatCTTCC	632_8	-	19_23	30714				
635	CCACATTAACACCTT	1-1-1-2-1-6-2-3-2	CaacatTTatCTatCTT	635_1	21_58	33378	632	AGTTCTTACTATCTTC	1-4-1-10-2	AgttCataatCTTCC	632_9	-	19_80	30714					
635	CCACATTAACACCTT	1-1-2-1-1-6-1-2-1-2	CaacatTTatCTatCTT	635_2	-	21_14	33378	632	AGTTCTTACTATCTTC	2-10-1-3-2	AgttCataatCTTCC	632_10	-	21_35	30714				
636	CCACATTAACACCTT	1-1-1-2-1-5-1-2	CaacatTTatCTatCTT	635_3	21_59	33378	632	AGTTCTTACTATCTTC	1-4-1-6-1-3-2	AgttCataatCTTCC	632_11	-	20_78	30714					

ES 2 991 800 T3

SEQ ID No.	Descrip	Composed	CMP	AG	Index	SEQ ID NO :	SEQ ID NO :	Descrip	Composed	CMF	AG	Index	SEQ ID NO :	
638	GTTGCACTACATTAAT	1-3-7-1-1-1-1-3	GttGcaatcatatTTAAT	638_1	19,38	39886	635	GCGAGATTTATTAACCCCT	1-4-1-6-1-3-3	GaaGatTTatTTaaCCCT	635_4	-	22,69	33378
638	GTTGCACTACATTAAT	1-1-9-2-3-2	GttGcaatcatatTTAAT	638_2	19,50	39806	635	GCAACATTTAACCACT	1-1-1-1-1-1-1-1	GAAcatTTatTTaaCCCT	635_5	-	21,01	33378
638	GTTGCACTACATTAAT	1-4-1-8-2-2-5	GttGcaatcatatTTAAT	638_3	20,08	39896	635	GCAACATTTATTAACCACT	4-2	GAAcatTTatTTaaCCCT	635_6	-	26,83	33378
638	GTTGCACTACATTAAT	1-2-1-8-1-2-3	GttGcaatcatatTTAAT	638_4	18,40	39896	635	GCAACATTTATTAACCCCT	2-3-1-8-1-4-2	GCAcatTTatTTaaCCCT	635_7	-	22,63	33378
638	GTTGCACTACATTAAT	1-4-1-8-1-3-2	GttGcaatcatatTTAAT	638_5	20,35	39896	635	GCAACATTTATTAACCACT	1-1-1-1-2-1-2	GAAcatTTatTTaaCCCT	635_8	-	26,05	33378
638	GTTGCACTACATTAAT	1-2-2-12-2	GttGcaatcatatTTAAT	638_6	18,38	39406	635	GCAACATTTATTAACCACT	1-2-1-1-1-1-2	GAAcatTTatTTaaCCCT	635_9	-	26,30	33378
638	GTTGCACTACATTAAT	1-1-1-1-1-1-3	GttGcaatcatatTTAAT	638_7	18,18	39896	636	AGCAACATTTAACCACT	1-2-1-3-2-3-3	AGCAcatTTatTTaaCC	636_1	-	22,13	33378
638	GTTGCACTACATTAAT	2-2-1-10-1-12	GttGcaatcatatTTAAT	638_8	20,18	39896	636	AGCAACATTTAACCACT	1-1-1-5-1-2-2	AGCAcatTTatTTaaCC	636_2	-	20,80	33378
638	GTTGCACTACATTAAT	1-1-1-1-2-16-3	GttGcaatcatatTTAAT	638_9	20,59	39896	636	AGCAACATTTAACCACT	1-4-1-6-2-3-2	AGCAcatTTatTTaaCC	636_3	-	21,32	33378
638	GTTGCACTACATTAAT	2-2-1-7-1-3-3	GttGcaatcatatTTAAT	638_10	20,79	39896	636	AGCAACATTTAACCACT	1-2-2-7-1-2-1	AGCAcatTTatTTaaCC	636_4	-	21,29	33378
638	GTTGCACTACATTAAT	1-1-1-10-2-4-3	GttGcaatcatatTTAAT	638_11	15,78	39806	636	AGCAACATTTAACCACT	2-1-1-3-2	AGCAcatTTatTTaaCC	636_5	-	21,75	33378
638	GTTGCACTACATTAAT	1-3-1-5-1-1-3-1-2	GttGcaatcatatTTAAT	638_12	19,72	39836	636	AGCAACATTTAACCACT	1-1-1-1-1-8-1-1-2-3	AGCAcatTTatTTaaCC	636_6	-	22,15	33378
638	GTTGCACTACATTAAT	1-2-3-7-1-2-3	GttGcaatcatatTTAAT	638_13	21,47	39896	636	AGCAACATTTAACCACT	1-2-1-1-1-6-1-3-3	AGCAcatTTatTTaaCC	636_7	-	21,33	33378
638	GTTGCACTACATTAAT	1-1-1-12-1-1-2	GttGcaatcatatTTAAT	638_14	20,37	39896	636	AGCAACATTTAACCACT	2-1-2-12-2	AGCAcatTTatTTaaCC	636_8	-	22,02	33378
639	GTTGCACTACATTAAT	1-1-12-1-3	GttGcaatcatatTTAAT	639_1	18,21	39837	636	AGCAACATTTAACCACT	1-15-3	AGCAcatTTatTTaaCC	636_9	-	20,45	33378
639	GTTGCACTACATTAAT	1-3-1-7-1-1-3	GttGcaatcatatTTAAT	639_2	19,40	39867	637	AGCAACATTTAACCACT	2-1-1-9-5	AGCAcatTTatTTaaCC	637_1	-	21,97	33380
639	GTTGCACTACATTAAT	1-3-1-7-2-2-2	GttGcaatcatatTTAAT	639_3	20,57	39897	637	AGCAACATTTAACCACT	1-3-1-7-6	AGCAcatTTatTTaaCC	637_2	-	21,20	33380
639	GTTGCACTACATTAAT	1-2-2-1-7-1-1-1-1-2	GttGcaatcatatTTAAT	639_4	19,07	39897	637	AGCAACATTTAACCACT	2-10-2-1-2	AGCAcatTTatTTaaCC	637_3	-	19,42	33380
639	GTTGCACTACATTAAT	1-5-2-7-2-1-2	GttGcaatcatatTTAAT	639_5	19,57	39897	637	AGCAACATTTAACCACT	1-2-1-3-1-4	AGCAcatTTatTTaaCC	637_4	-	18,54	33380
639	GTTGCACTACATTAAT	3-2-5-1-3-2	GttGcaatcatatTTAAT	639_6	19,25	39897	637	AGCAACATTTAACCACT	3-5-3-1-2	AGCAcatTTatTTaaCC	637_5	-	20,94	33380
639	GTTGCACTACATTAAT	1-1-8-1-2-2	GttGcaatcatatTTAAT	639_7	18,04	39867	637	AGCAACATTTAACCACT	1-1-3-7-3-1-2	AGCAcatTTatTTaaCC	637_6	-	20,15	33380
639	GTTGCACTACATTAAT	1-1-1-12-1-10-2	GttGcaatcatatTTAAT	639_8	18,62	39887	637	AGCAACATTTAACCACT	1-1-3-7-2-1-3	AGCAcatTTatTTaaCC	637_7	-	20,96	33380
639	GTTGCACTACATTAAT	3-1-1-9-4	GttGcaatcatatTTAAT	639_9	21,21	39807	637	AGCAACATTTAACCACT	5-7-1-3-2	AGCAcatTTatTTaaCC	637_8	-	21,24	33380
639	GTTGCACTACATTAAT	1-3-2-8-2-2-2	GttGcaatcatatTTAAT	639_10	20,39	39807	637	AGCAACATTTAACCACT	3-1-1-3-1-2-2	AGCAcatTTatTTaaCC	637_9	-	19,66	33380

ES 2 991 800 T3

SEQ	Retiro	Diseno	Completo	CMP	ΔG	inicio	SEQ	SEQ	Retiro	Diseno	Completo	CMF	ΔG	inicio	SEQ
640							ID NO 1	ID NO							ID NO 1
641	ACTCTGATACACCAA	2-1-2-9-3	ACCTGatatacacCAA	641_7	-21.96	44339	639	GTTCATCATCTATATA	1-1-3-7-1-1-1	GTTCatatacatATAAA	638_11	-18.32	39807		
641	ACTCTGATACACCAA	2-1-14	ACCTGatatacacCAA	641_5	-21.68	44339	639	GTTCATCATCTATATA	2-2-1-7-1-2-3	GTTCatatacatATAAA	638_12	-26.39	39807		
641	ACTCTGATACACCAA	1-1-2-10-3	ACCTGatatacacCAA	641_9	-20.07	44339	639	GTTCATCATCTATATA	2-2-1-8-2-2-2	GTTCatatacatATAAA	638_13	-18.03	39807		
642	CTGTATACACCCCA	1-10-1-1-1-2	CgtatatacacCCCA	642_1	-21.98	46391	639	GTTCATCATCTATATA	1-3-1-1-2-8-4	GTTCatatacatATAAA	638_14	-21.34	39807		
642	CTGTATACACCCCA	1-10-1-3-2	CgtatatacacCCCA	642_2	-19.22	46391	640	GTTCATCATCTATATA	1-1-1-15-1-5-2	TgTccatatacATAAA	640_1	-18.41	39808		
642	CTGTATACACCCCA	1-1-1-8-1-3-2	CgtatatacacCCCA	642_3	-21.53	46391	640	GTTCATCATCTATATA	1-2-1-8-2-1-2	TgttatatacATAAA	640_2	-26.03	39808		
642	CTGTATACACCCCA	1-2-1-7-1-3-2	CgtatatacacCCCA	642_4	-23.31	46391	640	GTTCATCATCTATATA	1-4-1-7-1-2-2	TgttatatacATAAA	640_3	-18.37	39808		
642	CTGTATACACCCCA	1-3-1-6-1-3-2	CgtatatacacCCCA	642_5	-21.32	46391	640	GTTCATCATCTATATA	1-4-1-3-3-4	TgttatatacATAAA	640_4	-20.24	39808		
642	CTGTATACACCCCA	1-1-2-1-2	CgtatatacacCCCA	642_5	-23.08	46391	640	GTTCATCATCTATATA	1-4-1-3-1-1-2	TgttatatacATAAA	640_5	-12.52	39808		
642	CTGTATACACCCCA	1-1-1-1-1-8-1-1-2	CgtatatacacCCCA	642_7	-22.35	46391	640	GTTCATCATCTATATA	1-3-2-1-1-5-2	TgttatatacATAAA	640_6	-19.59	39808		
642	CTGTATACACCCCA	1-1-1-10-1-1-2	CgtatatacacCCCA	642_8	-22.25	46391	640	GTTCATCATCTATATA	1-4-1-3-3	TgttatatacATAAA	640_7	-19.37	39808		
642	CTGTATACACCCCA	1-2-1-5-1-1-2	CgtatatacacCCCA	642_9	-23.02	46391	640	GTTCATCATCTATATA	1-2-1-1-1-1-2	TgttatatacATAAA	640_8	-12.73	39808		
642	CTGTATACACCCCA	1-1-1-8-1-4-2	CgtatatacacCCCA	642_10	-22.04	46391	640	GTTCATCATCTATATA	1-4-1-1-1-2	TgttatatacATAAA	640_9	-18.42	39808		
642	CTGTATACACCCCA	1-1-1-4-1-2	CgtatatacacCCCA	642_11	-21.94	46391	640	GTTCATCATCTATATA	1-4-1-3-1-1-4	TgttatatacATAAA	640_10	-21.27	39808		
642	CTGTATACACCCCA	2-2-1-10-2	CgtatatacacCCCA	642_12	-22.35	46391	640	GTTCATCATCTATATA	1-1-1-8-2-1-2	TgttatatacATAAA	640_11	-21.24	39808		
642	CTGTATACACCCCA	1-1-1-1-1-10-2	CgtatatacacCCCA	642_13	-21.58	46391	640	GTTCATCATCTATATA	1-3-2-8-1-1-2	TgttatatacATAAA	640_12	-19.51	39808		
642	CTGTATACACCCCA	1-1-1-1-12-2	CgtatatacacCCCA	642_14	-21.48	46391	640	GTTCATCATCTATATA	2-1-1-1-1-1-2	TgttatatacATAAA	640_13	-18.94	39808		
642	CTGTATACACCCCA	1-2-2-10-2	CgtatatacacCCCA	642_15	-21.39	46391	640	GTTCATCATCTATATA	1-1-1-2-1-1-10-2	TgttatatacATAAA	640_14	-18.08	39808		
642	CTGTATACACCCCA	1-3-1-10-2	CgtatatacacCCCA	642_16	-21.27	46391	641	ACTCTGATATACATAAA	2-1-1-3-2-1-2	ACTCTGatatacATAAA	641_1	-18.61	44339		
642	CTGTATACACCCCA	1-1-1-8-1-1-1	CgtatatacacCCCA	642_18	-22.39	46391	641	ACTCTGATATACATAAA	2-1-2-6-2-2-2	ACTCTGatatacATAAA	641_4	-22.21	44339		
642	CTGTATACACCCCA	1-1-2	CgtatatacacCCCA	642_19	-21.17	46391	641	ACTCTGATATACATAAA	1-2-1-5-1-1-1	ACTCTGatatacATAAA	641_2	-18.77	44339		
642	CTGTATACACCCCA	1-3-1-6-1-3-2	CgtatatacacCCCA	642_20	-24.64	46391	641	ACTCTGATATACATAAA	1-3-1-7-1-1-3	ACTCTGatatacATAAA	641_5	-18.05	44339		
642	CTGTATACACCCCA	2-2-1-8-1-1-2	CgtatatacacCCCA	642_21	-23.72	46391	641	ACTCTGATATACATAAA	4-3-1-2-2	ACTCTGatatacATAAA	641_6	-26.30	44339		

ES 2 991 800 T3

SEQ NO	Mode	Distinct	Complementary	CMP	4G ⁺	Indo	SEQ	Mode	Distinct	Complementary	CMP	4G ⁺	Indo	SEQ
646	TTCGTATACCATGCC	1-12-1-1-2	TctgtataccatCC	646_7	19-23	46393	642	CTGATACACCCATCCGAA	1-3-1-2-3	CtgataccatccGAA	542_22	-	23-55	46391
648	TTCGTATACCATGCC	1-3-1-7-1-3	TatCttataccatCC	646_8	21-19	46393	643	TCTGTATACACCATCCAA	1-4-1-3-1-2	TtgataccatccAA	643_1	-	22-54	46391
546	TTCGTATACCATGCC	1-4-1-1-1-5-2	TGCTgtataccatCC	546_9	20-47	46393	644	TCTGTATACACCATCCG	2-10-1-2-2	TcgataccatccG	644_1	-	22-70	46392
646	TTCGTATACCATGCC	1-4-1-12-2	TGtgtataccatCC	646_10	20-16	46393	644	TCTGTATACACCATCCG	1-11-1-2-2	TtgataccatccG	544_2	-	21-11	46392
648	TTCGTATACCATGCC	1-4-1-11-3	TGCTgtataccatTCC	646_11	21-26	46393	644	TCTGTATACACCATCCG	2-1-1-1-2	TcgataccatccG	644_3	-	22-56	46392
546	TTCGTATACCATGCC	1-3-1-8-3	TTCgtataccatCC	546_12	20-51	46393	644	TCTGTATACACCATCCG	2-13-2	TcgataccatccG	644_4	-	22-65	46392
646	TTCGTATACCATGCC	1-6-13-3	TctgtataccatCC	646_13	30-30	46393	644	TCTGTATACACCATCCG	3-6-1-2	TtgataccatccG	544_5	-	24-38	46392
648	TTCGTATACCATGCC	3-1-1-10-2	TTCgtataccatCC	646_14	21-36	46393	644	TCTGTATACACCATCCG	2-1-1-3-1-2	TcgataccatccG	644_6	-	23-61	46392
546	TTCGTATACCATGCC	3-12-2	TTCTgtataccatCC	546_15	21-55	46393	645	TTCGTATACACCATCCG	1-11-1-3-2	TtgataccatccG	545_1	-	22-57	46392
646	TTCGTATACCATGCC	1-12-11-2	TTCTgtataccatCC	646_16	21-94	46393	645	TTCGTATACACCATCCG	1-1-11-1-2-2	TtgataccatccG	545_2	-	23-62	46392
648	TTCGTATACCATCC	1-2-1-11-2	TtgtataccatCC	646_17	39-39	46393	645	TTCGTATACACCATCCG	1-1-1-3-1-2-2	TtgataccatccG	645_3	-	22-36	46392
546	TTCGTATACCATCC	1-3-1-11-2	TtgtataccatCC	546_18	19-40	46393	645	TTCGTATACACCATCCG	1-12-1-2-2	TtgataccatccG	545_4	-	22-65	46392
646	TTCGTATACCATCC	1-13-2	TtgtataccatCC	646_19	19-18	46393	645	TTCGTATACACCATCCG	1-1-6-2	TtgataccatccG	645_5	-	22-80	46392
648	TTCGTATACCATCC	3-3-1-3-2	TTCTgtataccatCC	646_20	22-44	46393	645	TTCGTATACACCATCCG	1-4-1-3-2-2	TtgataccatccG	545_6	-	23-71	46392
546	TTCGTATACCATCC	1-3-1-8-1-3-2	TtgtataccatCC	546_21	20-27	46393	645	TTCGTATACACCATCCG	1-3-1-8-1-3	TtgataccatccG	545_7	-	24-73	46392
646	TTCGTATACCATCC	1-3-1-7-2-1-2	TtgtataccatCC	646_22	20-21	46393	645	TTCGTATACACCATCCG	3-10-1-2-2	TtgataccatccG	645_8	-	24-82	46392
546	TTCGTATACCATCC	1-1-1-8-1-2-2	TGtgtataccatCC	546_23	20-74	46393	645	TTCGTATACACCATCCG	1-4-2-3-1-2-2	TtgataccatccG	545_9	-	24-71	46392
646	TTCGTATACCATCC	1-1-1-10-1-1-2	TGtgtataccatCC	646_24	21-53	46393	645	TTCGTATACACCATCCG	1-1-1-1-4-1-1	TtgataccatccG	545_10	-	23-54	46392
647	AGCTTTTACCAAGT	2-10-4	AGttttatccaaGAGT	647_1	21-73	EX-EX	646	TTCGTATACACCATCCG	1-10-1-3-2	TtgataccatccG	646_1	-	18-86	46393
648	AGCTTTTACCAAGT	2-11-4	AGttttatccaaGAGT	648_1	22-27	EX-EX	646	TTCGTATACACCATCCG	1-12-4	TtgataccatccG	546_2	-	21-16	46393
549	AGCTTTTACCAAGT	1-14-3	AGttttatccaaGAGT	548_1	21-53	EX-EX	646	TTCGTATACACCATCCG	2-11-1-1-2	TtgataccatccG	646_3	-	18-11	46393
650	AGCTTTTACCAAGT	1-18-2	AGttttatccaaGAGT	650_1	23-20	EX-EX	646	TTCGTATACACCATCCG	1-2-1-3-1-1-2	TtgataccatccG	646_4	-	20-24	46393
551	AGCTTTAACCAGAGT	1-17-2	AGttttatccaaGAGT	551_1	22-11	EX-EX	646	TTCGTATACACCATCCG	1-3-1-3-1-2	TtgataccatccG	646_5	-	18-54	46393
652	CAGCTTTAACCAGAGT	2-12-3	CAGttttatccaaGAGT	652_1	21-55	EX-EX	646	TTCGTATACACCATCCG	1-2-1-3-1-2-2	TtgataccatccG	646_6	-	20-77	46393

ES 2 991 800 T3

SEQ NO	DiSeq	Complementary	CMP	ΔG	Info	SEQ	SEC	Info	Diseq	Complementary	CMP	ΔG	Info
670						670_1	IS NO						
677	TTTAACTCTGTCATC	4-13-2	TTTAACTCTGTCATC	677_1	-22.57	EX-EX	653	CAGCTTTAACAGAGTG	3-13-2	CAGCTTAACTCTGTCATC	653_1	-22.27	EX-EX
678	TTTAACTCTGTCATC	2-16-2	TTTAACTCTGTCATC	678_1	-24.58	EX-EX	654	CAGCTTTAACAGAGTG	1-15-3	CAGCTTAACTCTGTCATC	654_1	-22.87	EX-EX
679	ATCAATATCTCTACT	1-1-2-7-1-1-1-2	ATCAATATCTCTACT	679_1	-19.16	5782	655	CAGCTTTAACAGAGTGTC	1-17-2	CAGCTTAACTCTGTCATC	655_1	-24.93	EX-EX
680	ATCAATATCTCTACT	5-6-1-2-3	ATCAATATCTCTACT	679_2	-21.49	5782	656	CTTTAACAGAGTG	4-7-4	CTTTAACAGAGTGTC	656_1	-20.12	EX-EX
679	ATCAATATCTCTACT	1-1-1-1-1-7-5	ATCAATATCTCTACT	679_3	-20.18	5782	657	CTTTAACAGAGTGTC	4-8-3	CTTTAACAGAGTGTC	657_1	-20.92	EX-EX
679	ATCAATATCTCTACT	1-1-3-3-4	ATCAATATCTCTACT	679_4	-20.66	5782	658	CTTTAACAGAGTGTC	4-11-2	CTTTAACAGAGTGTC	658_1	-22.46	EX-EX
680	ATCAATATCTCTACT	3-10-4-1-2	ATCAATATCTCTACT	679_5	-12.82	5782	659	CTTTAACAGAGTGTC	1-14-3	CTTTAACAGAGTGTC	659_1	-20.98	EX-EX
680	TATCAATATCTCTACT	2-2-1-7-1-1-1-2	TATCAATATCTCTACT	680_1	-19.31	5782	660	CTTTAACAGAGTGTC	3-13-2	CTTTAACAGAGTGTC	660_1	-24.05	EX-EX
680	TATCAATATCTCTACT	1-1-2-3-1-1-1-1-2	TATCAATATCTCTACT	680_2	-18.88	5782	661	CTTTAACAGAGTGTC	2-16-2	CTTTAACAGAGTGTC	661_1	-23.19	EX-EX
680	TATCAATATCTCTACT	1-2-3-4-1-2-3	TATCAATATCTCTACT	680_3	-20.66	5782	662	CTTTAACAGAGTGTC	3-8-3	CTTTAACAGAGTGTC	662_1	-21.92	EX-EX
680	TATCAATATCTCTACT	1-2-3-7-2-3-2	TATCAATATCTCTACT	680_4	-20.99	5782	663	CTTTAACAGAGTGTC	4-10-2	CTTTAACAGAGTGTC	663_1	-21.02	EX-EX
680	TATCAATATCTCTACT	2-1-1-10-4	TATCAATATCTCTACT	680_5	-20.88	5782	664	CTTTAACAGAGTGTC	1-12-4	CTTTAACAGAGTGTC	664_1	-22.24	EX-EX
681	TATCAATATCTCTAC	4-7-2-1-2	TATCAATATCTCTAC	681_1	-21.30	5783	665	CTTTAACAGAGTGTC	1-14-3	CTTTAACAGAGTGTC	665_1	-23.42	EX-EX
681	TATCAATATCTCTAC	1-2-2-6-2-1-3	TATCAATATCTCTAC	681_2	-13.73	5783	666	CTTTAACAGAGTGTC	1-16-2	CTTTAACAGAGTGTC	666_1	-22.94	EX-EX
681	TATCAATATCTCTAC	2-1-1-8-5	TATCAATATCTCTAC	681_3	-20.26	5783	667	CTTTAACAGAGTGTC	1-18-3	CTTTAACAGAGTGTC	667_1	-25.01	EX-EX
681	TATCAATATCTCTAC	1-1-3-7-5	TATCAATATCTCTAC	681_4	-21.74	5783	668	TCAGCTTTAACAGAGTG	2-13-3	TCAGCTTTAACAGAGTG	668_1	-22.18	EX-EX
681	TATCAATATCTCTAC	5-8-3	TATCAATATCTCTAC	681_5	-20.83	5783	669	TCAGCTTTAACAGAGTG	2-14-3	TCAGCTTTAACAGAGTG	669_1	-23.15	EX-EX
682	TATCAATATCTCTAC	1-1-1-1-2-6-2	TATCAATATCTCTAC	682_1	-18.32	5783	670	TCAGCTTTAACAGAGTG	2-16-2	TCAGCTTTAACAGAGTG	670_1	-23.41	EX-EX
682	TATCAATATCTCTAC	1-3-1-8-6	TATCAATATCTCTAC	682_2	-19.71	5783	671	TCAGCTTTAACAGAGTG	2-14-3	TCAGCTTTAACAGAGTG	671_1	-22.72	EX-EX
682	TATCAATATCTCTAC	3-10-1-7-3	TATCAATATCTCTAC	682_3	-19.33	5783	672	TCAGCTTTAACAGAGTG	2-15-3	TCAGCTTTAACAGAGTG	672_1	-23.68	EX-EX
682	TATCAATATCTCTAC	2-12-8-1-1-3	TATCAATATCTCTAC	682_4	-20.20	5783	673	TTTACGTTAACAGAGTG	3-15-3	TTTACGTTAACAGAGTG	673_1	-23.66	EX-EX
682	TATCAATATCTCTAC	1-2-3-9-3	TATCAATATCTCTAC	682_5	-19.47	5783	674	TTTACGTTAACAGAGTG	1-11-4	TTTACGTTAACAGAGTG	674_1	-20.81	EX-EX
683	TATCAATATCTCTAC	1-1-1-1-1-8-1-1-2	TATCAATATCTCTAC	683_1	-19.45	5782	675	TTTACGTTAACAGAGTG	3-11-3	TTTACGTTAACAGAGTG	675_1	-22.30	EX-EX
683	TATCAATATCTCTACT	1-3-1-8-1-1-1-2	TATCAATATCTCTACT	683_2	-19.36	5782	676	TTTACGTTAACAGAGTG	4-11-3	TTTACGTTAACAGAGTG	676_1	-23.21	EX-EX

ES 2 991 800 T3

SEQ	Monomer	Dinucleo	Complementary	CMP	ΔG	t _{1/2} 60	SEQ	SEQ	Monomer	Complementary	CMP	ΔG	t _{1/2} 60	SEQ		
ID NO			ID NO	ID NO			ID NO	ID NO		ID NO	ID NO					
695	TATAGACCATCATAT	3-8-1-4	TTAGccccccATTAT	695	3	19.45	11506	693	TTATACCTTCTTAAACC	1-1-1-2-1-7-4	TataCccctttTaaCC	693	4	15.08	8117	
696	TATAGACCATCATAT	2-1-2-5	TTATAGccccccATTAT	696	4	-	11506	693	TTATACCTTCTTAAACC	1-2-1-1-3-4	TaaTaaCccctttTaaCC	693	5	26.26	8117	
698	TATACACCATCATAT	5-8-3	TTATAGccccccATTAT	698	5	20.74	11506	694	TTTATACCTTCTTAAACC	2-1-1-3-2-3-2	TTTAAacccTTTaaCC	694	1	-	20.72	8117
699	TATACACCATCATATA	3-2-1-6-2-2-2	TTTAAccccATttTA	699	1	-	11505	694	TTTATACCTTCTTAAACC	1-4-4-6-1-2-4	TttAAccccTTttAAcc	694	2	20.33	8117	
700	TATACACCATCATATA	4-2-3-6-1-4	TTTAAccccATttTA	698	2	-	11505	694	TTTATACCTTCTTAAACC	2-1-1-3-1-1-2	TTTAAccccTTttAAcc	694	3	-	19.72	8117
699	TATACACCATCATATA	4-1-1-7-2-1-2	TTTAAccccATttTA	699	3	-	11505	694	TTTATACCTTCTTAAACC	1-1-2-3-1-3-2	TTTAAccccTTttAAcc	694	4	-	20.65	8117
698	TATACACCATCATATA	2-1-2-3-1-3	TTTAAccccATttTA	698	4	-	11505	694	TTTATACCTTCTTAAACC	1-3-2-7-1-3-2	TTTAAccccTTttAAcc	694	5	-	20.88	8117
696	TATACACCATCATATA	3-2-1-8-4	TTTAAccccATttTA	699	5	30.75	11505	695	TTTATACCTTCTTAAAC	3-3-3-1-2	TTTAAccccTTttAAAC	695	1	-	16.74	8118
700	TATACACCATCATAT	2-1-2-7-3-4-2	TTTAAccccATttAT	700	1	-	11506	695	TTTATACCTTCTTAAAC	5-7-2-2-2	TTTAAccccTTttAAAC	695	2	-	20.31	8118
700	TATACACCATCATAT	3-1-1-7-2-1-3	TTTAAccccATttAT	700	2	-	11506	695	TTTATACCTTCTTAAAC	1-1-3-7-2-2-2	TTTAAccccTTttAAAC	695	3	-	18.98	8118
700	TATACACCATCATAT	1-3-2-6-2-1-3	TTTAAccccATttAT	700	3	30.70	11506	695	TTTATACCTTCTTAAAC	3-3-1-4-4	TTTAAccccTTttAAAC	695	4	-	19.84	8118
700	TATACACCATCATAT	1-2-3-8-1-3	TTTAAccccATttAT	700	4	20.95	11506	695	TTTATACCTTCTTAAAC	7-3-1-7-5	TTTAAccccTTttAAAC	695	5	-	18.02	8118
700	TATACACCATCATAT	3-1-1-9-4	TTTAAccccATttAT	700	5	20.34	11506	696	TTTATACCTTCTTAAAC	2-3-4-6-3-2-2	TTTAAccccTTttAAAC	696	1	-	19.79	8118
701	TATACACCATCATATA	4-8-1-1-2-1-2	TTTAAccccATttATA	701	1	-	11506	696	TTTATACCTTCTTAAAC	1-1-2-3-2-1-1	TTTAAccccTTttAAAC	696	2	-	18.57	8118
701	TATACACCATCATATA	2-2-1-7-1-2-4	TTTAAccccATttATA	701	2	-	11506	696	TTTATACCTTCTTAAAC	2-1-2-7-2-2-3	TTTAAccccTTttAAAC	696	3	-	20.28	8118
701	TATACACCATCATATA	1-1-1-1-1-8-2	TTTAAccccATttATA	701	3	18.83	11505	696	TTTATACCTTCTTAAAC	3-9-1-1-5	TTTAAccccTTttAAAC	696	4	-	20.62	8118
701	TATACACCATCATATA	2-2-2-7-2-2-2	TTTAAccccATttATA	701	4	20.24	11506	696	TTTATACCTTCTTAAAC	1-1-3-7-1-3-1	TTTAAccccTTttAAAC	696	5	-	19.08	8118
701	TATATACACCATCATATA	1-1-3-15-1-1-2	TTTAAccccATttATA	701	5	-	11506	697	TGTACCTTCCTTAAACC	2-8-1-3-2	TttAAccccTTttAAAC	697	1	-	14.62	8118
702	ATTATACACCATCATAT	1-1-1-2-1-7-3	ATTAAccccATttAT	702	1	-	11506	697	TGTACCTTCCTTAAACC	1-2-1-7-1-3-2	TttAAccccTTttAAAC	697	2	-	18.68	1462
702	ATTATACACCATCATAT	1-1-2-1-7-2	ATTAAccccATttAT	702	2	-	11506	697	TGTACCTTCCTTAAACC	1-3-1-0-0	TttAAccccTTttAAAC	697	5	-	22.54	1462
702	ATTATACACCATCATAT	2-1-2-8-1-1-4	ATTAAccccATttAT	702	3	-	11506	698	TIAAAccccATttAT	4-7-3-1-2	TttAAccccTTttAAAC	698	1	-	11508	
702	ATTATACACCATCATAT	1-1-1-1-1-10-4	ATTAAccccATttAT	702	5	18.94	11506	698	TATAACCCATTTAT	4-7-2-1-3	TttAAccccTTttAAAC	698	2	-	11508	
703	ATTATACACCATCATATA	1-1-1-7-1-2-4	ATTAAccccATttATA	703	1	-	11505	698	TATAACCCATTTAT	-	TttAAccccTTttAAAC	698	2	-	21.64	11508

ES 2 991 800 T3

SEQ	Indice	Componente	CMP	AG ⁺	Indice	SEQ	Indice	Componente	CMP	AG ⁺	Indice	SEQ
ID NO		ID NO	ID NO	Indice	SEQ	ID NO		ID NO	ID NO	Indice	SEQ	ID NO
708	ATATTATAGACATCA	2-2-26-2-2	ATATTATAaaaaCCatCA	708_1	-	11510	20_96	ATTTACACCCATATA	2-1-1-2-1-7-2-	ATTTACACCCATATA	2-1	11535
708	ATATTATACACATCA	3-1-3-7-3-4	ATTTATAaaaaCCatCA	708_2	-21_19	11510	ATTTACACCCATATA	3-1-1-2-1-8-1-	ATTTACACCCATATA	3-1-1-2	11532	
708	ATATTATACACATCA	3-1-3-7-3-3-2	ATTTATAaaaaCCatCA	708_3	-19_39	11510	ATTTACACCCATATA	1-2-3-8-1-3-4-	ATTTACACCCATATA	1-2	11536	
708	ATATTATACACATCA	3-1-1-2-1-7-2-	ATTTATAaaaaCCatCA	708_4	-6_57	11510	ATTTACACCCATATA	3-1-1-9-1-2-3-	ATTTACACCCATATA	3-1	11535	
708	ATATTATACACATCA	2-1-2-8-1-6-3	ATTTATAaaaaCCatCA	708_5	-12_79	11510	ATTTATACACCATATA	6-2-3-6-2-3-2	ATTTATACACCATATA	6-2	11537	
708	ATATTATACACCATATA	1-2-3-7-1-2	ATTTATAaaaaCCatCA	708_1	-32_97	11508	ATTTATACACCATATA	4-8-1-2-1-2-2	ATTTATACACCATATA	704_2	11537	
708	ATATTATACACCATATA	1-1-2-2-6-1	ATTTATAaaaaCCatCA	708_2	-9_29	11508	ATTTATACACCATATA	5-1-1-1-1-7-4-	ATTTATACACCATATA	5-1-1-3	11607	
708	ATATTATACACCATATA	4-2	ATTTATAaaaaCCatCA	708_3	-16_70	11508	ATTTATACACCATATA	2-2-1-8-2-2-2	ATTTATACACCATATA	704_4	11537	
708	ATATTATACACCATATA	1-2-1-2-1-3-2	ATTTATAaaaaCCatCA	708_4	-21_09	11508	ATTTATACACCATATA	3-2-1-10-4	ATTTATACACCATATA	3-2	11537	
708	ATATTATACACCATATA	3-1-18-1-1-4	ATTTATAaaaaCCatCA	708_4	-20_09	11508	ATTTATACACCATATA	2-2-1-11-7-2-	ATTTATACACCATATA	2-2	11536	
708	ATATTATACACCATATA	1-2	ATTTATAaaaaCCatCA	708_5	-11_67	11508	ATTTATACACCATATA	2-1-1-10-1-4	ATTTATACACCATATA	705_2	11536	
708	ATATTATACACCATATA	2-1-2-1-1-7-1	ATTTATAaaaaCCatCA	708_6	-21_70	11511	ATTTATACACCATATA	6-1-4-2-1-2-1-	ATTTATACACCATATA	6-1-2	11537	
710	ATATTATACACCATCA	5-6-3-4-2	ATTTATAaaaaCCatCA	710_1	-20_38	11511	ATTTATACACCATATA	3-1-1-2	ATTTATACACCATATA	705_3	11536	
710	ATATTATACACCATCA	5-6-2-1-3	ATTTATAaaaaCCatCA	710_2	-20_38	11511	ATTTATACACCATATA	2-1-2-9-1-2	ATTTATACACCATATA	705_4	11537	
710	ATATTATACACCATCA	2-2-1-7-6	ATTTATAaaaaCCatCA	710_3	-10_26	11511	ATTTATACACCATATA	1-2-3-9-1-3	ATTTATACACCATATA	705_5	11536	
710	ATATTATACACCATCA	3-1-2-8-5	ATTTATAaaaaCCatCA	710_4	-20_42	11511	ATTTATACACCATATA	2-3-1-7-1-4-1-	ATTTATACACCATATA	2-3	11537	
710	ATATTATACACCATCA	5-8-4	ATTTATAaaaaCCatCA	710_5	-21_04	11511	ATTTATACACCATATA	1-3	ATTTATACACCATATA	1-3	11537	
711	ATATTATACACCATCA	2-2-26-3-1-2	ATTTATAaaaaCCatCA	711_1	-18_93	11511	ATTTATACACCATATA	1-1-2-4-1-7-4-	ATTTATACACCATATA	1-1-2-4	11537	
711	ATATTATACACCATCA	3-1-3-6-1-4-4	ATTTATAaaaaCCatCA	711_2	-20_48	11511	ATTTATACACCATATA	1-1-1-2-1-2-2-	ATTTATACACCATATA	2-2	11537	
711	ATATTATACACCATCA	4-1-1-2-1-1-1-1-1-1	ATTTATAaaaaCCatCA	711_3	-22_24	11511	ATTTATACACCATATA	1-2-3-8-1-4-1-	ATTTATACACCATATA	1-2	11537	
711	ATATTATACACCATCA	2-1-2-8-6	ATTTATAaaaaCCatCA	711_4	-21_17	11511	ATTTATACACCATATA	3-1-1-11-1-1-2	ATTTATACACCATATA	3-1-1	11537	
711	ATATTATACACCATCA	1-1-4-7-2-1-2	ATTTATAaaaaCCatCA	711_5	-30_58	11511	ATTTATACACCATATA	2-3-1-8-1-2-2	ATTTATACACCATATA	2-2-2-6-3-2-2	11538	
712	ATATTATACACCATCA	1-2-1-1-1-6-3	ATTTATAaaaaCCatCA	712_1	-20_42	11510	ATTTATACACCATATA	2-3-1-8-1-2-2-2	ATTTATACACCATATA	707_2	11538	
712	ATATTATACACCATCA	2-2-1-7-1-2	ATTTATAaaaaCCatCA	712_2	-19_54	11510	ATTTATACACCATATA	1-1-1-1-2-3-	ATTTATACACCATATA	1-2	11536	
712	ATATTATACACCATCA	1-1-3-7-1-2-4	ATTTATAaaaaCCatCA	712_3	-20_67	11510	ATTTATACACCATATA	1-1-2-4-1-7-4-	ATTTATACACCATATA	1-2-3	11538	
712	ATATTATACACCATCA	2-1-2-8-2-1-3	ATTTATAaaaaCCatCA	712_4	-22_20	11510	ATTTATACACCATATA	2-1-2-8-1-1-3	ATTTATACACCATATA	2-1-1	11536	

ES 2 991 800 T3

SEQ ID NO	Diseno	Completico	CMP	AC'	thio	SEQ ID NO 1	SEQ ID NO	Diseno	Completo	CMP	AC'	thio	SEQ ID NO 1	
717	GTAATTAATTAATACCC	2-1-3-7-1-1-4	GTCAGAATTAATTAACCC	717_4	-	21_11	1544	712	AATTTATACACCATCA	3-1-1-8-1-2-3	AATTTATACACCATCA	712_5	-	1510
717	GTAATTAATTAATACCC	4-3-1-3-5	GTCAGAATTAATTAACCC	717_5	-	1544	21_48	713	AAATTATTTACACCATC	3-2-1-6-3-1-3	AAAGTTTACACCATC	713_1	-	1511
718	GTAATTAATTAATACAC	4-1-1-7-5	GTCAGAATTAATTAACAC	718_1	-	18_17	1515	713	AAATTATTTACACCATC	1-2-3-6-3-2-2	AAATTATTTACACCATC	713_2	-	1511
718	GTAATTAATTAATACAC	3-1-2-7-5	GTCAGAATTAATTAACAC	718_2	-	18_17	1515	713	AAATTATTTACACCATC	1-1-3-7-2-1-4	AAATTATTTACACCATC	713_3	-	1511
718	GAGTATTAATTAACCA	3-10-3	CGAGTATTAATTAACCA	719_1	-	22_56	1516	713	AAATTTATTAACACATC	2-1-2-7-1-1-2	AAATTTATTAACACATC	713_4	-	1511
719	GAGTATTAATTAACCA	2-1-1-3-3	GAGTATTAATTAACCA	719_2	-	22_23	15162	713	AAATTTATTAACACATC	1-1-2-1-1-8-5	AAATTTATTAACACATC	713_5	-	1511
719	GAGTATTAATTAACCA	2-11-3	GAGTATTAATTAACCA	719_3	-	21_35	15162	714	AAATTTATTAACACAT	1-1-4-6-2-1-3	AAATTTATTAACACAT	714_1	-	1512
719	GAGTATTAATTAACCA	1-1-3-8-3	GAGTATTAATTAACCA	719_4	-	22_98	15162	714	AAATTTATTAACACAT	2-2-2-6-1-1-4	AAATTTATTAACACAT	714_2	-	1512
719	GAGTATTAATTAACCA	5-9-2	GAGTATTAATTAACCA	719_5	-	23_29	15162	714	AAATTTATTAACACAT	1-1-3-7-1-1-4	AAATTTATTAACACAT	714_3	-	1512
720	CTTTCTATATCTAC	2-2-1-8-3-1-2	CTTTCTATATCTAC	720_1	-	19_54	30553	714	AAATTTATTAACACAT	2-3-5	AAATTTATTAACACAT	714_4	-	1512
720	CTTTCTATATCTAC	3-8-2-1-3	CTTTCTATATCTAC	720_2	-	19_89	30553	714	AAATTTATTAACACAT	3-1-2-7-5	AAATTTATTAACACAT	714_5	-	1512
720	CTTTCTATATCTAC	1-1-3-6-1-1-4	CTTTCTATATCTAC	720_3	-	19_40	30553	715	AAATTTATTAACACAT	2-1-2-7-3-1-3	AAATTTATTAACACAT	715_1	-	1512
720	CTTTCTATATCTAC	4-8-5	CTTTCTATATCTAC	720_4	-	21_37	30553	715	AAATTTATTAACACAT	1-3-2-6-1-1-4	AAATTTATTAACACAT	715_2	-	1512
720	CTTTCTATATCTAC	7-3-1-5-5	CTTTCTATATCTAC	720_5	-	18_92	30553	715	AAATTTATTAACACAT	3-2-1-8-1-1-5	AAATTTATTAACACAT	715_3	-	1512
724	CTTTCTATATCTACCA	2-3-1-8-1-1-1-2	CTTTCTATATCTACCA	724_1	-	20_17	30552	715	AAATTTATTAACACAT	1-1-4-7-1-1-4	AAATTTATTAACACAT	715_4	-	1512
724	CTTTCTATATCTACCA	2-3	CTTTCTATATCTACCA	724_2	-	20_15	30552	715	AAATTTATTAACACAT	2-1-2-6-5	AAATTTATTAACACAT	715_5	-	1512
724	CTTTCTATATCTACCA	1-2-1-1-1-7-2	CTTTCTATATCTACCA	724_3	-	19_50	30552	716	AAATTTATTAACACAT	2-1-5-6-1-1-2	AAATTTATTAACACAT	716_1	-	1514
724	CTTTCTATATCTACCA	1-1-3-2-1-1-8	CTTTCTATATCTACCA	724_4	-	19_49	30552	716	AAATTTATTAACACAT	3-1-3-7-5	AAATTTATTAACACAT	716_2	-	1514
724	CTTTCTATATCTACCA	3-2-1-3-4	CTTTCTATATCTACCA	724_5	-	21_97	30552	716	AAATTTATTAACACAT	1-1-4-7-5	AAATTTATTAACACAT	716_3	-	1514
722	CTTTCTATATCTACCA	1-1-3-7-1-1-4-1-3	CTTTCTATATCTACCA	722_1	-	21_94	30552	716	AAATTTATTAACACAT	3-1-2-8-4	AAATTTATTAACACAT	716_4	-	1514
722	CTTTCTATATCTACCA	1-4-1-6-1-2-1	CTTTCTATATCTACCA	722_2	-	18_81	30552	716	AAATTTATTAACACAT	2-1-3-8-4	AAATTTATTAACACAT	716_5	-	1514
722	CTTTCTATATCTACCA	2-2-1-8-1-2-3	CTTTCTATATCTACCA	722_3	-	20_68	30552	717	AAATTTATTAACACAT	2-1-3-6-4-1-2	AAATTTATTAACACAT	717_1	-	1514
722	CTTTCTATATCTACCA	2-1-1-9-1-3-2	CTTTCTATATCTACCA	722_4	-	20_13	30552	717	AAATTTATTAACACAT	3-2-1-8-2-2-3	AAATTTATTAACACAT	717_2	-	1514
722	CTTTCTATATCTACCA	2-13-1-1-2	CTTTCTATATCTACCA	722_5	-	19_52	30552	717	AAATTTATTAACACAT	3-1-2-7-2-1-3	AAATTTATTAACACAT	717_3	-	1514

ES 2 991 800 T3

SEQ	Motivo	Diseño	Componente	CNP	ΔG _{bind}	Ind	SEC	Ind NO	IC NO	Diseño	Componente	CNP	ΔG _{bind}	Ind NO	IC NO	Ind	SEC	
727	GATGTTTCTATACTGAC	2-1-1-2-1-10-3	CGATTTTCTATACTGAC	727_5	-21.92	30563	723	TCTTTTCTATACTCAC	2-1-1-8-2-2-2	TCTTTTCTATACTCAC	723_1	-14.61	-	30563	-	-	-	-
728	GATGTTTCTATACTGAC	1-3-1-7-2-1-1	CGATTTTCTATACTGAC	728_1	-19.26	30564	723	TCTTTTCTATACTCAC	3-16-1-1-3	TCTTTTCTATACTCAC	723_2	-20.06	-	30563	-	-	-	-
729	GATGTTTCTATACTGAC	2-3-1-6-2-2-3	CGATTTTCTATACTGAC	729_2	-20.74	30563	724	TCTTTTCTATACTCAC	1-2-3-7-1-1-3	TCTTTTCTATACTCAC	724_3	-19.17	-	30563	-	-	-	-
730	GATGTTTCTATACTGAC	1-2-1-8-1-2-1	CGATTTTCTATACTGAC	728_3	-18.21	30564	723	TCTTTTCTATACTCAC	2-2-2-8-4	TCTTTTCTATACTCAC	723_4	-20.57	-	30563	-	-	-	-
731	GATGTTTCTATACTGAC	2-1-1-1-1-9-1	CGATTTTCTATACTGAC	728_4	-20.86	30564	723	TCTTTTCTATACTCAC	1-1-4-8-4	TCTTTTCTATACTCAC	723_5	-20.42	-	30563	-	-	-	-
732	GATGTTTCTATACTGAC	1-2-1-13-2	CGATTTTCTATACTGAC	728_5	-18.23	30564	724	ATCTTTCTATACTCAC	1-1-1-1-9-1	ATCTTTCTATACTCAC	724_1	-20.83	-	30563	-	-	-	-
733	TCACTTTCTATACTGAC	1-1-12-1-7-2	TCACTTTCTATACTGAC	729_1	-20.53	30564	724	ATCTTTCTATACTCAC	1-1-1-11-2-3	ATCTTTCTATACTCAC	724_2	-20.51	-	30562	-	-	-	-
734	TAGCTTTCTATACTGAC	2-4-1-16-2-3-2	TGATCTTTCTATACTGAC	728_2	-20.57	30564	724	ATCTTTCTATACTCAC	1-2-1-1-1-5-1	ATCTTTCTATACTCAC	724_3	-20.35	-	30562	-	-	-	-
735	TACCTTTCTATACTGAC	2-2-1-8-1-2-1	TCACTTTCTATACTGAC	728_3	-21.70	30564	724	ATCTTTCTATACTCAC	1-3-2-8-1-3-2	ATCTTTCTATACTCAC	724_4	-20.40	-	30562	-	-	-	-
736	TCACTTTCTATACTGAC	3-13-4-12	TCACTTTCTATACTGAC	728_4	-22.07	30564	724	ATCTTTCTATACTCAC	1-1-1-2-1-10-	ATCTTTCTATACTCAC	724_5	-19.86	-	30562	-	-	-	-
737	TCACTTTCTATACTGAC	3-14-13-2	TCACTTTCTATACTGAC	728_5	-22.07	30564	725	ATCTTTCTATACTCAC	1-1-1-8-1-1-1	ATCTTTCTATACTCAC	725_1	-19.82	-	30563	-	-	-	-
738	TCACTTTCTATACTGAC	3-2-1-7-2-2-2	TCACTTTCTATACTGAC	730_1	-20.46	30565	725	ATCTTTCTATACTCAC	1-2-2-7-1-1-1	ATCTTTCTATACTCAC	725_2	-19.97	-	30563	-	-	-	-
739	TACCTTTCTATACTGAC	3-1-1-16-1-3-2	TACCTTTCTATACTGAC	730_2	-20.09	30565	725	ATCTTTCTATACTCAC	1-1-2-1-1-7-2	ATCTTTCTATACTCAC	725_3	-19.23	-	30563	-	-	-	-
740	TCACTTTCTATACTGAC	2-2-1-19-1-2-2	TCACTTTCTATACTGAC	730_3	-18.83	30565	725	ATCTTTCTATACTCAC	1-2-1-1-1-3-4	ATCTTTCTATACTCAC	725_4	-19.36	-	30563	-	-	-	-
741	TCACTTTCTATACTGAC	3-13-3	TCACTTTCTATACTGAC	730_4	-20.66	30565	725	ATCTTTCTATACTCAC	3-13-3	ATCTTTCTATACTCAC	725_5	-20.26	-	30563	-	-	-	-
742	TCACTTTCTATACTGAC	2-2-2-10-3	TCACTTTCTATACTGAC	730_5	-21.35	30565	726	ATCTTTCTATACTCAC	1-1-2-8-1-1-1	ATCTTTCTATACTCAC	726_1	-19.77	-	30564	-	-	-	-
743	GTCACTTTCTATACTGAC	1-1-1-2-1-6-3	GTCACTTTCTATACTGAC	731_1	-19.76	30567	726	AUCCTTTCTATACTGAC	3-1-1-7-1-2-3	AUCCTTTCTATACTGAC	726_2	-20.03	-	30564	-	-	-	-
744	GTCACTTTCTATACTGAC	1-1-1-1-2-6-1	GTCACTTTCTATACTGAC	731_2	-19.19	30567	726	ATCTTTCTATACTCAC	3-10-1-2	ATCTTTCTATACTCAC	726_3	-20.31	-	30564	-	-	-	-
745	GTCACTTTCTATACTGAC	4-9-1-2-2	GTCACTTTCTATACTGAC	731_3	-20.42	30567	726	ATCTTTCTATACTCAC	1-1-1-12-7-2	ATCTTTCTATACTCAC	726_4	-19.48	-	30564	-	-	-	-
746	GTCACTTTCTATACTGAC	3-2-1-8-4	GTCACTTTCTATACTGAC	731_4	-20.51	30567	726	AUCCTTTCTATACTGAC	1-1-3-9-4	AUCCTTTCTATACTGAC	726_5	-21.14	-	30564	-	-	-	-
747	GTCACTTTCTATACTGAC	1-1-1-10-2	GTCACTTTCTATACTGAC	731_5	-20.26	30567	727	CATCTTTCTATACTGAC	2-11-1-1-1-2	CATCTTTCTATACTGAC	727_1	-16.96	-	30563	-	-	-	-
748	TGTCACTTTCTATACTGAC	2-1-1-8-2-1-3	TGTCACTTTCTATACTGAC	732_1	-18.36	30568	727	CATCTTTCTATACTGAC	1-1-2-3-1-1-1	CATCTTTCTATACTGAC	727_2	-20.49	-	30563	-	-	-	-
749	TGTCACTTTCTATACTGAC	2-1-2-7-2-2-2	TGTCACTTTCTATACTGAC	732_2	-20.51	30568	727	CATCTTTCTATACTGAC	1-3-1-1-8-1	CATCTTTCTATACTGAC	727_3	-20.87	-	30563	-	-	-	-
750	TGTCACTTTCTATACTGAC	1-1-3-7-1-3-2	TGTCACTTTCTATACTGAC	732_3	-19.51	30568	727	CATCTTTCTATACTGAC	2-1-1-1-9-1	CATCTTTCTATACTGAC	727_4	-19.35	-	30563	-	-	-	-

ES 2 991 800 T3

SEQ	Motive	Enseño	Composto	CMP	ΔG°	inicio	SEQ	SEQ	Motive	Enseño	Composto	CMP	ΔG°	inicio	SEQ	ID NO
737	ACACTTAATTAATCTCC	2-1-2-7-1-1-1-2	4GcTtaataatCTCC	737_3	-	306865	732	TGTGTGTGTGTGTATAT	4-10-4	TGTCatcaatcaatCTCA	732_4	-	306862	732_4	21-42	306862
737	ACACTTAATTAATCTCC	3-2-1-3-4	ACatTaaatataCTCC	737_4	-	306865	732	TGTGTGTGTGTGTATAT	2-2-1-9-4	TGTCatcaatcaatCTCA	732_5	-	306858	732_5	18-57	306858
737	ACACTTAATTAATCTCC	1-1-2-1-9-3	4GcATtaataatCTCC	737_5	-	306865	733	ACTATATATATCTCC	5-6-2-2-2	ACTATatataCTCC	733_1	-	306864	733_1	21-55	306864
738	ACACTTAATTAATCTCC	5-7-5	ACACTtaataatCTCC	738_1	-	306865	733	ACTATATATATCTCC	2-1-2-6-1-2-3	ACtATatataCTCC	733_2	-	306864	733_2	21-02	306864
738	ACACTTAATTAATCTCC	3-1-6-7-5	ACATCtaataatCTCC	738_2	-	306866	733	ACTATATATATCTCC	1-2-2-7-5	ACTATatataCTCC	733_3	-	306864	733_3	20-65	306864
738	ACACTTAATTAATCTCC	3-1-2-7-6	ACatCtaataatCTCC	738_3	-	306865	733	ACTATATATCTCC	4-8-1-1-3	ACtTtaataatCTCC	733_4	-	306864	733_4	21-59	306864
738	ACACTTAATTAATCTCC	8-7-2-1-2	ACATCtaataatCTCC	738_4	-	306865	733	ACTATATATCTCC	1-3-1-1-1-2	ACtATatataCTCC	733_5	-	306864	733_5	18-37	306864
738	ACACTTAATTAATCTCC	5-7-4-1-3	ACACTtaataatCTCC	738_5	-	306868	734	CACTTAATATCTCC	2-1-2-8-2-2-2	CACTTatataCTCC	734_1	-	306865	734_1	20-16	306865
738	ACACTTAATTAATCTCC	6-6-4	ACATCtaataatCTCC	738_6	-	306865	734	CACTTAATATCTCC	5-6-1-2-3	CACTTatataCTCC	734_2	-	306865	734_2	21-78	306865
738	ACACTTAATTAATCTCC	5-8-1-7-2-2-2	14GcTtaataatACtCC	738_7	-	306865	734	CACTTAATATCTCC	1-1-1-1-1-2-2	CACTTatataCTCC	734_3	-	306865	734_3	19-09	306865
739	ACACTTAATTAATCTCC	1-4-1-7-1-4	14GcATtaataatCTCC	739_2	-	306865	734	CACTTAATATCTCC	1-1-2-7-1-3	CACTTatataCTCC	734_4	-	306865	734_4	20-59	306865
739	ACACTTAATTAATCTCC	1-2-3-6-1-2-2	14GcTtaataatCTCC	739_3	-	306865	734	CACTTAATATCTCC	2-1-2-8-4	CACTTatataCTCC	734_5	-	306865	734_5	20-52	306865
739	ACACTTAATTAATCTCC	4-1-4	14GcATtaataatCTCC	739_4	-	306865	735	CACTTAATATCTCC	2-2-1-7-2-1-3	CACTTatataCTCC	735_1	-	306864	735_1	22-26	306864
739	ACACTTAATTAATCTCC	2-1-1-1-1-3	14GcTtaataatCTCC	739_5	-	306865	735	CACTTAATATCTCC	2-3-1-1-1-2-1	CACTTatataCTCC	735_2	-	306864	735_2	19-31	306864
740	ACACTTAATTAATCTCC	4-1-4-7-5	14GcTtaataatCTCC	740_1	-	306866	735	CACTTAATATCTCC	1-1-3-6-1-3	CACTTatataCTCC	735_3	-	306864	735_3	22-43	306864
740	ACACTTAATTAATCTCC	3-1-2-7-6	14GcTtaataatCTCC	740_2	-	306866	735	CACTTAATATCTCC	1-1-1-1-2-1-1	CACTTatataCTCC	735_4	-	306864	735_4	19-51	306864
740	ACACTTAATTAATCTCC	2-1-3-7-6	14GACTtaataatCTCC	740_3	-	306868	735	CACTTAATATCTCC	2-2-1-8-4	CACTTatataCTCC	735_5	-	306864	735_5	21-78	306864
740	ACACTTAATTAATCTCC	3-1-2-8-4	14GCTtaataatCTCC	740_4	-	306868	736	ACATTAATATCTCC	1-1-2-1-1-8-2	ACATTAatataCTCC	736_1	-	306864	736_1	20-93	306864
740	ACACTTAATTAATCTCC	1-1-4-8-4	14GcCTtaataatCTCC	740_5	-	306868	736	ACATTAATATCTCC	2-2-1-7-1-1-1	ACATTAatataCTCC	736_2	-	306864	736_2	19-38	306864
741	ACACTTAATTAATCTCC	2-1-2-7-4-2	14GcActtaataatCTCC	741_1	-	306868	736	ACATTAATATCTCC	2-3	ACATTAatataCTCC	736_3	-	306864	736_3	21-10	306864
741	ACACTTAATTAATCTCC	5-7-3-1-3	14GcActtaataatCTCC	741_2	-	306865	736	ACACTTAATATCTCC	1-1-1-2-1-9-4	ACacttaatataCTCC	736_4	-	306864	736_4	21-31	306864
741	ACACTTAATTAATCTCC	4-1-1-6-2-1-4	14GcActtaataatCTCC	741_3	-	306865	736	ACACTTAATATCTCC	2-2-2-11-2	ACacttaatataCTCC	736_5	-	306864	736_5	19-91	306864
741	ACACTTAATTAATCTCC	2-1-2-7-2-4	14GcActtaataatCTCC	741_4	-	306866	737	ACACTTAATATCTCC	1-3-1-7-2-1-3	ACacttaatataCTCC	737_1	-	306865	737_1	19-24	306865
741	ACACTTAATTAATCTCC	5-7-1-1-5	14GcActtaataatCTCC	741_5	-	306866	737	ACACTTAATATCTCC	1-4-1-1-2-5-2	ACacttaatataCTCC	737_2	-	306865	737_2	19-64	306865

ES 2 991 800 T3

SEQ	Pos	Diag	Conjugate	CMP	AG*	Ratio	SEQ	Mode	ID NO	ID NO 1	Disig	Compound	CMP ID NO	AG* ID NO 1	Diag	Mode	
747		AATTACACTTATATAC	5-7-1-5	AATTACacttATATAC	747_4	19.79	308659		742	TTACACTTAAATATAC	5-7-3-1-2	TTACACTTAAATATAC	742_1	20.18	308657		
747		AATTACACTTATATAC	2-3-6-1-5	AATTACacttATATAC	747_5	19.28	308659		742	TTACACTTAAATATAC	5-7-2-1-3	TTACACTTAAATATAC	742_2	20.62	308657		
748		AATTACACTTATATAC	3-2-6-4-1-2	AATTACacttATATAC	748_1	21.50	308658		742	TTACACTTAAATATAC	5-7-1-1-4	TTACACTTAAATATAC	742_3	19.54	308657		
748		AATTACACTTATATAC	5-1-6-3-1-3	AATTACacttATATAC	748_2	21.87	308658		743	TTACACTTAAATATAC	4-3-1-6-4-1-2	TTACACTTAAATATAC	743_1	21.28	308657		
748		AATTACACTTATATAC	3-1-3-6-2-1-4	AATTACacttATATAC	748_3	22.05	308658		743	TTACACTTAAATATAC	3-1-2-6-3-1-3	TTACACTTAAATATAC	743_2	22.57	308657		
748		AATTACACTTATATAC	1-5-7-2-1-1-	AATTACacttATATAC	748_4	20.23	308658		743	TTACACTTAAATATAC	4-5-2-1-4	TTACACTTAAATATAC	743_3	20.48	308657		
748		AATTACACTTATATAC	2-2-3-1-6-1-	AATTACacttATATAC	748_5	20.55	308658		743	TTACACTTAAATATAC	1-3-4-6-2-1-3	TTACACTTAAATATAC	743_4	21.20	308657		
748		AATTACACTTATATAC	5-8-3-3-3	AATTACacttATATAC	748_6	20.59	308658		743	TTACACTTAAATATAC	2-2-2-6-1-5	TTACACTTAAATATAC	743_5	21.12	308657		
749		AATTACACTTATATAC	2-3-4-8-4-1-2	TGATTACacttATATAC	749_1	20.98	308659		744	TTACACTTAAATATAC	3-1-2-6-3-1-2	TTACACTTAAATATAC	744_1	20.75	308658		
749		AATTACACTTATATAC	5-8-3-3	TGATTACacttATATAC	749_2	20.68	308659		744	TTACACTTAAATATAC	1-3-4-6-3-1-2	TTACACTTAAATATAC	744_2	21.08	308658		
749		AATTACACTTATATAC	2-2-3-6-3-1-3	TGATTACacttATATAC	749_3	20.59	308659		744	TTACACTTAAATATAC	2-1-3-6-2-1-3	TTACACTTAAATATAC	744_3	20.18	308658		
749		AATTACACTTATATAC	4-2-2-8-2-1-4	TGATTACacttATATAC	749_4	21.41	308659		744	TTACACTTAAATATAC	4-8-1-1-4	TTACACTTAAATATAC	744_4	19.42	308658		
749		AATTACACTTATATAC	1-1-1-2-7-1-	TGATTACacttATATAC	749_5	18.32	308659		744	TTACACTTAAATATAC	1-1-1-2-6-1-	TTACACTTAAATATAC	744_5	19.12	308658		
750		AATTACACTTATATAC	1-6-3	TGATTACacttATATAC	750_1	18.27	30871		745	TTACACTTAAATATAC	3-1-1-5-1-1-2	TTACACTTAAATATAC	745_1	22.20	308658		
750		AATTACACTTATATAC	4-1-6-7-5	TGATTACacttATATAC	750_2	18.18	30871		745	TTACACTTAAATATAC	2-3-3-6-3-1-3	TTACACTTAAATATAC	745_2	21.43	308658		
750		AATTACACTTATATAC	3-1-3-7-1-5	TGATTACacttATATAC	750_3	18.18	30871		745	TTACACTTAAATATAC	5-7-2-1-1-4	TTACACTTAAATATAC	745_3	22.44	308658		
750		AATTACACTTATATAC	1-1-4-7-5	TGATTACacttATATAC	750_4	18.18	30871		745	TTACACTTAAATATAC	1-2-3-6-2-1-4	TTACACTTAAATATAC	745_4	20.98	308658		
751		AATTACACTTATATAC	5-7-4-1-2	TGATTACacttATATAC	751_1	18.87	30870		746	TTACACTTAAATATAC	3-1-2-6-4-1-5	TTACACTTAAATATAC	746_5	20.62	308658		
751		AATTACACTTATATAC	3-7-2-1-4	TGATTACacttATATAC	751_2	19.08	30870		746	TTACACTTAAATATAC	5-6-5	TTACACTTAAATATAC	746_6	19.94	308658		
751		AATTACACTTATATAC	3-1-2-6-2-1-4	TGATTACacttATATAC	751_3	18.54	30870		746	TTACACTTAAATATAC	4-1-1-7-5	TTACACTTAAATATAC	746_2	19.40	308658		
751		AATTACACTTATATAC	3-1-3-6-1-5	TGATTACacttATATAC	751_4	19.40	30870		746	TTACACTTAAATATAC	2-1-3-7-5	TTACACTTAAATATAC	746_3	19.70	308658		
751		AATTACACTTATATAC	2-4-3-6-1-5	TGATTACacttATATAC	751_5	19.41	30870		746	TTACACTTAAATATAC	3-1-2-6-3-1-3	TTACACTTAAATATAC	747_1	19.51	308659		
752		AATTACACTTATATAC	3-1-3-6-1-2	TGATTACacttATATAC	752_1	20.61	30870		747	TTACACTTAAATATAC	1-3-4-6-3-1-3	TTACACTTAAATATAC	747_2	19.51	308659		
752		AATTACACTTATATAC	2-4-4-6-2-1-4	TGATTACacttATATAC	752_3	20.77	30870		747	TTACACTTAAATATAC	4-8-2-1-4	TTACACTTAAATATAC	747_3	19.04	308658		

ES 2 991 800 T3

SEQ ID NO	Descrip	Compositio	Okp	AG'	Ind	SEQ ID NO 1	Ind	AG'	Ind	Descrip	Compositio	Okp	AG'	Ind	Ind	SEQ ID NO 1
757	ATTAATTAACCTAATT	2-1-3-7-2-1-3	ATTAATTAACCTAATT	757_3	18,34	38673	752	TTAATTACACTTAATTAA	3-2-2-6-1-5	TTAATTACACTTAATTAA	752_4	-	20,28	38670	-	38670
757	ATTAATTAACCTAATT	4-1-4-5	ATTAATTAACCTAATT	757_4	18,34	38673	752	TTAATTACACTTAATTAA	4-1-4-8-1-4	TTAATTACACTTAATTAA	752_5	-	15,83	38670	-	38670
757	ATTAATTAACCTAATT	2-1-5-2-5	ATTAATTAACCTAATT	757_5	18,37	38673	753	TTAATTACACTTAATTAA	4-1-4-6-3-3	TTAATTACACTTAATTAA	753_1	-	18,65	38671	-	38671
758	TTAATTACCTAATT	5-1-5-4-1-2	TTAATTACCTAATT	758_1	20,18	38674	753	TTAATTACACTTAATTAA	3-1-2-6-2-4	TTAATTACACTTAATTAA	753_2	-	19,52	38671	-	38671
758	TTAATTACCTAATT	2-1-5-3-2-1-4	TTAATTACCTAATT	758_2	18,37	38674	753	TTAATTACACTTAATTAA	2-1-2-7-2-4	TTAATTACACTTAATTAA	753_3	-	15,68	38671	-	38671
758	TTAATTACCTAATT	1-1-4-5-2-1-4	TTAATTACCTAATT	758_3	16,19	38674	753	TTAATTACACTTAATTAA	5-7-1-5	TTAATTACACTTAATTAA	753_4	-	20,50	38671	-	38671
758	TTAATTACCTAATT	3-1-2-6-1-5	TTAATTACCTAATT	758_4	19,44	38674	753	TTAATTACACTTAATTAA	2-1-3-6-1-5	TTAATTACACTTAATTAA	753_5	-	15,47	38671	-	38671
758	TTAATTACCTAATT	2-1-3-6-1-5	TTAATTACCTAATT	758_5	19,03	38674	754	TTAATTACACTTAATTAA	3-1-2-6-3-3	TTAATTACACTTAATTAA	754_1	-	19,48	38672	-	38672
759	TTAATTACCTAATT	2-1-4-3-4-1-2	TTAATTACCTAATT	759_1	21,54	38673	754	TTAATTACACTTAATTAA	5-7-2-1-4	TTAATTACACTTAATTAA	754_2	-	19,54	38672	-	38672
759	TTAATTACCTAATT	5-1-4-3-1-3	TTAATTACCTAATT	759_2	21,58	38673	754	TTAATTACACTTAATTAA	4-1-4-6-2-4	TTAATTACACTTAATTAA	754_3	-	19,45	38672	-	38672
759	TTAATTACCTAATT	4-1-4-7-3-1-2	TTAATTACCTAATT	759_3	19,35	38673	754	TTAATTACACTTAATTAA	1-1-1-5-6-3-1	TTAATTACACTTAATTAA	754_4	-	18,11	38672	-	38672
759	TTAATTACCTAATT	3-1-4-3-2-1-3	TTAATTACCTAATT	759_4	20,29	38673	754	TTAATTACACTTAATTAA	1-1-4-7-3-2	TTAATTACACTTAATTAA	754_5	-	16,02	38672	-	38672
759	TTAATTACCTAATT	2-1-4-3-6	TTAATTACCTAATT	759_5	20,18	38673	755	TTAATTACACTTAATTAA	4-1-2-6-3-3	TTAATTACACTTAATTAA	755_1	-	20,50	38671	-	38671
760	CTATTAACTTACCTT	5-8-1-4	CTATTAACTTACCTT	760_1	19,07	38677	755	TTAATTACACTTAATTAA	3-1-2-7-2-4	TTAATTACACTTAATTAA	755_2	-	20,50	38671	-	38671
760	CTATTAACTTACCTT	5-7-5	CTATTAACTTACCTT	760_2	20,39	38677	755	TTAATTACACTTAATTAA	1-1-5-6-3-4	TTAATTACACTTAATTAA	755_3	-	21,34	38671	-	38671
760	CTATTAACTTACCTT	2-2-1-5	CTATTAACTTACCTT	760_3	18,38	38677	756	TTAATTACACTTAATTAA	5-6-1-1-5	TTAATTACACTTAATTAA	756_4	-	20,58	38671	-	38671
760	CTATTAACTTACCTT	5-7-2-1-2	CTATTAACTTACCTT	760_4	16,92	38677	756	TTAATTACACTTAATTAA	2-2-3-6-1-5	TTAATTACACTTAATTAA	756_5	-	20,05	38671	-	38671
760	CTATTAACTTACCTT	5-7-1-1-3	CTATTAACTTACCTT	760_5	19,19	38677	756	TTAATTACACTTAATTAA	5-1-1-6-4-2	TTAATTACACTTAATTAA	756_6	-	21,19	38672	-	38672
761	CTATTAACTTACCTTAA	2-1-5-6-4-1-2	CTATTAACTTACCTTAA	761_1	20,38	38675	756	TTAATTACACTTAATTAA	3-2-2-6-3-3	TTAATTACACTTAATTAA	756_7	-	20,28	38672	-	38672
761	CTATTAACTTACCTTAA	3-1-2-6-3-1-3	CTATTAACTTACCTTAA	761_2	21,73	38675	756	TTAATTACACTTAATTAA	4-1-2-6-2-4	TTAATTACACTTAATTAA	756_8	-	21,50	38672	-	38672
761	CTATTAACTTACCTTAA	4-1-1-6-2-1-4	CTATTAACTTACCTTAA	761_3	21,82	38675	765	TTAATTACACTTAATTAA	2-1-4-6-2-3	TTAATTACACTTAATTAA	765_4	-	20,39	38672	-	38672
761	CTATTAACTTACCTTAA	5-7-5-2-3	CTATTAACTTACCTTAA	761_4	20,38	38675	765	TTAATTACACTTAATTAA	2-1-4-8-5	TTAATTACACTTAATTAA	765_5	-	20,08	38672	-	38672
761	CTATTAACTTACCTTAA	2-1-5-6-1-5	CTATTAACTTACCTTAA	761_5	21,25	38675	765	TTAATTACACTTAATTAA	5-7-3-1-3	TTAATTACACTTAATTAA	765_6	-	20,52	38673	-	38673
762	CTATTAACTTACCTTAA	5-7-5-1-2	CTATTAACTTACCTTAA	762_1	21,58	38676	765	TTAATTACACTTAATTAA	4-1-1-7-2-3	TTAATTACACTTAATTAA	765_7	-	18,02	38673	-	38673

ES 2 991 800 T3

SEQ	Motivo	Diseño	Completado	CMP	AG ^a	mtDNA	SEQ	SEQ	Diseño	Completado	CMP	AG ^a	mtDNA	SEQ	
767	ATCATTAAATTACCTT	2-1-2-7-4-1-2	ATCTTAAATTACACTT	767_1	-	21-38	30877	762	CTATTAAATTACACTT	3-2-1-6-3-1-2	CTATTAatTAatCACTA	762_2	-	20-17	30876
767	ATCATTAAATTACCTT	1-1-4-6-3-1-3	ACTATTAatTAatCACTT	767_2	-	23-38	30877	762	CTATTAAATTACACTT	3-1-1-7-2-1-3	CTATTAatTAatCACTA	762_3	-	19-37	30876
767	ATCATTAAATTACCTT	4-1-1-6-2-1-4	ATCTTAAATTACACTT	767_3	-	22-34	30877	762	CTATTAAATTACACTT	2-1-4-6-2-1-3	CTATTAatTAatCACTA	762_4	-	20-43	30876
767	ATCATTAAATTACCTT	5-7-2-2-3	ATCTTAAATTACACTT	767_4	-	22-38	30877	762	CTATTAAATTACACTT	2-4-3-6-1-1-4	CTATTAatTAatCACTA	762_5	-	20-34	30876
767	ATCATTAAATTACCTT	1-1-4-6-1-5	ATCTTAAATTACACTT	767_5	-	23-32	30877	763	CTATTAAATTACACTT	2-1-4-6-3-2-2	CTATTAatTAatCACTA	763_1	-	21-39	30874
768	ATCATTAAATTACCTT	1-2-4-6-2-1-1	ACTATTAatTAatCACTA	768_1	-	21-30	30876	763	CTATTAAATTACACTT	4-1-2-6-2-1-4	CTATTAatTAatCACTA	763_2	-	23-29	30874
768	ATCATTAAATTACCTT	1-2	ACTATTAatTAatCACTA	768_2	-	22-17	30876	763	CTATTAAATTACACTT	1-2-4-6-1-1-5	CTATTAatTAatCACTA	763_3	-	20-38	30874
768	ATCATTAAATTACCTT	1-2-6-1-1-2	ATCTTAAATTACACTA	768_3	-	20-39	30876	763	CTATTAAATTACACTT	3-1-3-6-1-1-2	CTATTAatTAatCACTA	763_4	-	21-34	30874
768	ATCATTAAATTACCTT	2-1-2-1-2-7-2	ATCTTAAATTACACTA	768_4	-	20-30	30876	763	CTATTAAATTACACTT	5-1-1-7-3-1-2	CTATTAatTAatCACTA	763_5	-	22-34	30874
768	ATCATTAAATTACCTT	3-1-1-1-1-1	ATCTTAAATTACACTA	768_5	-	19-32	30876	764	CTATTAAATTACACTA	3-1-3-6-4-1-2	CTATTAatTAatCACTA	764_1	-	21-34	30876
768	ATCATTAAATTACCTT	1-2	ATCTTAAATTACACTA	768_6	-	22-35	30877	764	CTATTAAATTACACTA	4-1-1-6-3-1-3	CTATTAatTAatCACTA	764_2	-	22-37	30876
768	ATCATTAAATTACCTT	2-1-2-1-2-6-2	ATCTTAAATTACACTT	769_1	-	22-33	30877	764	CTATTAAATTACACTA	3-1-2-7-2-1-3	CTATTAatTAatCACTA	764_3	-	21-39	30876
768	ATCATTAAATTACCTT	1-1-4-6-2-3-2	ATCTTAAATTACACTT	768_3	-	23-38	30877	764	CTATTAAATTACACTA	1-1-4-7-2-2-2	CTATTAatTAatCACTA	764_4	-	20-33	30876
768	ATCATTAAATTACCTT	1-3-3-6-1-1-5	ATCTTAAATTACACTT	769_4	-	22-38	30877	764	CTATTAAATTACACTA	3-1-2-7-1-1-4	CTATTAatTAatCACTA	764_5	-	20-35	30876
768	ATCATTAAATTACCTT	1-1-3-1-1-6-1-1	ATCTTAAATTACACTT	769_5	-	23-35	30877	765	CTATTAAATTACACTT	3-2-1-8-2-1-3	CTATTAatTAatCACTT	765_1	-	19-21	30877
770	ATCATTAAATTACCT	2-1-3-6-3-1-3	ATCTTAAATTACACTT	770_1	-	22-32	30876	765	CTATTAAATTACACTT	3-1-2-7-5	CTATTAatTAatCACTT	765_2	-	21-53	30877
770	ATCATTAAATTACCT	1-1-4-6-3-1-3	ATCTTAAATTACACTT	770_2	-	22-32	30878	765	CTATTAAATTACACTT	2-1-3-7-5	CTATTAatTAatCACTT	765_3	-	20-51	30877
770	ATCATTAAATTACCT	2-2-3-6-2-1-4	ATCTTAAATTACACTT	770_3	-	21-34	30878	765	CTATTAAATTACACTT	4-1-1-7-2-1-2	CTATTAatTAatCACTT	765_4	-	19-34	30877
770	ATCATTAAATTACCT	1-2-3-6-1-5	ATCTTAAATTACACTT	770_4	-	21-32	30878	765	CTATTAAATTACACTT	1-1-4-7-2-1-2	CTATTAatTAatCACTT	765_5	-	19-32	30877
770	ATCATTAAATTACCT	4-1-1-7-2-1-3	ATCTTAAATTACACTT	770_5	-	21-36	30878	766	CTATTAAATTACACTA	2-1-2-1-1-6-3	CTATTAatTAatCACTA	766_1	-	20-25	30875
771	ATCATTAAATTACCT	2-4-1-6-4-1-2	ATCTTAAATTACACTT	771_1	-	20-32	30878	766	CTATTAAATTACACTA	4-1-1-7-2-1-4	CTATTAatTAatCACTA	766_2	-	22-52	30875
771	ATCATTAAATTACCT	2-2-3-6-3-2-2	ATCTTAAATTACACTT	771_2	-	22-36	30878	766	CTATTAAATTACACTA	1-1-1-3-6-2	CTATTAatTAatCACTA	766_3	-	20-33	30875
771	ATCATTAAATTACCT	1-1-5-6-2-2-3	ATCTTAAATTACACTT	771_3	-	22-37	30878	766	CTATTAAATTACACTA	5-1-2-7-1-1-2	CTATTAatTAatCACTA	766_4	-	20-37	30875
771	ATCATTAAATTACCT	2-2-3-6-1-2-4	ATCTTAAATTACACTT	771_4	-	22-34	30878	766	CTATTAAATTACACTA	2-3-2-6-1-1-1	CTATTAatTAatCACTA	766_5	-	19-31	30875

ES 2 991 800 T3

SEQ ID NO.	Disseq	Conensus	CMP	AGC	Indo SEQ	Indo NO.1	SEQ ID NO.	Disseq	Conensus	CMP	AGC	Indo SEQ	Indo NO.1
776	CTTAACTTAAATTAC	1-3-2-1-2-6-2-	CTTAACTTAAATTAC	776_4	19-49	30681	771	TTTCACTTAAATTACCT	6-1-4-7-4-2-3	TTTCACTTAAATTACCT	771_5	21-88	30678
776	CTTAACTTAAATTAC	2-1-4-6-2-2-3	CTTAACTTAAATTAC	776_5	21-33	30681	772	TTTCACTTAAATTACA	1-1-3-7-4-1-2	TTTCACTTAAATTACA	772_1	19-96	30685
777	ACTTAACTTAAATT	4-1-1-6-4-1-2	ACTTAACTTAAATT	777_1	20-04	30683	772	TTTCACTTAAATTACA	4-1-6-3-2-2	TTTCACTTAAATTACA	772_2	19-70	30680
777	ACTTAACTTAAATT	3-1-2-6-3-4-3	ACTTAACTTAAATT	777_2	20-48	30683	772	TTTCACTTAAATTACA	3-1-2-6-2-1-4	TTTCACTTAAATTACA	772_3	21-24	30680
777	ACTTAACTTAAATT	5-7-2-1-4	ACTTAACTTAAATT	777_3	20-54	30683	772	TTTCACTTAAATTACA	5-7-2-2-3	TTTCACTTAAATTACA	772_4	19-92	30689
777	ACTTAACTTAAATT	2-2-2-6-2-1-4	ACTTAACTTAAATT	777_4	19-26	30683	772	TTTCACTTAAATTACA	1-1-4-6-1-4	TTTCACTTAAATTACA	772_5	21-42	30680
777	ACTTAACTTAAATT	4-1-1-6-1-2-4	ACTTAACTTAAATT	777_5	19-21	30683	773	TTTCACTTAAATTAC	2-1-3-6-3-1-3	TTTCACTTAAATTAC	773_1	19-10	30681
778	ACTTAACTTAAATT	2-3-3-7-4-1-2	ACTTAACTTAAATT	778_1	19-89	30682	773	TTTCACTTAAATTAC	1-1-4-6-2-1-4	TTTCACTTAAATTAC	773_2	18-56	30681
778	ACTTAACTTAAATT	1-1-4-7-2-1-4	ACTTAACTTAAATT	778_2	19-52	30682	773	TTTCACTTAAATTAC	3-1-2-8-1-1-6	TTTCACTTAAATTAC	773_3	18-18	30681
778	ACTTAACTTAAATT	3-2-4-7-2-2-3	ACTTAACTTAAATT	778_3	20-13	30682	773	TTTCACTTAAATTAC	1-2-3-6-1-1-5	TTTCACTTAAATTAC	773_4	18-29	30681
778	ACTTAACTTAAATT	4-0-3-1-5	ACTTAACTTAAATT	778_4	21-14	30682	773	TTTCACTTAAATTAC	2-1-3-6-1-2-4	TTTCACTTAAATTAC	773_5	18-18	30681
778	ACTTAACTTAAATT	2-1-3-3-1-4-5	ACTTAACTTAAATT	778_5	21-49	30682	774	TTTCACTTAAATTACA	1-1-2-1-1-7-4	TTTCACTTAAATTACA	773_1	18-84	30680
778	ACTTAACTTAAATT	2-1-3-8-2-1-3	ACTTAACTTAAATT	778_6	18-26	30684	774	TTTCACTTAAATTACA	2-1-4-1-2-6-3	TTTCACTTAAATTACA	774_2	20-79	30689
778	ACTTAACTTAAATT	4-1-1-5-7-5	ACTTAACTTAAATT	778_7	19-17	30684	774	TTTCACTTAAATTACA	4-2-1-6-2-1-4	TTTCACTTAAATTACA	774_3	21-94	30680
778	ACTTAACTTAAATT	3-1-2-7-5	ACTTAACTTAAATT	778_8	19-17	30684	774	TTTCACTTAAATTACA	1-1-5-6-2-3-2	TTTCACTTAAATTACA	774_4	21-32	30680
778	ACTTAACTTAAATT	2-1-3-7-5	ACTTAACTTAAATT	778_9	18-76	30684	774	TTTCACTTAAATTACA	2-2-3-6-1-2-4	TTTCACTTAAATTACA	774_5	20-57	30685
778	ACTTAACTTAAATT	1-1-4-7-5	ACTTAACTTAAATT	778_10	18-42	30684	776	CTTTCACTTAAATTAA	5-7-4-1-2	CTTTCACTTAAATTAA	775_1	21-18	30682
780	ACTTAACTTAAATT	5-7-3-1-3	AACTTAACTTAAATT	780_1	19-61	30684	775	CTTTCACTTAAATTAA	5-7-2-1-4	CTTTCACTTAAATTAA	775_2	21-18	30682
780	AACTTAACTTAAATT	5-8-3-1-2	AACTTAACTTAAATT	780_2	18-58	30684	776	CTTTCACTTAAATTAA	5-7-3-2-3	CTTTCACTTAAATTAA	775_3	20-23	30682
780	AACTTAACTTAAATT	4-1-1-7-3-1-2	AACTTAACTTAAATT	780_3	18-17	30684	776	CTTTCACTTAAATTAA	3-1-1-7-4-1-6	CTTTCACTTAAATTAA	775_4	19-83	30682
780	AACTTAACTTAAATT	1-1-4-7-2-1-3	AACTTAACTTAAATT	780_4	18-45	30684	775	CTTTCACTTAAATTAA	2-1-2-7-1-1-1	CTTTCACTTAAATTAA	775_5	18-37	30682
780	AACTTAACTTAAATT	5-9-5	AACTTAACTTAAATT	780_5	19-19	30684	776	CTTTCACTTAAATTAC	1-1-5-6-4-1-2	CTTTCACTTAAATTAC	776_1	21-25	30681
781	AACTTAACTTAAATT	5-8-5	AACTTAACTTAAATT	781_1	18-16	30685	776	CTTTCACTTAAATTAC	3-1-1-2-3-1-3	CTTTCACTTAAATTAC	776_2	20-13	30681
782	AACTTAACTTAAATT	1-1-1-3-6-4-1-2	AACTTAACTTAAATT	782_1	19-40	30683	776	CTTTCACTTAAATTAC	5-8-2-1-4	CTTTCACTTAAATTAC	776_3	21-32	30681

ES 2 991 800 T3

SEQ NO	Discseq	Composete	CMP	ΔG ^o	Free	SEQ	Monomer	Diso	Composedo	CMP	ΔG ^o	Free	SEQ
ID NO			ID NO			ID NO			ID NO	ID NO			ID NO
787	ATACCTTATCTATTAAAT	2-14-6-5	ATACCTTATCTATTAAAT	787_5	21.13	306835	782	AACTTATCTATTAAAT	4-2-1-6-3-1-3	AACTTATCTATTAAAT	782_2	-	306833
788	TATACCTTATCTATTAA	1-1-2-1-8-4-1-2	TATACCTTATCTATTAA	788_1	21.10	306837	782	AACTTATCTATTAAAT	5-1-1-6-2-1-4	AACTTATCTATTAAAT	782_3	-	306834
788	TATACCTTATCTATTAA	2-2-2-6-3-1-3	TATACCTTATCTATTAA	788_2	20.60	306837	782	AACTTATCTATTAAAT	2-1-4-8-1-2-24	AACTTATCTATTAAAT	782_4	-	306833
788	TATACCTTATCTATTAA	3-1-2-6-2-1-4	TATACCTTATCTATTAA	788_3	22.09	306837	782	AACTTATCTATTAAAT	1-1-2-1-2-7-2	AACTTATCTATTAAAT	782_5	-	306833
788	TATACCTTATCTATTAA	5-7-1-1-5	TATACCTTATCTATTAA	788_4	21.33	306837	782	AACTTATCTATTAAAT	2-1-3-6-4-1-2	AACTTATCTATTAAAT	782_6	-	306833
788	TATACCTTATCTATTAA	4-1-17-2-2-2	TATACCTTATCTATTAA	788_5	20.13	306837	783	TAACCTTATCTATTAAAT	2-1-3-6-2-1-4	TAACCTTATCTATTAAAT	783_1	-	306835
789	TATACCTTATCTATTAA	4-1-1-7-4-4-2	TATACCTTATCTATTAA	788_1	-	306836	783	TAACCTTATCTATTAAAT	5-7-2-1-1-1-2	TAACCTTATCTATTAAAT	783_2	-	306835
789	TATACCTTATCTATTAA	2-2-3-8-3-1-3	TATACCTTATCTATTAA	788_2	21.32	306836	783	TAACCTTATCTATTAAAT	1-1-4-6-1-1-5	TAACCTTATCTATTAAAT	783_4	-	306835
789	TATACCTTATCTATTAA	1-1-3-6-2-1-4	TATACCTTATCTATTAA	788_3	21.97	306836	783	TAACCTTATCTATTAAAT	5-9-5	TAACCTTATCTATTAAAT	783_5	-	306835
789	TATACCTTATCTATTAA	3-1-2-1-4-1-4	TATACCTTATCTATTAA	788_4	12.86	306836	784	TAACCTTATCTATTAAAT	4-1-1-7-1-1-2	TAACCTTATCTATTAAAT	784_1	-	306834
789	TATACCTTATCTATTAA	4-2-1-6-1-2-4	TATACCTTATCTATTAA	789_5	-	306836	784	TAACCTTATCTATTAAAT	2-1-4-7-3-1-2	TAACCTTATCTATTAAAT	784_2	-	306834
790	TATACCTTATCTATTAA	2-1-3-6-4-1-2	TATACCTTATCTATTAA	790_1	21.00	306836	784	TAACCTTATCTATTAAAT	2-1-3-8-3-2-3	TAACCTTATCTATTAAAT	784_3	-	306834
790	TATACCTTATCTATTAA	5-7-3-2-3	TATACCTTATCTATTAA	790_2	20.52	306836	784	TAACCTTATCTATTAAAT	1-1-5-7-3-2-4	TAACCTTATCTATTAAAT	784_4	-	306834
790	TATACCTTATCTATTAA	4-1-1-6-1-4-5	TATACCTTATCTATTAA	790_3	21.08	306836	784	TAACCTTATCTATTAAAT	5-10-5	TAACCTTATCTATTAAAT	784_5	-	306834
790	TATACCTTATCTATTAA	4-1-1-7-3-1-2	TATACCTTATCTATTAA	790_4	20.46	306836	785	TAACCTTATCTATTAAAT	5-7-2-1-3	TAACCTTATCTATTAAAT	785_1	-	306835
790	TATACCTTATCTATTAA	2-1-4-8-5	TATACCTTATCTATTAA	790_5	19.98	306836	786	TAACCTTATCTATTAAAT	3-1-2-6-4-1-2	TAACCTTATCTATTAAAT	786_1	-	306835
791	TATACCTTATCTATTAA	5-7-3-1-2	TATACCTTATCTATTAA	791_1	-	306836	786	TAACCTTATCTATTAAAT	4-1-1-6-3-1-3	TAACCTTATCTATTAAAT	786_2	-	306836
791	TATACCTTATCTATTAA	5-7-1-1-4	TATACCTTATCTATTAA	791_2	19.98	306836	786	TAACCTTATCTATTAAAT	2-1-3-6-2-1-4	TAACCTTATCTATTAAAT	786_3	-	306836
791	TATACCTTATCTATTAA	4-1-1-7-5	TATACCTTATCTATTAA	791_3	20.40	306836	786	TAACCTTATCTATTAAAT	3-1-2-6-2-2-3	TAACCTTATCTATTAAAT	786_4	-	306836
791	TATACCTTATCTATTAA	4-5-5	TATACCTTATCTATTAA	791_4	19.98	306836	786	TAACCTTATCTATTAAAT	6-7-1-1-5	TAACCTTATCTATTAAAT	786_5	-	306836
791	TATACCTTATCTATTAA	2-1-3-7-5	TATACCTTATCTATTAA	791_5	19.81	306836	787	TAACCTTATCTATTAAAT	3-1-3-6-3-2-2	TAACCTTATCTATTAAAT	787_1	-	306835
792	TATACCTTATCTATTAA	1-2-1-2-6-3	TATACCTTATCTATTAA	792_1	-	306837	787	TAACCTTATCTATTAAAT	2-1-4-6-2-1-4	TAACCTTATCTATTAAAT	787_2	-	306835
792	TATACCTTATCTATTAA	3-2-1-7-3-1-2	TATACCTTATCTATTAA	792_2	18.80	306837	787	TAACCTTATCTATTAAAT	3-1-2-7-1-2-4	TAACCTTATCTATTAAAT	787_3	-	306835
792	TATACCTTATCTATTAA	4-1-2-6-1-3-3	TATACCTTATCTATTAA	792_3	21.34	306837	787	TAACCTTATCTATTAAAT	4-2-1-7-3-1-2	TAACCTTATCTATTAAAT	787_4	-	306835

ES 2 991 800 T3

SEQ ID NO.	Metrc	Distro	Comerest	CMP	AG	hoso	SEQ ID NO.	SEQ ID NO.	Discre	Composete	GMP	AS	hoso	Metrc
797	GTATACCTTATCA	2-12-4	GCTatatacttata	797_3	26-47	305891	792	TTATACCTTATCA	2-1-2-1-7-2	TtATatatacttata	792_4	-	20-20	30887
797	GTATACCTTATCA	2-1-1-9-3	GCTatatacttata	797_4	26-94	30591	792	TTATACCTTATCA	1-1-4-8-1-14	TtATatatacttata	792_5	-	19-94	30887
797	GTATACCTTATCA	1-1-10-2	GCTatatacttata	797_5	18-92	30591	793	CTTATACCTTATCA	1-1-1-1-2-6-3	CTTATACCTTATCA	793_1	-	19-95	30889
798	GTATACCTTATCA	2-9-1-2-3	GCTatatacttata	798_1	18-54	305892	793	CTTATACCTTATCA	1-2-3-6-1-1-5	CTTATACCTTATCA	793_2	-	21-25	30889
798	GTATACCTTATCA	2-10-5	GCTatatacttata	798_2	26-36	30592	793	CTTATACCTTATCA	3-2-1-8-5	CTTATACCTTATCA	793_3	-	20-78	30889
798	GTATACCTTATCA	4-8-1-4-3	GCTatatacttata	798_3	21-46	30592	793	CTTATACCTTATCA	1-1-3-8-2-1-2	CTTATACCTTATCA	793_4	-	19-82	30889
798	GTATACCTTATCA	2-12-8-4	GCTatatacttata	798_4	24-96	30592	793	CTTATACCTTATCA	5-9-4-1-3	CTTATACCTTATCA	793_5	-	20-61	30889
798	GTATACCTTATCA	5-10-2	GCTatatacttata	798_5	26-98	30592	794	CTTATACCTTATCA	5-7-3-1-2	CTTATACCTTATCA	794_1	-	21-12	30889
799	GTCTTAACTTATCA	3-8-3-4-2	TGCTatatacttata	799_1	19-98	30593	794	CTTATACCTTATCA	1-1-7-1-1-4	CTTATACCTTATCA	794_2	-	20-64	30890
799	GTCTTAACTTATCA	3-8-2-4-3	TGCTatatacttata	799_2	19-36	30593	794	CTTATACCTTATCA	2-2-4-8-5	CTTATACCTTATCA	794_3	-	19-98	30890
799	GTCTTAACTTATCA	2-10-5	TGCTatatacttata	799_3	18-98	30593	794	CTTATACCTTATCA	3-4-2-8-4	CTTATACCTTATCA	794_4	-	20-86	30890
799	GTCTTAACTTATCA	5-8-4	TGCTatatacttata	799_4	22-94	30593	794	CTTATACCTTATCA	5-1-1-2-6-2	CTTATACCTTATCA	794_5	-	19-98	30890
799	GTCTTAACTTATCA	3-10-4	TGCTatatacttata	799_5	18-90	30593	795	CTTATACCTTATCA	1-1-4-2	CTTATACCTTATCA	795_1	-	18-22	30898
800	GTCTTAACTTATCA	3-9-3-1-2	TGCTatatacttata	800_1	22-27	30592	795	CTTATACCTTATCA	1-1-5-1-2-8-2	CTTATACCTTATCA	795_2	-	20-96	30898
800	GTCTTAACTTATCA	2-2-2-7-5	TGCTatatacttata	800_2	22-81	30592	795	CTTATACCTTATCA	2-4-2-4-1-7-2	CTTATACCTTATCA	795_3	-	20-94	30898
800	GTCTTAACTTATCA	3-10-4-1-3	TGCTatatacttata	800_3	21-46	30592	795	CTTATACCTTATCA	3-2-4-8-1-1	CTTATACCTTATCA	795_4	-	18-9	30898
800	GTCTTAACTTATCA	1-1-1-1-2-8-4	TGCTatatacttata	800_4	21-79	30592	795	CTTATACCTTATCA	1-2-2-1-1-8-4	CTTATACCTTATCA	795_5	-	18-1	30898
800	GTCTTAACTTATCA	4-1-1-1-3-2	TGCTatatacttata	800_5	26-88	30592	796	CTTATACCTTATCA	5-8-2-1-3	CTTATACCTTATCA	796_1	-	21-44	30891
801	CTGCTTAACTTATCA	2-1-1-8-2-1-3	CTGCTatatacttata	801_1	26-95	30593	796	CTTATACCTTATCA	5-6-1-2-3	CTTATACCTTATCA	796_2	-	20-11	30891
801	CTGCTTAACTTATCA	4-2-1-1-3-2	CTGCTatatacttata	801_2	21-92	30593	796	CTTATACCTTATCA	1-1-3-7-5	CTTATACCTTATCA	796_3	-	19-90	30891
801	CTGCTTAACTTATCA	2-1-1-10-4	CTGCTatatacttata	801_3	26-88	30593	796	CTTATACCTTATCA	3-1-1-8-4	CTTATACCTTATCA	796_4	-	18-77	30891
801	CTGCTTAACTTATCA	1-1-2-16-1-2-2	CTGCTatatacttata	801_4	18-96	30593	796	CTTATACCTTATCA	2-1-2-8-4	CTTATACCTTATCA	796_5	-	18-13	30891
801	CTGCTTAACTTATCA	1-1-4-9-3	CTGCTatatacttata	801_5	24-47	30593	797	CTTATACCTTATCA	2-2-2-6-2-2-2	CTTATACCTTATCA	797_1	-	21-32	30891
802	CTCTCTTAACTTATCA	1-3-1-4-1-6-2	CTCTatatacttata	802_1	16-92	30595	797	CTTATACCTTATCA	4-8-1-1-3	CTTATACCTTATCA	797_2	-	21-58	30891

ES 2 991 800 T3

SEQ	Motivo	Descripción	Compuerto	CMP	ΔG'	motivo	SEQ	Motivo	Compuerto	CMP	ΔG'	motivo	SEQ
800				ID NO		ID NO 1				ID NO		ID NO 1	
807	TTCTACTATCTTCCTC	1-2-1-3-1-4-1- TTCGCGatTCCTC	807_1	18.51	30710	CTCTGCTTATACCTT	1-1-1-1-1-7-2- CTCGGatGatACCTT	802_2	18.47	30895			
807	TTCTACTATCTTCCTC	1-1-1-2-1-6-1- TCGCGatGatCTC	807_2	19.77	30710	CTCTGCTTATACCTT	1-1-2-3-1-3- CTK TgtatGatCTT	802_3	19.44	30595			
807	TTCTACTATCTTCCTC	1-1-1-1-3-9-1- TCGCGatGatCTC	807_3	18.44	30710	CTCTGCTTATACCTT	1-2-2-2-1-4-3- CTT GtataGatCTT	802_4	18.02	30695			
807	TTCTACTATCTTCCTC	1-1-1-2-3- TCGCGatGatCTC	807_4	20.04	30710	CTCTGCTTATACCTT	3-1-4-16-2- CTCTGatGatCTT	802_5	18.18	30695			
807	TTCTACTATCTTCCTC	1-2-1-1-1-6-2- TTCGCGatGatCTC	807_5	19.43	30710	GGCTGCTTATACCTT	1-1-2-7-2-1-3- CTT GtataGatCTT	803_1	20.60	30597			
808	TTCCGATGATTAAT	1-1-3-7-3-1-2- TTCGCGatGatAT	808_1	21.43	30804	GCCTGCTTATACCTT	2-3-1-3-2- CGCTgtatGatCT	803_2	19.28	30897			
808	TTCCGATGATTAAT	2-1-2-7-1-4-1- TTCGCGatGatAT	808_2	19.50	30804	GCCTGCTTATACCTT	2-2-4-7-4-2-2- CCGtataGatGatCT	803_3	20.58	30897			
808	TTCCGATGATTAAT	1-1-4-6-12-3- TTCGCGatGatAT	808_3	20.72	30804	GCCTGCTTATACCTT	1-2-1-4-12-2- CCGtataGatGatCT	803_4	16.96	30597			
808	TTCCGATGATTAAT	2-1-2-8-1-1-3- TTCGCGatGatAT	808_4	19.43	30804	GCCTGCTTATACCTT	2-4-1-8-14-2- CCGtataGatGatCT	803_5	21.12	30897			
808	TTCCGATGATTAAT	1-1-1-6-4- TTCGCGatGatAT	808_5	20.12	30804	CTTACGATCTCTCT	3-8-2-2-2- CTTACGatGatGCT	804_1	22.54	30709			
808	TTCCGATGATTA	5-6-3-1-2- TTTCGCGatGatTA	809_1	21.74	30805	CTTACGATCTCTCT	1-1-1-3-2-1-2- CTGatGatGatGCT	804_2	21.34	30709			
809	TTCCGATGATTA	2-1-2-8-2-1-3- TTTCGCGatGatTA	809_2	20.76	30805	CTTACGATCTCTCT	1-2-1-3-1-2-2- CTGatGatGatGCT	804_3	19.70	30709			
809	TTCCGATGATTA	1-1-3-6-1-4- TTTCGCGatGatTA	809_3	20.75	30805	CTTACGATCTCTCT	2-1-1-4-1-2- CTGatGatGatGCT	804_4	20.45	30709			
809	TTCCGATGATTA	2-1-2-7-5- TTTCGCGatGatTA	809_4	20.54	30805	CTTACGATCTCTCT	1-3-1-4-5-1-2- CTGatGatGatGCT	804_5	18.77	30709			
809	TTCCGATGATTA	5-6-3- TTTCGCGatGatTA	809_5	20.18	30805	CTCTGATATCTCTCT	2-1-1-3-1-2-2- CTGatGatGatGCT	805_1	21.40	30709			
810	CTTCCGATGATTA	3-8-2-4-2- CTTTCGCGatGatTA	810_1	20.81	30805	CTCTGATATCTCTCT	2-2-1-8-1-2-2- CTGatGatGatGCT	805_2	22.20	30709			
810	CTTCCGATGATTA	1-1-1-4-3-7-1- CTTTCGCGatGatTA	810_2	19.35	30805	CTCTGATATCTCTCT	2-1-1-2-2-2- CTGatGatGatGCT	805_3	21.20	30709			
810	CTTCCGATGATTA	2-2-1-3-1-2-2- CTTTCGCGatGatTA	810_3	19.64	30805	CTCTGATATCTCTCT	2-1-1-10-14-2- CTGatGatGatGCT	805_4	21.52	30709			
810	CTTCCGATGATTA	3-1-1-8-4- CTTTCGCGatGatTA	810_4	21.37	30805	CTCTGATATCTCTCT	2-2-1-9-1-1-2- CTGatGatGatGCT	805_5	22.32	30709			
810	CTTCCGATGATTA	1-2-2-10-2- CTTTCGCGatGatTA	810_5	18.14	30805	CTCTGATATCTCTCT	1-1-4-8-1-3-2- CTGatGatGatGCT	806_1	16.05	30711			
811	ATACAAATCTTAC	3-1-2-6-1-1-4- AAATCAatGatCTTAC	811_1	18.05	30836	CTCTGATATCTCTCT	1-2-1-7-1-3-2- CTGatGatGatGCT	806_2	18.62	30711			
811	ATACAAATCTTAC	4-6-5- AAATCAatGatCTTAC	811_2	18.25	30836	CTCTGATATCTCTCT	1-1-1-1-1-7-4- CTGatGatGatGCT	806_3	20.41	30711			
811	ATACAAATCTTAC	3-1-2-7-5- AAATCAatGatCTTAC	811_3	16.20	30836	CTCTGATATCTCTCT	1-1-1-10-4- CTGatGatGatGCT	806_4	20.90	30711			
811	ATACAAATCTTAC	2-1-3-7-5- AAATCAatGatCTTAC	811_4	16.12	30836	CTCTGATATCTCTCT	1-1-1-1-1-8-3- CTGatGatGatGCT	806_5	20.11	30711			

ES 2 991 800 T3

SEQ	Micro ID NO	Diseno	Complemento	CNP	Δ3'	ante SEC
				ID NO		ID NO
811	AATACAAATCATCTTAC	1-1-4-7-5	AaTACAaabbacCTTAC	811_5	15.50	38836
812	AATACAAATCATCTTACA	2-2-2-4-1-2	AaTACAaabbacCTTACA	812_1	20.31	38835
812	AATACAAATCATCTTACA	4-5-3-2-2	AATACaaaatCTTACA	812_2	19.80	38835
812	AATACAAATCATCTTACA	3-1-2-6-2-1-4	AATACaaaatCTTACA	812_3	21.91	38835
812	AATACAAATCATCTTACA	1-1-4-7-2-2-2	AaTACAaabbacCTTACA	812_4	18.53	38835
812	AATACAAATCATCTTACA	3-8-1-1-4	AATACaaaatCTTACA	812_5	17	38835
813	TAATACAAATCATCTTAA	1-1-4-6-3-1-2	TAATACaaaatCTTAA	813_1	19.46	38837
813	TAATACAAATCATCTTAA	5-8-6	TAATACaaaatCTTAA	813_2	19.57	38837
813	TAATACAAATCATCTTAA	2-1-3-8-4	TAATACaaaatCTTAA	813_3	18.44	38837
813	TAATACAAATCATCTTAA	2-1-3-8-4	TAATACaaaatCTTAA	813_4	18.20	38837
813	TAATACAAATCATCTTAA	1-1-4-6-4	TAATACaaaatCTTAA	813_5	18.48	38837
814	TAATACAAATCATCTTAC	2-1-3-8-4-1-2	TAATACaaaatCTTAC	814_1	19.85	38836
814	TAATACAAATCATCTTAC	3-1-1-6-3-1-3	TAATACaaaatCTTAC	814_2	20.22	38836
814	TAATACAAATCATCTTAC	1-2-3-6-1-4-5	TAATACaaaatCTTAC	814_3	18.14	38836
814	TAATACAAATCATCTTAC	5-8-2-1-3	TAATACaaaatCTTAC	814_4	18.90	38836
814	TAATACAAATCATCTTAC	4-1-1-6-5	TAATACaaaatCTTAC	814_5	18.84	38836
815	TAATACAAATCATCTTACA	3-2-2-6-2-1-4-1-2	TAATACaaaatCTTACA	815_1	20.84	38835
815	TAATACAAATCATCTTACA	2-3-1-8-2-1-3	TAATACaaaatCTTACA	815_2	18.77	38835
815	TAATACAAATCATCTTACA	2-1-2-1-1-7-2-2-2	TAATACaaaatCTTACA	815_3	18.68	38835
815	TAATACAAATCATCTTACA	1-1-1-1-2-8-4-1-4	TAATACaaaatCTTACA	815_4	18.11	38835
815	TAATACAAATCATCTTACA	4-10-1-3-1-1-2	TAATACaaaatCTTACA	815_5	18.22	38835
816	TCTATATACACATCCCA	2-10-4-1-1-1-2	TCTatatacACATCCCA	816_1	24.45	46389
816	TCTATATACACATCCCA	2-3-1-8-1-3-2	TCTatatacACATCCCA	816_2	24.21	46389
816	TCTGATATACACATCCCA	2-10-4-1-2	TCTgatatacACATCCCA	816_3	23.72	46389

SEQ ID NO	Motivo	Diseño	Compuesto	CMP ID NO	ΔG°	Inicio ID NO 1
816	TCTGTATACACCATCCCA	2-1-1-10-1-1-2	TCTGtatacacatCCCA	816_4	-	46389
816	TCTGTATACACCATCCCA	2-3-1-8-1-1-2	TCTgtAtacaccaCcCA	816_5	-24.53	46389
816	TCTGTATACACCATCCCA	2-3-1-10-2	TCTgtAtacaccaCcCA	816_6	-23.76	46389
817	TTCTGACTCCCTATCCA	1-1-1-12-2	TTCtgactccctatCCA	817_1	-22.56	46417
818	TTTCTGACTCCCTATCC	1-2-1-11-2	TTTtgactccctatCC	818_1	-22.64	46418

Los diseños se refieren al diseño de gápmero, F-G-F', donde cada número representa la cantidad de nucleósidos modificados consecutivos, por ejemplo, nucleósidos modificados en 2' (primer número = flanco 5'), seguido de la cantidad de nucleósidos de ADN (segundo número = región de hueco), seguido de la cantidad de nucleósidos modificados, por ejemplo, nucleósidos modificados en 2' (tercer número = flanco 3'), opcionalmente precedidos o seguidos por regiones repetidas adicionales de ADN y LNA, que no son necesariamente parte de la secuencia contigua que es complementaria al ácido nucleico diana. Para algunos oligonucleótidos en la tabla 3, los flancos son flancos mixtos, dichos flancos comienzan y terminan con un nucleósido modificado en 2', en estos casos, la región de hueco es el número superior a 5 que no se ubica en el extremo 5' o 3' del diseño.

Para los compuestos de oligonucleótidos, las letras mayúsculas representan los nucleósidos de LNA beta-D-oxi, las letras minúsculas representan los nucleósidos de ADN, todos los LNA C son 5-metil citosina y las 5-metil citosinas de ADN se presentan por "e", todos los enlaces internucleosídicos son enlaces internucleosídico de fosforioato.

Oligonucleótidos con una indicación EX-EX como Inicio en la SEQ ID NO: 1 son oligonucleótidos que abarcan exón-exón diseñados para ser complementarios a través de las uniones exón-exón de SNHG14-023 (ENST00000554726). Los oligonucleótidos abarcan principalmente el exón2 y el exón3 (es decir, son complementarios a una región en el exón2 y una región en el exón 3)

Síntesis de oligonucleótidos

La síntesis de oligonucleótidos es generalmente conocida en la técnica. Más adelante se muestra un protocolo que se puede aplicar. Los oligonucleótidos de la presente invención se pueden haber producido mediante métodos ligeramente variables en términos de aparato, soporte y concentraciones utilizadas.

5 Los oligonucleótidos se sintetizan en soportes universales de uridina utilizando el enfoque de fosforamidita en un sintetizador MerMade12 o un sintetizador de ADN/ARN Oligomaker a una escala de 1-4 μ mol. Al final de la síntesis, los oligonucleótidos se escinden del soporte sólido usando amoniaco acuoso durante 5-16 horas a 60 °C. Los oligonucleótidos se purifican por HPLC de fase inversa (RP-HPLC) o por extracciones en fase sólida y se caracterizan por UPLC, y la masa molecular se confirma adicionalmente por ESI-MS.

Elongación del oligonucleótido:

10 El acoplamiento de β -cianoethyl-fosforamiditas (ADN-A(Bz), ADN-G (ibu), ADN-C (Bz), ADN-T, LNA-5-metil-C (Bz), LNA-A (Bz), LNA-G (dmf), LNA-T o enlazador amino-C6) se realiza mediante el uso de una solución de 0.1 M de la amidita protegida con 5'-O-DMT en acetonitrilo y DCI (4,5-dicianoimidazol) en acetonitrilo (0.25 M) como activador. Para el ciclo final se puede usar una fosforamidita con modificaciones deseadas, por ejemplo, un enlazador C6 para unir un grupo conjugado o un grupo conjugado como tal. La tiolación para la introducción de enlaces fosfotioato se lleva a cabo mediante el uso de hidruro de xantano (0.01 M en acetonitrilo/piridina 9:1). Los enlaces fosfodiéster se pueden introducir usando yodo 0.02 M en THF/piridina/agua 7:2:1. El resto de los reactivos son los que se usan típicamente para la síntesis de oligonucleótidos.

Purificación por RP-HPLC:

20 Los compuestos crudos se purifican por RP-HPLC preparativa en una columna Phenomenex Jupiter C18 10 μ 150x10 mm. Se utiliza acetato de amonio 0.1 M pH 8 y acetonitrilo como amortiguadores a una velocidad de flujo de 5 mL/min. Las fracciones recolectadas se liofilizan para proporcionar el compuesto purificado típicamente como un sólido blanco.

25 **breviaturas:**

DCI:

30 4,5-Dicianoimidazol

DCM:

35 Diclorometano

35 DMF:

Dimetilformamida

40 DMT:

4,4'-Dimetoxitritil

45 THF:

45 Tetrahidrofurano

50 Bz:

50 Benzoilo

50 Ibu:

55 Isobutirilo

55 RP-HPLC:

55 Cromatografía líquida de alta resolución de fase inversa

60 Ensayo T_m

60 Los dúplex diana de oligonucleótidos y ARN se diluyen hasta 3 mM en 500 ml de agua libre de RNasa y se mezclan con 500 ml de amortiguador 2x T_m (NaCl 200 mM, EDTA 0,2 mM, nafosfato 20 mM, pH 7,0). La solución se calienta a 95 °C durante 3 min y luego se deja recocer a temperatura ambiente durante 30 min. Las temperaturas de fusión dúplex (T_m) se miden en un espectrofotómetro Lambda 40 UV/VIS equipado con un programador de temperatura Peltier PTP6 utilizando el software PE Templat (Perkin Elmer). La temperatura se eleva de 20 °C a 95 °C y luego

baja a 25 ° C, registrando la absorción a 260 nm. La primera derivada y los máximos locales tanto de la fusión como del recocido se utilizan para evaluar la T_m dúplex.

Preparación de cultivos de células de neuronas corticales primarias de ratón

5 Se prepararon cultivos de neuronas corticales primarias a partir de cerebros de embriones de ratón de 15 días de edad de acuerdo con el procedimiento estándar. En resumen, las placas de cultivo se revistieron con poli-L-lisina (50 µg/ml de poli-L-lisina, tetraborato de Na 10 mM, amortiguador de pH 8) durante 2-3 horas a temperatura ambiente. Las placas se lavaron con 1xPBS antes de su uso. Los cerebros de embriones de ratón recolectados se 10 disecaron y homogeneizaron con una cuchilla de afeitar y se sumergieron en 38 ml de medio de disección (HBSS, Hepes 0.01 M, penicilina/estreptomicina). Entonces, se añadieron 2 ml de tripsina y las células se incubaron durante 30 min a 37 °C y se centrifugaron. Las células se disolvieron en 20 ml de DMEM (+ FBS al 10%) y se pasaron a través de una jeringa para una homogeneización adicional. Esto fue seguido de centrifugación a 15 500 rpm durante 15 minutos. Las células se disolvieron en DMEM (+ FBS al 10%) y se sembraron en placas de 96 pocillos (0.1×10^6 células/pocillo en 100 µl). Los cultivos de células neuronales estaban listos para su uso directamente después de la siembra.

Cribado de oligonucleótidos en cultivos de células de neuronas corticales primarias de ratón

20 Las células se cultivaron en medio de crecimiento (medio Gibco Neurobasal, suplemento B27, Glutamax, Pencillin-estreptomicina) en placas de 96 pocillos y se incubaron con oligonucleótidos durante 3 días a las concentraciones deseadas. El ARN total se aisló de las células y la eficacia de inactivación se midió mediante análisis de qPCR usando el kit qScript™ XLT One-Step RT-qPCR ToughMix®, Low ROX™ de Quanta Bioscience (95134-500). Se utilizaron ensayos taqman comerciales de Thermo Fisher Scientific para medir Ube3a_ATS, incluido GAPDH, para 25 la normalización.

Generación de cultivos de células neuronales primarias humanas

30 Cualquier línea celular en cualquier punto de tiempo descrito se incubó a 37°C, concentración de CO2 al 5% y humedad relativa del 95%.

Cultivo de células madre pluripotentes inducidas humanas (hiPSC)

35 Se obtuvieron muestras de sangre humana entera de pacientes diagnosticados con el síndrome de Angelman. Los cultivos posteriores de células mononucleares de sangre periférica primarias (PMCS) se enriquecieron en eritroblastos. Las líneas de iPSC específicas del paciente se generaron reprogramando eritroblastos con el kit de reprogramación CytoTune-iPS Sendai (Thermo Fisher Scientific). Las líneas de iPSC derivadas se mantuvieron en 40 condiciones libres de alimentadores utilizando Matrigel calificado para hESC (Corning) en mTESR1 (STEMCELL Technologies) con reemplazo diario del medio. Al alcanzar la confluencia, las colonias se disociaron en agrupamientos de células de 50 - 200 µm de tamaño utilizando el reactivo de disociación de células suaves (STEMCELL Technologies) y se subcultivaron en una proporción de 1:10 - 1:20 en presencia de Y-27632 10 µM (Calbiochem).

Diferenciación en células progenitoras neurales (NPC)

45 Tras la inducción de la diferenciación neural, las células derivadas de iPSC se mantuvieron en medio basal compuesto por volúmenes iguales de DMEM: medio F12 Glutamax y medio Neurobasal (Gibco, Invitrogen), complementado con 1x B27 (Gibco, Invitrogen), 1x N2 (Gibco, Invitrogen), beta-mercaptopetanol 0.1 mM (Gibco, Invitrogen) y los suplementos indicados.

50 Las células progenitoras neurales (NPC) se derivaron de hiPSC mediante inhibición dual de SMAD y de acuerdo con procedimientos publicados con ligeras modificaciones (Chambers et al. 2009 Nat Biotechnol. Vol. 3 págs. 275-80, Boissart et al., 2013 Transl Psychiatry. 3:e294). Las HiPSC se disociaron con Accutase (Innovative Cell Technologies Inc.) en una suspensión de células individuales y se resuspendieron en medio básico suplementado 55 adicionalmente con 10 µM de Y-27632 (Calbiochem), 5 ng/ml de FGF (Peprotech), 10 µM de SB-431542 (Calbiochem) y 100 nM de LDN (Calbiochem). La suspensión de células individuales se transfirió a placas AggreWell800 (STEMCELL Technologies) que permiten la formación de agregados que consisten en 8000 células. Después de 5 días, los agregados neurales se transfirieron a placas revestidas con poli-L-ornitina (Sigma) y laminina (Roche) y se dejaron formar rosetas neurales bajo inhibición dual continua de SMAD (SB-431542 y LDN) 60 en medio básico complementado con FGF. Las rosetas neuronales se aislaron selectivamente utilizando el reactivo de selección de rosetas neuronales STEMdiff™ (STEMCELL Technologies), se volvieron a colocar en placas revestidas con poli-L-ornitina y Laminin521 (BioLamina) y se expandieron en medio básico complementado con 10 ng/ml de FGF (Peprotech), 10 ng/ml de EGF (RnD) y 20 ng/ml de BDNF (Peprotech). Al alcanzar la confluencia, las células se disociaron enzimáticamente con tripsina/EDTA al 0.05% (Gibco, Invitrogen) y se subcultivaron. El pase continuo en medio básico complementado con FGF, EGF y BDNF conduce a una línea celular progenitora 65 neural estable (línea NPC) dentro de 10 a 20 pases. Una línea celular progenitora neural estable se define por su

capacidad de autorrenovación y por la expresión de los marcadores específicos de la etapa de desarrollo Sox2 y Nestin. Tras estímulos específicos, las NPC se diferencian en progenies neuronales (MAP2+, Tau+, HuC/D+) y astrogiales (GFAP+) (Dunkley et al., 2015 Proteomics Clin Appl. Vol. 7-8 págs. 684-94).

5 **Cultivo NPC**

Las condiciones para el cultivo de NPC se han descrito anteriormente y se utilizaron con ligeras modificaciones (Boissart et al., 2013 Transl Psychiatry. 3:e294). En resumen, las células se mantuvieron en placas revestidas con Laminin521 (BioLamina) y se cultivaron en medio básico [compuesto por volúmenes iguales de DMEM: medio F12 Glutamax y medio Neurobasal (Gibco, Invitrogen), complementado con 1x B27 (Gibco, Invitrogen), 1x N2 (Gibco, Invitrogen), beta-mercaptoetanol 0,1 mM (Gibco, Invitrogen)] y complementado con 10 ng/ml de FGF (Peprotech), 10 ng/ml de EGF (RnD) y 20 ng/ml de BDNF (Peprotech).

10 **Diferenciación en cultivo de células neuronales**

15 Para inducir la diferenciación neuronal de NPC, las células se disociaron con tripsina/EDTA al 0,05% (Gibco, Invitrogen) en una suspensión de células individuales y se sembraron en placas revestidas con Laminin521 (BioLamina) a una densidad de 12.000 células/cm² y se mantuvieron en medio básico complementado con 200 ng/ml de Shh (Peprotech), 100 ng/ml de FGF8 (Peprotech) y 100 µM de fosfato de ácido ascórbico (Sigma) durante 20 un período de 7 días. Posteriormente, las células se volvieron a colocar en medio basal complementado con 20 ng/ml de BDNF (Peprotech), 10 ng/ml de GDNF (Peprotech), cAMP 0,5 mM (BIOLOG Life Science) y fosfato de ácido ascórbico 100 µM (Sigma) a una densidad de 45.000 células/cm² y se diferenciaron durante un período de 25 21 días. En el día 21 de la diferenciación, los cultivos neuronales diferenciados se volvieron a sembrar en el formato de placa compatible con el cribado. La reposición en placas se realizó disociando los cultivos con Accutase (Innovative Cell Technologies Inc.) en una suspensión de células individuales. Las células se sembraron a una densidad de 200.000 células/cm² en presencia de Y-27632 10 µM (un inhibidor de cinasas Rho de Calbiochem 30 permeable a las células, reversible) en las placas de microtitulación de 384 pocillos para el ensayo de cribado de oligonucleótidos finales. Los cultivos neuronales se diferenciaron adicionalmente durante 7 días adicionales en medio basal complementado con 20 ng/ml de BDNF (Peprotech), 10 ng/ml de GDNF (Peprotech), cAMP 0,5 mM (BIOLOG Life Science) y 100 µM de fosfato de ácido ascórbico (Sigma). El medio de diferenciación se intercambió dos veces por semana. Después de un período de diferenciación total de 35 días, los cultivos de células neuronales 35 estaban listos para el tratamiento con oligonucleótidos.

Cribado de oligonucleótidos en cultivos de células neuronales humanas - sistema de 384 pocillos

35 Para el cribado, las soluciones madre de oligonucleótidos se prediluyeron a las concentraciones indicadas con agua en placas de microtitulación de 384 pocillos (placa compuesta). El diseño de placa sirvió como molde de tratamiento. Se transfirieron dos microlitros de dilución de oligonucleótidos de cada pocillo de la placa de 40 compuesta a una placa de cultivo respectiva. Toda la manipulación de líquidos se realizó en condiciones estériles en un flujo laminar utilizando un sistema robótico de laboratorio semiautomatizado (Beckmancoulter). Los cultivos de células neuronales se incubaron con oligonucleótidos durante 5 días sin cambio de medio. Posteriormente, los cultivos neuronales se lisaron y procesaron para el ensayo de qPCR con lisis celular lista en tiempo real y kit ARN Virus Master (Roche). La manipulación de líquidos se realizó utilizando un sistema robótico de laboratorio 45 semiautomatizado (Beckmancoulter). Las muestras se analizaron mediante un sistema de PCR en tiempo real Lightcycler480 (Roche).

La actividad de los oligonucleótidos se evaluó mediante qPCR monitoreando la abundancia de transcritos de UBE3A utilizando los siguientes cebadores y sondas

50 UBE3a-Sense: Cebador directo: ATATGTGGAAGCCGGAATCT (SEQ ID NO: 837),

Cebador inverso: TCCCAGAACTCCCTAATCAGAA (SEQ ID NO: 838),

Sonda interna etiquetada con tinte FAM: ATGACGGTGGCTATACCAGG (SEQ ID NO: 839)

55 La RT-qPCR se multiplexó con PPIA (peptidilprolil isomerasa A) como gen de mantenimiento para la normalización. Los cebadores y la sonda de PPIA etiquetados con el tinte VIC se compraron a Thermo Fisher Scientific (ID de ensayo Hs99999904_m1). Cada placa incluye un oligonucleótido no dirigido (simulado) como control negativo (TTGataaagtggaTGT (SEQ ID NO: 846)) y un oligonucleótido de referencia CMP ID NO: 41_1, lo que resulta en la regulación positiva del ARNm de UBE3A.

60 La selectividad de los oligonucleótidos se verificó mediante contracribado del transcripto SNORD 115, que se encuentra corriente arriba de SNORD109B en el cromosoma 15. La expresión de SNORD115 se monitoreó mediante qPCR utilizando los siguientes cebadores y sondas

65 Cebador directo: GGGTCAATGATGAGAACCTTAT (SEQ ID NO: 840),

Cebador inverso GGGCCTCAGCGTAATCCTATT (SEQ ID NO: 841),

Sonda interna etiquetada con el tinte FAM: TTCTGAAGAGAGGTGATGACTTAAAA (SEQ ID NO: 842)

5 La RT-qPCR se multiplexó con PPIA (Thermo Fisher Scientific) tras el tratamiento con oligonucleótidos.

La reducción del transcripto SNHG14 cadena abajo de SNORD10B (también denominado supresor UBE3A) se midió mediante RT-qPCR utilizando los siguientes cebadores y cebador directo de sonda: ATCCGAGGCATGAATCTCAC (SEQ ID NO: 843),

10 Cebador inverso: CAGGCCAAAACCCTTGATAA (SEQ ID NO: 844),

Sonda interna etiquetada con tinte FAM: TTGCTGAGCATTTCGCATC (SEQ ID NO: 845)

15 La RT-qPCR se multiplexó con PPIA (Thermo Fisher Scientific).

Los datos se presentan como % de expresión promedio en relación con la simulación en todas las placas y se normalizan al oligonucleótido de referencia para tener en cuenta la variación de placa a placa.

20 **Cribado de oligonucleótidos en cultivos de células neuronales humanas - sistema de 96 pocillos**

Para el cribado, las soluciones madre de oligonucleótidos se prediluyeron a las concentraciones indicadas con agua en placas de microtitulación de 96 pocillos (placa compuesta). El diseño de placa sirvió como molde de tratamiento. Se transfirieron dos microlitros de dilución de oligonucleótidos de cada pocillo de la placa de compuesto a una placa de cultivo respectiva. Toda la manipulación de líquidos se realizó en condiciones estériles en un flujo laminar utilizando un sistema robótico de laboratorio semiautomatizado (Beckman Coulter). Los cultivos de células neuronales se incubaron con oligonucleótidos durante 5 días sin cambio de medio. Posteriormente, los cultivos neuronales se lisaron y el ARN se purificó utilizando el kit de purificación de ARN Pure Link Pro96 (12173011A) LifeTechnologies. La manipulación de líquidos se realizó utilizando un sistema robótico de laboratorio semiautomatizado (Beckman Coulter). El análisis de qPCR de Ube3a y Ube3a-ATS se llevó a cabo en un sistema de PCR en tiempo real ViiA™ 7 Thermo Fisher Scientific utilizando el qScriptTM XLT 1-Step RT-qPCR ToughMix Low ROX, de Quanta (95134-50).

35 Se utilizaron los siguientes cebadores y sondas:

35 qPCR UBE3a-Sense:

Cebador directo: ATATGTGGAAGCCGGAATCT (SEQ ID NO: 697),

40 Cebador inverso: TCCCAGAACTCCCTAATCAGAA (SEQ ID NO: 698),

Sonda interna etiquetada con tinte FAM: ATGACGGTGGCTATACCAGG (SEQ ID NO: 699)

45 transcripto qPCR SNHG14 cadena abajo de SNORD10B (también denominado supresor UBE3A): Conjunto de cebadores y sondas disponibles comercialmente de ThermoFisher: Hs01372957_m1. Estos cebadores amplifican una secuencia que abarca exón-exón de 87 pb en el transcripto de Genbank AF400500.1

Transcripción QPCR GAPDH:

50 Conjunto de cebadores y sondas disponibles comercialmente de ThermoFisher: Símbolo genético: con los siguientes detalles del ensayo: RefSeq: NM_002046.3, Ubicación de exón de sonda:3, Tamaño de amplicón: 122 pb. ID de ensayo TaqMan correspondiente: Hs99999905_m1.

55 La RT-qPCR para Ube3a y Ube3a-ATS se multiplexó con GAPDH como gen de mantenimiento para la normalización. Cada placa incluye un oligonucleótido no dirigido (simulado) como control negativo (TTGataagtggATGT (SEQ ID NO: 846)) y un oligonucleótido de referencia CMP ID NO: 21_1, lo que resulta en la regulación positiva del ARNm de UBE3A. Además, se incluyó un panel de oligos que no se dirigen al transcripto Ube3a o SNHG14 cadena abajo de SNORD10B (también denominado supresor UBE3A) para monitorear el ruido del ensayo y el riesgo de detectar falsos positivos. Estos se distribuyeron aleatoriamente sobre las placas.

60 **Oligonucleótidos de control:**

CGAaccactgaaCAA	(SEQ ID NO: 819)
CGAaccactgaacAAA	(SEQ ID NO: 820)

CGAagtgcacaCG	(SEQ ID NO: 821)
GCGtaaagagaGGT	(SEQ ID NO: 822)
GAGAaggcacagaCGG	(SEQ ID NO: 823)
GCGaagtgcacaCGG	(SEQ ID NO: 824)
GAGAaggcacagaCGG	(SEQ ID NO: 825)
CGAaccactgAACAA	(SEQ ID NO: 826)
GAAccactgaacAAA	(SEQ ID NO: 827)
caGCGtaaagagaGG	(SEQ ID NO: 828)
GCgtaaagagAGG	(SEQ ID NO: 829)
CGAaccactgaAC	(SEQ ID NO: 830)
CGAAccactgaaCAAA	(SEQ ID NO: 831)
AGCgaagtgcacaCGG	(SEQ ID NO: 832)
AGGtgaagcgaAGTG	(SEQ ID NO: 833)
TAGTaaactgagCCA	(SEQ ID NO: 834)
AGAaggcacagaCGG	(SEQ ID NO: 835)
CCGcagtatggaTCG	(SEQ ID NO: 836)

Ejemplo 1 - Actividad de oligonucleótidos en cultivos de células neuronales primarias de ratón

- 5 Oligonucleótidos que se dirigen a la parte del ARN no codificante largo de SNHG14 que es antisentido al pre-ARNm de UBE3A (posición 55319 a 141053 de la SEQ ID NO: 1) se evaluaron para determinar su capacidad para reducir el transcripto de ARN no codificante largo SNHG14 que previene la expresión de UBE3A (también denominado supresor UBE3A o UBE3A-SUP en la tabla de datos) y su capacidad para inducir la reexpresión de ARNm de UBE3A en cultivos de células de neuronas corticales primarias de ratón, obtenidas como se describe en la sección "Materiales y métodos" anterior. La concentración de oligonucleótidos fue de 5 microM.
- 10 Los oligonucleótidos se cribaron de acuerdo con el protocolo para el cribado en cultivos de células de neuronas corticales de ratón descrito en la sección "Materiales y métodos". Los resultados se muestran en la tabla 4.

Tabla 4: Actividad de oligonucleótidos en cultivos de células neuronales primarias de ratón.

CMP ID NO	oligonucleótido	% de control de UBE3A_SUP	sd	% de control de UBE3A	sd
95_1	CTCAtactgcttaAT	3,6	0,1	154,1	15,1
95_2	CTcatacttgcttaAT	15,9	2,6	119,8	12,4
96_1	ACatctcatacttGCTT	4,0	0,5	149,9	11,5
96_2	ACatctcatacttgCTT	9,3	3,9	139,9	36,4
96_3	ACatctcatacttgCTT	3,1	0,2	143,2	3,9
97_1	ACatctcatactTGCT	4,0	1,5	154,5	10,0
97_2	ACatctcatacttgCT	6,1	1,7	141,1	14,1
97_3	ACatctcatacttGCT	3,7	0,6	162,7	15,0
97_4	ACATctcatacttgCT	5,2	0,4	156,7	24,4
98_1	TAcatctcatactTGCT	5,0	0,9	159,0	15,6
98_2	TAcatctcatacttgCT	15,5	5,3	130,4	3,4
98_3	TACAtctcatacttgCT	4,7	0,4	140,3	38,2
101_1	TACatctcatactTGC	2,6	0,5	152,6	10,2
101_2	TAcatctcatacttGC	19,2	6,0	112,0	15,0
101_3	TAcatctcatactTGC	3,5	0,4	117,2	13,7

CMP ID NO	oligonucleótido	% de control de UBE3A_SUP	sd	% de control de UBE3A	sd
101_4	TACAtctcatacttGC	3,0	0,7	140,5	12,4
100_1	CTAcatctcatactTGC	5,4	0,8	160,4	4,1
100_2	CTacatctcatacttGC	9,6	3,7	159,2	14,5
100_3	CTacatctcatactTGC	3,0	0,1	133,2	5,9
99_2	CCtacatctcatacttGC	7,8	1,4	150,7	11,0
99_3	CCtacatctcatactTGC	3,2	0,6	134,7	12,5
99_4	CCtacatctcatacTTGC	2,7	0,2	145,2	4,7
102_1	CCTAcatctcatactTG	5,8	1,7	127,0	24,5
102_2	CCtacatctcatactTG	20,2	6,6	129,7	9,2
102_4	CCTacatctcatacTTG	4,0	0,6	140,2	7,2
102_3	CCTacatctcatactTG	3,9	1,0	133,3	10,0
104_1	CCTacatctcataCTT	6,6	1,5	136,5	8,7
104_3	CCtacatctcatACTT	3,5	0,4	131,4	6,0
103_1	ACCTacatctcataCTT	5,8	1,4	130,8	0,7
103_2	ACctacatctcataCTT	11,4	2,2	123,6	12,4
103_3	ACctacatctcatACTT	5,8	0,8	132,2	4,5
105_1	TACCTacatctcataCTT	5,2	0,8	152,3	7,2
106_1	TTAcctacatctcataCTT	13,3	3,0	140,1	17,5
106_2	TTAcctacatctcataCTT	21,0	1,4	116,9	15,0
107_1	ACCTacatctcataCT	6,2	0,9	119,2	3,4
107_2	ACctacatctcataCT	14,3	7,4	142,9	13,7
108_1	TACCTacatctcataCT	5,6	1,0	127,0	10,7
108_2	TAcctacatctcataCT	21,4	12,5	117,1	8,5
109_1	TTAcctacatctcaTACT	4,4	0,4	138,9	1,2
109_2	TTAcctacatctcataCT	22,9	3,3	117,1	13,0
110_1	TTAcctacatctcaTAC	8,7	2,1	133,2	5,1
110_2	TTAcctacatctcatAC	21,0	5,1	111,4	11,1
111_1	GTtacctacatctCATA	8,0	2,4	143,8	14,8
111_2	GTtacctacatctcaTA	19,0	2,3	115,4	4,1
112_1	GTTacctacatctCAT	6,6	1,4	145,5	16,8
112_2	GTtacctacatctcAT	15,8	4,5	120,3	8,1
126_1	TCACttccagatatCA	8,0	1,9	133,8	5,4
126_3	TCactttccagatatCA	53,4	75,9	112,0	11,4
128_1	ACATgtcccttataTT	16,3	2,5	114,7	11,1
128_2	ACatgtcccttataTT	14,8	1,1	136,9	6,2
129_1	ACAtgtcccttaTAT	11,8	1,9	135,0	14,3
132_1	CTCAtcctccaagaAA	9,1	1,6	131,7	8,4
132_2	CTcatccctccaagaAA	11,2	3,9	159,3	17,7

Ejemplo 2 - Actividad de oligonucleótidos en cultivos de células neuronales humanas

Los oligonucleótidos que se dirigen a SNHG14 humano en la región cadena abajo de SNORD10B correspondiente a la posición 25278410 a 25419462 en el cromosoma 15 (SEQ ID NO: 1) se probaron en cultivos de células neuronales humanas derivadas de pacientes (ver protocolo en la sección "Materiales y métodos"). Se analizó la capacidad de los oligonucleótidos para reducir el transcripto SNHG14 en la región cadena abajo de SNORD10B (también denominado supresor UBE3A o UBE3A-SUP en la tabla de datos), sin afectar la expresión de SNORD115. Además, se analizó la capacidad para inducir la reexpresión de ARNm de UBE3A.

Los oligonucleótidos se cribaron de acuerdo con el protocolo para el cribado de oligonucleótidos en cultivos de células neuronales humanas descrito en la sección "Materiales y métodos" anterior.

Los resultados se muestran en la tabla 5. La expresión del ARNm de UBE3A se ha medido para todos los compuestos, mientras que la inactivación del supresor UBE3A y el mantenimiento de los niveles de SNORD115 no se han analizado para todos los compuestos.

15 Table 5. Oligonucleotide activity in patient derived human neuronal cell cultures.

Índice SEQ ID NO:1	CMP ID NO	Diana	% de control conc. de oligo 0.2 μ M	sd	% de control conc. de oligo 1.0 μ M	sd	% de control conc. de oligo 5.0 μ M	sd
1678	10_1	UBE3A	107	14	88	10	151	8
1679	12_2	UBE3A	100	9	87	14	158	16
1687	20_1	UBE3A	87	7	102	22	213	44
1712	21_1	UBE3A	127	23	186	6	178	13
1712	21_1	UBE3A-SUP	81	3	82	8	72	12
1712	21_1	SNORD115	115	6	142	24	169	26
4167	22_1	UBE3A	87	5	90	8	146	20
4170	27_1	UBE3A	94	16	106	11	170	10

ES 2 991 800 T3

Index SEQ ID NO 1	CMP ID NO	Diana	% da Control de conc. de oligo 0.2 μ M	sd	% da Control de conc. de oligo 1.0 μ M	sd	% da Control de conc. de oligo 5.0 μ M	sd
4171	28_2	UBE3A	86	13	100	12	194	35
4172	30_1	UBE3A	96	6	121	12	209	27
9210	35_1	UBE3A	88	5	112	23	195	27
10838	37_1	UBE3A	77	7	85	9	169	34
15568	38_2	UBE3A	93	11	108	6	167	34
22239	42_1	UBE3A	125	16	143	14	180	17
22239	42_1	UBE3A-SUP	108	14	98	15	85	18
22239	42_1	SNORD11S	101	14	93	35	127	31
30448	43_1	UBE3A	99	5	95	13	115	8
30451	44_1	UBE3A	99	15	80	20	141	17
30451	44_2	UBE3A	98	31	104	16	119	7
30687	46_1	UBE3A	91	8	87	5	167	30
36068	48_1	UBE3A	95	6	111	10	155	29
36068	49_1	UBE3A-SUP	76	7	84	24	110	31
36068	49_1	SNORD11S	89	14	111	20	94	6
36068	50_1	UBE3A	109	15	103	11	92	14
36068	50_1	UBE3A-SUP	122	24	93	28	73	7
36068	50_1	SNORD11S	120	19	113	12	99	6
37208	51_1	UBE3A	114	16	101	7	101	3
37208	51_1	UBE3A-SUP	128	31	67	9	84	13
37208	51_1	SNORD11S	140	26	110	9	100	11
46130	52_1	UBE3A	139	3	160	1	236	36
46130	53_1	UBE3A-SUP	135	16	133	26	160	33
46130	52_1	SNORD11S	104	8	119	34	100	8
48145	58_1	UBE3A	179	3	122	17	115	NA
48170	76_1	UBE3A	85	16	100	8	155	12
48171	80_1	UBE3A	120	7	134	10	172	20
48171	76_1	UBE3A	136	31	103	20	169	11
48172	82_2	UBE3A	96	11	121	4	186	32
48172	84_1	UBE3A	95	14	100	8	158	14
48343	85_1	UBE3A	97	22	131	10	188	17
48722	87_1	UBE3A	111	9	126	11	177	22
52417	92_1	UBE3A	133	7	140	30	140	8
52417	92_1	UBE3A-SUP	88	14	80	14	82	8
52417	92_1	SNORD11S	102	8	114	26	91	8
52420	93_1	UBE3A	111	14	120	9	126	16
52420	93_1	UBE3A-SUP	104	23	82	20	79	8
52430	93_1	SNORD11S	110	13	134	17	95	7
53853	94_1	UBE3A	117	12	147	15	166	18
53853	94_1	UBE3A-SUP	92	18	81	8	86	22

ES 2 991 800 T3

BBB SEQ ID NO 1	CMP ID NO	Diana	% da Control de conc. de oligo 0,2 μ M	sd	% da Control de conc. de oligo 1,0 μ M	sd	% da Control de conc. de oligo 5,0 μ M	sd
60818	94_1	SNORD11S	124	33	123	37	106	18
60818	95_1	UBE3A	103	11	131	14	175	7
60818	95_1	UBE3A-SUP	93	13	87	3	74	6
60818	96_1	SNORD11S	152	18	158	10	201	11
60818	96_2	UBE3A	147	10	129	20	117	2
60818	96_2	UBE3A-SUP	118	24	87	13	83	8
60818	96_2	SNORD11S	104	17	118	10	129	6
60823	96_1	UBE3A	115	16	135	19	174	17
60823	96_1	UBE3A-SUP	104	25	93	32	91	11
60823	96_2	UBE3A	108	7	114	9	115	13
60823	96_2	UBE3A-SUP	99	17	92	19	93	10
60824	97_1	UBE3A	111	12	134	23	159	14
60824	97_1	UBE3A-SUP	110	27	105	33	92	10
60824	97_2	UBE3A	124	13	126	12	124	11
60824	97_2	UBE3A-SUP	113	17	107	33	96	20
60824	98_1	UBE3A	111	16	119	11	138	14
60824	98_1	UBE3A-SUP	118	34	98	23	82	19
60824	98_1	SNORD11S	109	11	123	18	114	16
60824	98_2	UBE3A	128	10	109	7	136	12
60824	98_2	UBE3A-SUP	91	15	77	11	130	16
60824	98_2	SNORD11S	101	3	110	7	124	11
60825	99_1	UBE3A	125	6	115	5	131	10
60825	99_1	UBE3A-SUP	139	18	121	34	127	45
60825	99_1	SNORD11S	110	18	112	12	98	18
60825	99_2	UBE3A	120	21	111	11	135	22
60825	99_2	UBE3A-SUP	96	21	79	15	75	11
60825	99_2	SNORD11S	104	34	113	22	131	24
60825	100_1	UBE3A	123	34	139	34	145	21
60825	100_1	UBE3A-SUP	104	37	127	46	99	17
60825	100_2	UBE3A	124	46	138	37	145	31
60825	100_2	UBE3A-SUP	113	36	120	47	92	13
60825	101_1	UBE3A	112	18	123	15	150	13
60825	101_1	UBE3A-SUP	96	18	102	14	88	12
60825	101_2	UBE3A	118	15	138	24	139	32
60825	101_2	UBE3A-SUP	100	29	130	39	93	10
60826	102_1	UBE3A	132	17	120	7	125	9
60826	102_1	UBE3A-SUP	113	18	83	5	88	18
60826	102_1	SNORD11S	111	35	131	23	139	9
60826	102_2	UBE3A	90	5	138	23	103	7
60826	102_2	UBE3A-SUP	91	7	90	12	64	18

ES 2 991 800 T3

INDIV SEQ ID NO 1	CMP ID NO	Diana	% da Control de conc. de oligo 0.2 μ M	sd	% da Control de conc. de oligo 1.0 μ M	sd	% da Control de conc. de oligo 5.0 μ M	sd
60827	103_2	SNORD11S	116	13	108	17	103	18
60827	103_1	UBE3A	106	8	112	10	115	9
60827	103_1	UBE3A-SUP	99	15	110	28	94	8
60827	103_2	UBE3A	107	14	120	13	112	14
60827	103_2	UBE3A-SUP	87	14	118	38	93	30
60827	104_1	UBE3A	128	14	111	9	111	6
60827	104_1	UBE3A-SUP	113	12	97	9	87	19
60827	104_1	SNORD11S	114	16	110	13	109	13
60827	104_2	UBE3A	108	10	111	16	109	10
60827	104_2	UBE3A-SUP	103	13	103	33	89	9
60827	105_1	UBE3A	122	13	121	12	121	4
60827	105_1	UBE3A-SUP	118	7	97	15	93	7
60827	105_1	SNORD11S	114	21	128	12	118	9
60827	105_2	UBE3A	123	5	110	9	114	8
60827	105_2	UBE3A-SUP	110	11	89	17	94	21
60827	105_2	SNORD11S	103	18	108	16	107	18
60827	106_1	UBE3A	114	17	133	23	125	9
60827	106_1	UBE3A-SUP	112	35	103	15	87	12
60827	106_2	UBE3A	110	12	130	32	123	14
60827	106_2	UBE3A-SUP	105	19	107	27	93	18
60828	107_1	UBE3A	83	11	117	13	112	6
60828	107_1	UBE3A-SUP	86	11	114	16	67	7
60828	107_1	SNORD11S	108	12	130	21	137	24
60828	107_2	UBE3A	143	43	137	10	122	11
60828	107_2	UBE3A-SUP	116	12	92	4	100	8
60828	107_2	SNORD11S	108	4	127	16	108	14
60828	108_1	UBE3A	120	7	127	31	132	31
60828	108_1	UBE3A-SUP	153	33	118	34	89	17
60828	108_1	SNORD11S	134	8	134	9	105	15
60828	108_2	UBE3A	122	18	133	26	128	9
60828	108_2	UBE3A-SUP	101	19	100	38	89	17
60828	108_1	UBE3A	108	10	123	14	128	5
60828	109_1	UBE3A-SUP	106	21	107	24	84	8
60828	109_2	UBE3A	109	11	110	8	111	13
60828	109_2	UBE3A-SUP	95	13	86	14	83	9
60829	110_1	UBE3A	104	6	83	3	101	18
60829	110_1	UBE3A-SUP	100	13	85	12	79	4
60829	110_1	SNORD11S	120	21	125	6	132	13
60829	110_2	UBE3A	92	7	87	9	96	7
60829	110_2	UBE3A-SUP	98	7	108	9	81	5

ES 2 991 800 T3

SEQ ID NO 1	CMP ID NO	Diana	% da Control de conc. de oligo 0,2 μ M	sd	% da Control de conc. de oligo 1,0 μ M	sd	% da Control de conc. de oligo 5,0 μ M	sd
60828	110_2	SNORD11S	118	15	138	13	198	38
60830	111_1	UBE3A	110	6	122	13	124	10
60830	111_1	UBE3A-SUP	104	14	90	28	79	11
60830	111_2	UBE3A	115	10	120	15	131	10
60830	111_2	UBE3A-SUP	114	30	89	18	87	9
60831	112_1	UBE3A	93	8	94	13	106	10
60831	112_1	UBE3A-SUP	97	1	68	29	82	7
60831	112_1	SNORD11S	118	20	110	13	158	20
60831	112_2	UBE3A	83	8	78	7	83	6
60831	112_2	UBE3A-SUP	106	35	80	23	69	9
60831	112_2	SNORD11S	107	6	106	8	159	21
62198	113_1	UBE3A	110	3	122	6	134	9
62198	113_1	UBE3A-SUP	113	20	85	18	79	24
62198	113_1	SNORD11S	118	18	123	9	91	9
62284	115_1	UBE3A	105	14	98	19	141	36
62422	116_1	UBE3A	130	19	142	39	172	18
62423	117_1	UBE3A	76	8	93	13	171	17
62439	118_1	UBE3A	75	7	88	9	150	19
66378	119_1	UBE3A	96	14	93	5	110	10
77565	126_1	UBE3A	94	6	113	5	135	14
77565	126_1	UBE3A-SUP	83	17	95	33	89	5
77565	126_1	SNORD11S	105	11	123	19	152	19
77565	126_2	UBE3A	98	5	126	9	133	2
77565	126_2	UBE3A-SUP	77	27	106	23	83	15
77565	126_2	SNORD11S	118	17	157	13	180	18
92321	128_1	UBE3A	102	7	91	5	111	13
92321	128_1	UBE3A-SUP	115	3	104	25	91	13
92321	128_1	SNORD11S	135	8	132	12	196	36
92321	128_2	UBE3A	91	5	96	8	104	8
92321	128_2	UBE3A-SUP	112	20	92	20	79	7
92321	128_2	SNORD11S	125	7	133	13	169	13
92322	129_1	UBE3A	101	5	103	2	110	7
92322	129_1	UBE3A-SUP	99	39	113	12	94	13
92322	129_1	SNORD11S	124	29	114	6	140	13
92322	129_2	UBE3A	93	3	100	4	113	18
92322	129_2	UBE3A-SUP	109	4	102	22	85	7
92322	129_2	SNORD11S	103	13	99	9	152	31
97154	132_1	UBE3A	100	10	138	13	142	13
97154	132_1	UBE3A-SUP	103	9	115	8	109	6
97154	132_1	SNORD11S	99	7	90	12	143	25

Inicio SEQ ID NO 1	CMP ID NO	Diana	% de Control de conc. de oligo 0,2 μ M	sd	% de Control de conc. de oligo 1,0 μ M	sd	% de Control de conc. de oligo 5,0 μ M	sd
97154	132_2	UBE3A	111	8	128	17	128	17
97154	132_3	UBE3A-SUP	95	7	116	9	105	13
97154	133_2	SNORD11S	86	7	108	9	121	9
97154	133_1	UBE3A	101	3	107	11	124	19
97154	133_1	UBE3A-SUP	112	9	117	7	148	25
97154	133_1	SNORD11S	60	7	110	19	141	15
97154	133_2	UBE3A	94	13	116	14	138	13
97154	133_2	UBE3A-SUP	116	6	128	13	148	38
97154	133_2	SNORD11S	78	5	108	9	160	34
106137	137_1	UBE3A	83	12	74	11	124	20
109404	138_1	UBE3A	80	20	92	7	120	21
110766	139_1	UBE3A	76	5	85	12	121	17
114826	140_1	UBE3A	87	10	88	11	136	9
116637	143_1	UBE3A	83	7	104	30	141	28
116638	144_1	UBE3A	74	17	31	39	106	33
124160	145_2	UBE3A	89	6	95	10	115	25
125499	146_1	UBE3A	83	13	75	7	124	16
125499	146_2	UBE3A	123	30	79	14	102	23
125538	150_2	UBE3A	82	17	82	7	119	24

De los 187 compuestos probados, aproximadamente el 90 % mostró reexpresión de UBE3A en comparación con el oligonucleótido simulado a la concentración de 5 micromolar. El número de oligonucleótidos capaces de inducir la reexpresión de UBE3A es mayor en la región entre la posición 1 a 55318 de la SEQ ID NO: 1 (región no superpuesta) y luego en la región complementaria a la región codificante de UBE3A (región superpuesta). La figura 2 grafica la distribución de los oligonucleótidos de acuerdo con su posición en el cromosoma 15 frente a la expresión de ARNm de UBE3A en relación con el oligonucleótido simulado.

5 Para los oligonucleótidos donde se ha probado SNORD115 no hay una regulación negativa significativa en comparación con los simulados a 1 y 5 microM.

10 **Ejemplo 3 - Actividad de oligonucleótidos que se dirigen al transcripto SNHG14 en la región cadena abajo de SNORD109B y cadena arriba de la región antisentido al pre-ARNm de UBE3A**

15 Los oligonucleótidos que se dirigen a la posición 4806-54939 de la SEQ ID NO: 1 se probaron en cultivos de células neuronales humanas derivadas de pacientes (ver protocolo en la sección "Materiales y métodos"). La capacidad de los oligonucleótidos para reducir el transcripto SNHG14 en la región cadena abajo de SNORD109B (también denominado supresor UBE3A o UBE3A-SUP en la tabla de datos. Además, se analizó la capacidad para inducir la reexpresión de ARNm de UBE3A.

20 Los oligonucleótidos se cribaron de acuerdo con el protocolo para el cribado de oligonucleótidos en cultivos de células neuronales humanas descrito en la sección "Materiales y métodos" - "Cribado de oligonucleótidos en cultivos de células neuronales humanas - sistema de 96 pocillos"

25 Los resultados se muestran en la tabla 6.

Tabla 6: Actividad de oligonucleótidos en cultivos de células neuronales humanas derivadas de pacientes.

Inicio SEQ ID NO 1	CMP ID NO	Conc μ M	% de control de UBE3A- SUP	sd	% de control de UBE3A	sd
4806	151_1	0,2	66	2	125	NA
4806	151_1	1	53	10	NA	NA

ES 2 991 800 T3

Inicio SEQ ID NO 1	CMP ID NO	Conc μ M	% de control de UBE3A- SUP	sd	% de control de UBE3A	sd
4808	152_1	0,2	49	6	167	NA
4808	152_1	1	33	4	289	NA
4809	153_1	0,2	41	1	208	NA
4809	153_1	1	29	10	NA	NA
4811	154_1	0,2	48	3	282	NA
4811	154_1	1	37	5	331	NA
4812	155_1	0,2	35	5	286	64
4812	155_1	1	32	3	327	21
4972	156_1	0,2	60	6	145	6
4972	156_1	1	46	14	145	NA
4973	157_1	0,2	75	9	128	6
4973	157_1	1	59	NA	158	NA
4979	158_1	0,2	46	9	131	NA
4979	158_1	1	37	5	219	8
5058	159_1	0,2	69	6	133	19
5058	159_1	1	51	14	NA	NA
5071	160_1	0,2	55	8	98	NA
5071	160_1	1	39	7	136	34
5078	161_1	0,2	65	7	205	18
5078	161_1	1	51	10	306	31
5094	162_1	0,2	53	5	154	27
5094	162_1	1	34	8	300	65
5096	163_1	0,2	44	1	206	49
5096	163_1	1	36	6	316	NA
5100	164_1	0,2	34	3	220	NA
5100	164_1	1	30	3	227	32
5101	165_1	0,2	38	7	245	NA
5101	165_1	1	36	4	246	55
5218	166_1	0,2	45	4	240	NA
5218	166_1	1	36	6	280	44
5218	167_1	0,2	46	2	261	NA
5218	167_1	1	31	4	346	30
5224	168_1	0,2	39	3	377	40
5224	168_1	1	33	5	338	65
5224	169_1	0,2	37	4	313	NA
5224	169_1	1	31	2	308	3
5427	170_1	0,2	89	13	105	26
5427	170_1	1	117	35	124	NA
5434	171_1	0,2	51	5	164	10
5434	171_1	1	33	6	213	46

ES 2 991 800 T3

Inicio SEQ ID NO 1	CMP ID NO	Conc μ M	% de control de UBE3A-SUP	sd	% de control de UBE3A	sd
5785	172_1	0,2	46	5	210	NA
5785	172_1	1	38	4	342	NA
5786	173_1	0,2	54	4	292	61
5786	173_1	1	39	6	552	NA
6341	174_1	0,2	97	11	126	3
6341	174_1	1	90	33	NA	NA
6694	175_1	0,2	44	4	226	NA
6694	175_1	1	35	4	296	NA
6695	176_1	0,2	32	7	297	87
6695	176_1	1	29	4	263	9
6958	177_1	0,2	58	7	244	76
6958	177_1	1	47	NA	NA	NA
7159	179_1	0,2	33	4	282	NA
7159	179_1	1	29	5	289	7
7159	178_1	0,2	43	5	248	NA
7159	178_1	1	32	4	258	NA
7720	180_1	0,2	75	6	144	36
7720	180_1	1	54	7	233	26
7724	181_1	0,2	72	6	177	20
7724	181_1	1	45	19	224	62
7725	182_1	0,2	65	5	139	37
7725	182_1	1	47	4	208	76
7725	183_1	0,2	103	13	140	2
7725	183_1	1	74	6	NA	NA
7727	184_1	0,2	45	2	300	107
7727	184_1	1	35	2	272	16
8117	185_1	0,2	87	17	122	13
8117	185_1	1	63	17	175	NA
8118	186_1	0,2	40	5	368	105
8118	186_1	1	33	5	NA	NA
8119	187_1	0,2	62	5	197	NA
8119	187_1	1	43	13	517	143
8120	188_1	0,2	96	10	136	41
8120	188_1	1	79	22	146	19
8571	189_1	0,2	53	11	204	NA
8571	189_1	1	49	24	298	15
8573	190_1	0,2	54	9	140	9
8573	190_1	1	50	10	267	4
8574	191_1	0,2	56	1	117	NA
8574	191_1	1	57	13	199	NA

ES 2 991 800 T3

Inicio SEQ ID NO 1	CMP ID NO	Conc μ M	% de control de UBE3A- SUP	sd	% de control de UBE3A	sd
8575	192_1	0,2	56	9	165	10
8575	192_1	1	54	13	246	NA
8576	193_1	0,2	56	6	185	7
8576	193_1	1	52	8	330	35
8585	194_1	0,2	47	2	302	NA
8585	194_1	1	39	7	NA	NA
8819	195_1	0,2	62	10	155	10
8819	195_1	1	41	3	192	7
8820	196_1	0,2	55	12	237	69
8820	196_1	1	40	3	278	26
8887	197_1	0,2	69	15	301	59
8887	197_1	1	58	7	383	92
9150	198_1	0,2	49	6	NA	NA
9150	198_1	1	43	3	365	38
9201	199_1	0,2	79	23	88	42
9201	199_1	1	64	24	140	22
9202	201_1	0,2	61	10	NA	NA
9202	201_1	1	45	8	343	27
9202	200_1	0,2	47	3	287	76
9202	200_1	1	41	4	281	NA
9203	202_1	0,2	55	17	166	92
9203	202_1	1	40	5	297	54
9209	203_1	0,2	60	1	122	NA
9209	203_1	1	40	14	204	8
9210	204_1	0,2	43	2	216	NA
9210	204_1	1	37	3	409	NA
9210	205_1	0,2	45	8	187	NA
9210	205_1	1	37	22	336	18
9211	206_1	0,2	51	10	384	17
9211	206_1	1	42	3	381	35
9211	207_1	0,2	65	8	301	28
9211	207_1	1	50	5	272	53
9212	35_2	0,2	42	11	203	16
9212	35_2	1	44	18	335	NA
9212	208_1	0,2	64	5	147	58
9212	208_1	1	50	6	260	73
9213	209_1	0,2	57	7	NA	NA
9213	209_1	1	49	4	346	31
9214	210_1	0,2	49	7	139	NA
9214	210_1	1	45	7	223	59

ES 2 991 800 T3

Inicio SEQ ID NO 1	CMP ID NO	Conc μ M	% de control de UBE3A-SUP	sd	% de control de UBE3A	sd
10832	211_1	0,2	70	6	147	10
10832	211_1	1	56	9	200	38
10837	212_1	0,2	59	9	146	46
10837	212_1	1	41	6	226	47
10838	213_1	0,2	50	8	247	69
10838	213_1	1	44	12	307	NA
10877	214_1	0,2	108	21	115	1
10877	214_1	1	92	37	88	32
11434	215_1	0,2	97	12	81	23
11434	215_1	1	80	26	111	11
11435	216_1	0,2	90	16	87	NA
11435	216_1	1	82	29	82	21
11436	217_1	0,2	87	6	83	11
11436	217_1	1	68	26	123	NA
11438	218_1	0,2	57	5	133	NA
11438	218_1	1	44	16	188	NA
11439	219_1	0,2	84	1	93	NA
11439	219_1	1	66	22	113	29
11464	220_1	0,2	67	9	209	51
11464	220_1	1	41	6	256	33
11507	221_1	0,2	59	6	237	NA
11507	221_1	1	40	63	320	NA
11508	222_1	0,2	53	7	195	NA
11508	222_1	1	48	12	302	NA
11511	223_1	0,2	41	3	210	6
11511	223_1	1	37	9	273	NA
11513	224_1	0,2	22	8	288	91
11513	224_1	1	26	5	360	46
11514	225_1	0,2	98	17	98	31
11514	225_1	1	68	16	129	11
11736	226_1	0,2	69	8	197	80
11736	226_1	1	55	7	329	66
12361	227_1	0,2	48	8	183	56
12361	227_1	1	37	4	193	46
12794	228_1	0,2	38	9	201	71
12794	228_1	1	32	2	362	48
12795	229_1	0,2	50	12	161	30
12795	229_1	1	34	7	301	35
12796	230_1	0,2	44	12	237	86
12796	230_1	1	32	3	379	106

ES 2 991 800 T3

Inicio SEQ ID NO 1	CMP ID NO	Conc μ M	% de control de UBE3A-SUP	sd	% de control de UBE3A	sd
12894	232_1	0,2	91	17	79	27
12894	232_1	1	66	10	99	24
12894	231_1	0,2	80	5	89	NA
12894	231_1	1	57	14	164	31
12895	234_1	0,2	88	11	75	32
12895	234_1	1	68	19	91	24
12895	233_1	0,2	57	5	199	37
12895	233_1	1	38	7	249	57
12896	235_1	0,2	72	3	176	9
12896	235_1	1	45	3	251	42
13223	236_1	0,2	40	3	267	66
13223	236_1	1	31	3	270	23
13224	238_1	0,2	33	3	265	NA
13224	238_1	1	28	4	265	6
13224	237_1	0,2	38	2	212	NA
13224	237_1	1	31	1	254	31
13225	239_1	0,2	42	5	317	113
13225	239_1	1	29	7	215	26
13226	240_1	0,2	38	7	223	NA
13226	240_1	1	32	5	232	16
15115	241_1	0,2	61	8	377	15
15115	241_1	1	41	3	377	43
15258	242_1	0,2	66	14	133	35
15258	242_1	1	55	10	170	17
15568	243_1	0,2	62	13	192	58
15568	243_1	1	41	11	309	5
15570	244_1	0,2	53	17	252	59
15570	244_1	1	44	5	332	52
15572	245_1	0,2	57	21	321	122
15572	245_1	1	49	7	407	77
15573	246_1	0,2	47	16	348	129
15573	246_1	1	40	7	410	69
15574	247_1	0,2	48	14	326	116
15574	247_1	1	44	8	411	36
15722	248_1	0,2	51	3	258	17
15722	248_1	1	36	3	230	NA
16597	249_1	0,2	66	19	111	39
16597	249_1	1	54	14	174	44
16603	250_1	0,2	67	26	89	31
16603	250_1	1	56	6	172	32

ES 2 991 800 T3

Inicio SEQ ID NO 1	CMP ID NO	Conc μ M	% de control de UBE3A-SUP	sd	% de control de UBE3A	sd
16730	251_1	0,2	36	5	354	41
16730	251_1	1	31	2	326	75
16849	252_1	0,2	74	17	188	81
16849	252_1	1	48	17	282	1
17089	253_1	0,2	70	17	98	37
17089	253_1	1	62	19	153	13
17401	254_1	0,2	42	6	209	83
17401	254_1	1	29	3	327	49
24290	255_1	0,2	106	13	105	36
24290	255_1	1	109	21	136	NA
24296	256_1	0,2	92	20	117	30
24296	256_1	1	93	15	138	21
24811	257_1	0,2	85	12	126	4
24811	257_1	1	74	12	137	17
25032	258_1	0,2	50	11	329	131
25032	258_1	1	39	5	411	53
25033	259_1	0,2	40	10	343	50
25033	259_1	1	31	3	483	84
25250	260_1	0,2	33	10	279	42
25250	260_1	1	33	4	338	65
25251	261_1	0,2	40	8	209	97
25251	261_1	1	34	3	370	57
25718	262_1	0,2	56	20	113	48
25718	262_1	1	45	8	198	65
25720	263_1	0,2	84	7	121	39
25720	263_1	1	72	11	88	10
25721	264_1	0,2	83	15	87	40
25721	264_1	1	84	22	NA	NA
26331	265_1	0,2	93	5	88	38
26331	265_1	1	81	8	NA	NA
27165	266_1	0,2	63	3	117	39
27165	266_1	1	46	9	174	15
27248	267_1	0,2	81	10	124	17
27248	267_1	1	59	10	190	112
29330	268_1	0,2	109	4	124	48
29330	268_1	1	98	28	114	35
29635	269_1	0,2	45	1	218	50
29635	269_1	1	33	9	267	NA
29635	270_1	0,2	55	5	225	41
29635	270_1	1	45	8	NA	NA

ES 2 991 800 T3

Inicio SEQ ID NO 1	CMP ID NO	Conc μ M	% de control de UBE3A- SUP	sd	% de control de UBE3A	sd
29636	271_1	0,2	48	2	285	56
29636	271_1	1	40	7	359	99
29636	272_1	0,2	48	3	166	5
29636	272_1	1	35	8	293	40
29637	273_1	0,2	56	5	255	47
29637	273_1	1	46	4	300	105
29637	274_1	0,2	67	7	134	35
29637	274_1	1	54	7	234	19
29661	275_1	0,2	51	3	167	15
29661	275_1	1	42	11	251	NA
29661	276_1	0,2	54	5	127	17
29661	276_1	1	39	8	229	NA
29684	277_1	0,2	40	3	168	73
29684	277_1	1	31	13	NA	NA
29684	278_1	0,2	46	7	179	2
29684	278_1	1	36	8	NA	NA
30455	279_1	0,2	102	20	96	34
30455	279_1	1	86	22	118	23
30456	280_1	0,2	94	23	91	28
30456	280_1	1	83	18	134	36
30457	281_1	0,2	89	23	97	37
30457	281_1	1	94	23	106	39
30458	282_1	0,2	99	14	77	27
30458	282_1	1	103	17	96	20
30462	283_1	0,2	66	26	98	36
30462	283_1	1	56	14	129	13
30465	284_1	0,2	73	11	114	47
30465	284_1	1	57	10	197	63
30601	285_1	0,2	41	31	311	29
30601	285_1	1	30	16	373	40
30605	286_1	0,2	40	2	221	86
30605	286_1	1	33	6	375	NA
30609	287_1	0,2	43	3	267	65
30609	287_1	1	37	5	332	27
30610	288_1	0,2	46	6	253	79
30610	288_1	1	38	3	338	NA
30667	289_1	0,2	38	15	325	144
30667	289_1	1	36	3	461	68
30668	290_1	0,2	74	19	124	54
30668	290_1	1	58	14	183	20

ES 2 991 800 T3

Inicio SEQ ID NO 1	CMP ID NO	Conc μ M	% de control de UBE3A-SUP	sd	% de control de UBE3A	sd
30669	291_1	0,2	86	18	98	40
30669	291_1	1	78	12	133	26
30670	292_1	0,2	93	10	86	31
30670	292_1	1	94	16	127	22
30679	293_1	0,2	85	19	83	21
30679	293_1	1	87	21	113	23
30681	294_1	0,2	92	17	78	20
30681	294_1	1	100	19	86	22
30682	295_1	0,2	93	22	101	40
30682	295_1	1	94	33	101	8
30699	296_1	0,2	80	24	134	6
30699	296_1	1	47	21	232	36
30700	297_1	0,2	53	5	146	26
30700	297_1	1	32	8	NA	NA
30700	298_1	0,2	47	4	221	NA
30700	298_1	1	38	0	294	NA
30701	299_1	0,2	49	4	140	NA
30701	299_1	1	23	NA	NA	NA
30701	300_1	0,2	50	9	163	19
30701	300_1	1	39	11	346	11
30702	301_1	0,2	66	9	116	36
30702	301_1	1	44	14	230	51
30711	302_1	0,2	41	14	288	120
30711	302_1	1	40	5	422	132
30714	303_1	0,2	45	9	355	94
30714	303_1	1	31	5	355	8
30715	305_1	0,2	39	4	292	56
30715	305_1	1	34	12	253	5
30715	304_1	0,2	50	13	263	87
30715	304_1	1	43	7	285	12
31630	306_1	0,2	92	32	134	48
31630	306_1	1	85	25	177	26
31632	307_1	0,2	94	24	92	32
31632	307_1	1	86	17	109	33
31633	308_1	0,2	92	18	78	13
31633	308_1	1	102	23	98	7
32755	310_1	0,2	47	12	220	40
32755	310_1	1	40	16	285	NA
32755	309_1	0,2	62	6	167	NA
32755	309_1	1	40	10	225	NA

ES 2 991 800 T3

Inicio SEQ ID NO 1	CMP ID NO	Conc μ M	% de control de UBE3A-SUP	sd	% de control de UBE3A	sd
32756	311_1	0,2	55	9	128	9
32756	311_1	1	56	NA	224	NA
33366	312_1	0,2	64	23	121	4
33366	312_1	1	56	10	137	1
33367	313_1	0,2	81	7	91	NA
33367	313_1	1	79	22	115	12
33368	314_1	0,2	70	4	103	NA
33368	314_1	1	57	15	157	NA
33369	315_1	0,2	73	12	87	20
33369	315_1	1	67	19	155	NA
33375	316_1	0,2	79	18	100	18
33375	316_1	1	51	14	159	39
33377	317_1	0,2	46	21	248	72
33377	317_1	1	41	9	313	NA
33378	318_1	0,2	38	17	273	63
33378	318_1	1	36	7	321	1
36606	319_1	0,2	79	10	154	21
36606	319_1	1	48	9	233	65
36607	320_1	0,2	60	9	157	18
36607	320_1	1	49	9	206	25
38092	321_1	0,2	51	10	221	59
38092	321_1	1	41	5	328	39
38297	322_1	0,2	43	9	298	31
38297	322_1	1	34	6	365	91
39173	323_1	0,2	98	8	119	27
39173	323_1	1	82	20	177	21
39174	324_1	0,2	89	8	139	24
39174	324_1	1	84	23	192	15
39175	325_1	0,2	93	18	167	13
39175	325_1	1	68	17	203	33
39176	326_1	0,2	79	12	185	83
39176	326_1	1	55	17	374	107
39228	327_1	0,2	75	12	151	29
39228	327_1	1	57	8	207	32
39230	328_1	0,2	65	11	176	19
39230	328_1	1	52	19	357	NA
39231	329_1	0,2	63	19	150	35
39231	329_1	1	46	6	257	43
39563	330_1	0,2	69	10	116	34
39563	330_1	1	56	11	196	NA

ES 2 991 800 T3

Inicio SEQ ID NO 1	CMP ID NO	Conc μ M	% de control de UBE3A- SUP	sd	% de control de UBE3A	sd
39808	331_1	0,2	40	8	201	17
39808	331_1	1	25	5	300	NA
39808	332_1	0,2	40	14	282	109
39808	332_1	1	33	7	404	81
39931	333_1	0,2	80	11	107	53
39931	333_1	1	70	16	112	26
41114	334_1	0,2	64	4	113	NA
41114	334_1	1	28	NA	179	NA
41444	335_1	0,2	57	17	165	39
41444	335_1	1	46	4	290	40
41445	336_1	0,2	51	2	134	NA
41445	336_1	1	42	15	238	NA
41446	337_1	0,2	63	1	108	NA
41446	337_1	1	56	14	151	22
41725	338_1	0,2	91	16	130	50
41725	338_1	1	75	23	154	27
41726	339_1	0,2	66	20	142	23
41726	339_1	1	55	14	193	NA
41728	340_1	0,2	60	16	137	23
41728	340_1	1	51	13	233	NA
42167	341_1	0,2	70	9	138	7
42167	341_1	1	51	11	182	20
42168	343_1	0,2	67	9	210	92
42168	343_1	1	52	6	193	NA
42168	342_1	0,2	51	6	183	NA
42168	342_1	1	46	10	275	14
42169	344_1	0,2	55	1	231	32
42169	344_1	1	35	3	NA	NA
42169	345_1	0,2	55	7	164	41
42169	345_1	1	45	5	284	27
42287	346_1	0,2	66	7	144	32
42287	346_1	1	53	5	279	34
42289	347_1	0,2	75	20	125	10
42289	347_1	1	68	7	241	69
43452	348_1	0,2	62	12	231	92
43452	348_1	1	48	23	257	72
43453	349_1	0,2	52	11	142	41
43453	349_1	1	44	23	257	34
43562	350_1	0,2	50	13	148	35
43562	350_1	1	36	10	NA	NA

ES 2 991 800 T3

Inicio SEQ ID NO 1	CMP ID NO	Conc μ M	% de control de UBE3A-SUP	sd	% de control de UBE3A	sd
43565	351_1	0,2	71	10	116	43
43565	351_1	1	60	11	154	37
43566	352_1	0,2	65	19	139	14
43566	352_1	1	44	8	255	23
43634	353_1	0,2	63	25	172	75
43634	353_1	1	51	22	214	NA
44180	355_1	0,2	60	6	165	8
44180	355_1	1	57	25	145	NA
44180	354_1	0,2	76	17	149	55
44180	354_1	1	48	10	240	29
44181	356_1	0,2	60	5	170	27
44181	356_1	1	43	15	154	55
44183	357_1	0,2	50	15	214	33
44183	357_1	1	37	17	196	19
44184	358_1	0,2	57	5	155	31
44184	358_1	1	47	10	257	94
44439	359_1	0,2	46	4	220	53
44439	359_1	1	45	2	347	52
44440	360_1	0,2	48	9	261	37
44440	360_1	1	44	6	NA	NA
44440	361_1	0,2	43	5	218	46
44440	361_1	1	29	3	291	19
44441	362_1	0,2	50	5	192	60
44441	362_1	1	45	7	290	58
44441	363_1	0,2	45	10	185	51
44441	363_1	1	43	10	247	NA
44442	364_1	0,2	54	8	124	24
44442	364_1	1	39	5	271	54
44442	365_1	0,2	59	6	166	9
44442	365_1	1	44	8	313	47
44443	367_1	0,2	55	10	161	29
44443	367_1	1	40	7	314	67
44443	366_1	0,2	51	5	202	44
44443	366_1	1	41	10	300	31
44477	368_1	0,2	73	6	155	58
44477	368_1	1	52	3	362	141
44478	369_1	0,2	82	18	130	35
44478	369_1	1	58	11	228	66
44776	370_1	0,2	60	7	128	20
44776	370_1	1	46	5	274	NA

ES 2 991 800 T3

Inicio SEQ ID NO 1	CMP ID NO	Conc μ M	% de control de UBE3A- SUP	sd	% de control de UBE3A	sd
45216	371_1	0,2	50	10	149	33
45216	371_1	1	41	8	260	59
45217	372_1	0,2	59	7	132	45
45217	372_1	1	39	4	270	12
45217	373_1	0,2	47	3	167	52
45217	373_1	1	38	4	330	62
45218	374_1	0,2	51	9	189	27
45218	374_1	1	42	9	359	93
45246	375_1	0,2	61	8	175	29
45246	375_1	1	50	7	257	NA
45247	376_1	0,2	84	4	116	40
45247	376_1	1	74	10	144	NA
45248	378_1	0,2	61	10	226	2
45248	378_1	1	50	5	367	141
45248	377_1	0,2	74	11	138	29
45248	377_1	1	62	4	251	NA
45249	379_1	0,2	48	5	232	NA
45249	379_1	1	50	NA	312	NA
45249	380_1	0,2	54	4	203	16
45249	380_1	1	53	1	353	12
45250	381_1	0,2	48	6	230	25
45250	381_1	1	40	7	387	79
45250	382_1	0,2	60	7	153	30
45250	382_1	1	46	3	288	43
45258	383_1	0,2	46	4	211	NA
45258	383_1	1	34	6	307	29
45266	385_1	0,2	80	34	85	8
45266	385_1	1	55	13	128	25
45266	384_1	0,2	92	4	128	50
45266	384_1	1	79	12	108	23
45267	386_1	0,2	93	23	105	13
45267	386_1	1	80	23	139	14
45268	387_1	0,2	90	17	111	1
45268	387_1	1	109	9	122	44
45270	388_1	0,2	97	7	146	47
45270	388_1	1	88	9	113	22
45271	390_1	0,2	79	12	141	14
45271	390_1	1	58	14	197	38
45271	389_1	0,2	70	3	97	28
45271	389_1	1	53	6	150	26

ES 2 991 800 T3

Inicio SEQ ID NO 1	CMP ID NO	Conc μ M	% de control de UBE3A-SUP	sd	% de control de UBE3A	sd
45272	391_1	0,2	61	4	128	24
45272	391_1	1	55	14	208	39
45560	392_1	0,2	86	22	97	26
45560	392_1	1	71	19	125	18
45627	393_1	0,2	48	14	150	64
45627	393_1	1	39	1	209	35
45628	394_1	0,2	51	4	174	34
45628	394_1	1	44	8	309	30
45629	395_1	0,2	60	5	151	24
45629	395_1	1	48	7	297	43
45629	396_1	0,2	86	24	139	55
45629	396_1	1	64	13	203	38
45635	397_1	0,2	50	10	289	61
45635	397_1	1	46	2	401	56
45709	398_1	0,2	47	6	207	61
45709	398_1	1	49	6	233	NA
45709	399_1	0,2	56	6	206	13
45709	399_1	1	45	4	287	93
46215	400_1	0,2	78	14	122	13
46215	400_1	1	60	9	114	19
46256	401_1	0,2	62	7	164	56
46256	401_1	1	45	5	213	20
46257	404_1	0,2	44	4	207	44
46257	404_1	1	41	3	288	45
46257	402_1	0,2	48	5	197	57
46257	402_1	1	41	1	300	11
46257	403_1	0,2	51	4	265	50
46257	403_1	1	44	5	382	NA
46259	405_1	0,2	46	4	NA	NA
46259	405_1	1	39	10	359	10
46260	406_1	0,2	52	9	153	63
46260	406_1	1	48	7	262	71
46263	407_1	0,2	52	9	148	9
46263	407_1	1	41	5	262	45
46264	408_1	0,2	51	17	269	72
46264	408_1	1	42	8	280	55
46392	409_1	0,2	38	10	359	91
46392	409_1	1	38	8	NA	NA
46393	410_1	0,2	39	12	295	30
46393	410_1	1	32	12	NA	NA

ES 2 991 800 T3

Inicio SEQ ID NO 1	CMP ID NO	Conc μ M	% de control de UBE3A-SUP	sd	% de control de UBE3A	sd
46420	411_1	0,2	75	10	69	3
46420	411_1	1	86	3	101	21
46505	412_1	0,2	65	11	97	7
46505	412_1	1	53	5	226	59
46505	413_1	0,2	74	16	124	19
46505	413_1	1	69	13	117	11
46506	414_1	0,2	75	7	149	17
46506	414_1	1	71	10	169	118
46507	415_1	0,2	86	31	119	36
46507	415_1	1	66	17	129	28
46508	416_1	0,2	86	22	87	22
46508	416_1	1	67	10	142	16
47364	417_1	0,2	49	2	166	22
47364	417_1	1	47	13	295	NA
47365	418_1	0,2	54	3	131	29
47365	418_1	1	41	3	230	42
48110	419_1	0,2	77	9	101	45
48110	419_1	1	58	8	178	68
48111	420_1	0,2	63	7	121	32
48111	420_1	1	51	2	238	59
48186	421_1	0,2	69	5	176	52
48186	421_1	1	44	12	307	62
48221	422_1	0,2	58	15	149	63
48221	422_1	1	39	6	235	50
48222	423_1	0,2	60	12	143	9
48222	423_1	1	43	10	209	57
49345	85_2	0,2	43	14	242	38
49345	85_2	1	37	5	275	NA
50282	424_1	0,2	75	20	138	19
50282	424_1	1	56	9	226	62
51241	426_1	0,2	61	6	144	NA
51241	426_1	1	46	9	264	44
51241	425_1	0,2	46	8	164	22
51241	425_1	1	44	4	244	35
51242	428_1	0,2	57	6	138	30
51242	428_1	1	48	7	290	39
51242	427_1	0,2	40	15	341	NA
51242	427_1	1	30	8	286	63
51244	429_1	0,2	46	5	184	25
51244	429_1	1	44	6	283	4

ES 2 991 800 T3

Inicio SEQ ID NO 1	CMP ID NO	Conc μ M	% de control de UBE3A- SUP	sd	% de control de UBE3A	sd
51245	430_1	0,2	47	7	203	9
51245	430_1	1	37	5	271	29
51358	431_1	0,2	51	7	265	10
51358	431_1	1	40	4	363	70
51358	432_1	0,2	60	4	202	51
51358	432_1	1	37	7	275	NA
51359	433_1	0,2	40	3	238	20
51359	433_1	1	32	3	NA	NA
51359	434_1	0,2	39	6	424	83
51359	434_1	1	35	6	360	NA
51438	435_1	0,2	78	15	144	62
51438	435_1	1	60	14	201	27
51438	436_1	0,2	71	4	125	32
51438	436_1	1	54	6	205	71
51953	437_1	0,2	46	6	217	35
51953	437_1	1	37	4	277	52
52150	438_1	0,2	67	6	131	39
52150	438_1	1	53	13	177	NA
52549	439_1	0,2	56	5	162	31
52549	439_1	1	50	10	215	39
52550	440_1	0,2	69	13	137	40
52550	440_1	1	50	5	156	53
52551	441_1	0,2	66	3	132	8
52551	441_1	1	49	5	169	27
52579	442_1	0,2	38	7	280	60
52579	442_1	1	37	5	257	51
53012	443_1	0,2	79	10	197	61
53012	443_1	1	65	7	212	36
53013	445_1	0,2	64	6	211	13
53013	445_1	1	56	4	264	42
53013	444_1	0,2	68	11	137	33
53013	444_1	1	58	9	198	35
53014	446_1	0,2	59	6	125	NA
53014	446_1	1	47	3	216	22
53014	447_1	0,2	53	2	188	94
53014	447_1	1	51	10	192	47
54198	448_1	0,2	54	15	161	66
54198	448_1	1	48	11	243	NA
54199	449_1	0,2	63	12	166	20
54199	449_1	1	45	8	185	41

Inicio SEQ ID NO 1	CMP ID NO	Conc μ M	% de control de UBE3A-SUP	sd	% de control de UBE3A	sd
54232	450_1	0,2	84	17	112	67
54232	450_1	1	83	8	157	15
54233	451_1	0,2	67	14	118	44
54233	451_1	1	51	8	192	34
54235	452_1	0,2	50	3	162	NA
54235	452_1	1	42	7	190	NA
54236	453_1	0,2	47	21	234	17
54236	453_1	1	42	5	295	NA
54238	454_1	0,2	76	14	85	NA
54238	454_1	1	48	12	162	NA
54239	455_1	0,2	62	6	132	69
54239	455_1	1	46	7	149	57
54609	456_1	0,2	66	10	130	57
54609	456_1	1	56	11	141	60
54924	457_1	0,2	78	3	137	29
54924	457_1	1	61	4	178	25

Ejemplo 4 - Actividad de oligonucleótidos que se dirigen al transcripto SNHG14 en la región antisentido al pre-ARNm de UBE3A

- 5 Los oligonucleótidos que se dirigen a la posición 55337-136214 de la SEQ ID NO: 1 se probaron en cultivos de células neuronales humanas derivadas de pacientes (ver protocolo en la sección "Materiales y métodos"). La capacidad de los oligonucleótidos para reducir el transcripto SNHG14 en la región cadena abajo de SNORD10B (también denominado supresor UBE3A o UBE3A-SUP en la tabla de datos). Además, se analizó la capacidad para inducir la reexpresión de ARNm de UBE3A.
- 10 10 Los oligonucleótidos se cribaron de acuerdo con el protocolo para el cribado de oligonucleótidos en cultivos de células neuronales humanas descrito en la sección "Materiales y métodos" - "Cribado de oligonucleótidos en cultivos de células neuronales humanas - sistema de 96 pocillos".
- 15 15 Los resultados se muestran en la tabla 7.

Tabla 7: Actividad de oligonucleótidos en cultivos de células neuronales humanas derivadas de pacientes.

Inicio SEQ ID NO 1	CMP ID NO	Conc μ M	% de control de UBE3A-SUP	sd	% de control de UBE3A	sd
55337	458_1	0,2	64	0	177	6
55337	458_1	1	50	10	233	9
55338	459_1	0,2	48	1	186	6
55338	459_1	1	44	9	213	NA
59565	460_1	0,2	66	4	110	24
59565	460_1	1	66	9	131	23
59574	461_1	0,2	56	5	162	19
59574	461_1	1	45	13	149	6
59575	462_1	0,2	56	7	114	84
59575	462_1	1	39	11	101	13
59576	463_1	0,2	82	19	52	NA

ES 2 991 800 T3

Inicio SEQ ID NO 1	CMP ID NO	Conc μ M	% de control de UBE3A-SUP	sd	% de control de UBE3A	sd
59576	463_1	1	65	15	95	18
60012	464_1	0,2	47	5	129	71
60012	464_1	1	41	3	160	64
60298	465_1	0,2	49	7	206	95
60298	465_1	1	37	9	222	44
60448	466_1	0,2	47	7	130	NA
60448	466_1	1	33	8	167	31
60821	467_1	0,2	87	1	73	NA
60821	467_1	1	62	18	101	3
61925	468_1	0,2	108	19	105	19
61925	468_1	1	95	17	101	19
62287	469_1	0,2	62	8	180	57
62287	469_1	1	48	5	196	38
62422	470_1	0,2	71	2	130	20
62422	470_1	1	57	9	116	18
62443	471_1	0,2	51	2	NA	NA
62443	471_1	1	43	2	160	34
64113	472_1	0,2	95	4	83	22
64113	472_1	1	76	14	74	36
64461	473_1	0,2	79	23	141	22
64461	473_1	1	59	12	279	53
64462	474_1	0,2	80	12	138	3
64462	474_1	1	84	15	202	3
65272	475_1	0,2	77	3	104	2
65272	475_1	1	75	23	113	10
66840	476_1	0,2	67	5	86	5
66840	476_1	1	72	10	100	12
67426	477_1	0,2	62	15	101	8
67426	477_1	1	65	13	170	52
68194	478_1	0,2	53	10	109	6
68194	478_1	1	59	4	178	7
68328	479_1	0,2	74	6	94	2
68328	479_1	1	79	16	111	38
68805	480_1	0,2	58	15	157	63
68805	480_1	1	49	2	190	26
68921	481_1	0,2	58	7	210	58
68921	481_1	1	55	10	281	NA
70133	482_1	0,2	50	9	149	6
70133	482_1	1	54	8	247	41
72377	483_1	0,2	44	2	143	NA

ES 2 991 800 T3

Inicio SEQ ID NO 1	CMP ID NO	Conc μ M	% de control de UBE3A-SUP	sd	% de control de UBE3A	sd
72377	483_1	1	52	6	195	37
72378	484_1	0,2	47	12	111	8
72378	484_1	1	56	3	201	NA
72826	485_1	0,2	54	12	116	0
72826	485_1	1	64	13	172	1
72861	486_1	0,2	52	9	93	6
72861	486_1	1	54	6	167	16
72887	487_1	0,2	55	3	128	5
72887	487_1	1	59	4	193	24
73474	488_1	0,2	55	10	132	20
73474	488_1	1	55	5	202	56
73992	489_1	0,2	60	7	146	17
73992	489_1	1	67	7	197	31
74791	490_1	0,2	42	5	167	65
74791	490_1	1	46	6	277	19
74851	491_1	0,2	69	14	78	1
74851	491_1	1	73	6	114	11
74853	492_1	0,2	64	6	84	1
74853	492_1	1	68	5	136	25
75840	493_1	0,2	40	10	90	6
75840	493_1	1	61	8	155	32
75841	494_1	0,2	65	10	131	30
75841	494_1	1	57	4	119	16
76238	495_1	0,2	70	9	109	41
76238	495_1	1	50	8	156	22
76254	496_1	0,2	67	13	134	34
76254	496_1	1	55	7	201	NA
76811	497_1	0,2	83	7	134	41
76811	497_1	1	77	8	148	32
77114	498_1	0,2	59	2	128	13
77114	498_1	1	64	10	206	NA
80468	499_1	0,2	55	2	105	34
80468	499_1	1	61	6	151	42
81047	500_1	0,2	103	17	80	6
81047	500_1	1	143	25	122	7
82233	501_1	0,2	57	NA	104	NA
82233	501_1	1	61	3	199	39
84166	502_1	0,2	49	6	89	0
84166	502_1	1	57	5	115	NA
85392	503_1	0,2	61	6	90	14

ES 2 991 800 T3

Inicio SEQ ID NO 1	CMP ID NO	Conc μ M	% de control de UBE3A-SUP	sd	% de control de UBE3A	sd
85392	503_1	1	62	8	118	15
86974	504_1	0,2	73	7	82	4
86974	504_1	1	79	3	104	19
87728	505_1	0,2	79	14	76	2
87728	505_1	1	80	19	97	35
87810	506_1	0,2	69	9	101	20
87810	506_1	1	73	6	155	2
88417	507_1	0,2	45	NA	116	3
88417	507_1	1	61	14	168	6
88991	508_1	0,2	51	6	113	20
88991	508_1	1	59	2	154	31
90228	509_1	0,2	65	6	76	10
90228	509_1	1	62	7	118	4
90474	510_1	0,2	71	7	83	14
90474	510_1	1	81	3	125	NA
91625	511_1	0,2	57	17	105	3
91625	511_1	1	65	11	150	NA
91885	512_1	0,2	57	5	105	1
91885	512_1	1	66	7	155	30
92976	513_1	0,2	67	6	136	44
92976	513_1	1	68	11	138	38
94304	514_1	0,2	81	11	110	7
94304	514_1	1	87	6	153	28
94528	515_1	0,2	48	5	128	6
94528	515_1	1	55	3	191	25
95653	516_1	0,2	57	3	108	7
95653	516_1	1	62	3	131	16
96751	517_1	0,2	63	9	90	19
96751	517_1	1	62	4	106	NA
97636	518_1	0,2	49	5	107	14
97636	518_1	1	44	9	137	NA
98480	519_1	0,2	55	1	106	NA
98480	519_1	1	54	5	112	23
98481	520_1	0,2	55	2	116	6
98481	520_1	1	62	4	129	6
99646	521_1	0,2	74	10	105	1
99646	521_1	1	87	13	119	27
100334	522_1	0,2	49	7	157	28
100334	522_1	1	57	2	120	37
101110	523_1	0,2	51	10	96	10

ES 2 991 800 T3

Inicio SEQ ID NO 1	CMP ID NO	Conc μ M	% de control de UBE3A-SUP	sd	% de control de UBE3A	sd
101110	523_1	1	72	14	114	25
101898	524_1	0,2	85	11	79	3
101898	524_1	1	93	21	92	46
102558	525_1	0,2	82	9	104	8
102558	525_1	1	86	18	104	30
103589	526_1	0,2	85	17	114	14
103589	526_1	1	94	39	126	6
104309	527_1	0,2	63	11	148	2
104309	527_1	1	70	26	155	NA
105686	528_1	0,2	66	11	91	24
105686	528_1	1	66	14	140	36
107972	529_1	0,2	84	15	109	15
107972	529_1	1	94	14	127	24
108257	530_1	0,2	63	7	114	19
108257	530_1	1	67	12	141	40
109407	531_1	0,2	84	24	87	16
109407	531_1	1	82	11	127	26
110210	532_1	0,2	72	12	91	14
110210	532_1	1	80	14	122	40
110768	533_1	0,2	67	8	126	16
110768	533_1	1	87	21	176	45
111811	534_1	0,2	77	2	98	17
111811	534_1	1	74	6	143	14
111812	535_1	0,2	64	4	97	0
111812	535_1	1	77	3	136	37
112149	536_1	0,2	73	2	63	2
112149	536_1	1	77	18	127	36
112150	537_1	0,2	76	6	78	8
112150	537_1	1	90	29	91	11
112945	538_1	0,2	69	4	121	2
112945	538_1	1	83	14	102	39
113533	539_1	0,2	95	17	85	2
113533	539_1	1	91	27	87	17
114274	540_1	0,2	89	11	103	17
114274	540_1	1	87	26	132	20
114495	541_1	0,2	76	5	88	1
114495	541_1	1	83	15	120	6
114831	542_1	0,2	59	3	76	4
114831	542_1	1	74	3	104	4
115355	543_1	0,2	66	8	91	9

ES 2 991 800 T3

Inicio SEQ ID NO 1	CMP ID NO	Conc μ M	% de control de UBE3A-SUP	sd	% de control de UBE3A	sd
115355	543_1	1	74	16	110	NA
116105	544_1	0,2	55	12	77	NA
116105	544_1	1	74	6	110	8
116106	545_1	0,2	58	18	96	9
116106	545_1	1	66	8	130	10
117096	546_1	0,2	69	9	118	20
117096	546_1	1	65	4	146	NA
117189	547_1	0,2	69	6	98	9
117189	547_1	1	74	11	146	25
117476	548_1	0,2	59	4	87	5
117476	548_1	1	65	3	104	10
118293	549_1	0,2	55	8	92	3
118293	549_1	1	66	10	105	24
118294	550_1	0,2	55	18	90	4
118294	550_1	1	72	21	119	5
118756	551_1	0,2	60	13	86	18
118756	551_1	1	88	24	120	26
119621	552_1	0,2	77	21	117	4
119621	552_1	1	102	19	146	NA
120655	553_1	0,2	55	9	124	19
120655	553_1	1	57	7	185	14
123733	554_1	0,2	74	6	87	14
123733	554_1	1	77	4	127	4
124163	555_1	0,2	89	12	117	46
124163	555_1	1	67	20	152	13
125512	556_1	0,2	70	5	114	26
125512	556_1	1	69	11	119	47
126882	557_1	0,2	78	15	106	8
126882	557_1	1	84	10	113	33
127105	558_1	0,2	71	7	91	13
127105	558_1	1	68	5	108	28
127809	559_1	0,2	59	4	74	NA
127809	559_1	1	58	7	101	26
129020	560_1	0,2	82	11	103	39
129020	560_1	1	77	9	103	27
129205	561_1	0,2	75	24	78	16
129205	561_1	1	89	11	102	23
129928	562_1	0,2	57	0	98	21
129928	562_1	1	63	9	107	18
130020	563_1	0,2	65	5	85	9

Inicio SEQ ID NO 1	CMP ID NO	Conc μ M	% de control de UBE3A-SUP	sd	% de control de UBE3A	sd
130020	563_1	1	65	3	145	12
130884	564_1	0,2	81	24	117	31
130884	564_1	1	83	4	139	17
130886	565_1	0,2	80	8	103	13
130886	565_1	1	69	7	122	11
131404	566_1	0,2	79	4	85	3
131404	566_1	1	80	7	116	24
132514	567_1	0,2	71	8	98	28
132514	567_1	1	69	9	97	29
133367	568_1	0,2	78	9	88	16
133367	568_1	1	91	17	88	32
136198	569_1	0,2	88	5	87	2
136198	569_1	1	81	6	109	35

Ejemplo 5 - Actividad de oligonucleótidos que se dirigen al transcripto SNHG14 en la región cadena abajo de SNORD109B y cadena arriba de la región antisentido al pre-ARNm de UBE3A

5 Los oligonucleótidos que se dirigen a la posición 5224-51257 de la SEQ ID NO: 1 se probaron en cultivos de células neuronales humanas derivadas de pacientes (ver protocolo en la sección "Materiales y métodos"). La capacidad de los oligonucleótidos para reducir el transcripto SNHG14 en la región cadena abajo de SNORD109B (también denominado supresor UBE3A o UBE3A-SUP en la tabla de datos. Además, se analizó la capacidad para inducir la reexpresión de ARNm de UBE3A.

10 Los oligonucleótidos se cribaron de acuerdo con el protocolo para el cribado de oligonucleótidos en cultivos de células neuronales humanas descrito en la sección "Materiales y métodos" "Cribado de oligonucleótidos en cultivos de células neuronales humanas - sistema de 96 pocillos" con las siguientes modificaciones:

15 Cebador UBE3a-Sense

Utilizando cebadores y sondas disponibles comercialmente de ThermoFisher: Hs00166580_m1 amplificando una secuencia de 94 pb en la posición 838 de la refseq ID NM_000462.3.

20 Cada placa incluye controles de PBS (en su lugar, en un oligonucleótido no dirigido) y un oligonucleótido de control positivo CMP ID NO: 271_1, lo que resulta en la regulación positiva del ARNm de UBE3A. No se incluyeron los oligonucleótidos de control adicionales.

25 Los datos se presentan como % de expresión promedio en relación con los controles de PBS en todas las placas y se normalizan al oligonucleótido de control positivo para gestionar la variación de placa a placa en los niveles de eficacia. Los resultados se muestran en la tabla 8.

Tabla 8: Actividad de oligonucleótidos en cultivos de células neuronales humanas derivadas de pacientes.

Inicio SEQ ID NO 1	CMP ID NO	Conc μ M	% de control de UBE3A-SUP	sd	% de control de UBE3A	sd
5224	169_2	7,5 μ M	49	4	209	9
5224	169_3	7,5 μ M	47	5	282	5
5224	169_4	7,5 μ M	57	14	202	12
5224	169_5	7,5 μ M	84	36	148	4
5224	169_6	7,5 μ M	42	1	285	16
5224	169_7	7,5 μ M	52	6	233	27
5224	169_8	7,5 μ M	51	7	278	11

ES 2 991 800 T3

Inicio SEQ ID NO 1	CMP ID NO	Conc μ M	% de control de UBE3A-SUP	sd	% de control de UBE3A	sd
5224	169_9	7,5 μ M	51	4	228	20
5224	169_10	7,5 μ M	78	17	143	5
5224	169_11	7,5 μ M	74	15	146	2
5224	169_12	7,5 μ M	47	1	277	26
5224	169_13	7,5 μ M	56	23	244	42
5224	169_14	7,5 μ M	74	16	141	1
5224	169_15	7,5 μ M	95	32	122	13
5224	169_16	7,5 μ M	44	4	276	23
5224	169_17	7,5 μ M	85	5	118	5
5224	169_18	7,5 μ M	75	18	131	4
5224	169_19	7,5 μ M	95	18	126	11
5224	169_20	7,5 μ M	61	12	169	20
5224	169_21	7,5 μ M	79	18	156	3
5224	169_22	7,5 μ M	63	14	173	16
5224	169_23	7,5 μ M	43	2	233	27
5224	169_24	7,5 μ M	56	1	183	9
5224	169_25	7,5 μ M	48	0	220	24
5224	169_26	7,5 μ M	41	1	244	39
5224	169_27	7,5 μ M	55	16	260	42
5224	169_28	7,5 μ M	48	1	265	65
5224	169_29	7,5 μ M	56	2	197	18
5224	169_30	7,5 μ M	57	12	189	12
5224	169_31	7,5 μ M	53	4	196	9
5224	169_32	7,5 μ M	50	1	220	3
5224	169_33	7,5 μ M	64	19	227	8
5224	169_34	7,5 μ M	58	4	193	10
5224	169_35	7,5 μ M	45	2	229	3
5224	169_36	7,5 μ M	44	6	262	14
5224	169_37	7,5 μ M	55	2	180	21
5224	169_38	7,5 μ M	75	22	158	13
5224	169_39	7,5 μ M	76	15	159	17
5224	169_40	7,5 μ M	60	18	232	31
5224	169_41	7,5 μ M	46	3	230	10
5224	169_42	7,5 μ M	47	3	240	11
5224	169_43	7,5 μ M	48	9	273	30
5224	169_44	7,5 μ M	83	32	196	11
5224	169_45	7,5 μ M	69	4	185	20
5224	169_46	7,5 μ M	45	9	256	3
5224	169_47	7,5 μ M	41	2	304	4
5224	169_48	7,5 μ M	44	1	260	16

ES 2 991 800 T3

Inicio SEQ ID NO 1	CMP ID NO	Conc μ M	% de control de UBE3A-SUP	sd	% de control de UBE3A	sd
5224	169_49	7,5 μ M	38	1	245	32
5224	169_50	7,5 μ M	35	2	314	28
5224	169_51	7,5 μ M	41	5	281	5
5224	169_52	7,5 μ M	36	1	282	1
5224	169_53	7,5 μ M	38	7	301	7
5224	169_54	7,5 μ M	36	3	304	6
5224	169_55	7,5 μ M	52	5	246	23
5224	169_56	7,5 μ M	33	15	302	15
5224	169_57	7,5 μ M	34	16	273	16
5784	570_1	7,5 μ M	47	0	274	7
5784	570_2	7,5 μ M	47	8	232	8
5784	570_3	7,5 μ M	55	25	280	54
5784	570_4	7,5 μ M	61	11	235	54
5784	570_5	7,5 μ M	72	10	198	30
5784	570_6	7,5 μ M	66	8	244	50
5784	570_7	7,5 μ M	42	1	284	13
5784	570_8	7,5 μ M	43	6	257	11
5784	570_9	7,5 μ M	32	9	242	30
5785	571_1	7,5 μ M	40	1	269	35
5785	571_2	7,5 μ M	42	3	187	6
5785	571_3	7,5 μ M	46	6	242	8
5785	571_4	7,5 μ M	37	4	282	19
5785	571_5	7,5 μ M	48	16	296	2
5785	571_6	7,5 μ M	37	6	274	10
5785	571_7	7,5 μ M	39	1	260	8
5785	571_8	7,5 μ M	35	1	252	3
5785	571_9	7,5 μ M	30	5	297	10
5786	572_1	7,5 μ M	34	4	279	29
5786	572_2	7,5 μ M	63	10	152	4
5786	572_3	7,5 μ M	39	0	280	42
5786	572_4	7,5 μ M	40	1	283	14
5786	572_5	7,5 μ M	38	6	310	11
5786	572_6	7,5 μ M	33	1	316	18
5786	572_7	7,5 μ M	35	1	318	11
5786	572_8	7,5 μ M	47	9	310	19
5786	572_9	7,5 μ M	31	7	321	12
8116	573_1	7,5 μ M	39	8	316	28
8116	573_2	7,5 μ M	49	15	305	41
8116	573_3	7,5 μ M	46	13	308	3
8116	573_4	7,5 μ M	39	3	332	6

ES 2 991 800 T3

Inicio SEQ ID NO 1	CMP ID NO	Conc μ M	% de control de UBE3A-SUP	sd	% de control de UBE3A	sd
8116	573_5	7,5 μ M	34	6	278	12
8116	573_6	7,5 μ M	42	1	285	10
8116	573_7	7,5 μ M	38	0	289	33
8116	573_8	7,5 μ M	40	4	311	20
8116	573_9	7,5 μ M	57	9	315	5
8117	574_1	7,5 μ M	40	2	291	35
8117	574_2	7,5 μ M	42	3	343	18
8117	574_3	7,5 μ M	36	6	325	8
8117	574_4	7,5 μ M	38	1	279	15
8117	574_5	7,5 μ M	42	6	308	10
8117	574_6	7,5 μ M	47	8	340	11
8117	574_7	7,5 μ M	43	0	308	42
8117	574_8	7,5 μ M	44	6	268	10
8117	574_9	7,5 μ M	41	8	241	22
8118	575_1	7,5 μ M	47	0	198	28
8118	575_2	7,5 μ M	83	26	253	31
8118	575_3	7,5 μ M	48	4	348	5
8118	575_4	7,5 μ M	37	2	269	7
8118	575_5	7,5 μ M	43	6	258	17
8118	575_6	7,5 μ M	50	6	286	3
8118	575_7	7,5 μ M	37	2	331	30
8118	575_8	7,5 μ M	47	7	264	1
8118	575_9	7,5 μ M	64	23	243	3
8119	576_1	7,5 μ M	47	1	272	14
8119	576_2	7,5 μ M	109	31	119	3
8119	576_3	7,5 μ M	36	3	287	6
8119	576_4	7,5 μ M	35	3	285	23
8119	576_5	7,5 μ M	49	10	222	1
8119	576_6	7,5 μ M	79	12	132	10
8119	576_7	7,5 μ M	76	4	132	3
8119	576_8	7,5 μ M	62	1	147	5
8119	576_9	7,5 μ M	43	3	230	5
8120	577_1	7,5 μ M	57	3	158	15
8120	577_2	7,5 μ M	39	4	279	60
8120	577_3	7,5 μ M	38	1	290	68
8120	577_4	7,5 μ M	77	11	148	11
8120	577_5	7,5 μ M	31	6	272	36
8120	577_6	7,5 μ M	38	8	228	32
8120	577_7	7,5 μ M	40	8	246	39
8120	577_8	7,5 μ M	43	11	256	26

ES 2 991 800 T3

Inicio SEQ ID NO 1	CMP ID NO	Conc μ M	% de control de UBE3A-SUP	sd	% de control de UBE3A	sd
8120	577_9	7,5 μ M	85	32	109	6
8584	578_1	7,5 μ M	57	7	199	7
8584	578_2	7,5 μ M	40	5	263	3
8584	578_3	7,5 μ M	40	2	289	23
8584	578_4	7,5 μ M	43	8	199	16
8584	578_5	7,5 μ M	42	1	256	15
8584	578_6	7,5 μ M	42	6	241	10
8584	578_7	7,5 μ M	42	5	329	20
8584	578_8	7,5 μ M	49	7	271	13
8584	578_9	7,5 μ M	45	3	222	3
8585	579_1	7,5 μ M	45	0	208	8
8585	579_2	7,5 μ M	51	4	226	6
8585	579_3	7,5 μ M	54	5	178	8
8585	579_4	7,5 μ M	41	4	328	13
8585	579_5	7,5 μ M	50	5	272	3
8585	579_6	7,5 μ M	86	12	161	0
8585	579_7	7,5 μ M	72	5	155	15
8585	579_8	7,5 μ M	57	3	230	14
8585	579_9	7,5 μ M	83	0	123	1
8586	580_1	7,5 μ M	37	2	313	13
8586	580_2	7,5 μ M	43	1	266	3
8586	580_3	7,5 μ M	42	5	303	5
8586	580_4	7,5 μ M	57	4	225	26
8586	580_5	7,5 μ M	51	4	228	35
8586	580_6	7,5 μ M	44	4	253	15
8586	580_7	7,5 μ M	50	1	241	10
8586	580_8	7,5 μ M	44	0	227	26
8586	580_9	7,5 μ M	31	5	323	31
8587	581_1	7,5 μ M	50	6	223	30
8587	581_2	7,5 μ M	66	7	199	19
8587	581_3	7,5 μ M	56	8	197	9
8587	581_4	7,5 μ M	57	12	270	24
8587	581_5	7,5 μ M	51	12	259	12
8587	581_6	7,5 μ M	39	4	282	2
8587	581_7	7,5 μ M	38	11	263	5
8587	581_8	7,5 μ M	45	10	203	19
8587	581_9	7,5 μ M	43	2	234	10
9209	582_1	7,5 μ M	61	7	225	7
9209	582_2	7,5 μ M	46	9	341	36
9209	582_3	7,5 μ M	44	9	306	38

ES 2 991 800 T3

Inicio SEQ ID NO 1	CMP ID NO	Conc μ M	% de control de UBE3A-SUP	sd	% de control de UBE3A	sd
9209	582_4	7,5 μ M	43	1	249	5
9209	582_5	7,5 μ M	33	16	306	6
9209	582_6	7,5 μ M	37	8	329	19
9209	582_7	7,5 μ M	44	9	289	4
9209	582_8	7,5 μ M	39	3	314	20
9209	582_9	7,5 μ M	41	4	299	25
9210	583_1	7,5 μ M	43	5	319	25
9210	583_2	7,5 μ M	53	9	352	5
9210	583_3	7,5 μ M	42	2	362	42
9210	583_4	7,5 μ M	46	5	225	13
9210	583_5	7,5 μ M	39	6	343	21
9210	583_6	7,5 μ M	44	9	298	8
9210	583_7	7,5 μ M	37	5	332	9
9210	583_8	7,5 μ M	42	6	343	25
9210	583_9	7,5 μ M	36	2	341	9
9211	584_1	7,5 μ M	45	5	343	39
9211	584_2	7,5 μ M	42	2	298	22
9211	584_3	7,5 μ M	44	10	321	2
9211	584_4	7,5 μ M	50	1	299	5
9211	584_5	7,5 μ M	44	1	319	25
9211	584_6	7,5 μ M	50	6	323	13
9211	584_7	7,5 μ M	42	4	316	27
9211	584_8	7,5 μ M	53	3	217	11
9212	208_2	7,5 μ M	44	7	312	26
9212	208_3	7,5 μ M	38	2	331	21
9212	208_4	7,5 μ M	47	3	353	11
9212	208_5	7,5 μ M	54	11	348	14
9212	208_6	7,5 μ M	51	12	310	8
9212	208_7	7,5 μ M	60	9	224	11
9213	209_2	7,5 μ M	44	12	242	21
9213	209_3	7,5 μ M	37	12	335	12
9213	209_4	7,5 μ M	55	7	350	2
9213	209_5	7,5 μ M	47	7	337	19
9213	209_6	7,5 μ M	51	8	300	19
9213	209_7	7,5 μ M	47	15	342	23
9213	209_8	7,5 μ M	45	12	289	5
9213	209_9	7,5 μ M	41	1	368	37
9213	209_10	7,5 μ M	40	4	315	1
11511	585_1	7,5 μ M	41	7	350	12
11511	585_2	7,5 μ M	44	4	233	7

ES 2 991 800 T3

Inicio SEQ ID NO 1	CMP ID NO	Conc μ M	% de control de UBE3A-SUP	sd	% de control de UBE3A	sd
11511	585_3	7,5 μ M	40	8	310	31
11511	585_4	7,5 μ M	33	8	324	41
11511	585_5	7,5 μ M	29	3	314	23
11511	585_6	7,5 μ M	38	4	332	15
11511	585_7	7,5 μ M	30	2	315	15
11511	585_8	7,5 μ M	36	11	328	37
11511	585_9	7,5 μ M	39	5	303	49
11512	586_1	7,5 μ M	60	3	236	5
11512	586_2	7,5 μ M	40	9	282	53
11512	586_3	7,5 μ M	36	1	279	11
11512	586_4	7,5 μ M	34	3	288	21
11512	586_5	7,5 μ M	30	1	270	4
11512	586_6	7,5 μ M	29	5	269	24
11512	586_7	7,5 μ M	33	4	263	6
11512	586_8	7,5 μ M	32	4	270	4
11512	586_9	7,5 μ M	33	5	310	48
11513	587_1	7,5 μ M	45	2	237	34
11513	587_2	7,5 μ M	44	3	307	4
11513	587_3	7,5 μ M	37	1	285	24
11513	587_4	7,5 μ M	44	1	252	41
11513	587_5	7,5 μ M	51	7	220	29
11513	587_6	7,5 μ M	41	2	262	35
11513	587_7	7,5 μ M	39	7	280	21
11513	587_8	7,5 μ M	48	9	230	11
11513	587_9	7,5 μ M	41	5	270	9
11514	588_1	7,5 μ M	54	9	204	25
11514	588_2	7,5 μ M	98	5	143	4
11514	588_3	7,5 μ M	55	9	180	1
11514	588_4	7,5 μ M	113	24	109	17
11514	588_5	7,5 μ M	66	26	150	5
11514	588_6	7,5 μ M	74	1	131	1
11514	588_7	7,5 μ M	79	4	140	9
11514	588_8	7,5 μ M	49	2	235	2
11514	588_9	7,5 μ M	51	10	281	2
11515	589_1	7,5 μ M	61	2	154	9
11515	589_2	7,5 μ M	70	9	126	12
11515	589_3	7,5 μ M	53	3	212	32
11515	589_4	7,5 μ M	93	14	108	14
11515	589_5	7,5 μ M	69	11	191	7
11515	589_6	7,5 μ M	53	9	183	20

ES 2 991 800 T3

Inicio SEQ ID NO 1	CMP ID NO	Conc μ M	% de control de UBE3A-SUP	sd	% de control de UBE3A	sd
11515	589_7	7,5 μ M	45	8	257	4
11515	589_8	7,5 μ M	35	5	213	5
11515	589_9	7,5 μ M	41	2	290	22
13223	236_2	7,5 μ M	39	6	286	21
13223	236_3	7,5 μ M	32	10	256	29
13223	236_4	7,5 μ M	37	5	285	12
13223	236_5	7,5 μ M	33	8	280	19
13223	236_6	7,5 μ M	40	16	295	7
13223	236_7	7,5 μ M	45	10	254	50
13223	236_8	7,5 μ M	41	22	306	50
13223	236_9	7,5 μ M	32	11	292	47
13223	236_10	7,5 μ M	31	10	307	3
13223	236_11	7,5 μ M	52	32	198	29
13223	236_12	7,5 μ M	31	7	261	18
13223	236_13	7,5 μ M	34	3	279	32
13223	236_14	7,5 μ M	38	0	285	75
13223	236_15	7,5 μ M	40	17	307	53
13223	236_16	7,5 μ M	41	6	321	30
13224	237_2	7,5 μ M	49	18	251	38
13224	237_3	7,5 μ M	53	14	236	33
13224	237_4	7,5 μ M	39	0	283	26
13224	237_5	7,5 μ M	43	2	243	2
13224	237_6	7,5 μ M	39	10	265	48
13224	237_7	7,5 μ M	50	3	302	19
13224	237_8	7,5 μ M	46	7	327	43
13224	237_9	7,5 μ M	38	9	287	12
13224	237_10	7,5 μ M	35	6	248	35
13224	237_11	7,5 μ M	41	1	259	24
13224	237_12	7,5 μ M	33	6	303	35
13224	237_13	7,5 μ M	26	4	265	53
13224	237_14	7,5 μ M	30	8	321	15
13224	237_15	7,5 μ M	33	11	315	24
13224	237_16	7,5 μ M	36	11	292	19
13225	239_2	7,5 μ M	35	16	291	30
13225	239_3	7,5 μ M	40	15	311	42
13225	239_4	7,5 μ M	81	6	144	16
13225	239_5	7,5 μ M	90	16	127	11
13225	239_6	7,5 μ M	49	29	282	3
13225	239_7	7,5 μ M	35	4	296	23
13225	239_8	7,5 μ M	40	1	292	48

ES 2 991 800 T3

Inicio SEQ ID NO 1	CMP ID NO	Conc µM	% de control de UBE3A-SUP	sd	% de control de UBE3A	sd
13225	239_9	7,5 µM	36	1	318	44
13225	239_10	7,5 µM	49	NA	304	NA
13225	239_11	7,5 µM	45	NA	258	NA
13225	239_12	7,5 µM	43	1	285	1
13225	239_13	7,5 µM	31	1	308	31
13225	239_14	7,5 µM	41	8	253	6
13225	239_15	7,5 µM	28	3	291	16
13225	239_16	7,5 µM	29	3	314	14
13226	590_1	7,5 µM	34	1	283	18
13226	590_2	7,5 µM	49	7	213	17
13226	590_3	7,5 µM	40	1	274	51
13226	590_4	7,5 µM	36	1	300	2
13226	590_5	7,5 µM	37	3	280	36
13226	590_6	7,5 µM	38	2	204	17
13226	590_7	7,5 µM	38	5	245	16
13226	590_8	7,5 µM	30	6	219	34
13226	590_9	7,5 µM	33	1	269	2
13226	590_10	7,5 µM	33	2	258	49
13226	590_11	7,5 µM	48	17	297	31
13226	590_12	7,5 µM	33	4	317	65
13226	590_13	7,5 µM	35	7	337	43
13226	590_14	7,5 µM	25	1	306	22
13226	590_15	7,5 µM	30	5	299	2
15113	591_1	7,5 µM	43	3	313	14
15113	591_2	7,5 µM	52	2	295	24
15114	592_1	7,5 µM	53	2	232	17
15114	592_2	7,5 µM	39	1	309	23
15114	592_3	7,5 µM	46	1	278	12
15114	592_4	7,5 µM	36	1	328	13
15114	592_5	7,5 µM	49	9	295	40
15114	592_6	7,5 µM	46	3	297	10
15114	592_7	7,5 µM	75	21	160	23
15114	592_8	7,5 µM	41	10	325	23
15114	592_9	7,5 µM	55	15	265	3
15115	241_2	7,5 µM	66	18	168	2
15115	241_3	7,5 µM	51	15	265	11
15115	241_4	7,5 µM	49	4	239	7
15115	241_5	7,5 µM	52	11	314	20
15115	241_6	7,5 µM	41	13	307	7
15115	241_7	7,5 µM	38	6	344	33

ES 2 991 800 T3

Inicio SEQ ID NO 1	CMP ID NO	Conc µM	% de control de UBE3A-SUP	sd	% de control de UBE3A	sd
15115	241_8	7,5 µM	39	10	329	9
15115	241_9	7,5 µM	50	11	321	32
15115	241_10	7,5 µM	48	9	316	1
15563	593_1	7,5 µM	38	10	282	14
15563	593_2	7,5 µM	31	5	279	16
15563	593_3	7,5 µM	34	7	281	16
15563	593_4	7,5 µM	32	16	318	2
15563	594_1	7,5 µM	40	2	320	21
15563	594_2	7,5 µM	54	7	237	14
15563	594_3	7,5 µM	35	6	300	45
15563	594_4	7,5 µM	37	7	254	6
15564	596_1	7,5 µM	47	7	225	35
15564	596_2	7,5 µM	49	2	184	14
15564	596_3	7,5 µM	34	8	271	18
15564	596_4	7,5 µM	45	8	277	29
15564	595_1	7,5 µM	42	4	254	6
15564	595_2	7,5 µM	36	9	277	35
15564	595_3	7,5 µM	40	8	295	31
15564	595_4	7,5 µM	45	5	173	20
15566	597_1	7,5 µM	48	6	296	22
15566	597_2	7,5 µM	44	12	293	8
15566	597_3	7,5 µM	41	6	318	23
15566	597_4	7,5 µM	60	9	340	72
15567	38_3	7,5 µM	41	3	306	14
15567	38_4	7,5 µM	45	1	303	48
15567	38_5	7,5 µM	39	15	292	28
15567	38_6	7,5 µM	46	12	261	40
15567	598_1	7,5 µM	42	2	257	31
15567	598_2	7,5 µM	41	12	272	46
15567	598_3	7,5 µM	54	9	281	29
15567	598_4	7,5 µM	45	8	307	6
15568	599_1	7,5 µM	47	3	326	68
15568	599_2	7,5 µM	60	14	307	30
15568	599_3	7,5 µM	50	8	274	24
15568	599_4	7,5 µM	45	6	250	12
15568	600_1	7,5 µM	37	6	251	1
15568	600_2	7,5 µM	45	11	267	15
15568	600_3	7,5 µM	44	5	278	1
15568	600_4	7,5 µM	41	10	265	5
15569	601_1	7,5 µM	42	12	271	18

ES 2 991 800 T3

Inicio SEQ ID NO 1	CMP ID NO	Conc µM	% de control de UBE3A-SUP	sd	% de control de UBE3A	sd
15569	601_2	7,5 µM	38	6	269	24
15569	601_3	7,5 µM	39	4	260	34
15569	601_4	7,5 µM	56	8	146	1
15570	244_2	7,5 µM	46	1	338	6
15570	244_3	7,5 µM	47	0	275	47
15570	244_4	7,5 µM	47	8	281	67
15570	244_5	7,5 µM	41	8	258	52
15570	39_2	7,5 µM	53	4	339	25
15570	39_3	7,5 µM	65	5	200	17
15570	39_4	7,5 µM	47	7	321	6
15570	39_5	7,5 µM	46	3	289	20
15571	602_1	7,5 µM	34	5	278	29
15571	602_2	7,5 µM	39	8	254	37
15571	602_3	7,5 µM	41	10	266	23
15571	602_4	7,5 µM	42	8	256	40
15571	40_2	7,5 µM	58	0	325	4
15571	40_3	7,5 µM	58	2	326	35
15571	40_4	7,5 µM	54	1	306	3
15571	40_5	7,5 µM	44	2	322	4
15571	40_6	7,5 µM	43	4	293	17
15571	40_7	7,5 µM	53	7	343	20
15571	40_8	7,5 µM	52	1	337	17
15572	604_1	7,5 µM	58	1	289	3
15572	604_2	7,5 µM	63	12	230	5
15572	604_3	7,5 µM	57	3	306	23
15572	604_4	7,5 µM	46	6	324	4
15572	603_1	7,5 µM	60	7	339	31
15572	603_2	7,5 µM	70	0	279	19
15572	603_3	7,5 µM	59	9	290	48
15572	603_4	7,5 µM	85	11	123	24
15573	605_1	7,5 µM	56	5	288	3
15573	605_2	7,5 µM	58	4	286	6
15573	605_3	7,5 µM	59	3	261	9
15573	605_4	7,5 µM	69	24	328	17
15573	606_1	7,5 µM	50	4	282	19
15573	606_2	7,5 µM	112	NA	133	NA
15573	606_3	7,5 µM	55	22	254	43
15573	606_4	7,5 µM	107	59	116	2
15574	607_1	7,5 µM	56	2	337	31
15574	607_2	7,5 µM	59	1	254	10

ES 2 991 800 T3

Inicio SEQ ID NO 1	CMP ID NO	Conc µM	% de control de UBE3A-SUP	sd	% de control de UBE3A	sd
15574	607_3	7,5 µM	53	0	295	26
15574	607_4	7,5 µM	48	3	268	15
25248	608_1	7,5 µM	86	7	189	5
25248	608_2	7,5 µM	102	13	136	3
25248	608_3	7,5 µM	54	17	280	12
25248	608_4	7,5 µM	71	8	219	31
25248	608_5	7,5 µM	59	20	179	16
25248	608_6	7,5 µM	71	2	198	0
25248	608_7	7,5 µM	47	3	230	21
25248	608_8	7,5 µM	55	12	287	13
25248	608_9	7,5 µM	66	19	297	18
25249	609_1	7,5 µM	58	19	264	7
25249	609_2	7,5 µM	88	6	156	5
25249	609_3	7,5 µM	76	19	140	13
25249	609_4	7,5 µM	50	15	185	6
25249	609_5	7,5 µM	95	29	139	1
25249	609_6	7,5 µM	86	15	126	7
25249	609_7	7,5 µM	72	9	174	1
25249	609_8	7,5 µM	64	3	189	18
25249	609_9	7,5 µM	77	12	223	35
25250	610_1	7,5 µM	55	17	233	7
25250	610_2	7,5 µM	52	15	233	9
25250	610_3	7,5 µM	77	5	151	11
25250	610_4	7,5 µM	48	0	242	21
25250	610_5	7,5 µM	59	8	234	0
25250	610_6	7,5 µM	59	12	208	23
25250	610_7	7,5 µM	69	7	216	5
25250	610_8	7,5 µM	70	16	211	2
25250	610_9	7,5 µM	77	22	157	19
25251	611_1	7,5 µM	43	4	306	10
25251	611_2	7,5 µM	43	1	300	36
25251	611_3	7,5 µM	43	17	306	6
25251	611_4	7,5 µM	40	1	320	37
25251	611_5	7,5 µM	48	9	273	7
25251	611_6	7,5 µM	51	2	302	26
25251	611_7	7,5 µM	40	8	326	8
25251	611_8	7,5 µM	55	10	330	17
25251	611_9	7,5 µM	40	3	297	11
25252	612_1	7,5 µM	58	9	219	5
25252	612_2	7,5 µM	54	9	282	4

ES 2 991 800 T3

Inicio SEQ ID NO 1	CMP ID NO	Conc μ M	% de control de UBE3A-SUP	sd	% de control de UBE3A	sd
25252	612_3	7,5 μ M	56	13	265	35
25252	612_4	7,5 μ M	81	16	239	51
25252	612_5	7,5 μ M	57	2	234	25
25252	612_6	7,5 μ M	76	18	221	8
25252	612_7	7,5 μ M	45	7	285	11
25252	612_8	7,5 μ M	50	8	231	4
25252	612_9	7,5 μ M	51	3	305	17
29636	271_1	7,5 μ M	35	4	345	29
29636	271_1	7,5 μ M	32	6	383	31
29636	271_1	7,5 μ M	42	7	292	13
29636	271_1	7,5 μ M	40	1	309	41
29636	271_1	7,5 μ M	41	10	339	17
29636	271_1	7,5 μ M	35	8	306	40
29636	271_1	7,5 μ M	33	1	320	12
29636	271_1	7,5 μ M	43	1	347	7
29636	271_1	7,5 μ M	36	2	339	19
29636	271_1	7,5 μ M	36	1	315	5
29636	271_1	7,5 μ M	41	1	326	16
29636	271_1	7,5 μ M	38	2	344	1
29636	271_1	7,5 μ M	34	6	341	8
29636	271_1	7,5 μ M	42	9	320	1
29636	271_1	7,5 μ M	31	8	344	37
29636	271_1	7,5 μ M	44	2	335	11
29636	271_1	7,5 μ M	32	0	316	17
29636	271_1	7,5 μ M	43	11	323	2
29636	271_1	7,5 μ M	35	7	340	2
29636	271_1	7,5 μ M	43	1	340	8
29636	271_1	7,5 μ M	33	4	296	27
29636	271_1	7,5 μ M	38	5	334	4
29636	271_1	7,5 μ M	36	4	341	22
29636	271_1	7,5 μ M	48	4	334	3
29636	271_1	7,5 μ M	36	8	303	13
29636	271_1	7,5 μ M	36	0	343	7
29636	271_1	7,5 μ M	39	1	326	1
29636	271_1	7,5 μ M	38	2	346	14
29636	271_1	7,5 μ M	32	0	332	11
29636	271_1	7,5 μ M	39	4	330	23
29636	271_1	7,5 μ M	39	7	346	33
29636	271_1	7,5 μ M	40	1	329	14
29636	271_1	7,5 μ M	34	6	316	38

ES 2 991 800 T3

Inicio SEQ ID NO 1	CMP ID NO	Conc μ M	% de control de UBE3A-SUP	sd	% de control de UBE3A	sd
29636	271_1	7,5 μ M	33	4	317	14
29636	271_1	7,5 μ M	41	6	328	11
29636	271_1	7,5 μ M	45	2	345	3
29636	271_1	7,5 μ M	37	1	330	3
29636	271_1	7,5 μ M	45	7	322	18
29636	271_1	7,5 μ M	36	3	334	13
29636	271_1	7,5 μ M	33	8	333	3
29636	271_1	7,5 μ M	35	10	321	43
29636	271_1	7,5 μ M	41	3	323	18
29636	271_1	7,5 μ M	39	8	354	39
29636	271_1	7,5 μ M	35	2	327	23
30599	613_1	7,5 μ M	73	29	172	22
30599	613_2	7,5 μ M	87	40	114	9
30599	613_3	7,5 μ M	59	23	168	23
30599	613_4	7,5 μ M	43	15	281	31
30599	613_5	7,5 μ M	51	3	271	28
30600	614_1	7,5 μ M	56	11	179	22
30600	614_2	7,5 μ M	96	40	100	7
30600	614_3	7,5 μ M	41	7	246	27
30600	614_4	7,5 μ M	47	19	283	14
30600	614_5	7,5 μ M	52	21	209	16
30600	615_1	7,5 μ M	61	19	197	12
30600	615_2	7,5 μ M	45	11	287	25
30600	615_3	7,5 μ M	102	NA	115	NA
30600	615_4	7,5 μ M	72	NA	170	NA
30600	615_5	7,5 μ M	95	NA	138	NA
30601	285_2	7,5 μ M	83	NA	165	NA
30601	285_3	7,5 μ M	124	NA	111	NA
30601	285_4	7,5 μ M	69	NA	183	NA
30601	285_5	7,5 μ M	47	23	211	7
30601	285_6	7,5 μ M	46	12	183	6
30601	617_1	7,5 μ M	67	26	190	19
30601	617_2	7,5 μ M	74	35	137	6
30601	617_3	7,5 μ M	51	16	211	4
30601	617_4	7,5 μ M	65	22	142	11
30601	617_5	7,5 μ M	43	8	298	26
30601	616_1	7,5 μ M	50	22	181	12
30601	616_2	7,5 μ M	37	13	276	33
30601	616_3	7,5 μ M	38	16	264	9
30601	616_4	7,5 μ M	43	NA	304	NA

ES 2 991 800 T3

Inicio SEQ ID NO 1	CMP ID NO	Conc μ M	% de control de UBE3A-SUP	sd	% de control de UBE3A	sd
30601	616_5	7,5 μ M	50	NA	229	NA
30602	619_1	7,5 μ M	90	43	131	22
30602	619_2	7,5 μ M	78	40	138	2
30602	619_3	7,5 μ M	66	22	123	8
30602	619_4	7,5 μ M	100	43	96	5
30602	619_5	7,5 μ M	75	17	157	5
30602	618_1	7,5 μ M	46	16	226	12
30602	618_2	7,5 μ M	68	NA	151	NA
30602	618_3	7,5 μ M	52	4	207	18
30602	618_4	7,5 μ M	57	12	223	2
30602	618_5	7,5 μ M	54	2	211	3
30603	620_1	7,5 μ M	106	23	110	16
30603	620_2	7,5 μ M	48	10	243	18
30603	620_3	7,5 μ M	53	1	174	32
30603	620_4	7,5 μ M	81	0	138	15
30603	620_5	7,5 μ M	56	5	218	9
30604	621_1	7,5 μ M	39	4	304	10
30604	621_2	7,5 μ M	35	7	311	3
30604	621_3	7,5 μ M	67	18	142	8
30604	621_4	7,5 μ M	34	6	273	21
30604	621_5	7,5 μ M	36	5	266	18
30605	622_1	7,5 μ M	42	1	242	28
30605	622_2	7,5 μ M	31	10	300	8
30605	622_3	7,5 μ M	35	3	319	11
30605	622_4	7,5 μ M	37	4	281	5
30605	622_5	7,5 μ M	39	5	306	11
30606	623_1	7,5 μ M	47	3	287	1
30606	623_2	7,5 μ M	74	23	166	7
30606	623_3	7,5 μ M	82	1	149	8
30606	623_4	7,5 μ M	66	9	135	8
30606	623_5	7,5 μ M	78	7	128	12
30608	624_1	7,5 μ M	84	13	185	25
30608	624_2	7,5 μ M	35	2	245	9
30608	624_3	7,5 μ M	31	3	267	9
30608	624_4	7,5 μ M	39	16	257	13
30608	624_5	7,5 μ M	34	3	283	4
30666	625_1	7,5 μ M	45	5	286	39
30666	625_2	7,5 μ M	39	3	280	13
30666	625_3	7,5 μ M	40	10	258	9
30666	625_4	7,5 μ M	41	14	234	39

ES 2 991 800 T3

Inicio SEQ ID NO 1	CMP ID NO	Conc µM	% de control de UBE3A-SUP	sd	% de control de UBE3A	sd
30666	625_5	7,5 µM	42	5	293	26
30666	625_6	7,5 µM	44	0	284	25
30666	625_7	7,5 µM	46	3	271	4
30666	625_8	7,5 µM	47	5	256	17
30666	625_9	7,5 µM	40	7	302	2
30667	626_1	7,5 µM	38	1	279	10
30667	626_2	7,5 µM	39	21	329	22
30667	626_3	7,5 µM	59	12	265	65
30667	626_4	7,5 µM	39	5	318	25
30667	626_5	7,5 µM	36	2	302	33
30667	626_6	7,5 µM	36	6	273	34
30667	626_7	7,5 µM	30	0	299	29
30667	626_8	7,5 µM	35	4	277	43
30667	626_9	7,5 µM	32	3	275	22
30668	627_1	7,5 µM	71	3	131	11
30668	627_2	7,5 µM	49	4	226	30
30668	627_3	7,5 µM	64	5	147	8
30668	627_4	7,5 µM	52	6	176	9
30668	627_5	7,5 µM	78	14	108	3
30668	627_6	7,5 µM	40	1	183	23
30668	627_7	7,5 µM	85	8	116	2
30668	627_8	7,5 µM	45	1	128	7
30668	627_9	7,5 µM	42	5	215	36
30669	628_1	7,5 µM	90	11	120	15
30669	628_2	7,5 µM	73	12	124	4
30669	628_3	7,5 µM	88	2	115	4
30669	628_4	7,5 µM	54	4	190	18
30669	628_5	7,5 µM	64	1	138	3
30669	628_6	7,5 µM	62	4	138	11
30669	628_7	7,5 µM	55	1	138	13
30669	628_8	7,5 µM	62	1	140	5
30669	628_9	7,5 µM	79	10	134	22
30711	629_1	7,5 µM	42	1	252	47
30711	629_2	7,5 µM	40	2	295	30
30711	629_3	7,5 µM	46	1	302	78
30711	629_4	7,5 µM	41	3	260	16
30711	629_5	7,5 µM	41	1	284	3
30711	629_6	7,5 µM	43	0	262	1
30711	629_7	7,5 µM	43	3	278	65
30711	629_8	7,5 µM	53	5	234	24

ES 2 991 800 T3

Inicio SEQ ID NO 1	CMP ID NO	Conc μ M	% de control de UBE3A-SUP	sd	% de control de UBE3A	sd
30711	629_9	7,5 μ M	37	4	289	1
30711	629_10	7,5 μ M	47	6	292	6
30711	629_11	7,5 μ M	50	5	224	20
30712	630_1	7,5 μ M	44	2	282	22
30712	630_2	7,5 μ M	45	6	297	23
30712	630_3	7,5 μ M	46	2	272	10
30713	631_1	7,5 μ M	45	2	294	10
30713	631_2	7,5 μ M	42	0	285	14
30713	631_3	7,5 μ M	38	3	319	21
30713	631_4	7,5 μ M	43	3	282	4
30713	631_5	7,5 μ M	54	2	173	17
30713	631_6	7,5 μ M	37	0	315	10
30713	631_7	7,5 μ M	40	4	317	2
30713	631_8	7,5 μ M	44	1	275	5
30713	631_9	7,5 μ M	47	2	233	8
30713	631_10	7,5 μ M	108	18	101	3
30714	632_1	7,5 μ M	48	4	210	4
30714	632_2	7,5 μ M	53	5	256	5
30714	632_3	7,5 μ M	60	5	224	19
30714	632_4	7,5 μ M	89	12	117	11
30714	632_5	7,5 μ M	39	6	312	6
30714	632_6	7,5 μ M	40	2	278	31
30714	632_7	7,5 μ M	86	1	160	21
30714	632_8	7,5 μ M	57	17	278	40
30714	632_9	7,5 μ M	51	7	236	13
30715	304_2	7,5 μ M	53	5	206	18
30715	304_3	7,5 μ M	70	11	142	24
30715	304_4	7,5 μ M	88	1	120	10
30715	304_5	7,5 μ M	82	15	123	7
30715	304_6	7,5 μ M	43	4	264	12
30715	304_7	7,5 μ M	41	5	266	49
30715	304_8	7,5 μ M	43	1	291	12
30715	304_9	7,5 μ M	36	3	285	18
30715	304_10	7,5 μ M	42	1	280	40
33376	633_1	7,5 μ M	53	1	234	50
33376	633_2	7,5 μ M	45	5	301	7
33376	633_3	7,5 μ M	53	7	263	17
33376	633_4	7,5 μ M	53	4	229	22
33376	633_5	7,5 μ M	43	3	264	36
33376	633_6	7,5 μ M	53	5	247	12

ES 2 991 800 T3

Inicio SEQ ID NO 1	CMP ID NO	Conc μ M	% de control de UBE3A-SUP	sd	% de control de UBE3A	sd
33376	633_7	7,5 μ M	49	6	289	6
33376	633_8	7,5 μ M	64	11	238	24
33376	633_9	7,5 μ M	63	2	249	28
33377	634_1	7,5 μ M	57	9	250	14
33377	634_2	7,5 μ M	53	10	265	3
33377	634_3	7,5 μ M	48	2	275	10
33377	634_4	7,5 μ M	39	6	287	12
33377	634_5	7,5 μ M	49	1	255	22
33377	634_6	7,5 μ M	51	2	291	15
33377	634_7	7,5 μ M	47	5	297	16
33377	634_8	7,5 μ M	42	9	311	14
33377	634_9	7,5 μ M	47	5	271	23
33378	635_1	7,5 μ M	56	11	257	3
33378	635_2	7,5 μ M	56	5	213	23
33378	635_3	7,5 μ M	61	8	215	8
33378	635_4	7,5 μ M	58	15	232	16
33378	635_5	7,5 μ M	48	3	316	20
33378	635_6	7,5 μ M	59	5	262	30
33378	635_7	7,5 μ M	55	7	287	15
33378	635_8	7,5 μ M	42	1	284	3
33378	635_9	7,5 μ M	40	0	277	23
33379	636_1	7,5 μ M	50	2	239	7
33379	636_2	7,5 μ M	74	16	204	10
33379	636_3	7,5 μ M	55	4	201	3
33379	636_4	7,5 μ M	54	2	238	7
33379	636_5	7,5 μ M	52	5	207	43
33379	636_6	7,5 μ M	47	3	249	6
33379	636_7	7,5 μ M	48	5	241	1
33379	636_8	7,5 μ M	37	7	304	12
33379	636_9	7,5 μ M	62	9	245	5
33380	637_1	7,5 μ M	39	1	219	25
33380	637_2	7,5 μ M	59	1	197	11
33380	637_3	7,5 μ M	56	1	250	19
33380	637_4	7,5 μ M	53	7	244	36
33380	637_5	7,5 μ M	73	13	297	34
33380	637_6	7,5 μ M	65	1	124	17
33380	637_7	7,5 μ M	74	5	133	5
33380	637_8	7,5 μ M	53	2	207	7
33380	637_9	7,5 μ M	54	15	226	26
39806	638_1	7,5 μ M	37	7	283	31

ES 2 991 800 T3

Inicio SEQ ID NO 1	CMP ID NO	Conc µM	% de control de UBE3A-SUP	sd	% de control de UBE3A	sd
39806	638_2	7,5 µM	49	11	291	30
39806	638_3	7,5 µM	41	1	270	20
39806	638_4	7,5 µM	42	13	267	9
39806	638_5	7,5 µM	50	1	184	5
39806	638_6	7,5 µM	38	1	276	15
39806	638_7	7,5 µM	56	1	292	4
39806	638_8	7,5 µM	41	4	267	11
39806	638_9	7,5 µM	41	4	218	33
39807	639_1	7,5 µM	48	15	293	30
39807	639_2	7,5 µM	38	3	269	2
39807	639_3	7,5 µM	72	5	167	3
39807	639_4	7,5 µM	69	38	242	36
39807	639_5	7,5 µM	47	6	303	36
39807	639_6	7,5 µM	53	6	179	5
39807	639_7	7,5 µM	51	3	189	8
39807	639_8	7,5 µM	42	3	185	19
39807	639_9	7,5 µM	45	3	202	15
39808	640_1	7,5 µM	39	5	265	7
39808	640_2	7,5 µM	37	4	272	56
39808	640_3	7,5 µM	38	3	260	17
39808	640_4	7,5 µM	33	4	255	2
39808	640_5	7,5 µM	38	3	253	3
39808	640_6	7,5 µM	40	8	216	10
39808	640_7	7,5 µM	39	8	310	7
39808	640_8	7,5 µM	41	6	282	21
39808	640_9	7,5 µM	40	5	269	12
44439	641_1	7,5 µM	35	6	336	32
44439	641_2	7,5 µM	67	20	161	6
44439	641_3	7,5 µM	34	9	317	30
44439	641_4	7,5 µM	62	18	193	9
44439	641_5	7,5 µM	34	4	280	3
44439	641_6	7,5 µM	43	1	315	45
44439	641_7	7,5 µM	45	17	307	53
44439	641_8	7,5 µM	41	0	294	41
44439	641_9	7,5 µM	37	2	334	43
44440	361_2	7,5 µM	36	1	303	15
44440	361_3	7,5 µM	32	3	315	12
44440	361_4	7,5 µM	41	1	299	7
44440	361_5	7,5 µM	40	5	295	6
44440	361_6	7,5 µM	40	2	296	30

ES 2 991 800 T3

Inicio SEQ ID NO 1	CMP ID NO	Conc µM	% de control de UBE3A-SUP	sd	% de control de UBE3A	sd
44440	361_7	7,5 µM	39	1	300	55
44440	361_8	7,5 µM	45	6	285	45
44440	361_9	7,5 µM	44	6	321	26
44440	361_10	7,5 µM	46	7	290	18
44441	362_2	7,5 µM	50	4	277	4
44441	362_3	7,5 µM	40	6	296	8
44441	362_4	7,5 µM	37	5	340	18
44441	362_5	7,5 µM	45	2	266	21
44441	362_6	7,5 µM	39	7	263	0
44441	362_7	7,5 µM	41	12	262	36
44441	362_8	7,5 µM	35	13	313	6
44441	362_9	7,5 µM	36	8	300	20
44441	362_10	7,5 µM	48	10	293	1
46391	642_1	7,5 µM	51	25	278	6
46391	642_2	7,5 µM	46	2	303	4
46391	642_3	7,5 µM	48	3	297	11
46391	642_4	7,5 µM	45	11	320	37
46391	642_5	7,5 µM	71	32	303	40
46391	642_6	7,5 µM	47	15	298	16
46391	642_7	7,5 µM	38	6	277	5
46391	642_8	7,5 µM	38	3	280	20
46391	642_9	7,5 µM	51	20	285	16
46391	642_10	7,5 µM	32	7	293	20
46391	642_11	7,5 µM	42	2	291	2
46391	642_12	7,5 µM	40	3	317	19
46391	642_13	7,5 µM	39	11	295	5
46391	642_14	7,5 µM	52	20	295	16
46391	642_15	7,5 µM	39	8	316	38
46391	642_16	7,5 µM	35	2	294	30
46391	642_17	7,5 µM	51	5	292	8
46391	643_1	7,5 µM	39	4	276	16
46392	644_1	7,5 µM	39	0	321	7
46392	644_2	7,5 µM	46	4	308	4
46392	644_3	7,5 µM	44	1	317	3
46392	644_4	7,5 µM	38	6	315	11
46392	645_1	7,5 µM	46	5	342	42
46392	645_2	7,5 µM	37	5	292	25
46392	645_3	7,5 µM	46	16	317	30
46392	645_4	7,5 µM	47	8	381	102
46392	645_5	7,5 µM	42	2	269	4

Inicio SEQ ID NO 1	CMP ID NO	Conc μ M	% de control de UBE3A-SUP	sd	% de control de UBE3A	sd
46393	646_1	7,5 μ M	49	4	295	2
46393	646_2	7,5 μ M	49	9	304	38
46393	646_3	7,5 μ M	44	6	298	50
46393	646_4	7,5 μ M	43	1	296	41
46393	646_5	7,5 μ M	35	1	260	3
46393	646_6	7,5 μ M	40	2	281	67
46393	646_7	7,5 μ M	38	1	278	44
46393	646_8	7,5 μ M	42	6	262	49
46393	646_9	7,5 μ M	38	3	289	24
46393	646_10	7,5 μ M	38	1	317	4
46393	646_11	7,5 μ M	42	1	320	34
46393	646_12	7,5 μ M	36	5	323	8
46393	646_13	7,5 μ M	41	3	262	27
46393	646_14	7,5 μ M	46	13	315	18
46393	646_15	7,5 μ M	42	4	340	27
46393	646_16	7,5 μ M	45	8	360	14
46393	646_17	7,5 μ M	44	1	303	3
46393	646_18	7,5 μ M	50	2	304	28
46393	646_19	7,5 μ M	54	10	217	25
51241	425_2	7,5 μ M	49	12	296	3
51241	425_3	7,5 μ M	48	6	297	10
51241	425_4	7,5 μ M	52	5	275	25
51241	425_5	7,5 μ M	40	6	284	29
51241	425_6	7,5 μ M	39	5	301	22
51241	425_7	7,5 μ M	39	4	263	13
51241	425_8	7,5 μ M	32	5	188	13
51241	425_9	7,5 μ M	42	5	286	2
51241	425_10	7,5 μ M	34	3	165	17

Ejemplo 6 -Actividad de oligonucleótidos que abarcan exón-exón

Los oligonucleótidos diseñados para ser complementarios a través de las uniones exón-exón de SNHG14-023 (ENST00000554726) se evaluaron para determinar su capacidad para reducir el transcripto SNHG14 en la región

5 cadena abajo de SNORD10B (también denominado supresor UBE3A o UBE3A-SUP en la tabla de datos). Además, se analizó la capacidad para inducir la reexpresión de ARNm de UBE3A. Los oligonucleótidos abarcan principalmente el exón2 y el exón3 (es decir, son complementarios a una región en el exón2 y una región en el exón 3).

10 Los oligonucleótidos se cribaron de acuerdo con el protocolo para el cribado de oligonucleótidos en cultivos de células neuronales humanas descrito en la sección Ejemplo 5.

15 Los resultados se muestran en la tabla 9.

Tabla 9: Actividad de oligonucleótidos en cultivos de células neuronales humanas derivadas de pacientes.

CMP ID NO	Conc μ M	% de control de UBE3A-SUP	sd	% de control de UBE3A	sd
674_1	7,5 μ M	47	2	214	12
675_1	7,5 μ M	44	6	265	10
676_1	7,5 μ M	44	3	284	16
677_1	7,5 μ M	55	19	351	18
678_1	7,5 μ M	41	11	257	1
656_1	7,5 μ M	46	3	140	19
657_1	7,5 μ M	35	7	218	27
658_1	7,5 μ M	38	12	253	43
659_1	7,5 μ M	39	7	274	6
660_1	7,5 μ M	38	8	275	29
661_1	7,5 μ M	43	13	246	21
662_1	7,5 μ M	27	10	290	5
663_1	7,5 μ M	28	0	287	23
664_1	7,5 μ M	27	2	288	14
665_1	7,5 μ M	37	9	321	47
666_1	7,5 μ M	54	1	259	10
667_1	7,5 μ M	47	8	236	2
647_1	7,5 μ M	19	3	300	25
648_1	7,5 μ M	22	7	320	3
649_1	7,5 μ M	34	8	326	2
650_1	7,5 μ M	44	4	292	7
651_1	7,5 μ M	36	5	254	9
652_1	7,5 μ M	21	2	314	18
653_1	7,5 μ M	24	5	299	41
654_1	7,5 μ M	31	2	344	41
655_1	7,5 μ M	60	9	301	3
668_1	7,5 μ M	21	3	297	11
669_1	7,5 μ M	24	5	296	27
670_1	7,5 μ M	30	3	274	55
671_1	7,5 μ M	27	6	263	35
672_1	7,5 μ M	27	6	280	50
673_1	7,5 μ M	33	2	290	19

Ejemplo 7 - Prueba de eficacia y potencia *in vitro* de oligonucleótidos seleccionados

Con base en los cribados en los ejemplos 2 a 5 anteriores, se seleccionaron 52 oligonucleótidos para las pruebas de potencia y eficacia.

Los oligonucleótidos se cribaron en células derivadas de pacientes con AS humana como se describe en la sección de Materiales y Método "Cribado de oligonucleótidos en cultivos de células neuronales humanas - sistema de 96 pocillos" con las siguientes modificaciones:

Para cebadores y sondas UBE3a-Sense disponibles comercialmente de ThermoFisher:

Se utilizó Hs00166580_m1 amplificando una secuencia de 94 pb en la posición 838 de la refseq ID NM_000462.3.

Cada placa incluye controles de PBS (en su lugar, en un oligonucleótido no dirigido) y los oligonucleótidos de control positivo CMP ID NO: 186_1 y 39_1 identificados en cribados anteriores. No se incluyeron los oligonucleótidos de control adicionales descritos en la sección de materiales y método. Las concentraciones de prueba de oligonucleótidos fueron de 31,6 μ M a 1 nM usando una dilución semilogarítmica de 10 puntos. Todos

5 los oligonucleótidos se probaron en 5 experimentos independientes en 5 semanas diferentes. En el proceso de control de calidad de datos, se eliminaron algunas placas del análisis si estos eran valores atípicos obvios, por ejemplo, no se detectó ningún producto de PCR. Después de esta filtración, hay un mínimo de tres experimentos independientes detrás de cada valor informado.

10 La EC50 (reexpresión de ARNm de UBE3A) y la IC50 (reducción del transcripto SNHG14 en la región cadena abajo de SNORD109B, también denominado supresor UBE3A o UBE3A-SUP en la tabla de datos) se determinaron después del ajuste de la curva utilizando un modelo de dosis-respuesta sigmoidal de 4 parámetros. El ajuste se ejecutó utilizando el motor de ajuste disponible dentro del software Biobook de IDBS (XLfit). A partir del ajuste de curva se determinó la regulación ascendente máxima obtenible de UBE3A (UBE3A Max Up) y la atenuación máxima obtenible de UBE3A-SUP (UBE3A-SUP max Kd). Ambos se muestran como % de control (células tratadas con PBS). Los resultados se muestran en la tabla 10, los valores se informan como medias geométricas de cada réplica biológica.

15 Tabla 10: Valores de EC50 e IC50 de oligonucleótidos y máxima regulación a la alta de UBE3A y atenuación del supresor de UBE3A.

CMP ID NO	EC50 UBE3A ↑	Sd	IC50 SUP ↓	UBE3A- ↑	Sd	UBE3A Kd	Max	Sd	Kd máximo UBE3A-SUP	de	Sd
586_9	0,02	0,02	0,01		0,00	329,4		25,5	33,5		3,8
585_1	0,03	0,01	0,03		0,02	301,6		18,3	31,0		5,3
572_7	0,03	0,00	0,01		0,03	294,1		30,4	31,3		3,5
591_1	0,03	0,02	0,01		0,00	387,3		46,0	41,4		2,8
585_8	0,04	0,02	0,02		0,01	312,3		23,1	35,2		3,3
626_7	0,04	0,02	0,02		0,00	362,5		44,6	38,7		3,3
621_2	0,04	0,03	0,02		0,01	264,5		19,6	24,7		3,9
624_3	0,04	0,03	0,04		0,03	288,1		19,2	29,7		5,2
169_52	0,04	0,04	0,02		0,01	303,4		23,1	27,3		1,8
624_5	0,04	0,07	0,01		0,01	249,2		16,3	16,4		1,4
586_5	0,04	0,01	0,01		0,00	364,4		43,9	30,4		3,3
626_8	0,04	0,03	0,01		0,01	338,7		24,0	39,1		2,6
169_50	0,05	0,02	0,02		0,02	280,3		23,0	28,3		2,4
572_6	0,05	0,01	0,01		0,02	298,5		22,4	36,3		4,0
639_5	0,05	0,03	0,01		0,00	327,7		22,0	38,2		3,6
592_2	0,05	0,03	0,02		0,05	364,9		27,1	36,4		3,6
586_8	0,05	0,03	0,02		0,01	366,6		35,1	38,0		3,9
625_6	0,06	0,03	0,01		0,00	335,5		34,7	32,5		1,9
644_3	0,06	0,04	0,01		0,02	298,5		22,0	25,3		1,6
586_4	0,06	0,03	0,01		0,01	354,3		31,5	33,0		2,3
642_12	0,06	0,05	0,02		0,01	289,2		14,8	24,7		3,0
572_5	0,07	0,09	0,02		0,00	312,7		25,9	31,5		3,0
592_4	0,07	0,06	0,03		0,01	341,1		31,9	35,7		1,8
622_3	0,07	0,04	0,02		0,01	300,9		21,0	27,6		3,6
622_5	0,07	0,01	0,02		0,01	306,2		13,5	24,4		4,0
616_4	0,07	0,04	0,03		0,02	293,8		17,9	29,1		5,0

ES 2 991 800 T3

CMP ID NO	EC50 UBE3A	↑ Sd	IC50 SUP	↓ UBE3A-	Sd	UBE3A Kd	Max	Sd	Kd máximo UBE3A-SUP	de	Sd
304_6	0,08	0,08	0,02		0,00	318,1		39,2	43,8		3,9
638_8	0,08	0,01	0,01		0,01	354,8		30,6	42,4		4,1
622_4	0,08	0,07	0,02		0,01	330,3		24,8	29,5		2,4
642_13	0,08	0,07	0,04		0,03	268,4		21,0	26,8		2,5
573_8	0,08	0,01	0,04		0,02	320,1		34,4	34,3		3,4
241_9	0,09	0,04	0,04		0,03	352,6		26,4	34,1		2,3
304_10	0,09	0,07	0,03		0,01	289,5		19,9	28,3		2,8
636_8	0,10	0,08	0,03		0,04	330,8		34,1	53,9		13,4
598_4	0,11	0,06	0,03		0,04	295,0		15,1	41,3		2,2
586_6	0,11	0,10	0,02		0,02	316,2		21,2	23,8		3,5
621_1	0,11	0,21	0,02		0,01	311,9		19,2	27,5		5,2
331_1	0,12	0,02	0,03		0,02	293,6		49,0	25,1		5,4
626_9	0,13	0,12	0,02		0,03	302,2		32,6	34,4		2,2
169_56	0,14	0,18	0,02		0,01	356,5		22,3	26,8		2,2
631_6	0,14	0,30	0,04		0,00	292,9		25,1	33,5		4,9
186_1	0,16	0,02	0,04		0,05	371,7		70,1	32,5		5,5
611_7	0,16	0,15	0,02		0,01	369,2		29,3	37,2		3,9
165_1	0,17	0,02	0,07		0,12	266,3		NA	26,7		NA
646_16	0,18	0,15	0,03		0,02	306,0		9,0	30,6		2,9
640_4	0,20	0,10	0,02		0,01	328,4		31,0	40,4		7,0
631_1	0,22	0,07	0,07		0,02	324,6		1,6	47,5		8,1
590_13	0,23	0,59	0,02		0,02	353,4		22,3	31,8		2,2
172_1	0,24	0,10	0,11		0,14	254,2		NA	34,2		NA
35_2	0,26	0,02	0,06		0,09	257,9		NA	22,3		NA
425_5	0,26	0,14	0,08		0,08	317,3		33,9	32,9		2,4
359_1	0,27	0,03	0,03		0,08	260,5		NA	31,3		NA
209_1	0,28	0,08	0,03		0,03	339,9		30,6	48,2		11,6
123_1	0,28	0,13	0,26		0,08	235,9		NA	51,8		NA
361_1	0,29	0,10	0,06		0,02	331,9		17,2	30,7		6,3
602_1	0,31	0,33	0,15		0,20	340,3		21,7	42,2		5,0
NA	0,44	0,12	0,15		0,18	251,3		NA	24,6		NA
287_1	0,45	0,09	0,04		0,02	318,1		45,2	28,8		9,3
303_1	0,46	0,05	0,09		0,15	259,9		NA	30,9		NA
379_1	0,47	0,02	0,08		0,16	247,2		NA	22,5		NA
405_1	0,48	0,42	0,04		0,01	323,0		56,2	32,5		11,9
39_1	0,51	0,20	0,06		0,06	341,2		30,3	40,4		4,7
206_1	0,52	0,07	0,14		0,31	262,9		NA	30,5		NA
155_1	0,53	0,10	NA		0,53	260,8		NA	26,7		NA
362_1	0,57	0,25	0,09		0,02	328,1		57,3	27,4		8,6
178_1	0,58	0,35	0,11		0,04	334,3		50,8	26,6		8,0

ES 2 991 800 T3

CMP ID NO	EC50 UBE3A	↑	Sd	IC50 SUP	↓	UBE3A-	Sd	UBE3A Kd	Max	Sd	Kd máximo UBE3A-SUP	de	Sd
48_1	0,59		0,02	0,07			0,56	262,7		NA	27,2		NA
200_1	0,62		0,51	0,15			0,06	331,0		54,3	33,1		6,2
361_5	0,67		0,18	0,07			0,00	307,1		22,9	32,1		4,5
597_4	0,67		0,51	0,10			0,06	325,3		17,3	35,3		2,7
85_1	0,68		0,06	0,28			0,41	255,5		NA	35,1		NA
278_1	0,69		0,67	0,08			0,09	313,8		33,4	27,2		4,6
271_1	0,69		0,00	0,03			0,65	247,3		NA	24,0		NA
403_1	0,77		0,57	0,11			0,09	296,4		55,0	28,8		7,0
204_1	0,78		0,59	0,05			0,05	316,1		35,5	36,3		7,9
116_1	0,91		0,05	0,09			0,43	240,6		NA	31,6		NA
124_1	0,92		0,29	0,55			0,94	190,0		NA	43,9		NA
237_8	0,93		0,66	0,05			0,03	376,2		32,8	33,6		3,7
378_1	0,95		0,64	0,13			0,09	317,7		30,1	48,5		6,1
126_2	0,95		0,05	0,12			0,70	219,7		NA	45,0		NA
373_1	1,03		0,63	0,13			0,08	321,7		38,6	27,5		4,8
641_5	1,16		1,36	0,07			0,06	335,1		28,9	26,6		5,1
207_1	1,18		0,58	0,18			0,06	318,5		42,9	44,0		7,2
19_1	1,50		0,19	0,24			1,07	261,7		NA	28,4		NA
175_1	1,51		0,42	0,17			0,11	333,5		23,8	29,2		5,2
304_1	1,55		0,09	0,08			0,11	297,8		26,2	32,5		5,7
399_1	1,86		2,50	0,44			0,26	340,1		52,2	39,6		4,3
38_1	2,12		0,10	0,34			0,43	257,3		NA	45,1		NA
222_1	2,29		0,75	0,28			0,12	298,2		34,9	26,8		5,6
187_1	2,30		1,39	1,00			0,91	315,3		38,4	28,6		6,2
272_1	2,32		1,39	0,24			0,16	330,4		41,2	37,1		6,1
18_1	2,42		0,21	0,24			2,00	271,0		NA	29,3		NA
118_1	2,78		0,30	0,31			0,07	205,4		NA	40,4		NA
35_1	2,93		4,94	3,61			1,52	258,4		NA	48,2		NA
233_1	3,14		1,68	0,35			0,16	330,3		20,1	29,3		5,2
220_1	3,47		0,99	1,02			0,48	315,5		27,4	29,6		7,6
33_1	3,97		0,41	1,07			NA	265,7		NA	32,2		NA
109_1	4,06		1,45	1,33			0,67	231,7		44,7	39,6		3,9
40_1	4,17		0,05	0,12			3,74	263,6		NA	38,3		NA
115_1	4,98		0,15	0,25			NA	184,2		NA	47,0		NA
161_1	6,55		3,20	1,25			1,24	294,0		24,8	32,1		7,4
105_4	6,61		1,62	1,38			4,20	NA		NA	50,6		NA
19_2	6,66		1,17	3,17			1,52	201,7		NA	57,7		NA
104_1	7,75		6,77	1,67			1,05	267,9		25,5	42,5		4,1
18_2	20,00		1,67	3,50			NA	245,9		NA	46,4		NA
108_1	20,00		0,61	1,27			NA	219,6		NA	51,2		NA

ES 2 991 800 T3

CMP ID NO	EC50 UBE3A	↑ Sd	IC50 SUP	↓ UBE3A-	Sd	UBE3A Kd	Max	Sd	Kd máximo UBE3A-SUP	de	Sd
129_2	20,00	0,08	1,10		NA	165,8		NA	56,5		NA
141_1	20,00	0,03	0,15		NA	159,0		NA	64,1		NA
142_1	20,00	1,04	1,12		NA	133,1		NA	57,6		NA
145_1	20,00	1,30	1,81		NA	139,0		NA	56,9		NA

REIVINDICACIONES

1. Un oligonucleótido antisentido para uso en el tratamiento o prevención del síndrome de Angelman en un sujeto, en donde el oligonucleótido antisentido comprende una secuencia de nucleótidos contigua de 10 a 30 nucleótidos de longitud con 100% de complementariedad con la posición 25278410 a 25419462 en el cromosoma humano 15 (SEQ ID NO:1), en donde el oligonucleótido antisentido es capaz de inducir la expresión de UBE3A paterno humano.
2. Un conjugado para uso en el tratamiento o prevención del síndrome de Angelman en un sujeto, el conjugado que comprende un oligonucleótido antisentido y al menos una porción conjugada unida covalentemente al oligonucleótido, en donde el oligonucleótido antisentido comprende una secuencia de nucleótidos contigua de 10 a 30 nucleótidos de longitud con 100% de complementariedad con la posición 25278410 a 25419462 en el cromosoma humano 15 (SEQ ID NO:1), en donde el oligonucleótido antisentido es capaz de inducir la expresión de UBE3A paterno humano.
3. Una composición farmacéutica para uso en el tratamiento o prevención del síndrome de Angelman en un sujeto, la composición farmacéutica que comprende
 (a) un oligonucleótido antisentido que comprende una secuencia de nucleótidos contigua de 10 a 30 nucleótidos de longitud con 100% de complementariedad con la posición 25278410 a 25419462 en el cromosoma humano 15 (SEQ ID NO:1), en donde el oligonucleótido antisentido es capaz de inducir la expresión de UBE3A paterno humano; o
 (b) un conjugado que comprende el oligonucleótido antisentido de (a) y al menos una porción conjugada unida covalentemente al oligonucleótido;
 y un diluyente, disolvente, portador, sal y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable.
4. Un método *in vitro* para inducir la expresión de UBE3A en una célula diana donde se suprime la expresión de UBE3A paterna, el método que comprende administrar en una cantidad eficaz a la célula
 (a) un oligonucleótido antisentido que comprende una secuencia de nucleótidos contigua de 10 a 30 nucleótidos de longitud con 100% de complementariedad con la posición 25278410 a 25419462 en el cromosoma humano 15 (SEQ ID NO:1), en donde el oligonucleótido antisentido es capaz de inducir la expresión de UBE3A paterno humano; o
 (b) un conjugado que comprende el oligonucleótido antisentido de (a) y al menos una porción conjugada unida covalentemente al oligonucleótido;
 (c) una composición farmacéutica que comprende el oligonucleótido antisentido de (a) o el conjugado de (b), y un diluyente, disolvente, portador, sal y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable.
5. El oligonucleótido para uso de la reivindicación 1, el conjugado para uso de la reivindicación 2, la composición farmacéutica para uso de la reivindicación 3 o el método de la reivindicación 4, en donde la secuencia de nucleótidos contigua es complementaria a una región del ácido nucleico diana de la SEQ ID NO: 1.
6. El oligonucleótido para uso de la reivindicación 1 o la reivindicación 5, el conjugado para uso de la reivindicación 2 o la reivindicación 5, la composición farmacéutica para uso de la reivindicación 3 o la reivindicación 5, o el método de la reivindicación 4 o la reivindicación 5, en donde la secuencia de nucleótidos contigua es 100% complementaria a una región del ácido nucleico diana de la posición 1 a 55318 de la SEQ ID NO: 1.
7. El oligonucleótido para uso de cualquiera de las reivindicaciones 1, 5 y 6, el conjugado para uso de cualquiera de las reivindicaciones 2, 5 y 6, la composición farmacéutica para uso de cualquiera de las reivindicaciones 3, 5 y 6, o el método de cualquiera de las reivindicaciones 4 a 6, en donde la secuencia de nucleótidos contigua es complementaria a una subsecuencia del ácido nucleico diana, en donde la subsecuencia se selecciona del grupo que consiste en las regiones indicadas en la tabla 1 o 2.
8. El oligonucleótido para uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 y 5 a 7, el conjugado para uso de cualquiera de las reivindicaciones 2 y 5 a 7, la composición farmacéutica para uso de cualquiera de las reivindicaciones 3 y 5 a 7, o el método de cualquiera de las reivindicaciones 4 a 7, en donde el oligonucleótido comprende o consiste en 17 a 22 nucleótidos de longitud o 15 a 20 nucleótidos de longitud.
9. El oligonucleótido para uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 y 5 a 8, el conjugado para uso de cualquiera de las reivindicaciones 2 y 5 a 8, la composición farmacéutica para uso de cualquiera de las reivindicaciones 3 y 5 a 8, o el método de cualquiera de las reivindicaciones 4 a 8, en donde el oligonucleótido consiste en 20 nucleótidos de longitud.
10. El oligonucleótido para uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 y 5 a 9, el conjugado para uso de cualquiera de las reivindicaciones 2 y 5 a 9, la composición farmacéutica para uso de cualquiera de las reivindicaciones 3 y 5 a 9, o el método de cualquiera de las reivindicaciones 4 a 9, en donde el oligonucleótido comprende uno o más nucleósidos modificados.

11. El oligonucleótido para uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 y 5 a 10, el conjugado para uso de cualquiera de las reivindicaciones 2 y 5 a 10, la composición farmacéutica para uso de cualquiera de las reivindicaciones 3 y 5 a 10, o el método de cualquiera de las reivindicaciones 4 a 10, en donde se usa 5-metil citosina en lugar de citosina en el oligonucleótido.
- 5 12. El oligonucleótido para uso, el conjugado para uso, la composición farmacéutica para uso o el método de la reivindicación 10 o la reivindicación 11, en donde el uno o más nucleósidos modificados es un nucleósido modificado con azúcar 2'.
- 10 13. El oligonucleótido para su uso, el conjugado para su uso, la composición farmacéutica para su uso o el método de la reivindicación 12, en donde el uno o más nucleósidos modificados con azúcar en 2' se seleccionan independientemente del grupo que consiste en 2'-O-alquil-ARN, 2'-O-metil-ARN, 2' -alcoxi-RN, 2'-O-metoxietil-ARN, 2' -amino-ARN, 2'-fluoro-ARN, ácido arabino nucleico (ANA), 2'-fluoro-ANA y nucleósidos de LNA.
- 15 14. El oligonucleótido para uso, el conjugado para uso, la composición farmacéutica para uso o el método de cualquiera de las reivindicaciones 10 a 13, en donde el uno o más nucleósidos modificados es un nucleósido de 2'-O-metoxietil-ARN.
- 20 15. El oligonucleótido para uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 y 5 a 14, el conjugado para uso de cualquiera de las reivindicaciones 2 y 5 a 14, la composición farmacéutica para uso de cualquiera de las reivindicaciones 3 y 5 a 14, o el método de cualquiera de las reivindicaciones 4 a 14, en donde el oligonucleótido comprende al menos un enlace internucleosídico modificado.
- 25 16. El oligonucleótido para uso, el conjugado para uso, la composición farmacéutica para uso o el método de la reivindicación 15, en donde el enlace internucleosídico modificado es un enlace internucleosídico de fosforotioato.
- 30 17. El oligonucleótido para uso, el conjugado para uso, la composición farmacéutica para uso o el método de la reivindicación 16, en donde al menos 60% de los enlaces internucleosídicos en el oligonucleótido son enlaces internucleosídicos de fosforotioato.
- 35 18. El oligonucleótido para uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 y 5 a 17, el conjugado para uso de cualquiera de las reivindicaciones 2 y 5 a 17, la composición farmacéutica para uso de cualquiera de las reivindicaciones 3 y 5 a 17, o el método de cualquiera de las reivindicaciones 4 a 17, en donde el oligonucleótido es capaz de reclutar RNasa H.
- 40 19. El oligonucleótido para uso, el conjugado para uso, la composición farmacéutica para uso o el método de la reivindicación 18, en donde el oligonucleótido es un gápmero.
- 45 20. El oligonucleótido para uso, el conjugado para uso, la composición farmacéutica para uso o el método de la reivindicación 18 o la reivindicación 19, en donde el oligonucleótido es un gápmero de fórmula 5'-F-G-F'-3', en donde la región F y F' comprenden independientemente de 1 a 7 nucleósidos modificados y G es una región entre 6 y 16 nucleósidos que son capaces de reclutar RNasaH.
- 50 21. El oligonucleótido para su uso, el conjugado para su uso, la composición farmacéutica para su uso o el método de la reivindicación 20, en donde los nucleósidos modificados son nucleósidos modificados con azúcar en 2' seleccionados independientemente del grupo que consiste en 2'-O-alquil-ARN, 2'-O-metil-ARN, 2' -alcoxi-RN, 2'-O-metoxietil-ARN, 2' -amino-ARN, 2'-fluoro-ARN, ácido arabino nucleico (ANA), 2'-fluoro-ANA y nucleósidos de LNA.
- 55 22. El oligonucleótido para uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 y 5 a 21, el conjugado para uso de cualquiera de las reivindicaciones 2 y 5 a 21, la composición farmacéutica para uso de cualquiera de las reivindicaciones 3 y 5 a 21, o el método de cualquiera de las reivindicaciones 4 a 21, en donde el oligonucleótido es un gápmero de la fórmula F-G-F' en donde cada una de las regiones F y F' consiste independientemente en 2, 3, 4 o 5 unidades de nucleósido modificadas y la región G consiste en 9, 10, 11, 12, 13, 14 o 15 unidades de nucleósido.
- 60 23. El oligonucleótido para uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 y 5 a 20, el conjugado para uso de cualquiera de las reivindicaciones 2 y 5 a 22, la composición farmacéutica para uso de cualquiera de las reivindicaciones 3 y 5 a 22, o el método de cualquiera de las reivindicaciones 4 a 22, en donde el oligonucleótido es un gápmero de la fórmula F-G-F' en donde cada una de las regiones F y F' consiste independientemente en 2, 3, 4 o 5 unidades de azúcar 2'-O-metoxietil-ribosa (2'-MOE), y la región G consiste en 9, 10, 11, 12, 13, 14 o 15 unidades de ADN.
- 65 24. El oligonucleótido para uso, el conjugado para uso, la composición farmacéutica para uso o el método de cualquiera de las reivindicaciones 20 a 23, en donde cada una de las regiones F y F' consiste independientemente en 5 unidades de nucleósido de azúcar 2'-O-metoxietil-ribosa (2'-MOE) y la región G consiste en 10 unidades de nucleósido de ADN.

25. Un oligonucleótido antisentido capaz de inducir la expresión de UBE3A paterno humano para uso en el tratamiento o prevención del síndrome de Angelman en un sujeto, en donde el oligonucleótido antisentido comprende una secuencia de nucleótidos contigua que es 100% complementaria a una región del ácido nucleico diana de la posición 1 a 55318 de la SEQ ID NO: 1, en donde el oligonucleótido es de 15 a 20 nucleótidos de longitud o de 17 a 22 nucleótidos de longitud, en donde el oligonucleótido comprende uno o más nucleósidos modificados, en donde el uno o más nucleósidos modificados es un nucleósido modificado con azúcar 2', en donde el uno o más nucleósidos modificados con azúcar 2' se selecciona independientemente del grupo que consiste en 2'-O-alquil-ARN, 2'-O-metil-ARN, 2'-alcoxi-RN, 2'-O-metoxietil-ARN, 2'-amino-ADN, 2'-fluoro-ADN, ácido arabino nucleico (ANA), 2'-fluoro-ANA y nucleósidos de LNA, en donde el oligonucleótido comprende al menos un enlace internucleosídico modificado, en donde el enlace internucleosídico modificado es un enlace fosforotioato, en donde el oligonucleótido es un gapmero de la fórmula F-G-F' en donde cada una de las regiones F y F' consiste independientemente en 2, 3, 4 o 5 unidades de nucleósido modificadas y la región G consiste en 9, 10, 11, 12, 13, 14 o 15 unidades de nucleósido.
- 5 26. Un conjugado para uso en el tratamiento o prevención del síndrome de Angelman en un sujeto, el conjugado que comprende un oligonucleótido antisentido y al menos una porción conjugada unida covalentemente al oligonucleótido, en donde el oligonucleótido antisentido comprende una secuencia de nucleótidos contigua que es 100% complementaria a una región del ácido nucleico diana de la posición 1 a 55318 de la SEQ ID NO: 1, en donde el oligonucleótido es de 15 a 20 nucleótidos de longitud o de 17 a 22 nucleótidos de longitud, en donde el oligonucleótido comprende uno o más nucleósidos modificados, en donde el uno o más nucleósidos modificados es un nucleósido modificado con azúcar 2', en donde el uno o más nucleósidos modificados con azúcar 2' se selecciona independientemente del grupo que consiste en 2'-O-alquil-ARN, 2'-O-metil-ARN, 2'-alcoxi-RN, 2'-O-metoxietil-ARN, 2'-amino-ADN, 2'-fluoro-ADN, ácido arabino nucleico (ANA), 2'-fluoro-ANA y nucleósidos de LNA, en donde el oligonucleótido comprende al menos un enlace internucleosídico modificado, en donde el enlace internucleosídico modificado es un enlace fosforotioato, en donde el oligonucleótido es un gapmero de la fórmula F-G-F' en donde cada una de las regiones F y F' consiste independientemente en 2, 3, 4 o 5 unidades de nucleósido modificadas y la región G consiste en 9, 10, 11, 12, 13, 14 o 15 unidades de nucleósido.
- 10 27. Una composición farmacéutica en el tratamiento o prevención del síndrome de Angelman en un sujeto, la composición farmacéutica que comprende
- 15 (i) un oligonucleótido antisentido que comprende una secuencia de nucleótidos contigua que es 100% complementaria a una región del ácido nucleico diana de la posición 1 a 55318 de la SEQ ID NO: 1, en donde el oligonucleótido es de 15 a 20 nucleótidos de longitud o de 17 a 22 nucleótidos de longitud, en donde el oligonucleótido comprende uno o más nucleósidos modificados, en donde el uno o más nucleósidos modificados es un nucleósido modificado con azúcar 2', en donde el uno o más nucleósidos modificados con azúcar 2' se selecciona independientemente del grupo que consiste en 2'-O-alquil-ARN, 2'-O-metil-ARN, 2'-alcoxi-RN, 2'-O-metoxietil-ARN, 2'-amino-ADN, 2'-fluoro-ADN, ácido arabino nucleico (ANA), 2'-fluoro-ANA y nucleósidos de LNA, en donde el oligonucleótido comprende al menos un enlace internucleosídico modificado, en donde el enlace internucleosídico modificado es un enlace fosforotioato, en donde el oligonucleótido es un gapmero de la fórmula F-G-F' en donde cada una de las regiones F y F' consiste independientemente en 2, 3, 4 o 5 unidades de nucleósido modificadas y la región G consiste en 9, 10, 11, 12, 13, 14 o 15 unidades de nucleósido; o
- 20 (ii) un conjugado que comprende el oligonucleótido antisentido de (i) y al menos una porción conjugada unida covalentemente al oligonucleótido;
- 25 y un diluyente, disolvente, portador, sal y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable.
- 30 28. Un método *in vitro* para inducir la expresión de UBE3A en una célula diana donde se suprime la expresión de UBE3A paterna, el método que comprende administrar en una cantidad eficaz a la célula
- 35 (i) un oligonucleótido antisentido que comprende una secuencia de nucleótidos contigua que es 100% complementaria a una región del ácido nucleico diana de la posición 1 a 55318 de la SEQ ID NO: 1, en donde el oligonucleótido es de 15 a 20 nucleótidos de longitud o de 17 a 22 nucleótidos de longitud, en donde el oligonucleótido comprende uno o más nucleósidos modificados, en donde el uno o más nucleósidos modificados es un nucleósido modificado con azúcar 2', en donde el uno o más nucleósidos modificados con azúcar 2' se selecciona independientemente del grupo que consiste en 2'-O-alquil-ARN, 2'-O-metil-ARN, 2'-alcoxi-RN, 2'-O-metoxietil-ARN, 2'-amino-ADN, 2'-fluoro-ADN, ácido arabino nucleico (ANA), 2'-fluoro-ANA y nucleósidos de LNA, en donde el oligonucleótido comprende al menos un enlace internucleosídico modificado, en donde el enlace internucleosídico modificado es un enlace fosforotioato, en donde el oligonucleótido es un gapmero de la fórmula F-G-F' en donde cada una de las regiones F y F' consiste independientemente en 2, 3, 4 o 5 unidades de nucleósido modificadas y la región G consiste en 9, 10, 11, 12, 13, 14 o 15 unidades de nucleósido; o
- 40 (ii) un conjugado que comprende el oligonucleótido antisentido de (i) y al menos una porción conjugada unida covalentemente al oligonucleótido;
- 45 (iii) una composición farmacéutica que comprende el oligonucleótido antisentido de (i) o el conjugado de (ii), y un diluyente, disolvente, portador, sal y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable.
- 50 29. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 4 a 24 y 28, en donde la expresión de UBE3A aumenta en al menos 40% en comparación con un control.
- 55
- 60
- 65

30. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 4 a 24, 28 y 29, en donde el nivel del transcripto SNHG14 cadena abajo de SNORD109B se reduce en al menos 30% en comparación con un control.
- 5 31. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 4 a 24 y 28 a 30, en donde la célula objetivo es una célula neuronal.
32. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 4 a 24 y 28 a 31, en donde la expresión de SNORD115 no se ve afectada significativamente en comparación con un control.

DIBUJOS

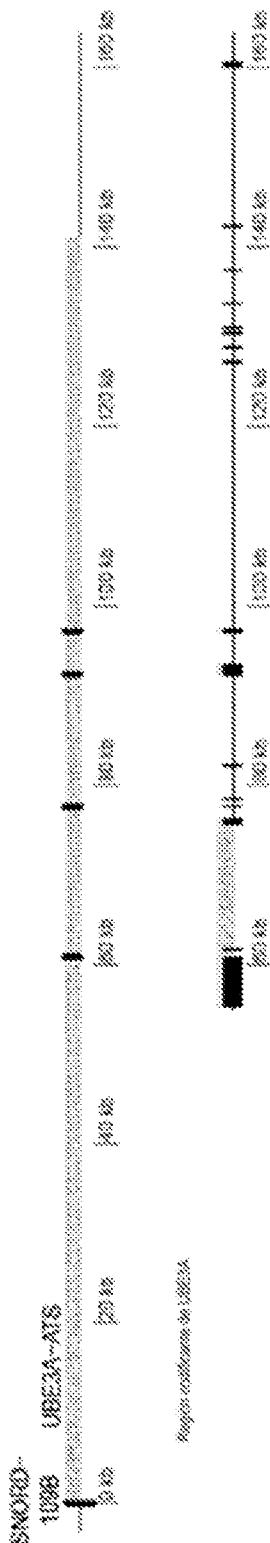


Fig. 1

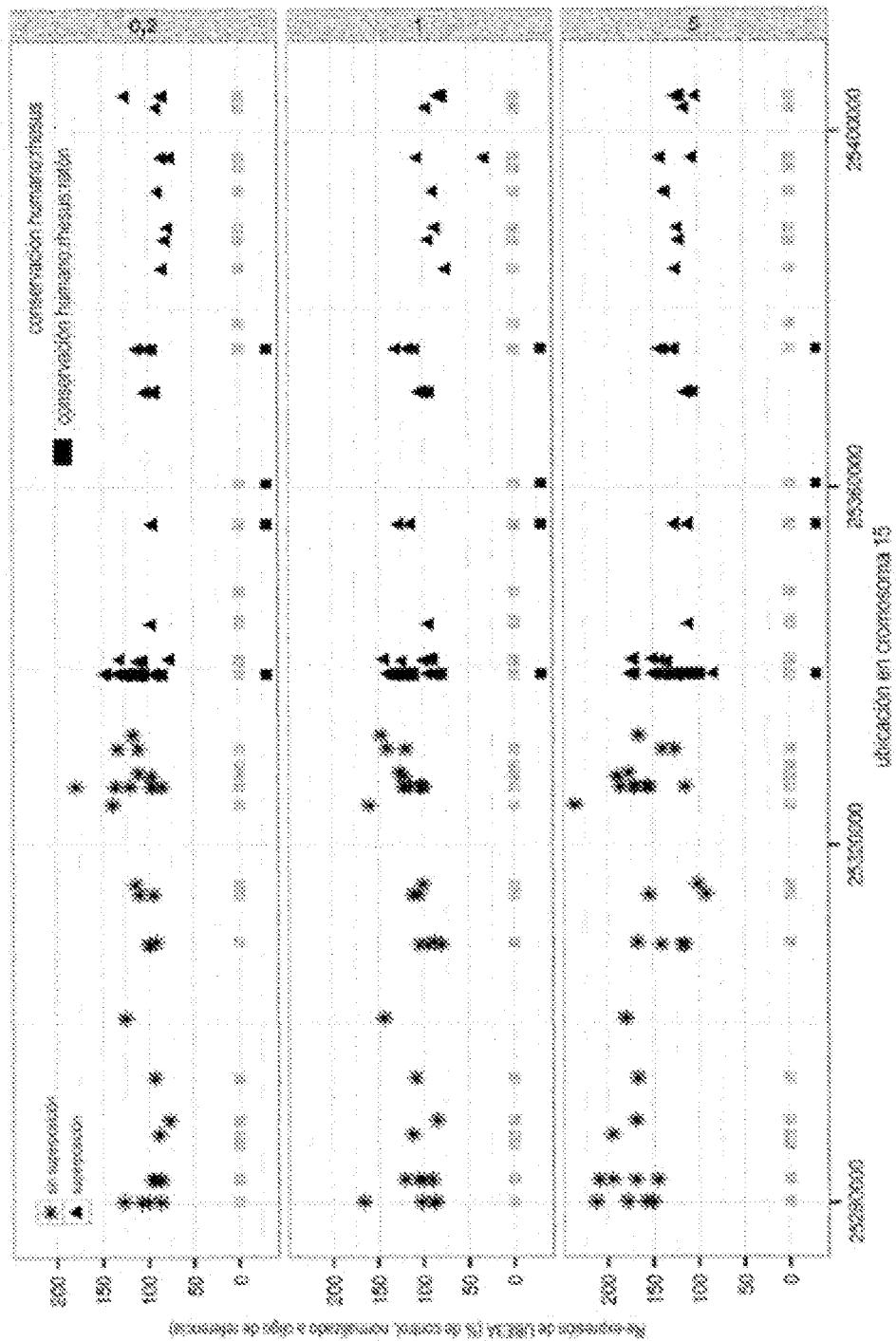


Fig. 2