



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **2 545 119**

⑮ Int. Cl.:
C12Q 1/68
(2006.01)

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑯ Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.01.2007 E 12154339 (1)**

⑯ Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.07.2015 EP 2487261**

⑭ Título: **Métodos basados en microARN y composiciones para el diagnóstico y el tratamiento de cánceres sólidos**

⑩ Prioridad:

05.01.2006 US 756585 P

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

08.09.2015

⑬ Titular/es:

**THE OHIO STATE UNIVERSITY RESEARCH FOUNDATION (100.0%)
1524 North High Street
Columbus, OH 43201, US**

⑭ Inventor/es:

**CROCE, CARLO M.;
CALIN, GEORGE A. y
VOLINIA, STEFANO**

⑭ Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 545 119 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

Métodos basados en microARN y composiciones para el diagnóstico y el tratamiento de cánceres sólidos

5 **Antecedentes de la invención**

El cáncer, el crecimiento incontrolado de células malignas, es un problema de salud importante de la era médica moderna y es una de las principales causas de muerte en los países desarrollados. En los Estados Unidos, una de cada cuatro muertes está provocada por cáncer (Jemal, A. *et al.*, CA Cancer J. Clin. 52: 23-47 (2002)). Entre los 10 cánceres, los que surgen de órganos y tejidos sólidos, conocidos como cánceres sólidos, conocidos como cánceres sólidos (por ejemplo, cáncer de colon, cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de estómago, cáncer de próstata, cáncer pancreático) están entre los cánceres humanos más habitualmente identificados.

15 Por ejemplo, el cáncer de próstata es el tumor maligno no cutáneo diagnosticado más frecuentemente entre hombres en países industrializados y, en los Estados Unidos, 1 de cada 8 hombres desarrollarán cáncer de próstata durante su vida (Simard, J. *et al.*, Endocrinoloy 143(6): 2029-40 (2002)). La incidencia del cáncer de próstata ha aumentado drásticamente durante las últimas décadas y el cáncer de próstata es ahora una causa principal de muerte en los Estados Unidos y en Europa Occidental (Peschel, R. E. y J. W. Colberg, Lancet 4: 233-41 (2003); Nelson, W. G. *et al.*, N. Engl. J. Med 349(4): 366-81 (2003)). Los hombres con cáncer de próstata están afectados 20 por una reducción media de 40 % en la esperanza de vida. Si se detecta de forma temprana, antes de la metástasis y propagación local más allá de la cápsula, el cáncer de próstata puede con frecuencia curarse (por ejemplo, usando cirugía). Sin embargo, si se diagnostica después de su propagación y metábasis de la próstata, el cáncer de próstata es normalmente una enfermedad letal con tasas de curación bajas. Aunque la exploración basada en antígeno 25 específico de próstata (PSA) ha ayudado al diagnóstico temprano del cáncer de próstata, no es ni altamente sensible ni específico (Punglia *et al.*, N. Engl. J. Med 349(4): 335-42 (2003)). Esto significa que se asocia con el ensayo un alto porcentaje de diagnósticos de falso negativo y falso positivo. Las consecuencias son tanto muchos casos de cánceres pasados por alto como biopsias de seguimiento innecesarias para las personas sin cáncer.

30 El cáncer de mama sigue siendo la segunda causa principal de muertes relacionadas con cáncer en mujeres, afectando a más de 180.000 mujeres en los Estados Unidos cada año. Para las mujeres en Norteamérica, las probabilidades en tiempo de vida de tener cáncer de mama son ahora de una de cada ocho. Aunque el descubrimiento de BRCA1 y BRCA2 fueron etapas importantes en la identificación de factores genéticos clave implicados en cáncer de mama, se ha hecho evidente que las mutaciones en BRCA1 y BRCA2 representan 35 solamente una fracción de la susceptibilidad heredada a cáncer de mama (Nathanson, K. L., *et al.*, Human Mol. Gen. 10(7): 715-720 (2001); Anglican Breast Cancer Study Group. Br. J. Cancer 83(10): 1301-08 (2000); y Syrjakoski, K., *et al.*, J. Natl. Cancer Inst. 92: 1529-31 (2000)). A pesar de investigación considerable sobre terapias para cáncer de mama, el cáncer de mama sigue siendo difícil de diagnosticar y tratar eficazmente, y la alta mortalidad observada en pacientes con cáncer de mama indica que se necesitan mejoras en el diagnóstico, tratamiento y prevención de la enfermedad.

40 Excluyendo cáncer de piel, el cáncer colorrectal, es el tercer cáncer diagnosticado con más frecuencia en los Estados Unidos y Canadá (después de pulmón y mama en mujeres, y pulmón y próstata en hombres). La Sociedad Americana del Cáncer estima que habrá aproximadamente 145.000 casos nuevos de cáncer colorrectal diagnosticados en los Estados Unidos en 2005 (Cancer Facts and Figures 2005. Atlanta, GA: American Cancer Society, 2005. Disponibles en www.cancer.org/do-croott/STT/stt_0.asp, accedida el 19 de diciembre de 2005). El cáncer colorrectal es la segunda causa principal de muerte por cáncer entre hombres y mujeres en los Estados Unidos y Canadá (después del cáncer de pulmón).

50 La incidencia anual del cáncer pancreático es casi equivalente a la mortalidad anual, que se estima que es de 31.860 y 31.270, respectivamente, en los Estados Unidos en 2004 (Cancer Facts and Figures 2004. Atlanta, GA: American Cancer Society, 2004. Disponible en www.cancer.org/docroot/STT/stt_0_2004.asp, accedida el 21 de agosto de 2005). Los pacientes con cáncer pancreático localmente avanzado y metastásico tienen diagnósticos negativos, y el diagnóstico generalmente se realiza demasiado tarde para que la cirugía o la radioterapia sea curativa (Burr, H. A., *et al.*, The Oncologist 10(3): 183-190, (2005)). La quimioterapia puede proporcionar alivio de los 55 síntomas para algunos pacientes con cáncer pancreático avanzado, pero su impacto en la supervivencia ha sido moderado hasta la fecha.

60 En los Estados Unidos, se diagnostica a más de 20.000 individuos cáncer de estómago (gástrico) cada año. La Sociedad Americana del Cáncer estima que habrá 22.710 casos nuevos de cáncer colorrectal diagnosticados en los Estados Unidos en 2004 (Cancer Facts and Figures 2004. Atlanta, GA: American Cancer Society, 2004. Disponible en www.cancer.org/docroot/STT/stt_0_2004.asp, accedida el 21 de agosto de 2005). Debido a que el cáncer de estómago puede aparecer sin síntomas, puede estar en estadios avanzados en el momento en que se realice el diagnóstico. Despues el tratamiento se dirige a aumentar la comodidad del paciente y mejorar su calidad de vida.

65 El cáncer de pulmón provoca más muertes en todo el mundo que cualquier otra forma de cáncer (Goodman, G. E., Thorax 57: 994-999 (2002)). En los Estados Unidos, el cáncer de pulmón es la causa principal de muerte por cáncer

tanto en hombres como en mujeres. En 2002, la tasa de muerte de cáncer de pulmón fue una estimación de 134.900 muertes, que excede el total combinado de cáncer de mama, próstata y colon. Misma referencia. El cáncer de pulmón también es la causa principal de muerte por cáncer en todos los países Europeos, y los números de muertes relacionadas con cáncer de pulmón están aumentando rápidamente también en los países en desarrollo.

5 La tasa de supervivencia a cinco años entre todos los pacientes de cáncer de pulmón, independientemente del estadio de la enfermedad en el momento de diagnóstico, es solo de aproximadamente 13 %. Esto se diferencia de una tasa de supervivencia a los cinco años de 46 % entre casos detectados cuando la enfermedad aún está localizada. Sin embargo, solamente 16 % de los cánceres de pulmón se descubren antes de que la enfermedad se 10 haya propagado. La detección temprana es difícil ya que los síntomas clínicos con frecuencia no se observan hasta que la enfermedad ha alcanzado un estadio avanzado. A pesar de la investigación sobre terapias para este y otros cánceres, el cáncer de pulmón sigue siendo difícil de diagnosticar y tratar eficazmente.

15 Claramente, la identificación de marcadores y genes que son responsables de la susceptibilidad a formas particulares de cáncer sólido (por ejemplo, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de estómago, cáncer de colon, cáncer pancreático) es uno de los principales retos a los que se enfrenta la oncología en la actualidad. Existe la necesidad de identificar medios para la detección temprana de individuos que tengan una susceptibilidad genética al cáncer de modo que puedan instituirse regímenes de exploración e intervención más 20 agresivos para la detección y tratamiento temprano del cáncer. Los genes de cáncer también pueden revelar rutas moleculares clave que pueden manipularse (por ejemplo, usando fármacos de peso molecular grande o pequeño) y pueden conducir a tratamientos más eficaces independientemente del estadio de cáncer cuando se diagnostique por primera vez un cáncer particular.

25 Los microARN son una clase de ARN no codificantes, pequeños que controlan la expresión génica hibridando con y desencadenando la represión de la traducción o, menos frecuentemente, la degradación de una diana de ARN mensajero (ARNm). El descubrimiento y estudio de los miARN ha revelado mecanismos reguladores de genes mediados por miARN que desempeñan papeles importantes en el desarrollo de los organismos y diversos procesos celulares, tales como diferenciación celular, crecimiento celular y muerte celular (Cheng, A. M., *et al.*, Nucleic Acids Res. 33: 1290-1297 (2005)). Estudios recientes sugieren que la expresión aberrante de los miARN particulares 30 puede estar implicada en enfermedades humanas, tales como trastornos neurológicos (Ishizuka, A., *et al.*, Genes Dev. 16: 2497-2508 (2002)) y cáncer. En particular, se ha descubierto expresión errónea de miR-16-1 y/o miR-15a en leucemias linfocíticas crónicas humanas (Calin, G. A., *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 99: 15524-15529 (2002)).

35 El documento WO 2005/078139 analiza la asociación entre genes de miARN y elementos cromosómicos implicados en la etiología de diferentes cánceres y sugiere que el cáncer puede tratarse restaurando el nivel de expresión génica de miARN al normal.

40 Claramente, existe una gran necesidad en la técnica de métodos mejorados para detectar y tratar cánceres sólidos (por ejemplo, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de estómago, cáncer de colon, cáncer pancreático). La presente invención proporciona nuevos métodos para el diagnóstico de cáncer pancreático. También se desvelan métodos para el diagnóstico y tratamiento de cánceres sólidos y composiciones para el 45 diagnóstico y tratamiento de cánceres sólidos.

45 Compendio de la invención

La presente invención se basa, en parte, en la identificación de miARN específicos que tienen niveles de expresión alterados en cánceres sólidos particulares.

50 En consecuencia, la invención abarca métodos para diagnosticar si un sujeto tiene un cáncer sólido. De acuerdo con los métodos de la invención, el nivel de al menos un primer producto génico de miR-214 en una muestra de ensayo se compara con el nivel del producto génico de miR correspondiente en una muestra de control. Una alteración (por ejemplo, un aumento, una reducción) en el nivel del producto génico de miR en la muestra de ensayo, en relación con el nivel del producto génico de miR correspondiente en una muestra de control, es indicativa de que el sujeto 55 tiene un cáncer sólido. El cáncer sólido puede cáncer de mama, cáncer pancreático cáncer de próstata.

60 También se desvelan métodos en los que el al menos un producto génico de miR medido en la muestra de ensayo se selecciona del grupo que consiste en miR-21, miR-191, miR-17-5p y combinaciones de los mismos. Como alternativa, el al menos un producto génico de miR medido en la muestra de ensayo se selecciona del grupo que consiste en miR-21, miR-17-5p, miR-191, miR-29b-2, miR-223, miR-128b, miR-199a-1, miR-24-1, miR-24-2, miR-146, miR-155, miR-181b-1, miR-20a, miR-107, miR-32, miR-92-2, miR-214, miR-30c, miR-25, miR-221, miR-106a y combinaciones de los mismos.

65 También se desvelan métodos en los que el cáncer sólido es cáncer de mama o cáncer de pulmón y el al menos un producto génico de miR medido en la muestra de ensayo se selecciona del grupo que consiste en miR-210, miR-213 y una combinación de los mismos.

También se desvelan métodos en los que el cáncer sólido es cáncer de colon, cáncer de estómago, cáncer de próstata o cáncer de páncreas y el al menos un producto génico de miR medido en la muestra de ensayo es miR-218-2.

- 5 También se desvelan métodos en los que el cáncer sólido es cáncer de mama y el al menos un producto génico de miR medido en la muestra de ensayo se selecciona del grupo que consiste en miR-125b-1, miR-125b-2, miR-145, miR-21 y combinaciones de los mismos. Como alternativa, el cáncer sólido es cáncer de mama y el al menos un producto génico de miR en la muestra de ensayo se selecciona del grupo que consiste en miR-21, miR-29b-2, miR-146, miR-125b-2, miR-125b-1, miR-10b, miR-145, miR-181a, miR-140, miR-213, miR-29a prec, miR-181b-1, miR-199b, miR-29b-1, miR-130a, miR-155, let-7a-2, miR-205, miR-29c, miR-224, miR-100, miR-31, miR-30c, miR-17-5p, miR-210, miR-122a, miR-16-2 y combinaciones de los mismos.

También se desvelan métodos en los que el cáncer sólido es cáncer de colon y el al menos un producto génico de miR en la muestra de ensayo se selecciona del grupo que consiste en miR-24-1, miR-29b-2, miR-20a, miR-10a, miR-32, miR-203, miR-106a, miR-17-5p, miR-30c, miR-223, miR-126*, miR-128b, miR-21, miR-24-2, miR-99b prec, miR-155, miR-213, miR-150, miR-107, miR-191, miR-221, miR-9-3 y combinaciones de los mismos.

También se desvelan métodos en los que el cáncer sólido es cáncer de pulmón y el producto génico de miR en la muestra de ensayo se selecciona del grupo que consiste en miR-21, miR-205, miR-200b, miR-9-1, miR-210, miR-148, miR-141, miR-132, miR-215, miR-128b, let-7g, miR-16-2, miR-129-1/2 prec, miR-126*, miR-142-as, miR-30d, miR-30a-5p, miR-7-2, miR-199a-1, miR-127, miR-34a prec, miR-34a, miR-136, miR-202, miR-196-2, miR-199a-2, let-7a-2, miR-124a-1, miR-149, miR-17-5p, miR-196-1 prec, miR-10a, miR-99b prec, miR-196-1, miR-199b, miR-191, miR-195, miR-155 y combinaciones de los mismos se usa para diagnosticar cáncer de pulmón.

25 También se desvelan métodos en los que el cáncer sólido es cáncer pancreático y el al menos un producto génico de miR medido en la muestra de ensayo se selecciona del grupo que consiste en miR-103-1, miR-103-2, miR-155, miR-204 y combinaciones de los mismos.

30 En una realización, el miR-214 y al menos un producto génico de miR adicional seleccionado del grupo que consiste en miR-103-2, miR-103-1, miR-24-2, miR-107, miR-100, miR-125b-2, miR-125b-1, miR-24-1, miR-191, miR-23a, miR-26a-1, miR-125a, miR-130a, miR-26b, miR-145, miR-221, miR-126*, miR-16-2, miR-146, miR-99b, miR-128b, miR-155, miR-29b-2, miR-29a, miR-25, miR-16-1, miR-99a, miR-224, miR-30d, miR-92-2, miR-199a-1, miR-223, miR-29c, miR-30b, miR-129-1/2, miR-197, miR-17-5p, miR-30c, miR-7-1, miR-93-1, miR-140, miR-30a-5p, miR-132, miR-181b-1, miR-152 prec, miR-23b, miR-20a, miR-222, miR-27a, miR-92-1, miR-21, miR-129-1/2 prec, miR-150, miR-32, miR-29b-1 y combinaciones de los mismos se usan para diagnosticar cáncer pancreático.

35 En otra realización, el producto génico de miR-214 y al menos un miR adicional en la muestra de ensayo se selecciona del grupo que consiste en let-7d, miR-128a prec, miR-195, miR-203, let-7a-2 prec, miR-34a, miR-20a, miR-218-2, miR-29a, miR-25, miR-95, miR-197, miR-135-2, miR-187, miR-196-1, miR-148, miR-191, miR-21, let-7i, miR-198, miR-199a-2, miR-30c, miR-17-5p, miR-92-2, miR-146, miR-181b-1 prec, miR-32, miR-206, miR-184 prec, miR-29a prec, miR-29b-2, miR-149, miR-181b-1, miR-196-1 prec, miR-93-1, miR-223, miR-16-1, miR-101-1, miR-124a-1, miR-26a-1, miR-27a, miR-24-1, miR-106a, miR-199a-1 y combinaciones de los mismos se usa para diagnosticar el cáncer de próstata.

40 45 En una realización adicional, el producto génico de miR y un producto génico de miR adicional se selecciona del grupo que consiste enomiR-223, miR-21, miR-218-2, miR-103-2, miR-92-2, miR-25, miR-136, miR-191, miR-221, miR-125b-2, miR-103-1, , miR-222, , miR-125b-1, miR-100, miR-107, miR-92-1, miR-96, miR-192, miR-23a, miR-215, miR-7-2, miR-138-2, miR-24-1, miR-99b, miR-33b, miR-24-2 y combinaciones de los mismos.

50 55 60 65 70 75 80 85 90 95 100 105 110 115 120 125 130 135 140 145 150 155 160 165 170 175 180 185 190 195 200 205 210 215 220 225 230 235 240 245 250 255 260 265 270 275 280 285 290 295 300 305 310 315 320 325 330 335 340 345 350 355 360 365 370 375 380 385 390 395 400 405 410 415 420 425 430 435 440 445 450 455 460 465 470 475 480 485 490 495 500 505 510 515 520 525 530 535 540 545 550 555 560 565 570 575 580 585 590 595 600 605 610 615 620 625 630 635 640 645 650 655 660 665 670 675 680 685 690 695 700 705 710 715 720 725 730 735 740 745 750 755 760 765 770 775 780 785 790 795 800 805 810 815 820 825 830 835 840 845 850 855 860 865 870 875 880 885 890 895 900 905 910 915 920 925 930 935 940 945 950 955 960 965 970 975 980 985 990 995 1000 1005 1010 1015 1020 1025 1030 1035 1040 1045 1050 1055 1060 1065 1070 1075 1080 1085 1090 1095 1100 1105 1110 1115 1120 1125 1130 1135 1140 1145 1150 1155 1160 1165 1170 1175 1180 1185 1190 1195 1200 1205 1210 1215 1220 1225 1230 1235 1240 1245 1250 1255 1260 1265 1270 1275 1280 1285 1290 1295 1300 1305 1310 1315 1320 1325 1330 1335 1340 1345 1350 1355 1360 1365 1370 1375 1380 1385 1390 1395 1400 1405 1410 1415 1420 1425 1430 1435 1440 1445 1450 1455 1460 1465 1470 1475 1480 1485 1490 1495 1500 1505 1510 1515 1520 1525 1530 1535 1540 1545 1550 1555 1560 1565 1570 1575 1580 1585 1590 1595 1600 1605 1610 1615 1620 1625 1630 1635 1640 1645 1650 1655 1660 1665 1670 1675 1680 1685 1690 1695 1700 1705 1710 1715 1720 1725 1730 1735 1740 1745 1750 1755 1760 1765 1770 1775 1780 1785 1790 1795 1800 1805 1810 1815 1820 1825 1830 1835 1840 1845 1850 1855 1860 1865 1870 1875 1880 1885 1890 1895 1900 1905 1910 1915 1920 1925 1930 1935 1940 1945 1950 1955 1960 1965 1970 1975 1980 1985 1990 1995 2000 2005 2010 2015 2020 2025 2030 2035 2040 2045 2050 2055 2060 2065 2070 2075 2080 2085 2090 2095 2100 2105 2110 2115 2120 2125 2130 2135 2140 2145 2150 2155 2160 2165 2170 2175 2180 2185 2190 2195 2200 2205 2210 2215 2220 2225 2230 2235 2240 2245 2250 2255 2260 2265 2270 2275 2280 2285 2290 2295 2300 2305 2310 2315 2320 2325 2330 2335 2340 2345 2350 2355 2360 2365 2370 2375 2380 2385 2390 2395 2400 2405 2410 2415 2420 2425 2430 2435 2440 2445 2450 2455 2460 2465 2470 2475 2480 2485 2490 2495 2500 2505 2510 2515 2520 2525 2530 2535 2540 2545 2550 2555 2560 2565 2570 2575 2580 2585 2590 2595 2600 2605 2610 2615 2620 2625 2630 2635 2640 2645 2650 2655 2660 2665 2670 2675 2680 2685 2690 2695 2700 2705 2710 2715 2720 2725 2730 2735 2740 2745 2750 2755 2760 2765 2770 2775 2780 2785 2790 2795 2800 2805 2810 2815 2820 2825 2830 2835 2840 2845 2850 2855 2860 2865 2870 2875 2880 2885 2890 2895 2900 2905 2910 2915 2920 2925 2930 2935 2940 2945 2950 2955 2960 2965 2970 2975 2980 2985 2990 2995 3000 3005 3010 3015 3020 3025 3030 3035 3040 3045 3050 3055 3060 3065 3070 3075 3080 3085 3090 3095 3100 3105 3110 3115 3120 3125 3130 3135 3140 3145 3150 3155 3160 3165 3170 3175 3180 3185 3190 3195 3200 3205 3210 3215 3220 3225 3230 3235 3240 3245 3250 3255 3260 3265 3270 3275 3280 3285 3290 3295 3300 3305 3310 3315 3320 3325 3330 3335 3340 3345 3350 3355 3360 3365 3370 3375 3380 3385 3390 3395 3400 3405 3410 3415 3420 3425 3430 3435 3440 3445 3450 3455 3460 3465 3470 3475 3480 3485 3490 3495 3500 3505 3510 3515 3520 3525 3530 3535 3540 3545 3550 3555 3560 3565 3570 3575 3580 3585 3590 3595 3600 3605 3610 3615 3620 3625 3630 3635 3640 3645 3650 3655 3660 3665 3670 3675 3680 3685 3690 3695 3700 3705 3710 3715 3720 3725 3730 3735 3740 3745 3750 3755 3760 3765 3770 3775 3780 3785 3790 3795 3800 3805 3810 3815 3820 3825 3830 3835 3840 3845 3850 3855 3860 3865 3870 3875 3880 3885 3890 3895 3900 3905 3910 3915 3920 3925 3930 3935 3940 3945 3950 3955 3960 3965 3970 3975 3980 3985 3990 3995 4000 4005 4010 4015 4020 4025 4030 4035 4040 4045 4050 4055 4060 4065 4070 4075 4080 4085 4090 4095 4100 4105 4110 4115 4120 4125 4130 4135 4140 4145 4150 4155 4160 4165 4170 4175 4180 4185 4190 4195 4200 4205 4210 4215 4220 4225 4230 4235 4240 4245 4250 4255 4260 4265 4270 4275 4280 4285 4290 4295 4300 4305 4310 4315 4320 4325 4330 4335 4340 4345 4350 4355 4360 4365 4370 4375 4380 4385 4390 4395 4400 4405 4410 4415 4420 4425 4430 4435 4440 4445 4450 4455 4460 4465 4470 4475 4480 4485 4490 4495 4500 4505 4510 4515 4520 4525 4530 4535 4540 4545 4550 4555 4560 4565 4570 4575 4580 4585 4590 4595 4600 4605 4610 4615 4620 4625 4630 4635 4640 4645 4650 4655 4660 4665 4670 4675 4680 4685 4690 4695 4700 4705 4710 4715 4720 4725 4730 4735 4740 4745 4750 4755 4760 4765 4770 4775 4780 4785 4790 4795 4800 4805 4810 4815 4820 4825 4830 4835 4840 4845 4850 4855 4860 4865 4870 4875 4880 4885 4890 4895 4900 4905 4910 4915 4920 4925 4930 4935 4940 4945 4950 4955 4960 4965 4970 4975 4980 4985 4990 4995 5000 5005 5010 5015 5020 5025 5030 5035 5040 5045 5050 5055 5060 5065 5070 5075 5080 5085 5090 5095 5100 5105 5110 5115 5120 5125 5130 5135 5140 5145 5150 5155 5160 5165 5170 5175 5180 5185 5190 5195 5200 5205 5210 5215 5220 5225 5230 5235 5240 5245 5250 5255 5260 5265 5270 5275 5280 5285 5290 5295 5300 5305 5310 5315 5320 5325 5330 5335 5340 5345 5350 5355 5360 5365 5370 5375 5380 5385 5390 5395 5400 5405 5410 5415 5420 5425 5430 5435 5440 5445 5450 5455 5460 5465 5470 5475 5480 5485 5490 5495 5500 5505 5510 5515 5520 5525 5530 5535 5540 5545 5550 5555 5560 5565 5570 5575 5580 5585 5590 5595 5600 5605 5610 5615 5620 5625 5630 5635 5640 5645 5650 5655 5660 5665 5670 5675 5680 5685 5690 5695 5700 5705 5710 5715 5720 5725 5730 5735 5740 5745 5750 5755 5760 5765 5770 5775 5780 5785 5790 5795 5800 5805 5810 5815 5820 5825 5830 5835 5840 5845 5850 5855 5860 5865 5870 5875 5880 5885 5890 5895 5900 5905 5910 5915 5920 5925 5930 5935 5940 5945 5950 5955 5960 5965 5970 5975 5980 5985 5990 5995 6000 6005 6010 6015 6020 6025 6030 6035 6040 6045 6050 6055 6060 6065 6070 6075 6080 6085 6090 6095 6100 6105 6110 6115 6120 6125 6130 6135 6140 6145 6150 6155 6160 6165 6170 6175 6180 6185 6190 6195 6200 6205 6210 6215 6220 6225 6230 6235 6240 6245 6250 6255 6260 6265 6270 6275 6280 6285 6290 6295 6300 6305 6310 6315 6320 6325 6330 6335 6340 6345 6350 6355 6360 6365 6370 6375 6380 6385 6390 6395 6400 6405 6410 6415 6420 6425 6430 6435 6440 6445 6450 6455 6460 6465 6470 6475 6480 6485 6490 6495 6500 6505 6510 6515 6520 6525 6530 6535 6540 6545 6550 6555 6560 6565 6570 6575 6580 6585 6590 6595 6600 6605 6610 6615 6620 6625 6630 6635 6640 6645 6650 6655 6660 6665 6670 6675 6680 6685 6690 6695 6700 6705 6710 6715 6720 6725 6730 6735 6740 6745 6750 6755 6760 6765 6770 6775 6780 6785 6790 6795 6800 6805 6810 6815 6820 6825 6830 6835 6840 6845 6850 6855 6860 6865 6870 6875 6880 6885 6890 6895 6900 6905 6910 6915 6920 6925 6930 6935 6940 6945 6950 6955 6960 6965 6970 6975 6980 6985 6990 6995 7000 7005 7010 7015 7020 7025 7030 7035 7040 7045 7050 7055 7060 7065 7070 7075 7080 7085 7090 7095 7100 7105 7110 7115 7120 7125 7130 7135 7140 7145 7150 7155 7160 7165 7170 7175 7180 7185 7190 7195 7200 7205 7210 7215 7220 7225 7230 7235 7240 7245 7250 7255 7260 7265 7270 7275 7280 7285 7290 7295 7300 7305 7310 7315 7320 7325 7330 7335 7340 7345 7350 7355 7360 7365 7370 7375 7380 7385 7390 7395 7400 7405 7410 7415 7420 7425 7430 7435 7440 7445 7450 7455 7460 7465 7470 7475 7480 7485 7490 7495 7500 7505 7510 7515 7520 7525 7530 7535 7540 7545 7550 7555 7560 7565 7570 7575 7580 7585 7590 7595 7600 7605 7610 7615 7620 7625 7630 7635 7640 7645 7650 7655 7660 7665 7670 7675 7680 7685 7690 7695 7700 7705 7710 7715 7720 7725 7730 7735 7740 7745 7750 7755 7760 7765 7770 7775 7780 7785 7790 7795 7800 7805 7810 7815 7820 7825 7830 7835 7840 7845 7850 7855 7860 7865 7870 7875 7880 7885 7890 7895 7900 7905 7910 7915 7920 7925 7930 7935 7940 7945 7950 7955 7960 7965 7970 7975 7980 7985 7990 7995 8000 8005 8010 8015 8020 8025 8030 8035 8040 8045 8050 8055 8060 8065 8070 8075 8080 8085 8090 8095 8100 8105 8110 8115 8120 8125 8130 8135 8140 8145 8150 8155 8160 8165 8170 8175 8180 8185 8190 8195 8200 8205 8210 8215 8220 8225 8230 8235 8240 8245 8250 8255 8260 8265 8270 8275 8280 8285 8290 8295 8300 8305 8310 8315 8320 8325 8330 8335 8340 8345 8350 8355 8360 8365 8370 8375 8380 8385 8390 8395 8400 8405 8410 8415 8420 8425 8430 8435 8440 8445 8450 8455 8460 8465 8470 8475 8480 8485 8490 8495 8500 8505 8510 8515 8520 8525 8530 8535 8540 8545 8550 8555 8560 8565 8570 8575 8580 8585 8590 8595 8600 8605 8610 8615 8620 8625 8630 8635 8640 8645 8650 8655 8660 8665 8670 8675 8680 8685 8690 8695 8700 8705 8710 8715 8720 8725 8730 8735 8740 8745 8750 8755 8760 8765 8770 8775 8780 8785 8790 8795 8800 8805 8810 8815 8820 8825 8830 8835 8840 8845 8850 8855 8860 8865 887

ejemplo, regulado negativamente, regulado positivamente) en las células de cáncer del sujeto. Cuando el al menos un producto génico de miR aislado está regulado negativamente en las células de cáncer, el método comprende administrar una cantidad eficaz de un producto génico de miR aislado, una variante aislada o un fragmento biológicamente activo del producto génico de miR o variante, de modo que se inhiba la proliferación de células cancerosas en el sujeto. El al menos un producto génico de miR aislado puede seleccionarse del grupo que consiste en miR-145, miR-155, miR-218-2 y combinaciones de los mismos. El producto génico de miR no puede ser miR-15a o miR-16-1. Cuando el al menos un producto génico de miR aislado está regulado positivamente en las células cancerosas, el método puede comprender administrar al sujeto una cantidad eficaz de al menos un compuesto para inhibir la expresión del al menos un producto génico de miR (denominado en la presente memoria un "compuesto de inhibición de la expresión de miR"), de modo que se inhibe la proliferación de células cancerosas en el sujeto. El al menos un compuesto de inhibición de la expresión de miR puede ser específico para un producto génico de miR seleccionado del grupo que consiste en miR-21, miR-17-5p, miR-191, miR-29b-2, miR-223, miR-128b, miR-199a-1, miR-24-1, miR-24-2, miR-146, miR-155, miR-181b-1, miR-20a, miR-107, miR-32, miR-92-2, miR-214, miR-30c, miR-25, miR-221, miR-106a y combinaciones de los mismos.

Los métodos para inhibir la tumorogénesis en un sujeto pueden comprender adicionalmente la etapa de determinar la cantidad de al menos un producto génico de miR en células cancerosas del sujeto, y comparar ese nivel del producto génico de miR en las células con el nivel de un producto génico de miR correspondiente en células de control. Si la expresión del producto génico de miR está desregulada (por ejemplo, regulada negativamente, regulada positivamente) en células cancerosas, los métodos comprenden además alterar la cantidad del al menos un producto génico de miR expresado en las células cancerosas. La cantidad del producto génico de miR expresado en las células cancerosas puede ser menor que la cantidad de producto génico de miR expresado en una célula de control (por ejemplo, células de control), y se administra al sujeto una cantidad eficaz del producto génico de miR regulado negativamente, variante aislada o fragmento biológicamente activo del producto génico de miR o variante.

Los productos génicos de miR adecuados incluyen miR-145, miR-155, miR-218-2 y combinaciones de los mismos, entre otros. El producto génico de miR puede no ser miR-15a o miR-16-1. La cantidad del producto génico de miR expresado en las células cancerosas puede ser mayor que la cantidad del producto génico de miR expresado en la célula de control (por ejemplo, células de control), y puede administrarse al sujeto una cantidad eficaz de al menos un compuesto para inhibir la expresión del al menos un producto génico de miR regulado positivamente. Los compuestos adecuados para inhibir la expresión del al menos un producto génico de miR incluyen, pero sin limitación, compuestos que inhiben la expresión de miR-21, miR-17-5p, miR-191, miR-29b-2, miR-223, miR-128b, miR-199a-1, miR-24-1, miR-24-2, miR-146, miR-155, miR-181b-1, miR-20a, miR-107, miR-32, miR-92-2, miR-214, miR-30c, miR-25, miR-221, miR-106a y combinaciones de los mismos.

La presente divulgación proporciona además composiciones farmacéuticas para tratar cánceres sólidos (por ejemplo, cáncer de próstata, cáncer de estómago, cáncer pancreático, cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de colon). Las composiciones farmacéuticas pueden comprender al menos un producto génico de miR aislado y un vehículo farmacéuticamente aceptable. El al menos un producto génico de miR puede corresponder a un producto génico de miR que tenga una nivel reducido de expresión en células cancerosas en relación con las células de control. El producto génico de miR aislado puede seleccionarse del grupo que consiste en miR-145, miR-155, miR-218-2 y combinaciones de los mismos.

Las composiciones farmacéuticas pueden comprender al menos un compuesto de inhibición de la expresión de miR y un vehículo farmacéuticamente aceptable. El al menos un compuesto de inhibición de la expresión de miR puede ser específico de un producto génico de miR cuya expresión es mayor en células cancerosas que en células de control. El compuesto de inhibición de la expresión de miR puede ser específico para uno o más productos génicos de miR seleccionados del grupo que consiste en miR-21, miR-17-5p, miR-191, miR-29b-2, miR-223, miR-128b, miR-199a-1, miR-24-1, miR-24-2, miR-146, miR-155, miR-181b-1, miR-20a, miR-107, miR-32, miR-92-2, miR-214, miR-30c, miR-25, miR-221, miR-106a y combinaciones de los mismos.

También se desvelan métodos para identificar un inhibidor de tumorogénesis, que comprenden proporcionar un agente de ensayo a una célula y medir el nivel de al menos un producto génico de miR en la célula. El método puede comprender proporcionar un agente de ensayo a una célula y medir el nivel de al menos un producto génico de miR asociado con niveles de expresión reducidos en cánceres sólidos (por ejemplo, cáncer de próstata, cáncer de estómago, cáncer pancreático, cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de colon). Un aumento en el nivel del producto génico de miR en la célula, en relación con una célula de control adecuada, es indicativo de que el agente de ensayo es un inhibidor de tumorogénesis. El al menos un producto génico de miR asociado con niveles de expresión reducidos en células de cáncer sólido pueden seleccionarse del grupo que consiste en miR-145, miR-155, miR-218-2 y combinaciones de los mismos.

El método puede comprender proporcionar un agente de ensayo a una célula y medir el nivel de al menos un producto génico de miR asociado con aumento de los niveles de expresión en cánceres sólidos. Una reducción en el nivel del producto génico de miR en la célula, en relación con una célula de control adecuada, es indicativa de que el agente de ensayo es un inhibidor de tumorogénesis. El al menos un producto génico de miR asociado con niveles de expresión aumentados en células de cáncer sólido puede seleccionarse del grupo que consiste en miR-21, miR-17-5p, miR-191, miR-29b-2, miR-223, miR-128b, miR-199a-1, miR-24-1, miR-24-2, miR-146, miR-155, miR-181b-1,

miR-20a, miR-107, miR-32, miR-92-2, miR-214, miR-30c, miR-25, miR-221, miR-106a y combinaciones de los mismos.

Breve descripción de los dibujos

5 La FIGURA 1 representa un análisis de agrupamiento de 540 muestras, que representan 6 cánceres sólidos (parte superior) y los tejidos normales respectivos. Los miARN incluidos en el árbol (n=137) representan aquellos cuyo nivel de expresión (intensidad con fondo restado) fue mayor que el valor umbral (256) en al menos 50 % de las muestras analizadas. Las series se centraron en la mediana y se normalizaron usando Gene Cluster 2.0. Se realizó agrupamiento de enlace medio usando métrica de correlación no centrada. Los colores indican la diferencia en el nivel de expresión de la mediana para los microARN de cada muestra.

10 La FIGURA 2 representa un análisis no supervisado de los datos de expresión de microARN. Los perfiles de microARN de 540 muestras (indicadas en la parte superior del panel) que abarcaban mama, colon, pulmón, 15 páncreas, próstata y estómago (tejidos normales y tumores) se filtraron, centraron y normalizaron para cada característica. Los datos se sometieron a agrupamiento jerárquico tanto en las muestras (orientadas horizontalmente) como en las características (orientadas verticalmente) con enlace medio y correlación de Pearson como una medida de similitud. Los nombres de las muestras se indican en la parte superior de la figura y los nombres de los miARN a la izquierda. El ID de la sonda se indica entre paréntesis, ya que el mismo microARN puede medirse por diferentes oligonucleótidos. Los colores indican la diferencia en los niveles de expresión de la mediana para los microARN en cada muestra.

20 La FIGURA 3 representa la expresión de miARN regulados diferencialmente entre cánceres sólidos (parte superior). Se representan sesenta y un microARN, que están presentes en al menos 90 % de los cánceres sólidos tisulares (derecha del panel). El árbol presenta los valores de expresión absolutos medios para cada uno de los microARN enumerados después de transformación \log_2 . La media se calculó sobre todas las muestras del mismo histotipo tumoral o tejido. Los genes se centraron en la media y se normalizaron usando Gene Cluster 2.0. Se realizó agrupamiento de enlace medio usando la distancia Euclídea.

25 La FIGURA 4 representa el factor de cambio en la expresión de miARN presentes en al menos 75 % de los tumores sólidos con al menos un valor absoluto de tumor mayor que 2 en diferentes muestras de cáncer (parte superior), en relación con muestras normales. El árbol presenta la transformación \log_2 del factor de cambio medio (cáncer frente a normal). La media se calculó sobre todas las muestras del mismo histotipo tumoral o tejido. Las matrices se centraron en la media y se normalizaron usando Gene Cluster 2.0. Se realizó agrupamiento de enlaces medio usando métrica de correlación no centrada.

30 La FIGURA 5 representa el factor de cambio en la expresión de miARN presentes en los distintivos de al menos 50 % de los tumores sólidos en muestras de cáncer frente a normales. El árbol representa la transformación \log_2 del factor de cambio medio (cáncer frente a normal). La media se calculó sobre todas las muestras del mismo histotipo tumoral o tejido. Las matrices se centraron en la media y se normalizaron usando Gene Cluster 2.0. Se realizó agrupamiento de enlace medio usando métrica de correlación no centrada.

35 La FIGURA 6A representa gráficas de barra que indican que las UTR 3' de diferentes genes que codifican proteína de cáncer permiten la regulación del cáncer por microARN. La expresión relativa de expresión de luciferasa de luciérnaga (Factor de Cambio) se normalizó a un control de luciferasa de renilla. PLAG1, gen de adenoma pleiomórfico 1; TGFBR2, receptor de factor de crecimiento transformante beta II; Rb, gen de retinoblastoma. Se usó pGL-3 (Promega) como el vector vacío. Se usaron oligoARN *miR-20a*, *miR-26a-1* y *miR-106* (con sentido y mezclados) para transfecciones. Se muestra en el panel inferior un segundo experimento que usa versiones mutadas de cada ARNm diana que carecen del sitio de complementariedad del extremo de miARN 5' (MUT). Todos los experimentos se realizaron dos veces por triplicado (n=6).

40 La FIGURA 6B representa transferencias de Western que indican que, en ciertos cánceres (por ejemplo, pulmón, mama, colon, gástrico), los niveles de proteína RB1 (Rb) presentan una correlación inversa con el nivel de expresión de *miR-106a*. Se usó β actina como un control para normalización. N1, muestra normal; T1 y T2, muestra tumoral.

45 La FIGURA 7 representa transferencias de Northern que muestran regulación negativa de la expresión de *miR-145* (parte superior) y regulación positiva de la expresión de *miR-21* (parte inferior) en muestras de cáncer de mama (serie P y serie numerada) en relación con muestras normales. Se realizó normalización con una sonda específica de U6.

50 La FIGURA 8 representa transferencias de Northern que muestran regulación positiva de la expresión de *miR-103* y regulación negativa de la expresión de *miR-155* (parte superior) en diferentes muestras de cáncer pancreático endocrino (WDET, tumores endocrinos pancreáticos bien diferenciados, WDEC, carcinomas endocrinos pancreáticos bien diferenciados y ACC, carcinomas de células de acinos pancreáticos) en relación con muestras normales (serie K), así como regulación positiva de la expresión de *miR-204* (parte inferior) en insulinomas (serie F) en relación con muestras normales (serie K) y muestras no secretoras/no actuantes (serie NF). Se realizó normalización con una sonda específica para ARN 5S.

Descripción detallada

55 La presente divulgación se basa, en parte, en la identificación de microARN particulares cuya expresión está alterada en células cancerosas asociadas con diferentes cánceres sólidos, tales como cáncer de colon, de estómago, pancreático, de pulmón, de mama y de próstata, en relación con células de control normales.

- Como se usa en la presente memoria de forma intercambiable un “producto génico de miR”, “microARN”, “miR” o “miARN” se refiere al transcrito de ARN no procesado (por ejemplo, precursor) o procesado (por ejemplo, maduro) de un gen de miR. Ya que los productos génicos de miR no se traducen a proteína, la expresión “productos génicos de miR” no incluye proteínas. El transcrito génico de miR no procesado también se denomina un “precursor de miR” o “miR prec” y normalmente comprende un transcrito de ARN de aproximadamente 70-100 nucleótidos de longitud. El precursor de miR puede procesarse por digestión con una RNAsa (por ejemplo, Dicer, Argonaut o RNAsa III (por ejemplo RNAsa III de *E. coli*)) en una molécula de ARN de 19-25 nucleótidos activa. Esta molécula de ARN de 19-25 nucleótidos activa también se denomina el transcrito génico de miR “procesado” o miARN “maduro”.
- 5
- La molécula de ARN de 19-25 nucleótidos activa puede obtenerse del precursor de miR mediante vías de procesamiento naturales (por ejemplo, usando células intactas o lisados celulares) o mediante vías de procesamiento sintéticas (por ejemplo, usando enzimas de procesamiento aisladas, tales como Dicer, Argonaut o RNAsa III aislada). Se entiende que la molécula de ARN de 19-25 nucleótidos activa también puede producirse directamente por síntesis biológica o química, sin haberse procesado a partir del precursor de miR. Cuando se hace referencia a un microARN en la presente memoria por nombre, el nombre corresponde a las formas tanto precursoras como maduras, a no ser que se indique de otro modo.
- 10
- 15

Las Tablas 1a y 1b representan las secuencias de nucleótidos de microARN humanos maduros y precursores particulares.

20

Tabla 1a- Secuencias precursoras de microARN humano

Nombre del Precursor	Secuencia (5' a 3')*	SEC ID Nº.
<i>let-7a-1</i>	CACUGUGGA <u>AUGAGGUAGGUAGGUAGGUAGGUAGGUACAC</u> ACCCACCA <u>CUGGGAGAUAAACUAUACAAUCUACUGUCUUUCCU</u> AACGUG	1
<i>let-7a-2</i>	AGU <u>UUGAGGUAGGUAGGUAGGUAGGUAGGUAGGUAGGUAG</u> GGAGAUAA <u>ACUGUACAGCCUCCUAGCUUUCCU</u>	2
<i>let-7a-3</i>	GGG <u>UGAGGGGUAGGUAGGUAGGUAGGUAGGUAGGUAGGUAG</u> AUGGGAUAA <u>ACUAUACAAUCUACUGUCUUUCCU</u>	3
<i>let-7a-4</i>	GUG <u>ACUGCAUGCUCCAGGUAGGUAGGUAGGUAGGUAGGUAG</u> UAGAAUUA <u>ACACAGGGAGAUAAACUGUACAGCCUCCUAGCUU</u> CCUUGGGGU <u>UUGCACUAACAAAC</u>	4
<i>let-7b</i>	GG <u>GGGGGUUGAGGUAGGUAGGUAGGUAGGUAGGUAGGUAGGU</u> UGU <u>UUGCCCCUCGGAAAGAUAAACUAUACCUACUGCCUUCC</u> UG	5
<i>let-7c</i>	GCA <u>UCCGGGUUGAGGUAGGUAGGUAGGUAGGUAGGUACAC</u> CCU <u>GGGAGUAAACUGUACAAACCUUCUAGCUUCCUUGGAGC</u>	6
<i>let-7d</i>	CC <u>UAGGAAGGGGUAGGUAGGUAGGUAGGUAGGUAGGUAGGU</u> UU <u>UGCCACAAAGGAGGUAAACUAUACGACCUGCUCUUCU</u> AGG	7
<i>let-7d-v1</i>	CU <u>AGGAAGGGGUAGGUAGGUAGGUAGGUAGGUAGGUAGGU</u> UU <u>UGCCCACAAAGGUAGGUAGGUAGGUAGGUAGGUAGGUAG</u>	8

Nombre del Precursor	Secuencia (5' a 3')*	SEC ID N°.
<i>let-7d-2</i>	CUGGCUGAGGUAGUAGUUGUGCUGUUGGUUGGGUUGUGACA UUGCCCCCUGUGGAGAUAAACUGGCAAGCUACUGCCUUGCUA G	9
<i>let-7e</i>	CCCGGGCUGAGGUAGGGUUGUAUAGUUGAGGAGCACCC AAGGAGAUACACUAUACGGCCUCCUAGCUUCCCCAGG	10
<i>let-7f-1</i>	UCAGAGUGAGGUAGUAGAUUGUAUAGUUGGGGUAGUGAU UUUACCCUGUUCAGGAGAUAAACUAUACAUCUAUUGCCUUC CUGA	11
<i>let-7f-2-1</i>	CUGUGGGAGUAGGUAGUAGAUUGUAGUUGGGGUAGUUG AUUUUACCCUGUUCAGGAGAUAAACUAUACAAUUCUAUUGCCUU CCUGA	12
<i>let-7f-2-2</i>	CUGUGGGAGUAGGUAGUAGAUUGUAGUUGGGGUAGUA CCCCAUUCUUGGAGAUAAACUAUACAGCUACUGCUUUCCCAC GG	13
<i>let-7g</i>	UUGCUGAUUCCAGGGCUGAGGUAGUAGUULGUACAGUUGAG GGCUUAUGAUACCACCCGUACAGGAGAUAAACUGUACAGGCC ACUGCCUUGCCAGGAACACGGCGC	14
<i>let-7i</i>	CUGGCUGAGGUAGUAGUUGUGCUGUUGGUUGGGUUGUGACA UUGCCCGCUGUGGAGAUAAACUGGCCAAGCUACUGCCUUGCUA G	15

Nombre del Precursor	Secuencia (5' a 3')*	SEC ID N°.
<i>miR-1b-1-1</i>	ACCUACUCAGAGUACAUACUCUUUAGUACCCAUAUUGAACAU UACAAUUGCUAUGGA <u>AUGUAAGUAAGUAUUUUGGUAG</u> GC	16
<i>miR-1b-1-2</i>	CAGCUAACAUUAGUAAUACCUACUCAGAGUACAUACUCU UUAUGUACCCAUUAGAACAUACAU <u>AUGCUAUGGAAGUAAGA</u> AGUA <u>AGUAUUUUGGUAGGCAAUA</u>	17
<i>miR-1b-2</i>	GCUGGUUUGGGAAACAUACUUCUUUAUGCCCAUUAUGGACC UGCUAAGCUAUGGA <u>AUGJAAAGUAAAGUAUGUAUC</u> UCAGGCCGG G	18
<i>miR-1b</i>	UGGGAAACAUACUUCUUUAUGGCCAUUAUGGACCUAG CUAUGGA <u>AUGUAAGAACGUAGUAUCUCA</u>	19
<i>miR-1d</i>	ACCUACUCAGAGUACAUACUUCUUUAUGUACCCAUUAUGAACAU UACAAUGCUAUGGA <u>AUGUAAAGAACGUAU</u> GUUUUGGUAG GC	20
<i>miR-7-1a</i>	UGGAUGGUUGGCCUAGGUUCUGUG <u>UGGAAGACUAGU</u> GAUULUGU UGUUUUAGUAACUAAU <u>CGACAAACAAUACAGUGC</u> UCA UAUGGCACAGGCCAUGCCCUACAU UUGGAUGGUUGGCCUAGGUUCUGUG <u>UGGAAGACUAGU</u> GAUULUG UUGGUUUAGAUAA <u>ACUAAU</u> CGACAAACAAUACAGUGC AUUAGGCACAGGCCAUGCCCUACAU CUGGAUACAGAGUGGACCCGGCUGGGCAUCUGGAAGACUAG UGAUUUUGGUUGGUUCUACUGGGCUCAACAAACAAUCCAG UCUACCUAUGGUUGGCCAGCCAUUGCA	21
<i>miR-7-1b</i>		22
<i>miR-7-2</i>		23

Nombre del Precursor	Secuencia (5' a 3')*	SEC ID N°.
<i>miR-7-3</i>	AGAUUAGAGGGCUGGGCUAGUG <u>GGAAAGACUAGU</u> GAUUU <u>GGGUUCUGUAGUACUACGACA</u> ACAAGUCACAGCCG	24
<i>miR-9-1</i>	GCCUCAUAGCGCAGACUCCUCCGAC CGGGGUUGGUUGU <u>AUCUUGGUUAUCUAGCUGUAUGAGUGG</u> UGGGAGAGCUUCAUA <u>AAAGCUAGUAACCGAAAGUAAAAAUAA</u> CCCCA	25
<i>miR-9-2</i>	GGAAAGCGAGUUGU <u>AUCUUGGUUAUCUAGCUGUAUGAGUGU</u> AUUGGU <u>CUUCAUA</u> AAAGCUAGAUAAACCGAAAGUAAAACCUU UCA	26
<i>miR-9-3</i>	GGAGGGCCGUUUCUCUUGGU <u>AUCUAGCUGUAUGAGUGC</u> CACAGAGCCGUCA <u>AAAGCUAGUAACCGAAAGUAGAAUUGA</u> UUCUCA	27
<i>miR-10a</i>	GAUCUGUGCUUCUGU <u>AAUACACUCCUGUAGAUCCGAAUU</u> UGUAAGGAA <u>UUUUGGGUACAAAUUCGUAU</u> CUAGGGAAUA UGUAGU <u>UGACAUAAACACUCCGCUU</u>	28
<i>miR-10b</i>	CCAGAGGGUUGUAACGU <u>UUCGUUAUAAUACCCUGUAGAACCGA</u> AUU <u>UUGUGGGUAUCCGUAUAGUCACAGAUUCGAUUCUAGGG</u> AAUAAU <u>UAGGUUGCUAGCAAAACCUU</u> AGUAAAG GCCG <u>GAUUGUGGUUJUUA</u> AAAAAAACCUU <u>GGAGUAAAG</u>	29
<i>miR-15a-2</i>	UAGCAG <u>GGCACAUAAUGGUUUGGGAUUU</u> UAGAAAAGGUGGC CAU <u>AUUGUGCCUCAAAAUUAC</u>	30
<i>miR-15a</i>	CCUUGGAGUA <u>AGUAGGCA</u> GGCACAUAAUGGUUUGGGAUUU AAA <u>AGGUGCCAGGCCAUUUGCGCUC</u> AAAUAACAAAGG	31

Nombre del Precursor	Secuencia (5' a 3')*	SEC ID Nº.
<i>miR-15b-1</i>	CUGUAGCAGCACAUCAUGGUUACAGCUACAGUAUCAGC GAAUCAUUAUUUGCUGCUUCAG	32
<i>miR-15b-2</i>	UUGAGGCCUUAAGUACUGUAGCAGCACAUCAUGGUUACAU GCUACAGUCAAGAUGCGAAUCAUUUUGCUGCUUCAGAAAU	33
<i>miR-16-1</i>	UUAGGAAAUUCAU GUCAGCAGGCCUUAGCAGCACGUAAA <u>UUUGGCCUUAAGAU</u> UCUAAA <u>UUUAUCUCCAGAUUAAACUGUGCUGCUGAAAGG</u>	34
<i>miR-16-2</i>	UUGAC GUUCCACUCUAGCAGCACGUAAA <u>UUUGGCCUAGUGAAAUAU</u> AUAUAAACACCAAAUAIUACUJIGU <u>GCUGCUUAGJUGAC</u>	35
<i>miR-16-13</i>	GCAGUGGCCUUAGCAGCACGUAAA <u>UUUGGCCUUAAGAUUCUA</u>	36
<i>miR-17</i>	AAA <u>UUAUACUCCAGUAUUAACUGUGCUGCUGAAGUAAGGU</u> GUCAGAA <u>UAAGUICAAAGUGCUUACAGUGCAGGUAGGUUAU</u>	37
<i>miR-18</i>	GUGCAUCU <u>ACUCGAGCAGUGAAGGCACUUGUAGCAUUUAGGGUGAC</u> UGUUCUA <u>AGGUGCAUCUAGUGCAGAUAGUGAAGUA</u> AGUAGC	38
<i>miR-18-13</i>	AUCUACUGCCUA <u>AGUGCUCCUUCUGGCA</u> UUUUUGUUCUA <u>AGGUGCAUCUAGUGCAGAUAGUGAAGUAGAU</u>	39
<i>miR-19a</i>	UAGCAUCU <u>ACUGGCCUAAGUGCUCCUUCUGGCCAUAGAA</u> GCAGGUCCUCGU <u>UAGGUUUGCAUCUACAGAAAGAA</u>	40
<i>miR-19a-13</i>	UGUAGU <u>UUGGCAAAUUCUAUGCAAACUGAACUGUGGGCCUGC</u> CAGUCCUCUGU <u>UAGGUUUGCAUCUACAGAAAGAA</u>	41
<i>miR-19b-1</i>	GUAGGU <u>UUGGUUAGGUUUGCAGGUUUGCAUCCAGCUGUG</u> CACUGUUCU <u>AUGGUUAGGUUUGCAUCCAGCUGUG</u> UGUAU <u>UUUCUGCUGCAAAUCCAUGCAAACUGACUGUGGUAG</u> GU <u>GU</u>	42

Nombre del Precursor	Secuencia (5' a 3')*	SEC ID N°.
<i>miR-19b-2</i>	ACAUUGCUACUUACAUUAGUUUJUGCAGGUUJUGCAUUUCAGC GUAAUUAUGUUAUUGGGCUGUGCAAAUCCAUGCAAAACUGA UUGUGAUAAUGU	43
<i>miR-19b-13</i>	UUCUUAUGGTTAGTUTUJUGGTTJUGCAUCCAGCUGUGUUA UUCUGUGGCAAAUCCAUGCAAAACUGACUGUGGUAG	44
<i>miR-19b-X</i>	UUACAAUUAUGUUTUJUGCAGGUUJUGCAUUCAGCGUUAUAUGU AUUAUGGGCUGUGCAAAUCCAUGCAAAACUGAUUJUGUGAU	45
<i>miR-20 (miR-20a)</i>	GUAGGCACUAAAAGUGCUUAUAGUGCAGGUAGUGUUUAGUUAUC UACUGCAUUAUGAGCACUUAAGUACUGC	46
<i>miR-21</i>	UGUCGGGUAGCUUAUCAGACUGAUGUJUGACUGUJUGAAUCUCA UGGCAACACCAUGUGGAUGGGCUGUCUGACAA	47
<i>miR-21-17</i>	ACCUUGUGGGUAGCUUAUCAGACUGAUGUJUGACUGUJUGAAU CUCAUGGCAACACCAUGUGGAUGGGCUGUCUGACAUUJUG	48
<i>miR-22</i>	GGCUGAGCCGAGUAGUUUCUAGUGGCAAGGUJUAUGUCCU GACCCAGCUAAAGCUGCCAGUUGAAGAACUGUJUGGCCUCUGC C	49
<i>miR-23a</i>	GGCCGGCUGGGGUUCCUGGGGAUGGGAUUJUGCUUCCUGUCAC AAUACAUUCCAGGGAUUUCCAACCGACC	50
<i>miR-23b</i>	CUCAGGUGGUCUGGCUGGUUCCUGGGCAUGGUGAUUJUG UGACUUAAGAUAAAUAUCACACAUUCCAGGGAUUJACCGCAA CCACGACCUUGGC	51

Nombre del Precursor	Secuencia (5' a 3')*	SEC ID N°.
<i>miR-23-19</i>	CCACGGCCGGCUGGGUUCCUGGGGAUGGGAUUCCUG UCACAAUCACAUUJGCCAGGAUUCACCGACCCUGA	52
<i>miR-24-1</i>	CUCCGGGUCCUACUGAGCUGAUAUUCAGUUCUCAUTUUACACA CUGGCUCAGUUCAGCAGGAACAGGAG	53
<i>miR-24-2</i>	CUCUGCCUCCGGUCCUACUGAGCUGAAACACAGUUGGUUJUG UGUACACUGGGCUCAGUUCAGCAGGAACAGGG	54
<i>miR-24-19</i>	CCCUUCCGGCUUCUGGUCCUACUGAGCUGAAACACAGU UGGUUUGGUUACACUGGUUCAGUUCAGCAGGAACAGGGG	55
<i>miR-24-9</i>	CCCUUCCGGCUUCUGGUUCAGUUCAGUUCAGUUCAUUUJACAC CACUCCGGCUUCAGUUCAGCAGGAACAGCAUC	56
<i>miR-25</i>	GGCCAGUGGUUGAGAGGGAGACUUGGGCAAUUGCUGGACGC UGCCUUGGGCAUJUGCACUJUGUCUCGGUCAGUUCAGUUCGGGCC	57
<i>miR-26a</i>	AGGGCGUGGGCCUCGUUCAGUAAUCCAGGAUAGGCUGUGCAG GUCCCCAUUGGCCUACUJUGGUUACUJUGCACGGGACGGGGC CLJ	58
<i>miR-26a-1</i>	GUGGCCUCGUUCAGUAAUCCAGGAUAGGCUGUGCAGGUCCC AAUGGGCCUAUUCUUGGUUACUJUGCAGGGGACGC	59
<i>miR-26a-2</i>	GGCUGUGGGUGGAUUCAGUAAUCCAGGAUAGGCUGGUUCCA UCUGUGAGGCCUAAUUCUUGAUUACUJUGGUUCGGAGGGCAGCU	60
<i>miR-26b</i>	CCGGGACCCAGUUCAGUAAUUCAGGAUAGGUUGGUUGCUGU CCAGGCCUGUUCUCAUUAJUGGUUCGGGACCGG	61

Nombre del Precursor	Secuencia (5' a 3')*	SEC ID N°.
<i>miR-27a</i>	CUGAGGAGCAGGGCUUAGCUGGUUUGGAGCCAGGGGUCCACACC AAGUCGUGUUCACAGUGGUAAAGUCCGGCCCCAG	62
<i>miR-27b-1</i>	AGGUGGAGAGCUUAGCUGAUUGGUGAACAGUGAUUGGUUUC GCUUUG <u>GU</u> ACAGUGGUAAAGU <u>UC</u> GUCCACCU	63
<i>miR-27b-2</i>	ACCUCUCUAAACAAGGUGCAAGCUUAGGUUACAGUGGUAAAG UGAUUGGUUUCGCUUUGGUUACAGUGGUAAAGU <u>UC</u> UGCACC UGAAGAGAAGGGUG	64
<i>miR-27-19</i>	CCUGAGGGAGCAGGGCUUAGCUGGUUUGGAGGCAGGGGUCCACAC CAAGUCGUG <u>GU</u> UACAGUGGUAAAGU <u>UC</u> GGCCCCAGG	65
<i>miR-28</i>	GGUCCUUGCCUCAGGACUCACAGUCUA <u>U</u> UGAGGUACCUU UCUGACUTUCCCACUAGAUUGUAGGU <u>AC</u> GGCAGGCA CU	66
<i>miR-29a-2</i>	CCUUCUGUGCCCUUAGAGGAUGACUGAUUU <u>U</u> UGGU UCAGAGCUAAUAAU <u>U</u> UUCUAGCACCACU <u>U</u> GGAAUCGGUUA	67
<i>miR-29a</i>	UAAUGAUUGGGAAAGAGCCACCAUG AU <u>GA</u> CUGAUU <u>U</u> U <u>U</u> GGGU <u>U</u> CA <u>GA</u> GU <u>U</u> AA <u>U</u> U <u>U</u> UCU AGGACCA <u>U</u> CUGAA <u>U</u> U <u>U</u> GGGU <u>U</u> AU	68
<i>miR-29b-1</i>	CUUCAGGAAGCUGGUUUCUAAU <u>U</u> GGGUUAGAU <u>U</u> AA <u>U</u> AG UGAUUGGU <u>U</u> AGCACC <u>U</u> U <u>U</u> GA <u>U</u> AA <u>U</u> U <u>U</u> GGGG	69
<i>miR-29b-2</i>	CUUCUGGAAGCUGGUUUCACAU <u>U</u> GGGU <u>U</u> CA <u>GA</u> U <u>U</u> U <u>U</u> CCAU CUU <u>U</u> GU <u>U</u> AC <u>U</u> GG <u>U</u> CC <u>U</u> AA <u>U</u> U <u>U</u> AGGAG	70

Nombre del Precursor	Secuencia (5' a 3')*	SEC ID N°.
<i>miR-29c</i>	ACACUGGCCAUCUCUTACACAGCUGACCGAUUCUCCUG GUGUUCAGAGUCUGUUUUGCUAGCACAUUUGAAAUCGGU	71
<i>miR-30a</i>	UAUGAUGUAGGGGGAAAAGCAGCAGC GGCACUGUAACAAUCCUCGACUGGAAGCUGAAGGCCACAGA	72
<i>miR-30b-1</i>	UGGGCJUUCAGUCUGGAUGUUUUGCAAGCUGC AUGUAAACAUCCUACACUCAGCUGUAAUACAUGGAUUGGUG	73
<i>miR-30b-2</i>	ACCAAGUUUCAGUCAUGUAAACAUCCUACACUCAGCUGUAA UACAUGGGAUUGGCUUGGAGGGGAUGUUTUACUUUAGCUGACU UGGA	74
<i>miR-30c</i>	AGAUACUGUAACAUCCUACACUCUCAGCUGUGGAAAGUAAG AAAGCUGGGAGAAGGCUGUUACUCUUUCU UGGA	75
<i>miR-30d</i>	GUUGUUGUAAACAUCCCGACUGGAAGCUGUAAGACACAGCU AAGCUUUCAGUCAGAUGUUUUGCUGCUAC	76
<i>miR-30e</i>	CUGUAAACAUCCUUCAGCUGGAAGCUGUAAGGUUGUUCAGAGGA GCUUUUCAGUCGGGAUGUUUACAG	77
<i>miR-31</i>	GGAGAGGAGGCAAAGAUGCUGGCAUAGCUGUUGAACUGGGAAC CUGCUCAUUGCCAACAUUUGCCAUUCUCC	78
<i>miR-32</i>	GGAGAUUUGGCACAUUACUAAGUUGCAUGUUGUCACGGCCUC AUGCAAUUAGUGUGUGUGAUAUUUC	79

Nombre del Precursor	Secuencia (5' a 3')*	SEC ID N°.
<i>miR-33b</i>	GGGGCCGAGAGGGGGGGCCCCGGGGCAUUGCUGU GCAUUGCACGUGUGAGGGGGAGGGCAGUGGCCAGUGC AGCCGGAGCCGCCUGGCACAC	80
<i>miR-33b-2</i>	ACCAAGUUUCAGUCA <u>AUGUAACAUCCUACAC</u> UACUAGCUGUAA UACAUGGAUUGGCUUGGGAGGGGAUGUUTUACUAGCUGACU UGGA	81
<i>miR-33</i>	CUGUGG <u>UGCAUUGUAGUUGCAUTUGCAUGUUUCUGGUACCC</u> AUGCAAUUGUUUCCACAGUGCAUCACAG	82
<i>miR-34-a</i>	GGCCAGCUGUGAGUGUUUCU <u>UGCAUGUUCUAGCUGUUG</u> UUGUGAGCAAAUA <u>GUAGGAAGCAUCAGCAAGUAUACUGCCC</u> UAGAAAGUGCUGCACGUUGGGGGCC	83
<i>miR-34-b</i>	GUGCUCCGUUU <u>GUAGGCAUGGUCAUUGCUGAUUGUACUGUG</u> GUGGUUACAAU <u>ACUAACUCAACUCCACUGCCAUCAAAACAAAGGCAC</u>	84
<i>miR-34-c</i>	AGUCUAGU <u>UACUAGGCAGUGUAGUUTAGCUAUUGUAAUAGU</u> ACCAAUCACUAA <u>ACCACACGGCCAGGUAAAAGAUU</u>	85
<i>miR-91-13</i>	UCAGAAU <u>AAUGUCAAGUGCUUACAGUGCAGGUAGGUAAUUG</u> UGCAUCU <u>ACUGCAGUGAAGGCACUUGUAGCAUUUAGGGUGA</u>	86
<i>miR-92-1</i>	CUUUCUACAGGU <u>UUGGAUCGGUUGCAAUUGCUGGUUUCUG</u> UAUGGU <u>AAUUGCACUUGUCCGGCCUGUAGTUGUJGG</u>	87
<i>miR-92 -2</i>	UCAUCCUGGG <u>GGGAUTUGUTUGCAUUGGUUCUAUA</u> AAAAG <u>GUAAUUGCACUUGUCCGGCCUGUGAAGA</u>	88

Nombre del Precursor	Secuencia (5' a 3')*	SEC ID N°.
<i>miR-93-1 (miR-93-2)</i>	CUGGGGCC <u>AAAGUGCUGUUCGUGAGGUAGUGAUUAC</u> CCAACCUACUGCUGCUAGCACUCCGAGCCCCGG	89
<i>miR-95-4</i>	AACACAGUGGGCACUCAAAAUGUCUGUUGAAUUGAAUGC GUUACAUUCAACGGGUAUUUAUUGAGCACCCACUCUGUG	90
<i>miR-96-7</i>	UGGCCGAU <u>UJUGGCACUAGCACAUUUUUCUUGUGUCUCC</u> GCUCUGAGCAAUCAUAGUGCAGUCCAAUUAUGGAAA	91
<i>miR-97-6 (miR-30*)</i>	GUGAGGGAC <u>GUAAACAUCCUCGACUGGAAGCUGUGAACCA</u> CAGAUGGGCUUUCAGUGGAUUGCAGCUGCCUACU	92
<i>miR-98</i>	<u>GUGAGGUAGUAAGUJGUAUJUGUUGGGGUAGGGAUUAAG</u> GCCCAAUUAGAAAGAUAAACUAUACAACUUAUCUUUCC	93
<i>miR-99b</i>	GGCACCCACCCGUAGAACCGACC <u>UJGGGGCCUJGGCCAC</u> ACAAGCUUGGUUGGUCCGGUGUC	94
<i>miR-99a</i>	CCCAUUGGCAUAAA <u>ACCCGUAGAUCCGAUCUUGGGUGUAAGUG</u> GACCGCACAGCUCGUUCUCAUGGGUCUGUCAGUGUG	95
<i>miR-100-112</i>	<u>AAGAGAGAAAGAUUAGGGCCUGUUGCCACAAACCCGUAGAU</u> <u>CGAACUJUGGGUAUJAGUCCGACAAGCUUJGUUAUCUAAGG</u> UAUGUGUCUGUAGGCAAUCUCAC	96
<i>miR-100-11</i>	CCUGUUGCCACAA <u>ACCCGUAGAUCCGAUCUUGGGUGUAAGU</u> CCGCACAAAGCUUJGUUAUCUAUAGGUAGUGUCUGUAGG	97

Nombre del Precursor	Secuencia (5' a 3')*	SEC ID N°.
<i>miR-101-1/2</i>	AGGCUGGCCUGGUCAUGUUAUCAGUGCUGUCUAU UCUAAGGU <u>ACGUACUGUGUAUAACUGAAGGAAGGCAGCCAU</u> CUUACCUUCCAU <u>CAUCAGAGGCCUCAC</u>	98
<i>miR-101</i>	UCAGUU <u>UAUCAGUGCUGAUGCUGGUCCAUAAAGGUACAG</u> UACUGUGAU <u>AACUGA</u>	99
<i>miR-101-1</i>	UGCCUGGCCUCAGGU <u>UAUCAGUGCUGAUGCUGUUAUUCUA</u> AAGGU <u>ACAGUACUGUGUAACUGAAGGAAGG</u> GAUGCA	100
<i>miR-101-2</i>	ACUGUCCUUUUCCGUUAUCAGGUACCCGAUGCUGUUAUUCU GAAAGGU <u>ACAGUACUGUGUAACUGAAGGAAGG</u> UUGGGU	101
<i>miR-101-9</i>	UGUCCUUUUCCGUUAUCAGGUACCCGAUGCUGUUAUUCUGA AAGGU <u>ACAGUACUGUGUAACUGAAGGAAGG</u> UUGGGU	102
<i>miR-102-1</i>	CUUCUGGAAGCUGGUUU <u>UACAGGUACCCGAUGCUGUUAUUCUGA</u> CUUUGU <u>AUCUAGCACC</u> UUUGAAUCAGUGUUUAGGAG	103
<i>miR-102-7.1 (miR-102-7.2)</i>	CUUCAGGAAGCUGGUUU <u>UCAUAUGGUUUUAGAUUUAAUAG</u> UGAUUGU <u>CUAGCACC</u> UUUGAAUUCAGUGUUUAGGGGG	104
<i>miR-103-2</i>	UGUGGUUUUCAGGUUU <u>UACAGUGCUGGUAGCAUUCA</u> GGUCAAGCAACAU <u>GUACAGGGCUAUGAAAGAACCA</u>	105
<i>miR-103-1</i>	UACUGCCUCGGCUUU <u>UACAGUGCUGGUAGCAUUCA</u> GAUCAAG <u>GGCAUGGUACAGGGCUAUGAAAGG</u> CAUUG	106
<i>miR-104-17</i>	AAAUGU <u>CAAGCAGCCC</u> AU <u>CGACUGGUUGCCAU</u> GATUCA ACAGU <u>CAACAU</u> AGCUGU <u>UAAGCUACCCGACAGG</u>	107
<i>miR-105-1</i>	UGUGCAU <u>CGUGGUCAAAUUG</u> GU <u>UCAGACUCCUGUGGU</u> GU <u>CGU</u> CAUGCAC <u>ACGG</u> GAUGGU <u>UJUGAGCAUGUGCUACGGUGU</u> CA	108

Nombre del Precursor	Secuencia (5' a 3')*	SEC ID Nº.
<i>miR-105-2</i>	UGGGCAUCGUGGUCAAAUGCUCAGACUCCUGGGUGGCUGCU UAUGCACCA CGGAUGUUUGCAUGGUCAUGGUGCUAUGGUGCUA	109
<i>miR-106-a</i>	CCUJUGGCCAUGGUAAAAGUGCUUACAGUGCAAGGUACGUUUUUG AGAU CUACUGCAAUGUAAGCACUUCUACAUUACCAUGG	110
<i>miR-106-b</i>	CCUGCCGGCUAAAAGUGUGCUACAGUGCAAGAUAGUGGUCCUC UCCGUGGUACCGCACUGUGGUACUUGCUGGUCCAGCAGG	111
<i>miR-107</i>	CUCUCUGCUUUCAGCUUUCUACAGUGUUGCCUUGGGCAUG GAGGUUCAAAGCAGCAUUGUACAGGGCUAUCAAAAGCACAGA	112
<i>miR-108-1-pequeño</i>	ACACUGCAAGAACAUAAAGGAUUTUUAGGGCAUUAUGACUG AGUCAGAAAACACACAGCUGGCCUGAAAGUCCCUCAUUUUCU UGCUGU	113
<i>miR-108-2-pequeño</i>	ACUGCAAGAGCAAAAGGAUUTUJAGGGCAUUAUGAUAGUG GAAUGGAAACACACAUUCUGCCCCAAAAGUCCCUCAUUU	114
<i>miR-122a-1</i>	CCUUAGCAGAGCUGUGGAGUGUGACAAUGGUGUJUGUGUCUA AACUAUCAAACGCCAUUAUCACACUAAAUAAGCUACUGCUAGG C	115
<i>miR-122a-2</i>	AGCGUGUGGAGUGUGACAAUGGGUUUGGUCCAAACUAUCAA ACGCCAUUAUCACACUAAAUAAGCU	116
<i>miR-123</i>	ACAUUAUUACUUUUGGUACGGCGUGUGACACUCAACUCUGU ACCGUGAGUAUUAUGGCC	117

Nombre del Precursor	Secuencia (5' a 3')*	SEC ID Nº.
<i>miR-124a-1</i>	AGGCCUCUCUCGGUUCACAGGGACCUUGAUUUAAAUG UCCAUACAA <u>UUAAAGGCA</u> CGGGUGAAUGCCAAAGAAUGGGCU G	118
<i>miR-124a-2</i>	AUCAAGAUUAGAGGCUCUGCUCUCCGUGUUCACAGCGGACCU UGAUUUAAUGCUAUACAUUAAAGGCA <u>CGGGUGAAUGCC</u> AAG AGCGGAGGCCUACGGCUGCACUJUGAAG	119
<i>miR-124a-3</i>	UGAGGGCCCCUUCGGGUUCACAGGGACCUUGAUUUAAAUG UCUAUACAA <u>JUUAAGGCA</u> CGGGUGAAUGCCAAAGAGAGGGCGCC UCC	120
<i>miR-124a</i>	CUCUGCGUGUUCACAGGGACCUUGAUUUAAAUGCUAUACAA UUAAGGCACGGGUGAAUGCCAAAGAG	121
<i>miR-124b</i>	CUCUCCGUGUUCACAGGGACCUUGAUUUAAAUGCUAUACAA UAGGCACGGGUGAAUGCCAAAGAG	122
<i>miR-125a-1</i>	UGCCAGUCU <u>AGGUCC</u> UGAGACCCUUAAACCUGU <u>QAGG</u> AC AUCCAGGGUCACAGGUGAGGUUCUUGGGAGCUGGCUGUCC CC	123
<i>miR-125a-2</i>	GGUCCCGUGAGACCCUUAAACCUGU <u>GAGG</u> ACAUCAGGGUCAC AGGUGAGGUUCUUGGGAGCCUGG	124
<i>miR-125b-1</i>	UGGGCUCCUCU <u>CAGUCC</u> UGAGACCCUAACUUGUGAUGUU CGUUTAAA <u>UACGGGU</u> UAGGCUCUUGGGAGCUGCGAGUCG UGCU	125

Nombre del Precursor	Secuencia (5' a 3')*	SEC ID N°.
<i>miR-125b-2</i>	ACCAGACUUUCCUA <u>GUCCUGAGAACCCUAACU</u> UUGAGGU UUUAGUAACAUCACAAGCAGGCUU <u>GGGACCUAGGCGGA</u> GGGA	126
<i>miR-126-1</i>	CGCUGGGGACGGACAUU <u>ACU</u> UUJGUACGGCGUGUGAC ACUCAAA <u>ACUCGUACCG</u> GUAA <u>UAUAUGGGCCGUCCACGGC</u> A	127
<i>miR-126-2</i>	ACAUU <u>AUUACU</u> UJGUACGGCGUGUGACACU <u>UCAAACU</u> CGU ACCGUGAGUA <u>AAUAAUGCCGC</u>	128
<i>miR-127-1</i>	UGUGAU <u>ACUGU</u> CUCCAGCCUGGU <u>GAAGCUCAGAGGGCUCUG</u> AUUCAGAAAGAU <u>CAUCGGAUCCGUCUGAGC</u> UUGGU <u>GGCUGGU</u> CGG AAGUCU <u>CAUCAUC</u>	129
<i>miR-127-2</i>	CCAGCCUGCUGAAG <u>GCUCAGAGGGCUCUGAU</u> UCA <u>GAAGAUCA</u> UCGG <u>GAUCCGUCUGAGC</u> UUGGU <u>GGCUGGU</u> CGG	130
<i>miR-128a</i>	UGAGCUGUJGGAU <u>UCCGGGCCGUAGGACUGUCUGAGGGUU</u> ACAUU <u>UCACAGUGAACCCGUCUCU</u> UUCAGCUGGU <u>UUC</u>	131
<i>miR-128b</i>	GCCGGCAGCCACUGUGCA <u>GUGGAAGGGGGCCAUACACU</u> GUACGAGAGUGAGU <u>AGCAGGUACACUCCUAU</u> GG UCCCUACUGUG <u>GUACACUCCUAU</u> GG GUUGGA <u>UUCCGGGCCGUAGCAGU</u> U <u>GGGAGG</u> UUACUU CUCACAGUGA <u>ACCGGUUCU</u> UUCAGC	132
<i>miR-128</i>		133

Nombre del Precursor	Secuencia (5' a 3')*	SEC ID Nº.
<i>miR-129-1</i>	UGGAUCUUUUUGGGUCUGGGCTUGCUGUUCCUCACAGU AGUCAGGAAGCCUUACCCAAAAGUAUCUA	134
<i>miR-129-2</i>	UGCCCUUCGCGAACU <u>U</u> UUGGGCUGGGCUUGCUGUACAU ACUCAAUAGCCGGAAAGCCUUACCCAAAAGCAUUGCGG AGGGCG	135
<i>miR-130a</i>	UGCUGCUGGCCAGAGCUCUUUCACAUUUGGUACUGUCUGC ACCUGUCACUAGGCAAGGUAAAAGGGCAUUGGCCUG UAGUG	136
<i>miR-131-1</i>	GCAGGGAGGGGGGGGGGUUAUCUUGGUUAUCUAGCUG UAUGAGUGGUGGGAGGU <u>U</u> CAUAAAAGCUAGAU <u>A</u> ACCGAAAG	137
<i>miR-131-3</i>	UAAA <u>AAA</u> ACCCAUACACUGGGCA <u>AG</u> CACGGCGGGCACUGGC <u>U</u> AGGGAGGGCCGUUC UCUUUGGUUAUCUAGCUGUAUGAGUGCCACAGAGCCGUACUA <u>A</u> AGCUAGAU <u>A</u> ACCGAAAGUAGAA <u>A</u> UG	138
<i>miR-131</i>	GUUGGUUAUCUUGGUUAUCUAGCUGUAUGAGUGGU UCAUAAAAGCUAGAU <u>A</u> ACCGAAAGUAAA <u>A</u> AC	139
<i>miR-132-1</i>	CGCCCCCGGGCUCCAGGGCAACCGUGGUUUCGAUUGUAC UGGGGAACUGGA <u>GG</u> UAA <u>AC</u> AGGU <u>U</u> ACAGCC CAGCACGGCCACCGC GGCAACCGUGGCTUUCGAUUGUUA <u>U</u> ACUGGGAA <u>AC</u> UGGAGGU	140
<i>miR-132-2</i>	AACAGUCUACAGCCAU <u>GG</u> U <u>U</u> CGCC	141

Nombre del Precursor	Secuencia (5' a 3')*	SEC ID N°.
<i>miR-133a-1</i>	ACAAUGCUUUGCUAGAGCUGGUAAAUGGAACCAAAUCGCCU CUUCAUUGGAUUUGGUCCCCUUCAACCAGCUGUAGCUAUGCA UUGA	142
<i>miR-133a-2</i>	GGGAGCCAAAUGCUTUGCUAGACUGGUAAAUGGAACCAA UCCGACUGGUCCAAUGGAU <u>UUGGUCCCCUCAACCAGCUGUAGC</u> UGUGGCAUUTUGAUUGGCCCG	143
<i>miR-133</i>	GCUAGAGCUGGUAAAUGGAACCAA <u>UUGGCCUUCUCAUGGA</u> UUUGGUCCCCUUCUCAACCAGCUGUAGC	144
<i>miR-133b</i>	CCUCAGAAAGGAUGCCCCCUGUCUGGCCUGGUCAACCGGA ACCAAGUCCGUUCCUGAGGGU <u>UUGGUCCCCUUCUACCCAG</u> <u>CUACAGGGCUGGCAAUGCCAGGUUJUGGAGA</u>	145
<i>miR-133b-pequeño</i>	GCCCCUCUGGCUGGUAAACGGAAACCAAGUCCGUUCC UGAGAGGUUUGGUCCCCUUCUACACAGCUACAGCAGGG	146
<i>miR-134-1</i>	CAGGGUGUGUGACUGGUUGACCAAGGGCAUGCACUGGUU <i>caccacccacccaccaaccaacccacccaccc</i>	147
<i>miR-134-2</i>	AGGGUGUGACUGGUUGACCAAGGGCAUGCACUGGUU ACCUUGGGCCACCUAGUCACCAACCU	148

Nombre del Precursor	Secuencia (5' a 3')*	SEC ID N°.
<i>miR-135a-1</i>	AGGCCUCUGGUUCUCU <u>AUGGCCUUUUAUUCCUAUGUGAUUC</u> UACUGGUCAUCUCAU <u>AGGAUGGGAUUGGAGCCGGCACGGCG</u> . GGGACA	149
<i>miR-135a-2 (miR-135-2)</i>	AGAUAAA <u>UUCACUCUAGUGGUUUU<u>AUGGCCUUUUAUUCCUAUG</u></u> <u>UGAUAGUA<u>AAAAGUCUCAU<u>GUAGGAUGGGAUUGGAAGCCAUGAAAU</u></u></u>	150
<i>miR-135</i>	CUAUGGCCUUUU <u>UAAUCCUAUGUGAUUCUACUGGUCAUCUAAU</u> U <u>AGGGAUU<u>GGGACCCGCG</u></u>	151
<i>miR-135b</i>	CACUCUGCUGUGGCC <u>AUGGCCUUUU<u>CAU<u>UCCUAUGUGAUUGC</u></u></u> UGUCCCAACUCAUGUAGGGCUAAA <u>AGCCAUGGGCUACAGUG</u> AGGGCCGAGCUCC	152
<i>miR-136-1</i>	UGAGGCCUCGGAG <u>ACUCCAUU<u>UUGUUU<u>UGAUGGAUUCU</u></u></u> AU <u>GGCUCAUCGU<u>CUAA<u>UAGAGUCUUCAGAGGGUUUC</u></u></u>	153
<i>miR-136-2</i>	GAGG <u>ACUCCAUU<u>UUGUUU<u>UGAUGGAUUCUAAUGCUCCAU</u></u></u> AU <u>CGGU<u>CUAA<u>UAGAGUCUUC</u></u></u>	154
<i>miR-137</i>	CUUCGGUGACGGGU <u>AUUCU<u>UGGGGAUAAUACGGAUUACGU</u></u> UGUUAU <u>GGCUAA<u>AGAAUACGGCUAGUGAGG</u></u>	155
<i>miR-138-1</i>	CCCUGGCAUGGUGGGGGC <u>AGCGUGGU<u>UUGUGAAUCAGG</u></u> CCGUU <u>GGCCA<u>AUCAGAGAACGGCUACUU<u>UACACCAAGGGCC</u></u></u> ACACCACACUACAGG	156

Nombre del Precursor	Secuencia (5' a 3')*	SEC ID Nº.
<i>miR-138-2</i>	CGUUGCUGCAGCUGGUGULUGUGAAUCAGGCCGACGGAGCG CAUCCUCUACCCGGCUAUUUCACGCCAGGGUUGCAUCA	157
<i>miR-138</i>	CAGCUGGUUGUGAAUCAGGCCGACGCCAGGGCAUCCUCU UACCCGGCUAUUUCACGACACCAGGGUUG	158
<i>miR-139</i>	GUGUAU <u>UCUACAGUGCACCGUGUCUCCAGUGUGGUUCGGAGGC</u> UGGAGACGGCCUGUJUGGAGUAAAC	159
<i>miR-140</i>	UGUGUCUCUCUCUGGUCCAGUGGUUUACCCUAUGGU <u>AGGUUACGUCAUGCUGUUCUACCACAGGUAGAACCGGAC</u> AGGAUACCGGGGCACC	160
<i>miR-140as</i>	UCCUGCCAGUGGUUUACCCUAUGGUAGGUACGUAGCUG UUCU <u>ACACAGGGUAGAACCGGACAGGA</u>	161
<i>miR-140as</i>	CCUGCC <u>AGUGGUUUACCCUAUGGUAGGUACGUCAUGCUGU</u> UCUACCACAGGGUAGAACCGGACAGG	162
<i>miR-141-1</i>	CGGCCGGCCUGGGGUCCAUUCCAGUACAGUGUJUGGAUGGU CUAAUUGUGAAGGUCCUAAACACUGUCUGGUAAAGAUGGGCUCC	163
<i>miR-141-2</i>	CGGGUCCAUUCUCCAGUACAGUGUJUGGAUGGUACAUUUGUGAA CUCUCCUAAACACUGUCUGGUAAAGAUGGGCC	164

Nombre del Precursor	Secuencia (5' a 3')*	SEC ID N°.
<i>miR-142</i>	ACCCAUAAAAGUAGAAAGCACUACUAACAGCACUGGAGGGUGU AGUGUUUCCUACUUUAUUGGAUG	165
<i>miR-143-1</i>	GCGCAGGGCCUGUCUCCAGCCUGAGGUGCAUGGCUGCAUC UCUGGUUCAGUUGGGAGUCUGAGAUGAACUGUAGCUACAGG AAGAGAGAAGGAGUUCAGCAGC CCUGAGGUGGCAGUGGCAGCAUCUCUGGUUCAGUUGGGAGUCUGA	166
<i>miR-143-2</i>	GAUGAAGGCACUGUAGCUACGG	167
<i>miR-144-1</i>	UGGGGCCUGGGGGAUUAUCAUAAUACUGUAAGUUUJGCG AUGAGACACUACAGUAUAGAUGAUAGUACUAGUCCGGGCACCC CC	168
<i>miR-144-2</i>	GGCUGGGAUUAUCAUAAUCUGUAAGUUUGCAGAUGAGACAC UACAGUAUAGAUGAUAGUACUAGUC	169
<i>miR-145-1</i>	CACCUUUGGUCCUACGGGUCCAGGUUUCGCCAGGAAUCCUUAGA UGCUAAGGAUGGGGAAUUCUGGAAAUAUCUGUUUCUTUGAGGUCAU GGU	170
<i>miR-145-2</i>	CUCACGGGUCCAGUUUCCAGGAAUCCCUUAGAUGCUAAAGAU GGGGAUUCUGGAAAUAUCUGUUUCUGAG	171

Nombre del Precursor	Secuencia (5' a 3')*	SEC ID Nº.
<i>miR-146-1</i>	CCGAUGUGUAUCCUCAGCUU <u>UUGAGAACUGAAUUCGUU</u> GUGUCAGUGUCAGACUCUGAAA <u>UCAGUUCUUCAGCUGGGA</u> UAUCUCUGUCAUCGU	172
<i>miR-146-2</i>	AGCUU <u>UUGAGAACUGAAUUCGUU</u> <u>UUGUGUCA</u> GUGUCAGAC CUGUGAAAUUCAGUUCUUCAGCU	173
<i>miR-147</i>	AAUCUAAGACAACAUUUUCGGACACACACAGACUAU <u>GGAA</u> GCCAGUGUGUGGGAAAU <u>GGCUAGAUU</u> GAGGCAAAGGUUCUGAGACACUCCGACUCUGAGUAUGAU <u>AGAA</u>	174
<i>miR-148a (miR-148)</i>	GUCA <u>GUCCACACUACAGAACU</u> UUCGTC	175
<i>miR-148b</i>	CAAGCACGAUAGCAUUU <u>UUGAGGUGAAGUUCUGUUAUACACUC</u> AGGCUGUGGCCUCUCUGAAAGGUCA <u>GUCAUCACAGAACUUUGU</u> CUCGAAAGCUUUCUA	176
<i>miR-148b-pequeño</i>	AAGCACGAUAGCAU <u>UUGAGGUGAAGUUCUGUUAUACACUCA</u> GGCUGUGGCCUCUCUGAAAGUCA <u>GUCAU</u>	177
<i>miR-149-1</i>	GGCGGGCCGGAGCUCU <u>GGCCUCGUUCGUUCUUCACUCCGUUCU</u> GUCCGAGGAGGGAGGGACGGGACGGGGCUGUGCUGGGCAGC UGGA	178
<i>miR-149-2</i>	GCUCUGGCCUCGGUGUCU <u>UACUCCCGUGGUUUUGUCCGAGGAGG</u> GAGGGAGGGAC	179
<i>miR-150-1</i>	CUCCCCAU <u>GGGCCUGGUACAGGCCUGGGGACAGGGAC</u> UCCAGUGGU UCAGACCCUGGUACAGGCCUGGGGACAGGGAC	180
<i>miR-150-2</i>	CCUGUCUCCAA <u>ACCCUJGUACCCAGUGGUACAGACCCUG</u> GUACAGGGCCUGGGGACAGGG	181

Nombre del Precursor	Secuencia (5' a 3')*	SEC ID N°.
<i>miR-151</i>	UUUCUGCCUCGAGGAGCUCACAGCUAUGUCUCAUC CCUACU <u>AGACUGAAGCUCCUUGAGGACAGG</u>	182
<i>miR-151-2</i>	CGUGGUCCUCAAGGAGGCUUCAGUCUAGUAGGGAU <u>UAGAGACAU</u> A CUAGACU <u>GUUGAGACCUCCUCGAGG</u> CAGG	183
<i>miR-152-1</i>	UGUCCCCCGGCCAGGUUCUGUGAUACACUCCGACUCUGGGC UCUGGAGCA <u>GUCAUGCAUGACAGAACU</u> U <u>GGCCGGAAAGGA</u> CC	184
<i>miR-152-2</i>	GGCCAGGGUUCUGUGAUACACUCCGACUCUGGGCUCUGGAGCA GU <u>CAUGCAUGACAGAACU</u> U <u>GGGCCGG</u>	185
<i>miR-153-1-1</i>	CUCACAGCUGCCAGUGUCAUUUUUGAUUCUGCAGCUAGUAU UCUCACUCCAGU <u>UGCAUAGUCACAAAGUGAU</u> CAUUGGCAGG UGGGC	186
<i>miR-153-1-2</i>	UCUCUCUCCUCACACGUGCCAGUGCU <u>AUUGUCACAAAG</u> U <u>GAUCAU</u> U <u>JGGCAGGGUGG</u> U <u>GGCAUG</u>	187
<i>miR-153-2-1</i>	AGGGGU <u>GGCCAGUGCUAU</u> U <u>UUGUGUUGU</u> U <u>GCAGCUAGU</u> AAU AUGAGCCCA <u>GUUGCAUAGUCACAAAGUGAU</u> CAUUGGAACU GUG	188
<i>miR-153-2-2</i>	CAGUGUCAUUUUUGUGAU <u>UUGUGU</u> U <u>GCAGCUA</u> GUAAU <u>AUGACCCCA</u> GUUGCAU <u>AGUCACAAAGUGAU</u> CAUUG	189

Nombre del Precursor	Secuencia (5' a 3')*	SEC ID Nº.
<i>miR-154-1</i>	GUGGUACUUGAAGAUAGGUUAUCGUGUUGCCUUCGGUUUAU UGUGACGAAUCAUACACGGUUGACCUAUUUUAGUACAA	190
<i>miR-154-2</i>	GAAGAU <u>AGGUUAUC</u> CGUGUUGCCUUCGGCUUAUUGUGACGA AUUCAGUACAUACACGGUUGACCUAUUUUAGUACAA	191
<i>miR-155</i>	CUGUAA <u>AUGCUAAUC</u> GUAGGGUUUUUGCCUCCAACUGA CUCUACAUACAGCAACAG	192
<i>miR-156 = miR-157 = - miR-141 solapamiento</i>	CCUAAACACUGUCUGGUAAAGAUGGUUCCCGGGUUCUUCU CGGCAGUAACCUUCAGGAGGCCUUGAAGACCAUGGAGGAC	193
<i>miR-158-pequeño = miR-192</i>	GCCGAGACGGAGUGGCACAGGGCUCUGACCUAUGAAUUGACAG CCAGUGGCUCUCGUUCUCCUCUGGCUGCCAAUUCAUAGGUCA CAAGGAAUAGGAAUUCGUAAACAGCAACUCUCAUGUGGAAGUGCCACUG GUUCCAGUGGGCUGCUGGUUAUCUGGGCGAGGGCA	194
<i>miR-159-1-pequeño</i>	UCCCGCCCCUGUAACAGCAACUCUCAUGUGGAAGUGCCACUG AAAGCUGUGGUUGAGGGCGAAAAAGGAUGAGGUGACUGGUCA UGGGCUACGCUAUGCUGCGGCGCUCGGG	195
<i>miR-161-pequeño</i>	AAAGCUGUGGUUGAGGGCGAAAAAGGAUGAGGUGACUGGUCA CAUUGGCCUCCUAAGCCAGGGAUUUGGGGUUCAGUCCACCC CGGGGUAAAGAAAGGCCGAAUU	196
<i>miR-163-1b-pequeño</i>		197
<i>miR-163-3-pequeño</i>	CCUAAGCCAGGGAUUUGGGGUUCAGUCCACCUUGGGUAGA GGUGAAAAGUUCUUUACGGAAUUUUU	198

Nombre del Precursor	Secuencia (5' a 3')*	SEC ID N°.
<i>miR-162</i>	CA AUG UCA GAG CAG GCU UAG CAG CAC GUAA UAU UGG CGU UA AGA UUC UAA AAA UUA UCU CCAG UAU AAU ACUG UG CUG CUG AAG U AAG GUUG ACC AU ACU CU AC AG UUG GGG CUU UCU AAG UCA AG UGG GUU CCU UAG UAG AUA GUG AU UGU GCA UU GUU UCU AAA UGG UGG CCU UAG UGA CU AC AA GCC C	199
<i>miR-175-pequeño = miR-224</i>		200
<i>miR-177-pequeño</i>	ACG CA AAG UGU CC UAA GG UG AG C UCA CG G GAG C AC A GAA ACC UC CAG UGG AA AC AG AAG GCA AAA AG C UCA UU CAU GUG UGU CAC UU CAG G UGG AG UGU UCU AAG AGU CC UU C UG G UUC ACC CG GU CU CC UU UG C UU C UCC ACA AC	201
<i>miR-180-pequeño</i>		202
<i>miR-181a</i>	AGA AAG GG CUA UCA CG G G C A G C C U U CAG AG G A C U C C A A G G A A C A UUC A A C G C U U C G U C G G U G A G U U J U G G G A U U J U G G A A A A C C A C U G A C C G U U G A C U G U A C C U U C U G G G G U C C U A	203
<i>miR-181b-1</i>	CC UG UGG C A G A G A U U U U U U U A A A G G U C A C A A U C A A C A U U C A U U G G C U U C G G G U G G G U U G A A C U G U G U G G A C A A G C U C A C U G A A C A A U G A A U G C A A C U G G G C C C C G U U	204
<i>miR-181b-2</i>	C U G A U G G C U G G C A C U C A A C A U U C A U U T U G C U G U C G G G U U W G A G U C U G A A U C A A C U C A C U G A U C A A U G C A A U C U G C G G A C C A A A C A	205
<i>miR-181c</i>	CG G A A A A U U T U G C C A A G G G U U U G G G G A A C A U U C A A C C U G U C G G U G A G U U U G G C A G C U C A G G C A A A C C A U C G A C C G U U G G A U G G A C C C U G G C C L I G G A A U U G C C A L I C C U	206

Nombre del Precursor	Secuencia (5' a 3')*	SEC ID Nº.
<i>miR-182-as</i>	GAGCUGGUUJGCCUCCCCGUUUJGGCAAUGGUAGAACUCA CACU <u>GGGAGGUAA</u> ACAGGAUC <u>CGGUUUC</u> UAGACUJGGCAA CUAUGGGGGCAGGAUC <u>AC</u> ACUCAACUAGGGAAACAGGAU	207
<i>miR-182</i>	UUU <u>U</u> GGCAA <u>U</u> GGGUAGAACUCAACUAGGGAA CCGGU <u>GGGUUC</u> UAGACU <u>U</u> GGCAACUAGGAU	208
<i>miR-183</i>	CCGCA <u>GGGUGUGACUCC</u> GUUJUGGU <u>U</u> GGCACU <u>GG</u> GUAGAA UUCACU <u>GGUGA</u> ACAGGU <u>U</u> GGACU <u>GG</u> GUAGAACCGAACGAA UAAACAGAGCCAGAGACAGAACUCCACGA	209
<i>miR-184-1</i>	CCAGUCACGUCCCCUUAUCACU <u>U</u> UCCAGCCAGGUUUGUGAC UGUA <u>AGGU</u> GU <u>GGGACGGAGA</u> ACUGAU <u>AA</u> AGGGUAGGU <u>U</u> GA	210
<i>miR-184-2</i>	CCUU <u>AU</u> CA <u>U</u> UCCAGCCAGGUUUGUGAC <u>UGUAGGU</u> <u>U</u> G GACGGAGAA <u>AC</u> UGAU <u>AA</u> AGGGUAGG	211
<i>miR-185-1</i>	AGGGGGCGAGGGAU <u>U</u> GGGAGAA <u>AGG</u> CAGU <u>U</u> CCUGAU <u>GG</u> GUCC CCUC <u>CCCAGGGGCG</u> GU <u>U</u> CCUGGU <u>U</u> CCUCC <u>CC</u> CCCA	212
<i>miR-185-2</i>	AGGGAU <u>U</u> GGGAG <u>AGGA</u> AG <u>GC</u> AGGU <u>U</u> CCUGGU <u>CC</u> CCCA GGGGCUGGU <u>U</u> UCCUCUGGU <u>U</u> U	213
<i>miR-186-1</i>	UGC <u>U</u> GU <u>AC</u> U <u>U</u> CA <u>AGGAA</u> U <u>U</u> CCU <u>U</u> U <u>GGG</u> U <u>U</u> U <u>U</u> GG UUUU <u>UU</u> U <u>U</u> U <u>U</u> U <u>U</u> U <u>U</u> U <u>U</u> GG <u>AA</u> U <u>U</u> U <u>U</u> GG <u>AA</u> GU <u>U</u> U <u>U</u> GA GCU	214
<i>miR-186-2</i>	ACUU <u>U</u> CCAA <u>AGGAA</u> U <u>U</u> CCU <u>U</u> U <u>GGG</u> U <u>U</u> U <u>U</u> GG UAAG <u>CCCA</u> AA <u>AGG</u> U <u>U</u> U <u>U</u> U <u>U</u> GG <u>AA</u> GU	215
<i>miR-187</i>	GGUC <u>GGG</u> CUC <u>AC</u> CA <u>U</u> GA <u>CA</u> C <u>AG</u> GU <u>U</u> GG <u>AC</u> U <u>CG</u> GG <u>GU</u> ACAC ACAGGAC <u>CCC</u> GG <u>GG</u> CC <u>U</u> GC <u>U</u> GC <u>U</u> AC <u>CC</u> U <u>U</u> GG <u>GU</u>	216

Nombre del Precursor	Secuencia (5' a 3')*	SEC ID N°.
<i>miR-192</i>	GGCGAGACCGAGUGGCACAGGCCUGACCUAUGAAUUGACAG CCAGUGGCUCUGGUCCCCCUCUGGCCUGCCAAUCCAUAGGUCA	226
<i>miR-193-1</i>	CAGGU AUGGU UCCCUAUGCCAGC CGAGGA UGGGGAGCUGAGGGCUGGU C U U G G G G A G A U G A	227
<i>miR-193-2</i>	GGGUGUGGGGAUCAACUCCGUACAAAGUCCAGUTUCGGCC CCCG GUGGGGUCUUUGGGCGAGAUGAGGGUGGGGAUCAACUUGG	228
<i>miR-194-1</i>	CCUACAAAGUCCAGU AUGGUGUUAUCAAGGUAAACGCAACUCCAUUGGGACUGUGU ACCAAUUUCUCCAGUGGAGAUCCGUUACUUUGAUUGGUUACCA	229
<i>miR-194-2</i>	A GUGUAAACAGCAACUCCAUUGGGACUGUGUACCAAUUCAGU GGGAUGGUGGUUACUUUGAU	230
<i>miR-195-1</i>	AGCUUCCUGGGCUUAGCAGCACAGAAAUUUGGCACAGGGA AGCGAGUUCUGGCCAAUAUUGGCUGUUGCUCCAGGCAGGGUG GUG	231
<i>miR-195-2</i>	UAGCAGGACAGAAAUUUGGCACAGGGAAGCGAGUCUGCCAA UAUUGGCUGUGGUUGCU	232
<i>miR-196-1</i>	CUAGAGCUUJUGGAUUCUGGUUCAGUGAAUJAGGUAGUUC AUGUUGUUGGGCUCGGGUUCUGAACACACAACAUUAACC ACCGGAUUCACGGCAGUUACUGCUCC	233
<i>miR-196a-1</i>	GUGAAUUUGGUAGUUCALGUUGUUGGGCCUGGGUUCUGAA CACAAACAAUAAAACCACCCGAULUCAC	234

Nombre del Precursor	Secuencia (5' a 3')*	SEC ID N°.
<i>miR-196a-2 (miR-196-2)</i>	UGCUCGCCAGCUGAUCUGGGCUUAGGUAGUUUCAUGULGU UGGGAUUAGGUUUUGAACUCGGCAACAAAGAAACUGGCCUGAGU UACAUCAGUCGGGUUUUCGUCGAGGC	235
<i>miR-196</i>	GUGAAAU <u>UAGGUAGGUUUCAUGUUUUUGGGCCUGGUUUCUGAA</u> CACAAACAACAUAAAACCACCCGATUCAC ACUGGGUCGGUGAUUUAGGUAGUUUCCUGGUUGGGAUCCAC	236
<i>miR-196b</i>	CUTUCUCUGACAGCAGCACUGCCUUCAUUACUUCAGUUG	237
<i>miR-197</i>	GGCUGUGCCGGGUAGAGAGGGCAGUGGGAGGUAAAGCUCUU CACCCUUCACCACCLUCCACCCAGCAAGGCGCC	238
<i>miR-197-2</i>	(UGGCAUGUGUAUGUAUGUGGGCAUGUGUAUGUGUA JGAUGCAUGGGUGUGUGC	239
<i>miR-198</i>	UCAUUGGUCCAGAGGGAGAUAGGUUCCUGUGAUUUUCUU CUCUCUUAAGAAUAAAUGA	240
<i>miR-199a-1</i>	GCCAACCCAGUGGUUCAGACUACCUUGGUUCAGGAGGCUCUCAAU GUGUACAGUAGUCUGGCACAUUGGUUAGGG AGGAACGUUCUGGGAGAUCCUGGUCCGGUCCGG ACUACCUGU <u>UCCAGGACA</u> AUGCCGUUGU <u>ACAGUAGUCUGGCACA</u>	241
<i>miR-199a-2</i>	UUGGUUAGACUGGGCAAGGGAGAGCA CCAGAGGACACCUCACUCCGUCUACCAUGGUUAGACUAU CUGUUUAGGACUCCAAAUUGUACAGUAGUGCUGGCACAUUGGU UAGGGCUGGGCUGGGUUAAGCCUCGG	242
<i>miR-199b</i>	CUGUUUAGGACUCCAAAUUGUACAGUAGUGCUGGCACAUUGGU GCCAACCCAGUGGUUCAGACUACCUUGGUCCGG GUGUACAGUAGUCUGGCACAUUGGUAGGC	243
<i>miR-199s</i>		244

Nombre del Precursor	Secuencia (5' a 3')*	SEC ID N°.
<i>miR-200a</i>	GGCGUGGCCAUCUUAUCUGGGCAGCAUUGGAUGGAGUCAGGU <u>C</u> UCUAUAUCUGCCUGGUAAUGAUGACGGC	245
<i>miR-200b</i>	CGAGCUCGGCAGCCGUGGCCAUCUUACUGGGCAGCAUUGGA UGGAGUCAGGU <u>C</u> UCUAAUACUGCCUGGUAAUGAUGACGGGG	246
<i>miR-200c</i>	AGCCCGU <u>C</u> ACCCAGCAUGGUUUGGUUGGGAGUCU CCUCUGUCUACCCAGCAUGGUUUGGUUGGGAGUCU CUAAUAUCUGCCGGGUAAUGAUGGAGG	247
<i>miR-202</i>	GUUCCUUUUCCUAUGCAUUAUACUUUCUUGAGGAUCUGGCCU AAAGAGGU <u>A</u> AGGGCAUGGGAAAGAU <u>CG</u> AC	248
<i>miR-203</i>	GUGUUUGGGGACUCGGCGCUGGGGUCCAGUGGUUUCUUAACAGU UCAACAGUUUCUGUAGGCCAAUUG <u>U</u> GUAAAUGUUUAGGACCACU AGACCCGGGGCGGGCAGCGGA	249
<i>miR-204</i>	GGCUACAGUCUUUCUCAUGUGACUCUGGGACUU <u>CC</u> UUUGU CAUCCUAUGCCUGAGAAUUAUGAAGGAGGCUGGGAGCAA AGGGACGU <u>A</u> UUGUCAUCUGGC	250
<i>miR-205</i>	AAAGAUCCUCAGACAAUCCAUUGGUUUCUUCUUG <u>U</u> CCUUCAAU CCACCGGA <u>G</u> UCUGUCUCAUACCCAAACCAGAUUUAGGGAGU GAAGGUUAGGGAGGCACAUUGGAGGUGACACA	251
<i>miR-206-1</i>	UGCUCUCCCGAGGCCACAUUGGUUUCUUAUCCCAUAUUGGAU UACUUUGCUAU <u>GG</u> AAUGUAAGGAAGUGUUGGGUUUCGGCAAG UG	252
<i>miR-206-2</i>	AGGCCACAUUGCUUCUUUAUCCCAUAUUGGUUACUUUGCU AUGGAAUUGUAAGGAAGUGUGGGUUUU	253

Nombre del Precursor	Secuencia (5' a 3')*	SEC ID N°.
<i>miR-208</i>	UGACGGCGAGCUUUGGCCGGGUUAUACCUGAUGCUCACG UAU <u>AGACGAGCAAAAGCUUGUUGGUCA</u>	254
<i>miR-210</i>	ACCCGGCAGUGCCUCCAGGGCAGCCCCUGCCACCGC ACACUGGGCUGCCCCAGACCCAC <u>UGUGUGUGACAGCGGC</u> <u>GAUCUGUGCCUGGGCAGGGCACCC</u> 255	
<i>miR-211</i>	UCACCUGGCCAUGUGACUUGUGGGCUUCCUUGUCAUCCU <u>CGCCUAGGGCUCUGAGCAGGGACAGCAAAAGGGUGCU</u> 256	
<i>miR-212</i>	<u>CAGUUGUCACUCCACAGCAGGAG</u> CGGGGCACCCCGCCGGACAGCGCGCCGGCACCUUGGCUCUAG ACU <u>GCUCUACUGCCCGGGCGCCUCAGUAACAGUCUCCAGUCA</u> 257	
<i>miR-213-2</i>	CGGCCACGGACGGCCUGGGCGCC CCUGUGCAGAGAUUAUUTUAAAAGGUACACAA <u>UCAACAUUC</u> AUUGCUUGGGGUUGGUUGAACUGUGGGACAAGCUACUGAA CAA <u>UGAAUGCAAUGGGCCUUCAGUGAACAUUCAACGCUUGGUG</u> 258	
<i>miR-213</i>	<u>GAGUUUUUGGGGUUGGUUGGUUAGGUACACGGACCGUUGAUUGUACC</u> CUAUGGCUAACAUCAUCAUCC 259	
<i>miR-214</i>	GGCUGGGUGGACAGAGUUGUCAUGUGUCUGGUACAC UGGCUGGGCAGAACAUCCGCUACCCUGUACAGCAGGCACAGA CAGGCAAGUCACAGUACA <u>CCAGCC</u> 260	
<i>miR-215</i>	<u>AUCAUUCAGAAAUGGUUAACAGGAAAUGACCUAUGAAUUGA</u> CAGACAA <u>UUAUAGCUGAGUUGUCUGUCAUUUAGGCCAA</u> UAU <u>UCUGUAUGACUGUGCCACUCAA</u> 261	

Nombre del Precursor	Secuencia (5' a 3')*	SEC ID Nº.
<i>miR-216</i>	GAUGGCCUGUGAGUUGGCCUUAAUCUCAGCUGGAACUGUGAGA UGUUUCAUACAUUCCUCAUCAGUGGUUCUCUGGGAUUAUGC ACAGAGGCAAUUJUCCUAGGCCUCACCA AGUAUAAUUAUUAUACAUAGUUUUGAUGUCGAGAUACUGCAU CAGGAACUGAUU <u>GGAU</u> AAGAAUCAGUCAACCAUCAGUU UGCAUUGGCCUUCAGCAUCUAAACAAG GUGAUAAUGGUAGGAGAUU <u>JU</u> JU <u>GU</u> U <u>GU</u> UACUAACCA UGUGGUJUGCGAGGUAGUAGUAAAACAU <u>GG</u> UCCGUCAAGCAC CAUGGAACGUACCGCACGUUUCUACA GACCAGUGCGU <u>GG</u> GTUUC <u>GU</u> U <u>GU</u> U <u>GU</u> UACUAACCA UGUGGGAAACGAUGGAAACGGAACAU <u>GG</u> UUCUGUCAAGCAC CGCGGAAAGGACCGUGCUCCUGCA CCGCCCGGGCCGGCUCCUGAUUGUCCAACCGCAA <u>U</u> UCUG AGUCUAUGGCCUCCGGCCGAAGGU <u>GU</u> U <u>GU</u> U <u>GU</u> GGACGU CCGCCGGCCAAACCU <u>CG</u> AGGG CCGCCGGGGCCGGCUCCUGAU <u>GU</u> U <u>GU</u> U <u>GU</u> UACUUCUG AGUCUAUGGU <u>GU</u> U <u>GU</u> U <u>GU</u> GGACGU CCGCCGGCCAAACCU <u>CG</u> AGGG CCGCCGGGGCCGGCUCCUGAU <u>GU</u> U <u>GU</u> U <u>GU</u> UACUUCUG AGUCUAUGGU <u>GU</u> U <u>GU</u> U <u>GU</u> GGACGU ACGAGUCUGGGCCAACCGAGAAUUGUGGCUGGACAU <u>GU</u> GCUGAGGUCCGGGG GACAGUGGGCAU <u>GU</u> U <u>GU</u> AGGGCUCCACACCGU <u>GU</u> ACUGACACU UGGGCGAGGGCAU <u>GU</u> U <u>GU</u> U <u>GU</u> GGUGU <u>GU</u> U <u>GU</u> U <u>GU</u> GG GGAACUCCUCACGGAU <u>GU</u> U <u>GU</u> U <u>GU</u> GG 262	262
<i>miR-217</i>		263
<i>miR-218-1</i>		264
<i>miR-218-2</i>		265
<i>miR-219</i>		266
<i>miR-219-1</i>		267
<i>miR-219-2</i>		268
<i>miR-220</i>		269

Nombre del Precursor	Secuencia (5' a 3')*	SEC ID N°.
<i>miR-221</i>	UGAACAUCCAGGUCCUGGGCAUGAACCAUGUAG AUUCUGGUUUCGUUAGGCAACAGCUACAUUGUCUGCUGGGU UUCAGGUACCUGGAAACAUUGUUC 270	
<i>miR-222</i>	GCUGCUGGAAGGUAGGUACCCCUCAUGGCUCAGUAGCCAG UGUAGAUCUCUGCUUUCGUAAUCAGCAGCUACAUUCUGGUAC UGGGUCUCUGGAUCUCUUCAGCU 271	
<i>miR-223</i>	CCUGGCCUCCUGCAGGCCACGCUCCGUGUAUTUGACAAGCU GAGUUGGACACUCCAUGGGUAGAG <u>GUAGUCAAAUA</u> <u>CCCCAAGUGGGCACAU</u> GUUACCAAG 272	
<i>miR-224</i>	GGGCUTUCAAGUCACUAGUGGUUCGGUUAGUAGAUUGU GCAUUGUUCAAAUGGGUGCCUAUGUACUACAAAGCCC CAAUUCUTCCUUUAUCAUGGUAAUUTUUCAGUGGUCCCCU UUUGUGUGAGAGAAAGAU 273	
<i>miR-294-1 (chr16)</i>		274
<i>miR-296</i>	AGGACCCUCCAGAGGGCCCCCUCAUCUGUUGGCCUAA UUCAGAGGGUUGGGUGGAGGGCUCUCCUGAAGGGCUCU AAGAAAUGGUUUACCGUCCCCACAUUACAUUUGUAUGU UGGGGAUGGUAAAACCGCUUCUU 275	
<i>miR-299</i>		276
<i>miR-301</i>	ACUGCUAACGAAUGCUCUGACUUAUUGCACUACUGUACUU ACAGCUAGGAGUGCAAUAGUAUUGUAAAAGCAUCUGAAAGCA GG 277	
<i>miR-302a</i>	CCACCAUUAAACGUGGAUGUACUUGCUUJUGAAACUAAAGAA GUAAGUGCUUCCAUUGUJUGGU 278	

Nombre del Precursor	Secuencia (5' a 3')*	SEC ID N°.
<i>miR-302b</i>	GUCCCCUCA <u>ACUUUACAU</u> GGAAAGGG <u>UUUCUGUGACUUUA</u> AAAGGU <u>AAGGGC</u> UCCAU <u>GUAGGAGU</u>	279
<i>miR-302c</i>	CCUJUGCUUAA <u>ACAU</u> GGGGUACC <u>GGUGUGAAACAAAG</u> UAAGGU <u>CCAU</u> UU <u>ACAU</u> GGGG	280
<i>miR-302d</i>	CCUCUACU <u>UUAA</u> ACAU <u>GGGG</u> CACU <u>JGCUGUGACAU</u> GG AU <u>AGGU</u> <u>CCAU</u> GU <u>GGGG</u>	281
<i>miR-320</i>	GU <u>UCCG</u> U <u>CCUCC</u> CC <u>UCC</u> U <u>UCC</u> U <u>UCC</u> GG <u>AGU</u> CGGGAA <u>AAAG</u> C <u>GGGG</u> U <u>UAG</u> AGGG <u>GGAA</u> AG <u>GA</u> GG <u>AGGU</u>	282
<i>miR-321</i>	U <u>GGGG</u> CC <u>UCC</u> U <u>AA</u> GG <u>CC</u> AG <u>GG</u> AU <u>U</u> GGGG <u>U</u> U <u>CGAGU</u> CC <u>ACCCG</u> GGGU <u>AAAG</u> AA <u>AGG</u> CC <u>GA</u>	283
<i>miR-323</i>	U <u>GGGU</u> AC <u>U</u> GG <u>GA</u> GG <u>GGGU</u> CC <u>GGGG</u> U <u>U</u> CG <u>GU</u> U <u>U</u> AU U <u>U</u> A <u>GGGG</u> GC <u>ACAU</u> U <u>ACAC</u> GG <u>GU</u> CC <u>ACCU</u> U <u>U</u> GG <u>CA</u> GU <u>AU</u> AA UC	284
<i>miR-324</i>	CUGACU <u>AUG</u> CC <u>UCCC</u> CG <u>GA</u> U <u>CCC</u> CU <u>AGGG</u> CA <u>U</u> GG <u>GU</u> AA <u>AG</u> CUGGAG <u>ACCC</u> AC <u>U</u> GG <u>CC</u> AG <u>GG</u> U <u>U</u> GG <u>GGGG</u> U <u>U</u> GU <u>AG</u> UC	285
<i>miR-325</i>	AU <u>ACAGU</u> GU <u>U</u> GG <u>GU</u> CC <u>U</u> AG <u>GGGU</u> CC <u>AGU</u> AA <u>GU</u> GU <u>U</u> GU GACAU <u>AAU</u> U <u>GGUU</u> U <u>U</u> GG <u>AGG</u> AC <u>CCU</u> U <u>U</u> CA <u>AU</u> CA <u>AG</u> CA <u>CU</u> GU <u>GGCU</u> AG <u>GG</u> C <u>U</u> CG <u>G</u>	286
<i>miR-326</i>	CU <u>CAUC</u> U <u>GU</u> GU <u>U</u> GG <u>GU</u> GG <u>GU</u> GG <u>GU</u> GG <u>GU</u> AG <u>GC</u> GGGGGG <u>GU</u> GU <u>U</u> GG <u>GU</u> GU <u>U</u> GG <u>GU</u> GG <u>GU</u> GG <u>GU</u> GG <u>GU</u> CA GG <u>GGGG</u> AU <u>U</u> CA	287

Nombre del Precursor	Secuencia (5' a 3')*	SEC ID N°.
<i>miR-328</i>	UGGAUGGGGGCAGGAGGGCUCAAGGGAGAAAGUGCAUAC AGCCCCUGGCCUCUCUGCCCCUUCGUCCCCUG	288
<i>miR-330</i>	CUUUGGCGAUCACUGCCUCUCUGGCCUGGU <u>UAGGCUCU</u> GCAAGAUC <u>AACCGAGCA</u> AAGCACACGGCCUGCAGAGGGCAG CGCUCUGGCC	289
<i>miR-331</i>	GAGUUU <u>GGUUUUGGUUUGGUUUCUAGGU</u> AUGGU <u>UCCAGG</u> GAUCCCAGAUC <u>AAACCA</u> GGCC <u>CCUGGGCC</u> CUAUC <u>UAGAACCAA</u> CCUAGGCUC	290
<i>miR-335</i>	UGUUU <u>UAGGGGU</u> CAAG <u>AGCA</u> AAU <u>ACGAAA</u> AUGGU <u>JUGU</u> CAUAAC <u>CCGUUUUUCAUUAUUGCTUCCUGACCUCU</u> CUAUUU GCUAU <u>AUUC</u> CA	291
<i>miR-337</i>	GUAGUCAGUAGUUGGGGG <u>UACGGCUUCAUACAGGAGU</u> UGAUGCACAGU <u>AUCCAGCUU</u> AAU <u>UAGGCCU</u> UUCUCAU CCCCU <u>UCA</u> AA	292
<i>miR-338</i>	UCUCCAA <u>ACAAU</u> UCCUGGG <u>UAGUGA</u> U <u>ACUCAGGCGACU</u> CCAGCAUCAG <u>UAGAU</u> U <u>UUGU</u> GAAGA	293
<i>miR-339</i>	CGGGGGGGCG <u>GU</u> U <u>CCUGGU</u> CCAGGAG <u>GU</u> U <u>ACGGUGGCC</u> UGCCUGUGAG <u>GC</u> CC <u>U</u> CGACAG <u>GGCC</u> GG <u>CC</u> U <u>AGGU</u> GU <u>CGUGCC</u>	294
<i>miR-340</i>	UGU <u>UACCU</u> GG <u>GU</u> U <u>AAUAAAGCA</u> AUGAGAC <u>U</u> GU <u>U</u> GU <u>CAU</u> AUGUGGU <u>U</u> GU <u>GGGA</u> U <u>CCGU</u> U <u>GU</u> U <u>ACUUAAGCC</u> UAC CUGGU <u>AUCUUA</u>	295

Nombre del Precursor	Secuencia (5' a 3')*	SEC ID N°.
<i>miR-342</i>	GAAACUGGGCUCAAGGUGAGGGUGCUAUCUGUGAUUGAGG ACAUGGUAAUGGAUUTUGUCUCACACAGAAUUCGCACCCGUC ACCUUGGCCUACUUA	296
<i>miR-345</i>	ACCCAAACCCUAGGU <u>C</u> UGCUGACUCCUAGGUCCAGGGCUCUG AUGGCUGGUGGGCCUGAAACGAGGGUUCUGGAGGCCUGGGUU UGAAAUUUCGACAGC	297
<i>miR-346</i>	GUC <u>G</u> UCUGGCCCAUGCCUGCCUCU <u>C</u> UGU <u>T</u> UCUGAAGGA GGCAGGGCUGGGCCUGCGAGUGCCUGGGCAGAGCGGGCUCCU GC	298
<i>miR-367</i>	CCAUUACUGU <u>J</u> UGCUAAU AUGCAACUCUGU <u>J</u> UGAAAUAAAUUG GAAU <u>J</u> UGCACUU <u>J</u> AGCAAU <u>J</u> UGGAUGG	299
<i>miR-368</i>	AAAAGGGGAUAUCCUUCUAUGGUUAUGGUUAUGGUUA AACAUAGAGGAAAUUCCACGUUU	300
<i>miR-369</i>	UUGAAGGGAGAUCGACCCGUGUUAUUCGCUUUAUUGACUUC GAAUAAUACAU <u>J</u> UGULGAUCUU <u>J</u> UCUCAG	301
<i>miR-370</i>	AGACAGAGAA <u>G</u> CCAGGU <u>C</u> AGGU <u>C</u> UCUGCAGU <u>A</u> ACAGCUCA CGAGU <u>G</u> CCUGCUGGGUGGGACU <u>J</u> UCUGCUCUGGU <u>G</u> AA	302
<i>miR-371</i>	GUGGCACUCAACUGU <u>J</u> UGGGGGACU <u>J</u> UCUGCUCUGGU <u>G</u> AA AGUGCCGCCAU <u>J</u> UUU <u>J</u> UGAGGU <u>J</u> UAC	303
<i>miR-372</i>	GUGGGCCUCAAAU <u>G</u> UGGGAGCACU <u>J</u> UUCUGAUGGU <u>G</u> AA AAGUGCUGGCCACAUUUGAGGU <u>G</u> AC	304

Nombre del Precursor	Secuencia (5' a 3')*	SEC ID N°.
<i>miR-373</i>	GGGAUACUAAAUGGGGGCUUUCCUUUUGCUGUACUG GGAAAGUGCUUCCAUUUUAGGGGUUACU	305
<i>miR-374</i>	UACAUCCGCCAUUAAAACCUGAUAAAGGUUUAAGCAC UUUAUCAGAUUGUAUUGUAUUGCUGUGUA	306
<i>miR-hes 1</i>	AUGGAGCUGCUACCCUGUGGGCCUCAAAUGGGAGGAACUA UUCUGAUGCUCAAGUGGAAAGUGCUGCGACAUUUGGGUCA CCGGUGACGCCAUUCA	307
<i>miR-hes2</i>	GCAUCCCCUCAGCCUGUGGGCACUAAAACUGGGGGCACUUU CUGGCUCUGGGAAAGUGGCCCAUCUUJUGAGUGGUUACG CUUAGAGACUCAACC	308
<i>miR-hes3</i>	CGAGGAGCUCAUACUGGGAUACUAAAUGGGGGCGCUUUCC UUUUUGUCUGGUACUGGGAAAGUGCUUCGAUUUUGGGGUUCC CUGUUUGAGUAGGGCAUC	309

* Una secuencia subrayada dentro de una secuencia precursora corresponde a un transcripto de miR procesado maduro (véase Tabla 1b). Algunas secuencias precursoras tienen dos secuencias subrayadas que indican dos miR maduros diferentes que derivan del mismo precursor. Todas las secuencias son humanas.

Tabla 1b- Secuencias de microARN maduro humano.

Nombre de miARN Maduro	Secuencia de miARN Maduro (5' a 3')	SEC ID Nº	microARN precursor correspondiente; véase Tabla 1a
<i>let-7a</i>	ugagguaguagguguauaguu	310	<i>let-7a-1; let-7a-2; let-7a-3; let-7a-4</i>
<i>let-7b</i>	ugagguaguaggugugugguu	311	<i>let-7b</i>
<i>let-7c</i>	ugagguaguagguguauugguu	312	<i>let-7c</i>
<i>let-7d</i>	agagguaguaggugcauagu	313	<i>let-7d; let-7d-v1</i>
<i>let-7e</i>	ugagguaggagguguauagu	314	<i>let-7e</i>
<i>let-7f</i>	ugagguaguagauuguauaguu	315	<i>let-7f-1; let-7f-2-1; let-7f-2-2</i>
<i>let-7g</i>	ugagguaguaguuuguacagu	316	<i>let-7g</i>
<i>let-7i</i>	ugagguaguaguuugugcu	317	<i>let-7i</i>
<i>miR-1</i>	uggaauguaagaaguaugua	318	<i>miR-1b; miR-1b-1; miR-1b-2</i>
<i>miR-7</i>	uggaagacuagugauuuuguu	319	<i>miR-7-1; miR-7-1a; miR-7-2; miR-7-3</i>
<i>miR-9</i>	ucuuugguuaucuagcuguauga	320	<i>miR-9-1; miR-9-2; miR-9-3</i>
<i>miR-9*</i>	uaaacguagauaaccgaaagu	321	<i>miR-9-1; miR-9-2; miR-9-3</i>
<i>miR-10a</i>	uacccuguagaauccgaaauugug	322	<i>miR-10a</i>
<i>miR-10b</i>	uacccuguagaaccgaaauuugu	323	<i>miR-10b</i>
<i>miR-15a</i>	uagcagcacauaaugguuugug	324	<i>miR-15a; miR-15a-2</i>
<i>miR-15b</i>	uagcagcacaucaugguuuaca	325	<i>miR-15b</i>
<i>miR-16</i>	uagcagcacguaaauuuuggcg	326	<i>miR-16-1; miR-16-2; miR-16-13</i>
<i>miR-17-5p</i>	caaagugcuuacagugcagguagu	327	<i>miR-17</i>
<i>miR-17-3p</i>	acugcagugaaggcacuugu	328	<i>miR-17</i>
<i>miR-18</i>	uaaggugcaucuagugcagaua	329	<i>miR-18; miR-18-13</i>
<i>miR-19a</i>	ugugcaaaucauaugcaaacuga	330	<i>miR-19a; miR-19a-13</i>
<i>miR-19b</i>	ugugcaaauccaugcaaacuga	331	<i>miR-19b-1; miR-19b-2</i>
<i>miR-20</i>	uaagugcuuauagugcaggua	332	<i>miR-20 (miR-20a)</i>
<i>miR-21</i>	uagcuuauacagacugauuga	333	<i>miR-21; miR-21-17</i>
<i>miR-22</i>	aagcugccaguugaagaacugu	334	<i>miR-22</i>
<i>miR-23a</i>	aucacauugccagggauuucc	335	<i>miR-23a</i>
<i>miR-23b</i>	aucacauugccagggauuaccac	336	<i>miR-23b</i>
<i>miR-24</i>	uggcucaguucagcagaacag	337	<i>miR-24-1; miR-24-2; miR-24-19; miR-24-9</i>
<i>miR-25</i>	cauugcacuugucucggcuga	338	<i>miR-25</i>
<i>miR-26a</i>	uucaaguuaauccaggauaggcu	339	<i>miR-26a; miR-26a-1; miR-26a-2</i>
<i>miR-26b</i>	uucaaguuaauucaggauaggu	340	<i>miR-26b</i>
<i>miR-27a</i>	uucacaguggcuaaguuccgc	341	<i>miR-27a</i>
<i>miR-27b</i>	uucacaguggcuaaguucug	342	<i>miR-27b-1; miR-27b-2</i>
<i>miR-28</i>	aaggagcucacagucuaugag	343	<i>miR-28</i>
<i>miR-29a</i>	cuagcaccaucugaaaucgguu	344	<i>miR-29a-2; miR-29a</i>

<i>miR-29b</i>	uagcaccauuugaaaucagu	345	<i>miR-29b-1; miR-29b-2</i>
<i>miR-29c</i>	uagcaccauuugaaaucggua	346	<i>miR-29c</i>
<i>miR-30a-5p</i>	uguaaacauccucgacugga	347	<i>miR-30a</i>
<i>miR-30a-3p</i>	cuuucagucggauuuugcagc	348	<i>miR-30a</i>
<i>miR-30b</i>	uguaaacauccuacacucagc	349	<i>miR-30b-1; miR-30b-2</i>
<i>miR-30c</i>	uguaaacauccuacacucu	350	<i>miR-30c</i>
<i>miR-30d</i>	uguaaacaucccccacugga	351	<i>miR-30d</i>
<i>miR-30e</i>	uguaaacauccuugacugga	352	<i>miR-30e</i>
<i>miR-31</i>	ggcaagaugcuggcauagcug	353	<i>miR-31</i>
<i>miR-32</i>	uauugcacauuacuaagu	354	<i>miR-32</i>
<i>miR-33</i>	gugcauuguaguugcau	355	<i>miR-33; miR-33b</i>
<i>miR-34a</i>	uggcagugucuuagcuggu	356	<i>miR-34a</i>
<i>miR-34b</i>	aggcagugucauuagcugau	357	<i>miR-34b</i>
<i>miR-34c</i>	aggcaguguaguuagcugau	358	<i>miR-34c</i>
<i>miR-92</i>	uauugcacuuuguccggcug	359	<i>miR-92-2; miR-92-1</i>
<i>miR-93</i>	aaagugcuguucgugcaggua	360	<i>miR-93-1; miR-93-2</i>
<i>miR-95</i>	uucaacggguauuuauugag	361	<i>miR-95</i>
<i>miR-96</i>	uuuggcacuagcacauuuuug	362	<i>miR-96</i>
<i>miR-98</i>	ugagguaguaaguuguaauug	363	<i>miR-98</i>
<i>miR-99a</i>	aacctguagauccgaucuug	364	<i>miR-99a</i>
<i>miR-99b</i>	cacctguagaaccgaccuug	365	<i>miR-99b</i>
<i>miR-100</i>	uacaguacugugauaacuga	366	<i>miR-100</i>
<i>miR-101</i>	uacaguacugugauaacuga	367	<i>miR-101-1; miR-101-2</i>
<i>miR-103</i>	agcagcauuguacagggcua	368	<i>miR-103-1</i>
<i>miR-105</i>	ucaaaugcucagacuccug	369	<i>miR-105</i>
<i>miR-106-a</i>	aaaagugcuuacagugcaggua	370	<i>miR-106-a</i>
<i>miR-106-b</i>	uaaagugcugacagugcagau	371	<i>miR-106-b</i>
<i>miR-107</i>	agcagcauuguacagggcua	372	<i>miR-107</i>
<i>miR-122a</i>	uggagugugacaauuggugu	373	<i>miR-122a-1; miR-122a-2</i>
<i>miR-124a</i>	uuaggcacgcggugaaugcc	374	<i>miR-124a-1; miR-124a-2; miR-124a-3</i>
<i>miR-125a</i>	ucccugagaccuuuaaccug	375	<i>miR-125a-1; miR-125a-2</i>
<i>miR-125b</i>	ucccugagaccuacuuugug	376	<i>miR-125b-1; miR-125b-2</i>
<i>miR-126*</i>	cauuuuuacuuuugguacgc	377	<i>miR-126-1; miR-126-2</i>
<i>miR-126</i>	ucguaccgugaguuaua	378	<i>miR-126-1; miR-126-2</i>
<i>miR-127</i>	ucggauccgucugagc	379	<i>miR-127-1; miR-127-2</i>
<i>miR-128a</i>	ucacagugaaccggucuu	380	<i>miR-128; miR-128a</i>
<i>miR-128b</i>	ucacagugaaccggucuu	381	<i>miR-128b</i>
<i>miR-129</i>	cuuuuugcggucuggc	382	<i>miR-129-1; miR-129-2</i>

<i>miR-130a</i>	cagugcaauguuaaaaggc	383	<i>miR-130a</i>
<i>miR-130b</i>	cagugcaaugaugaaaggc	384	<i>miR-130b</i>
<i>miR-132</i>	uaacagucuacagccauuggc	385	<i>miR-132-1</i>
<i>miR-133a</i>	uugguccccuucaaccagc	386	<i>miR-133a-1; miR-133a-2</i>
<i>miR-133b</i>	uugguccccuucaaccagc	387	<i>miR-133b</i>
<i>miR-134</i>	ugugacugguugaccagagg	388	<i>miR-134-1; miR-134-2</i>
<i>miR-135a</i>	uauggcuuuuuauuccuaug	389	<i>miR-135a; miR-135a-2 (miR-135-2)</i>
<i>miR-135b</i>	uauggcuuuucauuccuaug	390	<i>miR-135b</i>
<i>miR-136</i>	acuccauuuuguuugaugaug	391	<i>miR-136-1; miR-136-2</i>
<i>miR-137</i>	uauugcuuaagaaucgcguag	392	<i>miR-137</i>
<i>miR-138</i>	agcugguguugugaauc	393	<i>miR-138-1; miR-138-2</i>
<i>miR-139</i>	ucuacagugcaguguc	394	<i>miR-139</i>
<i>miR-140</i>	agugguuuuacccuaugguag	395	<i>miR-140; miR-140as; miR-140s</i>
<i>miR-141</i>	aacacugucugguaaagaugg	396	<i>miR-141-1; miR-141-2</i>
<i>miR-142-3p</i>	uguaguguuuccuacuuuaug	397	<i>miR-142</i>
<i>miR-142-5p</i>	cauaaaguagaaagcacuac	398	<i>miR-142</i>
<i>miR-143</i>	ugagaugaagcacuguacu	399	<i>miR-143-1</i>
<i>miR-144</i>	uacaguauagaugauacuag	400	<i>miR-144-1; miR-144-2</i>
<i>miR-145</i>	guccaguuuuucccaggaaucc	401	<i>miR-145-1; miR-145-2</i>
<i>miR-146</i>	ugagaacugaaauuccaugg	402	<i>miR-146-1; miR-146-2</i>
<i>miR-147</i>	guguguggaaaugcucugc	403	<i>miR-147</i>
<i>miR-148a</i>	ucagugcacuacagaacuuug	404	<i>miR-148a (miR-148)</i>
<i>miR-148b</i>	ucagugcaucacagaacuuug	405	<i>miR-148b</i>
<i>miR-149</i>	ucuggcuccgugucuucacuc	406	<i>miR-149</i>
<i>miR-150</i>	ucucccaacccuuguaccagug	407	<i>miR-150-1; miR-150-2</i>
<i>miR-151</i>	acuagacugaaggcuccuugagg	408	<i>miR-151</i>
<i>miR-152</i>	ucagugcaugacagaacuugg	409	<i>miR-152-1; miR-152-2</i>
<i>miR-153</i>	uugcauagucacaaaaguga	410	<i>miR-153-1-1; miR-153-1-2; miR-153-2-1; miR-153-2-2</i>
<i>miR-154</i>	uagguuauccguguuggccuuc	411	<i>miR-154-1; miR-154-2</i>
<i>miR-154*</i>	aaucuacacgguugaccuuu	412	<i>miR-154-1; miR-154-2</i>
<i>miR-155</i>	uuuugcuaaucugugauagggg	413	<i>miR-155</i>
<i>miR-181a</i>	aacauucaacgcugucggugag	414	<i>miR-181a</i>
<i>miR-181b</i>	aacauucauugcugucggugguu	415	<i>miR-181b-1; miR-181b-2</i>
<i>miR-181c</i>	aacauucaaccugugcggugagu	416	<i>miR-181c</i>
<i>miR-182</i>	uuuggcaaugguagaacucaca	417	<i>miR-182; miR-182as</i>
<i>miR-182*</i>	ugguucuagacuugccaaucua	418	<i>miR-182; miR-182as</i>
<i>miR-183</i>	uauggcacugguagaauucacug	419	<i>miR-183</i>

<i>miR-184</i>	uggacggagaacugauaagggu	420	<i>miR-184-1; miR-184-2</i>
<i>miR-185</i>	uggagagaaaaggcaguuc	421	<i>miR-185-1; miR-185-2</i>
<i>miR-186</i>	caaagaauucuccuuuuggcuu	422	<i>miR-186-1; miR-186-2</i>
<i>miR-187</i>	ucgugucuuguguugcagccg	423	<i>miR-187</i>
<i>miR-188</i>	cauccuugcaugguggagggu	424	<i>miR-188</i>
<i>miR-189</i>	gugccuacugagcugauaucagu	425	<i>miR-189-1; miR-189-2</i>
<i>miR-190</i>	ugauauguuugauauauagggu	426	<i>miR-190-1; miR-190-2</i>
<i>miR-191</i>	caacggaaucccaaaagcagcu	427	<i>miR-191-1; miR-191-2</i>
<i>miR-192</i>	cugaccuaugaauugacagcc	428	<i>miR-192</i>
<i>miR-193</i>	aacuggccuacaaagucccag	429	<i>miR-193-1; miR-193-2</i>
<i>miR-194</i>	uguaacagcaacuccaugugga	430	<i>miR-194-1; miR-194-2</i>
<i>miR-195</i>	uagcagcacagaaaaauuuggc	431	<i>miR-195-1; miR-195-2</i>
<i>miR-196a</i>	uagguaguuucauguuguugg	432	<i>miR-196a; miR-196a-2 (miR196-2)</i>
<i>miR-196b</i>	uagguaguuuuccuguugg	433	<i>miR-196b</i>
<i>miR-197</i>	uucaccaccuuucuccaccaggc	434	<i>miR-197</i>
<i>miR-198</i>	gguccagagggagauagg	435	<i>miR-198</i>
<i>miR-199a</i>	cccaguguucagacuaccuguuc	436	<i>miR-199a-1; miR-199a-2</i>
<i>miR-199a*</i>	uacaguagucugcacauugguu	437	<i>miR-199a-1; miR-199a-2; miR-199s; miR-199b</i>
<i>miR-199b</i>	cccaguguuuagacuaucuguuc	438	<i>miR-199b</i>
<i>miR-200a</i>	uaacacugucugguaacgaugu	439	<i>miR-200a</i>
<i>miR-200b</i>	cucuaauacugccugguaaugaug	440	<i>miR-200b</i>
<i>miR-200c</i>	aauacugccgguaaugaugga	441	<i>miR-200c</i>
<i>miR-202</i>	agagguauaggcaugggaga	442	<i>miR-202</i>
<i>miR-203</i>	gugaaauguuuaggaccacuag	443	<i>miR-203</i>
<i>miR-204</i>	uucccuuuugucauccuaugccu	444	<i>miR-204</i>
<i>miR-205</i>	uccuucauuccaccggagucug	445	<i>miR-205</i>
<i>miR-206</i>	uggaauguaaggaagugugugg	446	<i>miR-206-1; miR-206-2</i>
<i>miR-208</i>	auaagacgagcaaaaagcuugu	447	<i>miR-208</i>
<i>miR-210</i>	cugugcugugacagcggcug	448	<i>miR-210</i>
<i>miR-211</i>	uuccccuuugucauccuucgccc	449	<i>miR-211</i>
<i>miR-212</i>	uaacagucuccagucacggcc	450	<i>miR-212</i>
<i>miR-213</i>	accaucgaccguugauuguacc	451	<i>miR-213</i>
<i>miR-214</i>	acagcaggcacagacaggcag	452	<i>miR-214</i>
<i>miR-215</i>	augaccuaugaauugacagac	453	<i>miR-215</i>
<i>miR-216</i>	uaaucucagcuggcaacugug	454	<i>miR-216</i>
<i>miR-217</i>	uacugcaucaggaacugauuggau	455	<i>miR-217</i>
<i>miR-218</i>	uugugcuugaucuaaccaugu	456	<i>miR-218-1; miR-218-2</i>

<i>miR-219</i>	ugauuguccaaacgcaauucu	457	<i>miR-219; miR-219-1; miR-219-2</i>
<i>miR-220</i>	ccacaccguauaucugacacuuu	458	<i>miR-220</i>
<i>miR-221</i>	agcuacauuugucugcugguuuc	459	<i>miR-221</i>
<i>miR-222</i>	agcuacaucuggcuacugggucuc	460	<i>miR-222</i>
<i>miR-223</i>	ugucaguuugucaaaucccc	461	<i>miR-223</i>
<i>miR-224</i>	caagucacuagugguuccguuua	462	<i>miR-224</i>
<i>miR-296</i>	agggcccccccuacaauccugu	463	<i>miR-296</i>
<i>miR-299</i>	ugguuuaccgucccacauacau	464	<i>miR-299</i>
<i>miR-301</i>	cagugcaauaguauugucaaagc	465	<i>miR-301</i>
<i>miR-302a</i>	uaagugcuuccauguuuugguga	466	<i>miR-302a</i>
<i>miR-302b*</i>	acuuuaacauggaagugcuuucu	467	<i>miR-302b</i>
<i>miR-302b</i>	uaagugcuuccauguuuaguag	468	<i>miR-302b</i>
<i>miR-302c*</i>	uuuaacaugggguaccugcug	469	<i>miR-302c</i>
<i>miR-302c</i>	uaagugcuuccauguuucagugg	470	<i>miR-302c</i>
<i>miR-302d</i>	uaagugcuuccauguuugagugu	471	<i>miR-302d</i>
<i>miR-320</i>	aaaagcuggguugagagggcgaa	472	<i>miR-320</i>
<i>miR-321</i>	uaagccagggauuguggguuc	473	<i>miR-321</i>
<i>miR-323</i>	gcacauuacacggucgaccucu	474	<i>miR-323</i>
<i>miR-324-5p</i>	cgcaccccuaggcgttgggg	475	<i>miR-324</i>
<i>miR-324-3p</i>	ccacugccccaggugcugcugg	476	<i>miR-324</i>
<i>miR-325</i>	ccuaguagguguccaguaagu	477	<i>miR-325</i>
<i>miR-326</i>	ccucugggccccuuccuccag	478	<i>miR-326</i>
<i>miR-328</i>	cuggccucucugcccuuccgu	479	<i>miR-328</i>
<i>miR-330</i>	gcaaaggcacacggccugcagaga	480	<i>miR-330</i>
<i>miR-331</i>	gccccugggccuaucuuaagaa	481	<i>miR-331</i>
<i>miR-335</i>	ucaagagcaauaacgaaaaaugu	482	<i>miR-335</i>
<i>miR-337</i>	uccagcuccuauaugaugccuuu	483	<i>miR-337</i>
<i>miR-338</i>	uccagcaucagugauuuuguuga	484	<i>miR-338</i>
<i>miR-339</i>	ucccuguccuccaggagcuca	485	<i>miR-339</i>
<i>miR-340</i>	uccgucucaguuacuuuaugcc	486	<i>miR-340</i>
<i>miR-342</i>	ucucacacagaaaucgcacccguc	487	<i>miR-342</i>
<i>miR-345</i>	ugcugacuccuaguccagggc	488	<i>miR-345</i>
<i>miR-346</i>	ugucugcccgcaugccugccucu	489	<i>miR-346</i>
<i>miR-367</i>	aauugcacuuuagcaauugguga	490	<i>miR-367</i>
<i>miR-368</i>	acauagagggaaaucccacguuu	491	<i>miR-368</i>
<i>miR-369</i>	aauaaauacaugguugaucuuu	492	<i>miR-369</i>
<i>miR-370</i>	gccugcugggguggaaccugg	493	<i>miR-370</i>
<i>miR-371</i>	gugccgccaucuuuugagugu	494	<i>miR-371</i>

<i>miR-372</i>	aaagugcugcgacauuugagcgu	495	<i>miR-372</i>
<i>miR-373*</i>	acucaaaaugggggcgcuuucc	496	<i>miR-373</i>
<i>miR-373</i>	gaagugcuucgauuuuggggugu	497	<i>miR-373</i>
<i>miR-374</i>	uuuaauauacaaccugauaagug	498	<i>miR-374</i>

La presente invención abarca métodos para diagnosticar si un sujeto tiene un cáncer sólido, que comprende medir el nivel de al menos un primer producto génico miR-214 en una muestra de ensayo del sujeto y comparar el nivel del producto génico de miR en la muestra de ensayo con el nivel correspondiente del producto génico de miR en una muestra de control. Como se usa en la presente memoria un "sujeto" puede ser cualquier mamífero que tenga, o se sospeche que tiene, un cáncer sólido.

5 También se desvelan en la presente memoria métodos en los que el al menos un producto génico de miR medido en la muestra de ensayo se selecciona del grupo que consiste en miR-21, miR-17-5p, miR-191, miR-29b-2, miR-223, miR-128b, miR-199a-1, miR-24-1, miR-24-2, miR-146, miR-155, miR-181b-1, miR-20a, miR-107, miR-32, miR-92-2, miR-214, miR-30c, miR-25, miR-221, miR-106a y combinaciones de los mismos. También se desvelan en la presente memoria métodos en los que el producto génico de miR es miR-21, miR-191 o miR-17-5p. También se desvelan en la presente memoria métodos en los que el producto génico de miR no es miR-15a o miR-16-1. 10 También se desvelan en la presente memoria métodos en los que el producto génico de miR no es miR 159-1 o miR-192. También se desvelan en la presente memoria métodos en los que el producto génico de miR no es miR-186, miR-101-1, miR-194, miR-215, miR-106b, miR-25, miR-93, miR-29b, miR-29a, miR-96, miR-182s, miR-182as, miR-183, miR-129-1, let-7a-1, let-7d, let-7f-1, miR-23b, miR-24-1, miR-27b, miR-32, miR-159-1, miR-192, miR-125b-1, let-7a-2, miR-100, miR-196-2, miR-148b, miR-190, miR-21, miR-301, miR-142s, miR-142as, miR-105-1 o miR-175. 15 También se desvelan en la presente memoria métodos en los que el producto génico de miR no es miR-21, miR-301, miR-142as, miR-142s, miR-194, miR-215 o miR-32. También se desvelan en la presente memoria métodos en los que el producto génico de miR no es miR-148, miR-10a, miR-196-1, miR-152, miR-196-2, miR-148b, miR-10b, miR-129-1, miR-153-2, miR-202, miR-139, let-7a, let-7f o let-7d. 20 También se desvelan en la presente memoria métodos en los que el producto génico de miR no es miR-15a, miR-16-1, miR-182, miR-181, miR-30, miR-15a, miR-16-1, miR-15b, miR-16-2, miR-195, miR-34, miR-153, miR-21, miR-217, miR-205, miR-204, miR-211, miR-143, miR-96, miR-103, miR-107, miR-129, miR-9, miR-137, miR-217, miR-186. 25

Los cánceres sólidos pueden ser cualquier cáncer que surja de órganos y tejidos sólidos. Dichos cánceres se asocian normalmente con la formación y/o presencia de masas tumorales y pueden ser carcinomas, sarcomas y linfomas. Los ejemplos específicos de cánceres sólidos que pueden diagnosticarse por los métodos desvelados en 30 la presente memoria incluyen, pero sin limitación, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer de estómago (gástrico), cáncer pancreático, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de próstata, cáncer bronquial, cáncer testicular, cáncer ovárico, cáncer uterino, cáncer peniano, melanoma y otros cánceres de la piel, cáncer de hígado, cáncer esofágico, cánceres de la cavidad oral y faringe (por ejemplo, cáncer de lengua, cáncer de boca), cánceres del sistema digestivo (por ejemplo, cáncer intestinal, cáncer de la vesícula biliar), cánceres de huesos y articulaciones, 35 cánceres del sistema endocrino (por ejemplo, cáncer tiroideo), cáncer de cerebro, cáncer de ojo, cánceres del sistema urinario (por ejemplo, cáncer de riñón, cáncer de la vejiga urinaria), enfermedad de Hodgkin y linfoma no de Hodgkin. Los cánceres sólidos pueden no ser uno o más de cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de próstata, cáncer pancreático o cáncer gástrico.

40 También se desvelan en la presente memoria métodos en los que el cáncer sólido es cáncer de mama o cáncer de pulmón y el al menos un producto génico de miR medido en la muestra de ensayo se selecciona del grupo que consiste en miR-210, miR-213 y una combinación de los mismos.

45 También se desvelan en la presente memoria métodos en los que el cáncer sólido es cáncer de colon, cáncer de estómago, cáncer de próstata o cáncer de páncreas y el al menos un producto génico de miR medido en la muestra de ensayo es miR-218-2.

También se desvelan en la presente memoria métodos en los que el cáncer sólido es cáncer de mama y el al menos un producto génico de miR medido en la muestra de ensayo se selecciona del grupo que consiste en miR-125b-1, 50 miR-125b-2, miR-145, miR-21 y combinaciones de los mismos. Como alternativa, el cáncer sólido es cáncer de mama y el al menos un producto génico de miR en la muestra de ensayo se selecciona del grupo que consiste en miR-21; miR-29b-2, miR-146, miR-125b-2, miR-125b-1, miR-10b, miR-145, miR-181a, miR-140, miR-213, miR-29a prec, miR-181b-1, miR-199b, miR-29b-1, miR-130a, miR-155, let-7a-2, miR-205, miR-29c, miR-224, miR-100, miR-31, miR-30c, miR-17-5p, miR-210, miR-122a, miR-16-2 y combinaciones de los mismos. Como alternativa, el cáncer sólido puede ser cáncer de mama y el al menos un producto génico de miR puede no ser miR-15a o miR-16-1. 55 Como alternativa, el cáncer sólido puede ser cáncer de mama y el al menos un producto génico de miR puede no ser miR-145, miR-21, miR-155, miR-10b, miR-125b-1, miR-125b-2, let7a-2, let7a-3, let-7d, miR-122a, miR-191, miR-206, miR-210, let-7i, miR-009-1 (miR131-1), miR-34 (miR-170), miR-102 (miR-29b), miR-123 (miR-126), miR-140-as, miR-125a, miR-194, miR-204, miR-213, let-7f-2, miR-101, miR-128b, miR-136, miR-143, miR-149, miR-191, miR-

196-1, miR-196-2, miR-202, miR-103-1, o miR-30c. Como alternativa, el cáncer sólido puede ser cáncer de mama y el producto génico de miR puede no ser miR-21, miR-125b-1, let-7a-2, let-7i, miR-100, let-7g, miR-31, miR-32a-1, miR-33b, miR-34a-2, miR-101-1, miR-135-1, miR-142as, miR-142s, miR-144, miR-301, miR-29c, miR-30c, miR-106a, o miR-29b-1. Como alternativa, el cáncer sólido puede ser cáncer de mama y el producto génico de miR 5 puede no ser miR-159-1 o miR-192. Como alternativa, el cáncer sólido puede ser cáncer de mama y el producto génico de miR puede no ser miR-186, miR-101-1, miR-194, miR-215, miR-106b, miR-25, miR-93, miR-29b, miR-29a, miR-96, miR-182s, miR-182as, miR-183, miR-129-1, let-7a-1, let-7d, let-7f-1, miR-23b, miR-24-1, miR-27b, miR-32, miR-159-1, miR-192, miR-125b-1, let-7a-2, miR-100, miR-196-2, miR-148b, miR-190, miR-21, miR-301, miR-142s, miR-142as, miR-105-1 o miR-175. Como alternativa, el cáncer sólido puede ser cáncer de mama y el producto 10 génico de miR puede no ser miR-21, miR-301, miR-142as, miR-142s, miR-194, miR-215 o miR-32. Como alternativa, el cáncer sólido puede ser cáncer de mama y el producto génico de miR puede no ser miR-148, miR-10a, miR-196-1, miR-152, miR-196-2, miR-148b, miR-10b, miR-129-1, miR-153-2, miR-202, miR-139, let-7a, let-7f o let-7d. Como alternativa, el cáncer sólido puede ser cáncer de mama y el producto génico de miR puede no ser miR-181b, miR-181c, miR-181d, miR-30, miR-15b, miR-16-2, miR-153-1, miR-217, miR-205, miR-204, miR-103, miR-107, miR-129-15, 2, miR-9 o miR-137.

También se desvelan métodos en los que el cáncer sólido puede ser cáncer de colon y el al menos un producto 20 génico de miR en la muestra de ensayo se selecciona del grupo que consiste en miR-24-1, miR-29b-2, miR-20a, miR-10a, miR-32, miR-203, miR-106a, miR-17-5p, miR-30c, miR-223, miR-126*, miR-128b, miR-21, miR-24-2, miR-99b prec, miR-155, miR-213, miR-150, miR-107, miR-191, miR-221, miR-9-3 y combinaciones de los mismos. Como alternativa el cáncer sólido puede ser cáncer de colon y el producto génico de miR puede no ser miR 25 159-1 o miR-192. Como alternativa, el cáncer sólido puede ser cáncer de colon y el producto génico de miR puede no ser miR-186, miR-101-1, miR-194, miR-215, miR-106b, miR-25, miR-93, miR-29b, miR-29a, miR-96, miR-182s, miR-183, miR-129-1, let-7a-1, let-7d, let-7f-1, miR-23b, miR-24-1, miR-27b, miR-32, miR-159-1, miR-192, miR-125b-1, let-7a-2, miR-100, miR-196-2, miR-148b, miR-190, miR-21, miR-301, miR-142s, miR-142as, miR-105-1 o miR-175. Como alternativa, el cáncer sólido puede ser cáncer de colon y el producto génico de miR puede no ser miR-21, miR-301, miR-142as, miR-194, miR-215 o miR-32. Como alternativa, el cáncer sólido puede ser cáncer 30 de colon y el producto génico de miR puede no ser miR-148, miR-10a, miR-196-1, miR-152, miR-196-2, miR-148b, miR-10b, miR-129-1, miR-153-2, miR-202, miR-139, let-7a, let-7f o let-7d. Como alternativa, el cáncer sólido puede ser cáncer de colon y el producto génico de miR puede no ser miR-181b, miR-181c, miR-181d, miR-30, miR-15b, miR-16-2, miR-153-1, miR-217, miR-205, miR-204, miR-103, miR-107, miR-129-2, miR-9 o miR-137.

También se desvelan en el presente documento métodos en los que el cáncer sólido es cáncer de pulmón y el producto 35 génico de miR en la muestra de ensayo se selecciona del grupo que consiste en miR-21, miR-205, miR-200b, miR-9-1, miR-210, miR-148, miR-141, miR-132, miR-215, miR-128b, let-7g, miR-16-2, miR-129-1/2 prec, miR-126*, miR-142-as, miR-30d, miR-30a-5p, miR-7-2, miR-199a-1, miR-127, miR-34a prec, miR-34a, miR-136, miR-202, miR-196-2; miR-199a-2, let-7a-2, miR-124a-1, miR-149, miR-17-5p, miR-196-1 prec, miR-10a, miR-99b prec, miR-196-1, miR-199b, miR-191, miR-195, miR-155 y combinaciones de los mismos. Como alternativa el cáncer sólido puede ser cáncer de pulmón y el al menos un producto génico de miR puede no ser miR-15a o miR-16-1. Como 40 alternativa, el cáncer sólido puede ser cáncer de pulmón y el al menos un producto génico de miR puede no ser miR-21, miR-191, miR-126*, miR-210, miR-155, miR-143, miR-205, miR-126, miR-30a-5p, miR-140, miR-214, miR-218-2, miR-145, miR-106a, miR-192, miR-203, miR-150, miR-220, miR-192, miR-224, miR-24-2, miR-212, miR-9, miR-17, miR-124a-1, miR-95, miR-198, miR-216, miR-219-1, miR-197, miR-125a, miR-26a-1, miR-146, miR-199b, let-7a-2, miR-27b, miR-32, miR-29b-2, miR-33, miR-181c, miR-101-1, miR-124a-3, miR-125b-1 o let7f-1. Como alternativa, el cáncer sólido puede ser cáncer de pulmón y el al menos un producto génico de miR puede no ser 45 miR-21, miR-182, miR-181, miR-30, miR-15a, miR-143, miR-205, miR-96, miR-103, miR-107, miR-129, miR-137, miR-186, miR-15b, miR-16-2, miR-195, miR-34, miR-153, miR-217, miR-204, miR-211, miR-9, miR-217, let-7a-2 o miR-32. Como alternativa, el cáncer sólido puede ser cáncer de pulmón y el producto génico de miR puede no ser let-7c, let-7g, miR-7-3, miR-210, miR-31, miR-34a-1, miR-a-2, miR-99a, miR-100, miR-125b-2, miR-132, miR-135-1, 50 miR-195, miR-34, miR-123, miR-203. Como alternativa, el cáncer sólido puede ser cáncer de pulmón y el producto génico de miR puede no ser miR 159-1 o miR-192. Como alternativa, el cáncer sólido puede ser cáncer de pulmón y el producto génico de miR puede no ser miR-186, miR-101-1, miR-194, miR-215, miR-106b, miR-25, miR-93, miR-29b, miR-29a, miR-96, miR-182s, miR-182as, miR-183, miR-129-1, let-7a-1, let-7d, let-7f-1, miR-23b, miR-24-1, miR-27b, miR-32, miR-159-1, miR-192, miR-125b-1, let-7a-2, miR-100, miR-196-2, miR-148b, miR-190, miR-21, miR-301, miR-142s, miR-142as, miR-105-1 o miR-175. Como alternativa, el cáncer sólido puede ser cáncer de pulmón y el producto 55 génico de miR puede no ser miR-21, miR-301, miR-142as, miR-142s, miR-194, miR-215 o miR-32. Como alternativa, el cáncer sólido puede ser cáncer de pulmón y el producto génico de miR puede no ser miR-148, miR-10a, miR-196-1, miR-152, miR-196-2, miR-148b, miR-10b, miR-129-1, miR-153-2, miR-202, miR-139, let-7a, let-7f o let-7d. Como alternativa, el cáncer sólido puede ser cáncer de pulmón y el producto génico de miR puede no ser 60 miR-181b, miR-181c, miR-181d, miR-30, miR-15b, miR-16-2, miR-153-1, miR-217, miR-205, miR-204, miR-103, miR-107, miR-129-2, miR-9 o miR-137.

También se desvelan métodos en los que el cáncer sólido puede ser cáncer pancreático y el al menos un producto 65 génico de miR medido en la muestra de ensayo se puede seleccionar del grupo que consiste en miR-103-1, miR-103-2, miR-155, miR-204 y combinaciones de los mismos.

- En una realización de la presente invención, el miR-214 y al menos un producto génico de miR adicional seleccionado del grupo que consiste en miR-103-2, miR-103-1, miR-24-2, miR-107, miR-100, miR-125b-2, miR-125b-1, miR-24-1, miR-191, miR-23a, miR-26a-1, miR-125a, miR-130a, miR-26b, miR-145, miR-221, miR-126*, miR-16-2, miR-146, miR-99b, miR-128b, miR-155, miR-29b-2, miR-29a, miR-25, miR-16-1, miR-99a, miR-224, miR-30d, miR-92-2, miR-199a-1, miR-223, miR-29c, miR-30b, miR-129-1/2, miR-197, miR-17-5p, miR-30c, miR-7-1, miR-93-1, miR-140, miR-30a-5p, miR-132, miR-181b-1, miR-152 prec, miR-23b, miR-20a, miR-222, miR-27a, miR-92-1, miR-21, miR-129-1/2 prec, miR-150, miR-32, miR-106a, miR-29b-1 y combinaciones de los mismos se usan para diagnosticar cáncer pancreático.
- 10 También se desvelan métodos en los que el cáncer sólido puede ser cáncer pancreático y el producto génico de miR puede no ser miR-15a o miR-16-1. Como alternativa, el cáncer sólido puede ser cáncer pancreático y el producto génico de miR puede no ser miR-159-1 o miR-192. Como alternativa, el cáncer sólido puede ser cáncer pancreático y el producto génico de miR puede no ser miR-186, miR-101-1, miR-194, miR-215, miR-106b, miR-25, miR-93, miR-29b, miR-29a, miR-96, miR-182s, miR-182as, miR-183, miR-129-1, let-7a-1, let-7d, let-7f-1, miR-23b, miR-24-1, miR-27b, miR-32, miR-159-1, miR-192, miR-125b-1, let-7a-2, miR-100, miR-196-2, miR-148b, miR-190, miR-21, miR-301, miR-142s, miR-142as, miR-105-1 o miR-175. Como alternativa, el cáncer sólido puede ser cáncer pancreático y el producto génico de miR puede no ser miR-21, miR-301, miR-142as, miR-142s, miR-194, miR-215 o miR-32. Como alternativa, el cáncer sólido puede ser cáncer pancreático y el producto génico de miR puede no ser miR-148, miR-10a, miR-196-1, miR-152, miR-196-2, miR-148b, miR-10b, miR-129-1, miR-153-2, miR-202, miR-139, let-7a, let-7f o let-7d. Como alternativa, el cáncer sólido puede ser cáncer pancreático y el producto génico de miR puede no ser miR-181b, miR-181c, miR-181d, miR-30, miR-15b, miR-16-2, miR-153-1, miR-217, miR-205, miR-204, miR-103, miR-107, miR-129-2, miR-9 o miR-137.
- 25 En otra realización de la presente invención el producto génico de miR-214 y al menos otro miR adicional se selecciona del grupo que consiste en let-7d, miR-128a prec, miR-195, miR-203, let-7a-2 prec, miR-34a, miR-20a, miR-218-2, miR-29a, miR-25, miR-95, miR-197, miR-135-2, miR-187, miR-196-1, miR-148, miR-191, miR-21, let-7i, miR-198, miR-199a-2, miR-30c, miR-17-5p, miR-92-2, miR-146, miR-181b-1 prec, miR-32, miR-206, miR-184 prec, miR-29a prec, miR-29b-2, miR-149, miR-181b-1, miR-196-1 prec, miR-93-1, miR-223, miR-16-1, miR-101-1, miR-124a-1, miR-26a-1, miR-214, miR-27a, miR-24-1, miR-106a, miR-199a-1 y combinaciones de los mismos se usan para diagnosticar el cáncer de próstata.
- 30 También se desvelan métodos en los que el cáncer sólido puede ser cáncer de próstata y el producto génico de miR puede no ser miR-186, miR-101-1, miR-194, miR-215, miR-106b, miR-25, miR-93, miR-29b, miR-96, miR-182s, miR-182as, miR-183, miR-129-1, let-7a-1, let-7d, let-7f-1, miR-23b, miR-24-1, miR-27b, miR-32, miR-159-1, miR-192, miR-125b-1, let-7a-2, miR-100, miR-196-2, miR-148b, miR-190, miR-21, miR-301, miR-142s, miR-142as, miR-105-1 o miR-175. Como alternativa, el cáncer sólido puede ser cáncer de próstata y el producto génico de miR puede no ser miR-21, miR-301, miR-142as, miR-142s, miR-194, miR-215 o miR-32. Como alternativa, el cáncer sólido puede ser cáncer de próstata y el producto génico de miR puede no ser miR-148, miR-10a, miR-196-1, miR-152, miR-196-2, miR-148b, miR-10b, miR-129-1, miR-153-2, miR-202, miR-139, let-7a, let-7f o let-7d. Como alternativa, el cáncer sólido puede ser cáncer de próstata y el producto génico de miR puede no ser miR-181b, miR-181c, miR-181d, miR-30, miR-15b, miR-16-2, miR-153-1, miR-217, miR-205, miR-204, miR-103, miR-107, miR-129-2, miR-9 o miR-137.
- 45 En una realización adicional de la presente invención, el producto génico de miR-214 y al menos un miR adicional se selecciona del grupo que consiste en miR-223, miR-21, miR-218-2, miR-103-2, miR-92-2, miR-25, miR-136, miR-191, miR-221, miR-125b-2, miR-103-1, miR-214, miR-222, miR-212 prec, miR-125b-1, miR-100, miR-107, miR-92-1, miR-96, miR-192, miR-23a, miR-215, miR-7-2, miR-138-2, miR-24-1, miR-99b, miR-33b, miR-24-2 y combinaciones de los mismos, se usa para diagnosticar cáncer de estómago.
- 50 También se desvelan métodos en los que el cáncer sólido puede ser cáncer de estómago y el producto génico de miR puede no ser miR-15a o miR-16-1. Como alternativa, el cáncer sólido puede ser cáncer de estómago y el producto génico de miR puede no ser miR-159-1 o miR-192. Como alternativa, el cáncer sólido puede ser cáncer de estómago y el producto génico de miR puede no ser miR-186, miR-101-1, miR-194, miR-215, miR-106b, miR-25, miR-93, miR-29b, miR-29a, miR-96, miR-182s, miR-182as, miR-183, miR-129-1, let-7a-1, let-7d, let-7f-1, miR-23b, miR-24-1, miR-27b, miR-32, miR-159-1, miR-192, miR-125b-1, let-7a-2, miR-100, miR-196-2, miR-148b, miR-190, miR-21, miR-301, miR-142s, miR-105-1 o miR-175. Como alternativa, el cáncer sólido puede ser cáncer de estómago y el producto génico de miR puede no ser miR-21, miR-301, miR-142as, miR-142s, miR-194, miR-215, o miR-32. Como alternativa, el cáncer sólido puede ser cáncer de estómago y el producto génico de miR puede no ser miR-148, miR-10a, miR-196-1, miR-152, miR-196-2, miR-148b, miR-10b, miR-129-1, miR-153-2, miR-202, miR-139, let-7a, let-7f o let-7d. Como alternativa, el cáncer sólido puede ser cáncer de estómago y el producto génico de miR puede no ser miR-181b, miR-181c, miR-181d, miR-30, miR-15b, miR-16-2, miR-153-1, miR-217, miR-205, miR-204, miR-103, miR-107, miR-129-2, miR-9 o miR-137.
- 65 El nivel de al menos un producto génico de miR puede medirse en una muestra biológica (por ejemplo, células, tejidos) obtenida del sujeto. Por ejemplo, puede retirarse una muestra tisular (por ejemplo, de un tumor) de un sujeto que se sospecha que tiene un cáncer sólido por técnicas de biopsia convencionales. Como alternativa, puede

- retirarse una muestra sanguínea del sujeto, y pueden aislarse células sanguíneas (por ejemplo, glóbulos blancos) para extracción de ADN por técnicas convencionales. La muestra de sangre o tejido se obtiene preferentemente del sujeto antes del inicio de la radioterapia, quimioterapia u otro tratamiento terapéutico. Puede obtenerse una muestra de tejido o sangre de control correspondiente de tejidos no afectos del sujeto, de un individuo humano normal o población de individuos normales, o de células cultivadas correspondientes a la mayoría de las células en la muestra del sujeto. La muestra de tejido o sangre de control se procesa después junto con la muestra del sujeto, de modo que los niveles de producto génico de miR producido a partir de un gen de miR dado en células de la muestra del sujeto puede compararse con los niveles de producto génico de miR correspondientes de células de la muestra de control. Puede usarse también un patrón de expresión de miR de referencia para la muestra biológica como un control.
- Una alteración (por ejemplo, un aumento o reducción) del nivel de un producto génico de miR en la muestra obtenida del sujeto, en relación con el nivel de un producto génico de miR correspondiente en una muestra de control, es indicativa de la presencia de un cáncer sólido en el sujeto. El nivel del al menos un producto génico de miR en la muestra de ensayo puede ser mayor que el nivel del producto génico de miR correspondiente en la muestra de control (es decir, la expresión del producto génico de miR está "regulada positivamente"). Como se usa en la presente memoria, la expresión de un producto génico de miR está "regulada positivamente" cuando la cantidad de producto génico de miR en una muestra celular o tisular de un sujeto es mayor que la cantidad del mismo producto génico en una muestra celular o tisular de control. El nivel del al menos un producto génico de miR en la muestra de ensayo puede ser menor que el nivel del producto génico de miR correspondiente en la muestra de control (es decir, la expresión del producto génico de miR está "regulada negativamente"). Como se usa en la presente memoria, la expresión de un gen de miR está "regulada negativamente" cuando la cantidad de producto génico de miR producida de ese gen en una muestra celular o tisular de un sujeto es menor que la cantidad producida del mismo gen en una muestra celular o tisular de control. La expresión génica de miR relativa en las muestras de control y normales puede determinarse con respecto a uno o más patrones de expresión de ARN. Los patrones pueden comprender, por ejemplo, un nivel de expresión génica de miR cero, el nivel de expresión génica de miR en una línea celular convencional, el nivel de expresión génica de miR en tejidos no afectados del sujeto, o el nivel medio de expresión génica de miR previamente obtenido para una población de controles humanos normales.
- El nivel de un producto génico de miR en una muestra puede medirse usando cualquier técnica que sea adecuada para detectar los niveles de expresión de ARN en una muestra biológica. Se conocen bien por los expertos en la materia técnicas adecuadas (por ejemplo, análisis de transferencia de Northern, RT-PCR, hibridación *in situ*) para determinar los niveles de expresión de ARN en una muestra biológica (por ejemplo, células, tejidos). El nivel de al menos un producto génico de miR puede detectarse usando análisis de transferencia de Northern. Por ejemplo, puede purificarse ARN celular total de células por homogeneización en presencia de tampón de extracción de ácidos nucleicos, seguido de centrifugación. Los ácidos nucleicos se precipitan, y el ADN se retira por tratamiento con DNasa y precipitación. Las moléculas de ARN se separan después por electroforesis en gel en geles de agarosa de acuerdo con técnicas convencionales, y se transfieren a filtros de nitrocelulosa. Después se inmoviliza el ARN en los filtros por calentamiento. Se consigue detección y cuantificación de ARN específico usando sondas de ADN o ARN marcadas de forma apropiada complementarias del ARN en cuestión. Véase, por ejemplo, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, J. Sambrook *et al.*, eds., 2^a edición, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1989, Capítulo 7.
- Pueden producirse sondas adecuadas para hibridación de transferencia de Northern de un producto génico de miR dado a partir de las secuencias de ácido nucleico proporcionadas en la Tabla 1a y Tabla 1b e incluyen, pero sin limitación, sondas que tienen complementariedad de al menos aproximadamente 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 98 %, 99 % o completa con un producto génico de miR de interés. Se describen métodos para preparación de sondas de ADN y ARN marcadas, y las condiciones para hibridación de las mismas con secuencias de nucleótidos diana en Molecular Cloning: A Laboratory Manual, J. Sambrook *et al.*, eds., 2^a edición, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1989, Capítulos 10 y 11.
- Por ejemplo, la sonda de ácido nucleico puede marcarse con, por ejemplo, un radionúclido, tal como ³H, ³²P, ³³P, ¹⁴C o ³⁵S; un metal pesado; un ligando capaz de actuar como un miembro de par de unión específico para un ligando marcado (por ejemplo, biotina, avidina o un anticuerpo); una molécula fluorescente; una molécula quimioluminiscente; una enzima o similares.
- Las sondas pueden marcarse a alta actividad específica por el método de traslación de muesca de Rigby *et al.* (1977), J. Mol. Biol. 113: 237-251 o por el método de cebadores aleatorios de Fienberg *et al.* (1983), Anal. Biochem. 132: 6-13. Este último es el método elegido para sintetizar sondas marcadas con ³²P de alta actividad específica a partir de ADN monocatenario o de moldes de ARN. Por ejemplo, reemplazando nucleótidos preexistentes con nucleótidos altamente radiactivos de acuerdo con el método de traslación de muescas, es posible preparar sondas de ácido nucleico marcadas con ³²P con una actividad específica bastante mayor de 10⁸ cpm/microgramo. Después puede realizarse detección autorradiográfica de la hibridación exponiendo los filtros hibridados a película fotográfica. La exploración densitométrica de las películas fotográficas expuestas a los filtros hibridados proporciona una medición precisa de los niveles de transcripto génico de miR. Usando otro enfoque, los niveles de transcripto génico de miR pueden cuantificarse por sistemas de formación de imágenes computarizada, tales como el Phosphorimager Molecular Dynamics 400-B 2D disponible de Amersham Biosciences, Piscataway, NJ.

Cuando el marcaje con radionúclidos de sondas de ADN o ARN no es práctico, puede usarse el método de cebadores aleatorios para incorporar un análogo, por ejemplo, el análogo de dTTP 5-(N-(N-biotinil-épsilon-aminocaproil)-3-aminoalil)desoxiuridina trifosfato, en la molécula sonda. El oligonucleótido sonda biotinilado puede detectarse por reacción con proteínas de unión a biotina, tales como avidina, estreptavidina y anticuerpos (por ejemplo, anticuerpos antibiotina) acoplados a colorantes fluorescentes o enzimas que producen reacciones de color.

Además de Northern y otras técnicas de hibridación de ARN, la determinación de los niveles de transcritos de ARN puede conseguirse usando la técnica de hibridación *in situ*. Esta técnica requiere menos células que la técnica de transferencia de Northern, e implica depositar células completas en un cubreobjetos de microscopio y explorar el contenido de ácido nucleico de la célula con una solución que contenga sondas de ácido nucleico radiactivas o marcadas de otro modo (por ejemplo, ADNc o ARN). Esta técnica es particularmente adecuada para analizar muestras de biopsia tisular de sujetos. La práctica de la técnica de hibridación *in situ* se describe en más detalle en la Patente de Estados Unidos Nº 5.427.916. Pueden producirse sondas adecuadas para hibridación *in situ* de un producto génico de miR dado a partir de las secuencias de ácido nucleico proporcionadas en la Tabla 1a y Tabla 1b, e incluyen, pero sin limitación, sondas que tienen complementariedad de al menos aproximadamente 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 98 %, 99 % o completa con un producto génico de miR de interés, como se ha descrito anteriormente.

El número relativo de transcritos génicos de miR en células también puede determinarse por transcripción inversa de transcritos génicos de miR, seguido de amplificación de los transcritos de transcripción inversa por reacción en cadena de la polimerasa (RT-PCR). Los niveles de los transcritos génicos de miR pueden cuantificarse en comparación con un patrón interno, por ejemplo, el nivel de ARNm de un gen "constitutivo" presente en la misma muestra. Un gen "constitutivo" adecuado para su uso como un patrón interno incluye, por ejemplo, miosina y gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa (G3PDH). Se conocen bien por los expertos en la materia métodos para realizar RT-PCR cuantitativa y semicuantitativa, y variaciones de la misma.

En algunos casos, puede ser deseable determinar simultáneamente el nivel de expresión de una pluralidad de productos génicos de miR diferentes en una muestra. En otros casos, puede ser deseable determinar el nivel de expresión de los transcritos de todos los genes de miR conocidos correlacionados con cáncer. La evaluación de los niveles de expresión específicos de cáncer para cientos de genes o productos génicos de miR consume tiempo y requiere una gran cantidad de ARN total (por ejemplo, al menos 20 µg para cada transferencia de Northern) y técnicas autoradiográficas que requieren isótopos radiactivos.

Para superar estas limitaciones, puede construirse una oligobiblioteca, en formato de microplaca (es decir, una micromatriz), que contenga un conjunto de sondas oligonucleotídicas (por ejemplo, oligodesoxinucleótidos) que son específicas para un conjunto de genes de miR. Usando dicha micromatriz, puede determinarse el nivel de expresión de múltiples microARN en una muestra biológica por transcripción inversa de los ARN para generar un conjunto de oligodesoxinucleótidos diana, e hibridarlos para explorar los oligonucleótidos de la micromatriz para generar un perfil de hibridación, o expresión. El perfil de hibridación de la muestra de ensayo puede después compararse con el de una muestra de control para determinar qué microARN tienen un nivel de expresión alterado en células de cáncer sólido. Como se usa en la presente memoria, "oligonucleótido sonda" u "oligodesoxinucleótido sonda" se refiere a un oligonucleótido que es capaz de hibridar con un oligonucleótido diana. "Oligonucleótido diana" u "oligodesoxinucleótido diana" se refiere a una molécula para detectar (por ejemplo, mediante hibridación). Por "oligonucleótido sonda específico de miR" u "oligonucleótido sonda específico para un miR" se entiende un oligonucleótido sonda que tiene una secuencia seleccionada para hibridar con un producto génico de miR específico, o con un transcripto inverso del producto génico de miR específico.

Un "perfil de expresión" o "perfil de hibridación" de una muestra particular es esencialmente una identificación del estado de la muestra; aunque dos estados pueden tener cualquier gen particular expresado de forma similar, la evaluación de varios genes permite simultáneamente la generación de un perfil de expresión génica que es único para el estado de la célula. Es decir, el tejido normal puede distinguirse del tejido canceroso (por ejemplo, tumoral), y dentro del tejido canceroso, pueden determinarse diferentes estados de pronóstico (por ejemplo, buenas o malas perspectivas de supervivencia a largo plazo). Comparando los perfiles de expresión de tejido de cáncer sólido en diferentes estados, se obtiene información con respecto a qué genes son importantes (incluyendo regulación tanto positiva como negativa de los genes) en cada uno de estos estados. La identificación de secuencias que se expresan diferencialmente en tejido de cáncer sólido, así como la expresión diferencial que da como resultado diferentes resultados de pronóstico, permiten el uso de esta información de varias maneras. Por ejemplo, puede evaluarse un régimen de tratamiento particular (por ejemplo, para determinar si un fármaco quimioterapéutico actúa para mejorar el pronóstico a largo plazo en un paciente particular). De forma similar, el diagnóstico puede realizarse o confirmarse comparando muestras de pacientes con perfiles de expresión conocidos. Además, estos perfiles de expresión génica (o genes individuales) permiten la exploración de candidatos farmacológicos que suprimen el perfil de expresión de cáncer sólido o convierten un perfil de pronóstico malo en un perfil de pronóstico mejor.

En consecuencia, la invención proporciona métodos para diagnosticar si un sujeto tiene un cáncer sólido, que comprenden transcribir de forma inversa al menos ARN de miR-214 de una muestra de ensayo obtenida del sujeto para proporcionar al menos un oligodesoxinucleótido diana de miR-214, hibridar el oligodesoxinucleótido diana con

una micromatriz que comprende oligonucleótidos sonda específico de miARN que incluyen al menos un oligonucleótido sonda específico de ARN de miR-214 para proporcionar un perfil de hibridación para la muestra de ensayo, y comparar el perfil de hibridación de la muestra de ensayo con un perfil de hibridación generado a partir de una muestra de control o patrón de referencia, en el que una alteración de la señal de ARN del primer miR-214 es indicativa de que el sujeto tiene un cáncer sólido. También se desvelan micromatrices que comprenden oligonucleótidos sonda específicos de miARN para una parte sustancial de todos los miARN humanos conocidos. La micromatriz puede comprender oligonucleótidos sonda específicos de miARN para uno o más miARN seleccionados del grupo que consiste en miR-21, miR-17-5p, miR-191, miR-29b-2, miR-223, miR-128b, miR-199a-1, miR-24-1, miR-24-2, miR-146, miR-155, miR-181b-1, miR-20a, miR-107, miR-32, miR-92-2, miR-214, miR-30c, miR-25, miR-221, miR-106a y combinaciones de los mismos.

La micromatriz puede prepararse a partir de sondas oligonucleotídicas específicas de genes generadas de secuencias de miARN conocidas. La serie puede contener dos sondas oligonucleotídicas diferentes para cada miARN, una que contiene la secuencia activa, madura y la otra que es específica para el precursor del miARN. La serie también puede contener controles, tales como una o más secuencias de ratón que difieren de ortólogos humanos en solamente algunas bases, que pueden actuar como controles para las condiciones de rigurosidad de hibridación. También pueden imprimirse ARNt u otros ARN (por ejemplo, ARNr, ARNm) de ambas especies en la microplaca, proporcionando un control positivo interno, relativamente estable, para hibridación específica. También pueden incluirse en la microplaca uno o más controles apropiados para hibridación no específica. Para este fin, las secuencias se seleccionan basándose en la ausencia de cualquier homología con cualquier miARN conocido.

La micromatriz puede fabricarse usando técnicas conocidas en este campo. Por ejemplo, los oligonucleótidos sonda de una longitud apropiada, por ejemplo, 40 nucleótidos, se modifican con amina 5' en la posición C6 y se imprimen usando sistemas de micromatrices disponibles en el mercado, por ejemplo, el Microarrayer GeneMachine OmniGrid™ 100 y portaobjetos activados Amersham CodeLink™. El oligómero de ADNc marcado correspondiente a los ARN diana se prepara por transcripción inversa del ARN diana con cebador marcado. Después de la síntesis de primera cadena, los híbridos de ARN/ADN se desnaturan para degradar los moldes de ARN. Los ADNc diana marcados preparados de este modo se hibridan después con la microplaca de micromatriz en condiciones de hibridación, por ejemplo, SSPE 6X/formamida 30 % a 25 °C durante 18 horas, seguido de lavado en TNT 0,75X (Tris 25 HCl/NaCl/Tween 20) a 37 °C durante 40 minutos. En las posiciones de la serie en las que el ADN sonda inmovilizado reconoce un ADNc diana complementario en la muestra, se produce hibridación. El ADNc diana marcado marca la posición exacta en la serie donde se produce unión, permitiendo la detección y cuantificación automática. El resultado consiste en una lista de acontecimientos de hibridación, que indican la abundancia relativa de secuencias de ADNc específicas, y por lo tanto la abundancia relativa de los miR complementarios correspondientes, en la muestra del paciente. El oligómero de ADNc marcado puede ser un ADNc marcado con biotina, preparado a partir de un cebador marcado con biotina. La micromatriz se procesa después por dirección directa de los transcritos que contienen biotina usando, por ejemplo, conjugado de estreptavidina-Alexa 647, y se explora utilizando métodos de exploración convencionales. Las intensidades de la imagen de cada punto en la serie son proporcionales a la abundancia del miR correspondiente en la muestra del paciente.

40 El uso de la serie tiene varias ventajas para la detección de expresión de miARN. En primer lugar, la expresión global de varios cientos de genes puede identificarse en la misma muestra en un punto temporal. En segundo lugar, mediante el diseño cuidadoso de las sondas oligonucleotídicas, puede identificarse la expresión de moléculas tanto maduras como precursoras. En tercer lugar, en comparación con análisis de transferencia de Northern, la microplaca requiere una cantidad pequeña de ARN, y proporciona resultados reproducibles usando 2,5 µg de ARN total. El número relativamente limitado de miARN (algunos cientos por especie) permite la construcción de una micromatriz común para varias especies, con sondas oligonucleotídicas distintas para cada una. Dicha herramienta permitirá el análisis de expresión entre especies para cada miR conocido en diversas condiciones.

45 Además del uso para los ensayos de nivel de expresión cuantitativa de miR específicos, una microplaca que contiene oligonucleótidos sonda específicos de miARN correspondientes a una parte sustancial del miRNoma, preferentemente el miRNoma completo, puede emplearse para llevar a cabo la determinación de perfiles de expresión génica de miR, para análisis de patrones de expresión de miR. Las identificaciones de miR distintas pueden asociarse con marcadores de enfermedad establecidos, o directamente con una patología.

50 De acuerdo con los métodos de realizaciones de perfiles de expresión descritos en la presente memoria, el ARN total de una muestra de un sujeto que se sospecha que tiene un cáncer (por ejemplo, un cáncer sólido) se transcribe de forma inversa cuantitativamente para proporcionar un conjunto de oligodesoxinucleótidos diana marcados complementarios del ARN en la muestra. Los oligodesoxinucleótidos diana se hibridan después con una micromatriz 55 que comprende oligonucleótidos sonda específicos de miARN para proporcionar un perfil de hibridación para la muestra. El resultado es un perfil de hibridación para la muestra que representa el patrón de expresión de miARN en la muestra. El perfil de hibridación comprende la señal de la unión de los oligodesoxinucleótidos diana de la muestra con los oligonucleótidos sonda específicos de miARN en la micromatriz. El perfil puede registrarse como la presencia o ausencia de unión (señal frente a señal cero). Más preferentemente, el perfil registrado incluye la intensidad de la señal de cada hibridación. El perfil se compara con el perfil de hibridación generado de una muestra de control normal, es decir, no cancerosa. Una alteración en la señal es indicativa de la presencia de, o propensión a

desarrollar, cáncer en el sujeto.

Otras técnicas para medir la expresión génica de miR también están dentro de la experiencia de este campo, e incluyen diversas técnicas para medir las tasas de transcripción y degradación de ARN.

- 5 La presente divulgación también proporciona métodos para determinar el pronóstico de un sujeto con un cáncer sólido, que comprenden medir el nivel de al menos un producto génico de miR que está asociado con un pronóstico particular en un cáncer sólido (por ejemplo, un pronóstico bueno o positivo, un pronóstico malo a adverso), en una muestra de ensayo del sujeto. De acuerdo con estos métodos, una alteración del nivel de un producto génico de miR
- 10 que está asociado con un pronóstico particular en la muestra de ensayo, en comparación con el nivel de un producto génico de miR correspondiente en una muestra de control, es indicativa de que el sujeto tiene un cáncer sólido con un pronóstico particular. El producto génico de miR puede asociarse con un pronóstico adverso (es decir, negativo). Los ejemplos de un pronóstico adverso incluyen, pero sin limitación, baja tasa de supervivencia y rápida progresión de enfermedad. El nivel del al menos un producto génico de miR puede medirse por ARN de transcripción inversa a
- 15 partir de una muestra de ensayo obtenida del sujeto para proporcionar un conjunto de oligodesoxinucleótidos diana, hibridando los oligodesoxinucleótidos diana con una micromatriz que comprende oligonucleótidos sonda específicos de miARN para proporcionar un perfil de hibridación para la muestra de ensayo, y comparando el perfil de hibridación de la muestra de ensayo con un perfil de hibridación generado a partir de una muestra de control.
- 20 Sin desear quedar ligado a ninguna teoría, se cree que las alteraciones en el nivel de uno o más productos génicos de miR en células pueden dar como resultado la desregulación de una o más dianas pretendidas para estos miR, lo que puede conducir a la formación de cánceres sólidos. Por lo tanto, la alteración del nivel del producto génico de miR (por ejemplo, reduciendo el nivel de un producto génico de miR que está regulado positivamente en células de cáncer sólido, aumentando el nivel de un producto génico de miR que está regulado negativamente en células de
- 25 cáncer sólido) puede tratar exitosamente el cáncer sólido.

En consecuencia, la presente divulgación abarca métodos para inhibir la tumorogénesis en un sujeto que tiene, o se sospecha que tiene, un cáncer sólido en el que al menos un producto génico de miR está desregulado (por ejemplo, regulado positivamente, regulado negativamente) en las células cancerosas del sujeto. Cuando el al menos un producto génico de miR aislado está regulado negativamente en las células cancerosas (por ejemplo, miR-145, miR-155, miR-218-2), el método comprende administrar una cantidad eficaz del al menos un producto génico de miR aislado o una variante aislada o fragmento biológicamente activo de los mismos, de modo que se inhiba la proliferación de células cancerosas en el sujeto. El producto génico de miR aislado que se administra puede no ser miR-15a o miR-16-1. Como alternativa, el producto génico de miR puede no ser miR-159-1 o miR-192. Como alternativa, el producto génico de miR puede no ser miR-186, miR-101-1, miR-194, miR-215, miR-106b, miR-25, miR-93, miR-29b, miR-29a, miR-96, miR-182s, miR-182as, miR-183, miR-129-1, let-7a-1, let-7d, miR-23b, miR-24-1, miR-27b, miR-32, miR-159-1, miR-192, miR-125b-1, let-7a-2, miR-100, miR-196-2, miR-148b, miR-190, miR-21, miR-301, miR-142s, miR-142as, miR-105-1 o miR-175. Como alternativa, el producto génico de miR puede no ser miR-21, miR-301, miR-142as, miR-142s, miR-194, miR-215 o miR-32. Como alternativa, el producto génico de miR puede no ser miR-148, miR-10a, miR-196-1, miR-152, miR-196-2, miR-148b, miR-10b, miR-129-1, miR-153-2, miR-202, miR-139, let-7a, let-7f o let-7d. Como alternativa, el producto génico de miR puede no ser miR-30, miR-15b, miR-16-2, miR-217, miR-205, miR-204, miR-103, miR-107, miR-9 y miR-137. Como alternativa, el producto génico de miR puede no ser miR-145, miR-21, miR-155, miR-10b, miR-125b-1, miR-125b-2, let-7a-2, let-7a-3, let-7d, miR-122a, miR-191, miR-206, miR-210, let-7i, miR-009-1 (miR131-1), miR-34 (miR-170), miR-102 (miR-29b), miR-123 (miR-126), miR-140-as, miR-125a, miR-194, miR-204, miR-213, let-7f-2, miR-101, miR-128b, miR-136, miR-143, miR-149, miR-191, miR-196-1, miR-196-2, miR-202, miR-103-1 o miR-30c. Como alternativa, el producto génico de miR puede no ser miR-21, miR-125b-1, let-7a-2, let-7i, miR-100, let-7g, miR-31, miR-32a-1, miR-33b, miR-34a-2, miR-101-1, miR-135-1, miR-142as, miR-142s, miR-144, miR-301, miR-29c, miR-30c, miR-106a o miR-29b-1.

50 Por ejemplo, cuando un producto génico de miR está regulado negativamente en una célula cancerosa en un sujeto, la administración de una cantidad eficaz de un producto génico de miR aislado al sujeto puede inhibir la proliferación de la célula cancerosa. El producto génico de miR aislado que se administra al sujeto puede ser idéntico al producto génico de miR natural endógeno (por ejemplo, un producto génico de miR mostrado en la Tabla 1a o Tabla 1b) que está regulado negativamente en la célula cancerosa o puede ser una variante o fragmento biológicamente activo del mismo. Como se define en la presente memoria una "variante" de un producto génico de miR se refiere a un miARN que tiene menos de 100 % de identidad con un producto génico de miR natural correspondiente y posee una o más actividades biológicas del producto génico de miR natural correspondiente. Los ejemplos de dichas actividades biológicas incluyen, pero sin limitación, inhibición de la expresión de la molécula de ARN diana (por ejemplo, inhibiendo la traducción de una molécula de ARN diana, modulando la estabilidad de una molécula de ARN diana, inhibiendo el procesamiento de una molécula de ARN diana) e inhibición de un proceso celular asociado con cáncer sólido (por ejemplo, diferenciación celular, crecimiento celular, muerte celular). Estas variantes incluyen variantes de especie y variantes que son la consecuencia de una o más mutaciones (por ejemplo, una sustitución, una delección, una inserción) en un gen de miR. La variante puede ser al menos aproximadamente 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 98 % o 99 % idéntica a un producto génico de miR natural correspondiente.

65

- Como se define en la presente memoria, un “fragmento biológicamente activo” de un producto génico de miR se refiere a un fragmento de ARN de un producto génico de miR que posee una o más actividades biológicas de un producto génico de miR natural correspondiente. Como se ha descrito anteriormente, los ejemplos de dichas actividades biológicas incluyen, pero sin limitación, inhibición de la expresión de una molécula de ARN diana e inhibición de un proceso celular asociado con cáncer sólido. El fragmento biológicamente activo puede ser de al menos aproximadamente 5, 7, 10, 12, 15 o 17 nucleótidos de longitud. Un producto génico de miR aislado puede administrarse a un sujeto en combinación con uno o más tratamientos antineoplásicos adicionales. Los tratamientos antineoplásicos adecuados incluyen, pero sin limitación, quimioterapia, radioterapia y combinaciones de las mismas (por ejemplo, quimiorradiación).
- Cuando el al menos un producto génico de miR aislado está regulado positivamente en las células cancerosas, el método comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de al menos un compuesto para inhibir la expresión del al menos un producto génico de miR, denominado en la presente memoria compuesto de inhibición de la expresión génica de miR, de modo que se inhiba la proliferación de células de cáncer sólido. El al menos un compuesto de inhibición de la expresión de miR es específico para un producto génico de miR seleccionado del grupo que consiste en miR-21, miR-17-5p, miR-191, miR-29b-2, miR-223, miR-128b, miR-199a-1, miR-24-1, miR-24-2, miR-146, miR-155, miR-181b-1, miR-20a, miR-107, miR-32, miR-92-2, miR-214, miR-30c, miR-25, miR-221, miR-106a y combinaciones de los mismos. Un compuesto de inhibición de la expresión génica de miR puede administrarse a un sujeto en combinación con uno o más tratamientos antineoplásicos adicionales. Los tratamientos antineoplásicos adecuados incluyen, pero sin limitación, quimioterapia, radioterapia y combinaciones de los mismos (por ejemplo, quimiorradiación).
- Los términos “tratar”, “tratando” y “tratamiento”, como se usan en la presente memoria, se refieren a aliviar síntomas asociados con una enfermedad o afección, por ejemplo, un cáncer sólido, incluyendo prevenir o retardar la aparición de los síntomas de la enfermedad, y/o reducir la gravedad o frecuencia de los síntomas de la enfermedad o afección. Se define que los términos “sujeto”, “paciente” e “individuo” en la presente memoria incluyen animales, tales como mamíferos, incluyendo, pero sin limitación, primates, vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, cobayas, ratas, ratones u otras especies bovinas, ovinas, equinas, caninas, felinas, roedoras o murinas. Preferentemente el animal es un ser humano.
- Como se usa en la presente memoria, una “cantidad eficaz” de un producto génico de miR aislado es una cantidad suficiente para inhibir la proliferación de una célula cancerosa en un sujeto que padece cáncer sólido. Un experto en la materia puede determinar fácilmente una cantidad eficaz de un producto génico de miR para administrar a un sujeto dado, teniendo en cuenta factores tales como la talla y peso del sujeto; el alcance de la penetración de la enfermedad; la edad, salud y sexo del sujeto; la vía de administración; y si la administración es regional o sistémica.
- Por ejemplo, una cantidad eficaz de un producto génico de miR aislado puede basarse en el peso aproximado de una masa tumoral para tratar. El peso aproximado de una masa tumoral puede determinarse calculando el volumen aproximado de la masa, en la que un centímetro cúbico de volumen es aproximadamente equivalente a un gramo.
- Una cantidad eficaz del producto génico de miR aislado basándose en el peso de una masa tumoral puede estar en el intervalo de aproximadamente 10-500 microgramos/gramo de masa tumoral. La masa tumoral puede ser de al menos aproximadamente 10 microgramos/gramo de masa tumoral, al menos aproximadamente 60 microgramos/gramo de masa tumoral o al menos aproximadamente 100 microgramos/gramo de masa tumoral.
- Una cantidad eficaz de un producto génico de miR aislado también puede basarse en el peso corporal aproximado o estimado de un sujeto para tratar. Preferentemente, dichas cantidades eficaces se administran por vía parenteral o por vía entérica, como se describe en la presente memoria. Por ejemplo, una cantidad eficaz del producto génico de miR aislado que se administra a un sujeto puede variar de aproximadamente 53.000 microgramos/kilogramo de peso corporal, de aproximadamente 700-1000 microgramos/kg de peso corporal o más de aproximadamente 1000 microgramos/kg de peso corporal.
- Un experto en la materia también puede determinar fácilmente un régimen de dosificación apropiado para la administración de un producto génico de miR aislado a un sujeto dado. Por ejemplo, puede administrarse un producto génico de miR al sujeto una vez (por ejemplo, como una única inyección o deposición). Como alternativa, puede administrarse un producto génico de miR una vez o dos veces al día a un sujeto durante un periodo de aproximadamente tres a aproximadamente veintiocho días, más particularmente de aproximadamente siete a aproximadamente diez días. En un régimen de dosificación particular, se administra un producto génico de miR una vez al día durante siete días. Cuando un régimen de dosificación comprende múltiples administraciones, se entiende que la cantidad eficaz del producto génico de miR administrado al sujeto puede comprender la cantidad total de producto génico administrado durante el régimen de dosificación completo.
- Como se usa en la presente memoria, un producto génico de miR “aislado” es uno que se sintetiza, o se altera o retira del estado natural mediante intervención humana. Por ejemplo, un producto génico de miR sintético, o un producto génico de miR parcial o completamente separado de los materiales coexistentes de su estado natural, se considera que está “aislado”. Un producto génico de miR aislado puede existir en forma sustancialmente purificada, o puede existir en una célula en la que se ha suministrado el producto génico de miR. Por lo tanto, un producto

génico de miR que se suministra deliberadamente a, o se expresa en, una célula se considera un producto génico de miR "aislado". También se considera que un producto génico de miR producido dentro de una célula a partir de una molécula precursora de miR es una molécula "aislada". Los productos génicos de miR aislados descritos en la presente memoria pueden usarse para la fabricación de un medicamento para tratar un cáncer sólido en un sujeto (por ejemplo, un ser humano).

5 Pueden obtenerse productos génicos de miR aislados usando varias técnicas convencionales. Por ejemplo, los productos génicos de miR pueden sintetizarse químicamente o producirse recombinantemente usando métodos conocidos en este campo. Los productos génicos de miR pueden sintetizarse químicamente usando fosforamiditas 10 ribonucleosídicas protegidas apropiadamente y un sintetizador de ADN/ARN convencional. Los proveedores comerciales de moléculas de ARN sintéticas o reactivos de síntesis incluyen, por ejemplo, Proligo (Hamburgo, Alemania), Dharmacron Research (Lafayette, CO, Estados Unidos), Pierce Chemical (parte de Perbio Science, Rockford, IL, Estados Unidos), Glen Research (Sterling, VA, Estados Unidos), ChemGenes (Ashland, MA, Estados Unidos) y Cruachem (Glasgow, Reino Unido).

15 Como alternativa, los productos génicos de miR pueden expresarse a partir de plásmidos de ADN circulares o lineales recombinantes usando cualquier promotor adecuado. Los promotores adecuados para expresar ARN a partir de un plásmido incluyen, por ejemplo, las secuencias promotoras de pol III de ARN U6 o H1, o los promotores de citomegalovirus. La selección de otros promotores adecuados está dentro de la experiencia de la técnica. Los 20 plásmidos recombinantes también pueden comprender promotores inducibles o regulables para expresión de los productos génicos de miR en células cancerosas.

25 Los productos génicos de miR que se expresan a partir de plásmidos recombinantes pueden aislarse de sistemas de expresión de células cultivadas por técnicas convencionales. Los productos génicos de miR que se expresan a partir de plásmidos recombinantes también pueden suministrarse a, y expresarse directamente en, las células cancerosas. El uso de plásmidos recombinantes para suministrar los productos génicos de miR a células cancerosas se analiza en más detalle posteriormente.

30 Los productos génicos de miR pueden expresarse a partir de un plásmido recombinante separado, o pueden expresarse a partir del mismo plásmido recombinante. Los productos génicos de miR pueden expresarse como moléculas precursoras de ARN a partir de un único plásmido, y las moléculas precursoras se procesan en el producto génico de miR funcional por un sistema de procesamiento adecuado, incluyendo, pero sin limitación, sistemas de procesamiento existentes dentro de una célula cancerosa. Otros sistemas de procesamiento adecuados incluyen, por ejemplo, el sistema de lisado celular de *Drosophila in vitro* (por ejemplo, como se describe en la 35 Solicitud de Patente Publicada en Estados Unidos N° 2002/0086356 de Tuschl *et al.*) y el sistema de RNAsa III de *E. coli* (por ejemplo, como se describe en la Solicitud de Patente Publicada de Estados Unidos N° 2004/0014113 de Yang *et al.*).

40 La selección de plásmidos adecuados para expresar los productos génicos de miR, métodos para insertar secuencias de ácido nucleico en el plásmido para expresar los productos génicos, y métodos para suministrar el plásmido recombinante a las células de interés están dentro de la experiencia de la técnica. Véase, por ejemplo, Zeng *et al.* (2002), Molecular Cell 9: 1327-1333; Tuschl (2002), Nat. Biotechnol. 20: 446-448; Brummelkamp *et al.* (2002), Science 296: 550-553; Miyagishi *et al.* (2002), Nat. Biotechnol. 20: 497-500; Paddison *et al.* (2002), Genes Dev. 16: 948-958; Lee *et al.* (2002), Nat. Biotechnol. 20: 500-505; y Paul *et al.* (2002), Nat. Biotechnol. 20: 505-508.

45 Un plásmido que expresa los productos génicos de miR puede comprender una secuencia que codifica un ARN precursor de miR bajo el control del promotor intermedio-temprano de CMV. Como se usa en la presente memoria, "bajo el control" de un promotor significa que las secuencias de ácido nucleico que codifican el producto génico de miR se localizan 3' del promotor, de modo que el promotor puede iniciar la transcripción de las secuencias codificantes del producto génico de miR.

50 Los productos génicos de miR también pueden expresarse a partir de vectores virales recombinantes. Se contempla que los productos génicos de miR pueden expresarse a partir de dos vectores virales recombinantes separados, o del mismo vector viral. El ARN expresado a partir de dos vectores virales recombinantes puede aislarse de sistemas de expresión de células cultivadas por técnicas convencionales, o puede expresarse directamente en células cancerosas. El uso de vectores virales recombinantes para suministrar los productos génicos de miR a células cancerosas se analiza en más detalle posteriormente.

55 Los vectores virales recombinantes comprenden secuencias que codifican los productos génicos de miR y cualquier promotor adecuado para expresar las secuencias de ARN. Los promotores adecuados incluyen, pero sin limitación, las secuencias promotoras de pol III de ARN U6 o H1, o los promotores de citomegalovirus. La selección de otros promotores adecuados está dentro de la experiencia de la técnica. Los vectores virales recombinantes también pueden comprender promotores inducibles o regulables para la expresión de los productos génicos de miR en una célula cancerosa.

5 Puede usarse cualquier vector viral capaz de aceptar las secuencias codificantes para los productos génicos de miR; por ejemplo, vectores derivados de adenovirus (AV); virus adenoasociados (AAV); retrovirus (por ejemplo, lentivirus (LV), Rhabdovirus, virus de leucemia murina); virus del herpes y similares. El tropismo de los vectores virales pueden modificarse por seudotipación de los vectores con proteínas de envoltura u otros antígenos superficiales de otros virus, o sustituyendo diferentes proteínas de cápsida viral, según sea apropiado.

10 Por ejemplo, los vectores lentivirales pueden seudotiparse con proteínas de superficie de virus de estomatitis vesicular (VSV), rabia, Ébola, Mokola y similares. Pueden realizarse vectores de AAV para dirigirse a células diferentes modificando por ingeniería genética los vectores para expresar diferentes serotipos de proteínas de la cápsida. Por ejemplo, un vector de AAV que expresa una cápsida de serotipo 2 en un genoma de serotipo 2 se denomina AAV 2/2. Este gen de cápsida de serotipo 2 en el vector de AAV 2/2 puede reemplazarse por un gen de cápsida de serotipo 5 para producir un vector de AAV 2/5. Las técnicas para construir vectores de AAV que expresan diferentes serotipos de proteínas de la cápsida están dentro de la experiencia de la técnica; véase, por ejemplo, Rabinowitz, J. E., *et al.* (2002), *J. Virol.* 76: 791-801.

15 15 La selección de vectores virales recombinantes, métodos para insertar secuencias de ácido nucleico para expresar ARN en el vector, métodos para suministrar el vector viral a las células de interés y recuperación de los productos de ARN expresados están dentro de la experiencia de la técnica. Véase, por ejemplo, Domburg (1995), *Gene Therapy* 2: 301-310; Eglitis (1988), *Biotechniques* 6: 608-614; Miller (1990), *Hum. Gene Therapy* 1: 5-14; y Anderson (1998), *Nature* 392: 25-30.

20 25 Son vectores virales particularmente adecuados los derivados de AV y AAV. Se describen un vector de AV adecuado para expresar los productos génicos de miR, un método para construir el vector de AV recombinante y un método para suministrar el vector a células diana, en Xia *et al.* (2002), *Nat. Biotech.* 20: 1006-1010. Se describen vectores de AAV adecuados para expresar los productos génicos de miR, métodos para construir el vector de AAV recombinante y métodos para suministrar los vectores a células diana en Samulski *et al.* (1987), *J. Virol.* 61: 3096-3101; Fisher *et al.* (1996), *J. Virol.*, 70: 520-532; Samulski *et al.* (1989), *J. Virol.* 63: 3822-3826; Patente de Estados Unidos Nº 5.252.479; Patente de Estados Unidos Nº 5.139.941; Solicitud de Patente Internacional Nº WO 94/13788; y Solicitud de Patente Internacional Nº WO 93/24641. En una realización, los productos génicos de miR se expresan a partir de un único vector de AAV recombinante que comprende el promotor intermedio temprano de CMV.

30 35 Un vector viral de AAV recombinante puede comprender una secuencia de ácido nucleico que codifique un ARN precursor de miR en conexión operativa con una secuencia de terminación poliT bajo el control de un promotor de ARN U6 humano. Como se usa en la presente memoria, "en conexión operativa con una secuencia de terminación poliT" significa que las secuencias de ácido nucleico que codifican las cadenas con sentido o antisentido están inmediatamente adyacentes a la señal de terminación poliT en la dirección 5'. Durante la transcripción de las secuencias de miR del vector, las señales de terminación poliT actúan para terminar la transcripción.

40 45 Como alternativa, puede administrarse al sujeto una cantidad eficaz de al menos un compuesto que inhibe la expresión de miR. Como se usa en la presente memoria, "inhibir la expresión de miR" significa que la producción del precursor y/o la forma madura, activa del producto génico de miR después del tratamiento es menor que la cantidad producida antes del tratamiento. Un experto en la materia puede determinar fácilmente si se ha inhibido la expresión de miR en una célula cancerosa, usando, por ejemplo, las técnicas para determinar el nivel de transcripto de miR analizadas anteriormente para el método de diagnóstico. La inhibición puede producirse al nivel de la expresión génica (es decir, inhibiendo la transcripción de un gen de miR que codifica el producto génico de miR) o el nivel de procesamiento (por ejemplo, inhibiendo el procesamiento de un precursor de miR en un miR activo, maduro).

50 Como se usa en la presente memoria, una "cantidad eficaz" de un compuesto que inhibe la expresión de miR es una cantidad suficiente para inhibir la proliferación de una célula cancerosa en un sujeto que padece un cáncer (por ejemplo, un cáncer sólido). Un experto en la materia puede determinar fácilmente una cantidad eficaz de un compuesto de inhibición de la expresión de miR para administrar a un sujeto dado, teniendo en cuenta factores tales como la talla y el peso del sujeto; el alcance de la penetración de la enfermedad; la edad, salud y sexo del sujeto; la vía de administración; y si la administración es regional o sistémica.

55 55 Por ejemplo, una cantidad eficaz del compuesto de inhibición de la expresión puede basarse en el peso aproximado de una masa tumoral para tratar, como se describe en la presente memoria. Una cantidad eficaz de un compuesto que inhibe la expresión de miR también puede basarse en el peso corporal aproximado o estimado de un sujeto para tratar, como se describen en la presente memoria.

60 60 Un experto en la materia también puede determinar fácilmente un régimen de dosificación apropiado para administrar un compuesto que inhibe la expresión de miR a un sujeto dado.

65 Los compuestos adecuados para inhibir la expresión génica de miR incluyen ARN bicatenario (tal como ARN de interferencia corto o pequeño o "ARNip"), ácidos nucleicos antisentido y moléculas de ARN enzimático, tales como ribozimas. Cada uno de estos compuestos puede dirigirse a un producto génico de miR dado e interferir con la expresión (por ejemplo, inhibir la traducción, inducir la escisión o destrucción) del producto génico de miR diana.

Por ejemplo, la expresión de un gen de miR dado puede inhibirse induciendo la interferencia de ARN del gen de miR con una molécula de ARN bicatenario ("ARNbc") aislada que tiene al menos 90 %, por ejemplo al menos 95 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % de homología de secuencia con al menos una parte del producto génico de miR. La molécula de ARNbc puede ser un "ARN de interferencia corto o pequeño" o "ARNip".

- 5 El ARNip útil en los presentes métodos comprende ARN bicatenario corto de aproximadamente 17 nucleótidos a aproximadamente 29 nucleótidos de longitud, preferentemente de aproximadamente 19 a aproximadamente 25 nucleótidos de longitud. El ARNip comprende una cadena de ARN con sentido y una cadena de ARN antisentido complementaria hibridadas entre sí por interacción de formación de pares de bases de Watson-Crick convencionales (en lo sucesivo en la presente memoria "con formación de pares de bases"). La cadena con sentido comprende una secuencia de ácido nucleico que es sustancialmente idéntica a una secuencia de ácido nucleico contenida dentro del producto génico de miR diana.
- 10 Como se usa en la presente memoria, una secuencia de ácido nucleico en un ARNip que es "sustancialmente idéntico" a una secuencia diana contenida dentro del ARNm diana es una secuencia de ácido nucleico que es idéntica a la secuencia diana, o que difiere de la secuencia diana en uno o dos nucleótidos. Las cadenas con sentido y antisentido del ARNip pueden comprender dos moléculas de ARN monocatenarias, complementarias, o pueden comprender una única molécula en la que dos partes complementarias forman pares de bases y están ligadas covalentemente por un área de "horquilla" monocatenaria.
- 15 20 25 El ARNip también puede ser ARN alterado que difiere del ARN de origen natural por la adición, delección, sustitución y/o alteración de uno o más nucleótidos. Dichas alteraciones pueden incluir la adición de material no nucleotídico, tal como en el extremo o los extremos del ARNip o en uno o más nucleótidos internos del ARNip, o modificaciones que hacen al ARNip resistente a la digestión por nucleasa, o la sustitución de uno o más nucleótidos en el ARNip con desoxirribonucleótidos.
- 30 Una o ambas cadenas del ARNip también puede comprender un saliente 3'. Como se usa en la presente memoria, un "saliente 3'" se refiere a al menos un nucleótido no emparejado que se extiende desde el extremo 3' de una cadena de ARN bicatenaria. Por lo tanto, el ARNip puede comprender al menos un saliente 3' de 1 a aproximadamente 6 nucleótidos (que incluye ribonucleótidos o desoxirribonucleótidos) de longitud, de 1 a aproximadamente 5 nucleótidos de longitud, de 1 a aproximadamente 4 nucleótidos de longitud, o de aproximadamente 2 a aproximadamente 4 nucleótidos de longitud. El saliente 3' puede estar presente en ambas cadenas del ARNip, y es de 2 nucleótidos de longitud. Por ejemplo, cada cadena del ARNip puede comprender salientes 3' de ácido dítimidílico ("TT") o ácido diuridílico ("uu").
- 35 40 45 50 55 60 65 El ARNip puede producirse de forma química o biológica, o puede expresarse a partir de un plásmido recombinante o vector viral, como se ha descrito anteriormente para los productos génicos de miR aislados. Se describen métodos ejemplares para producir y ensayar moléculas de ARNbc o ARNip en la Solicitud de Patente Publicada de Estados Unidos Nº 2002/0173478 de Gewirtz y en la Solicitud de Patente Publicada de Estados Unidos Nº 2004/0018176 de Reich *et al.*
- La expresión de un gen de miR dado también puede inhibirse por un ácido nucleico antisentido. Como se usa en la presente memoria, un "ácido nucleico antisentido" se refiere a una molécula de ácido nucleico que se une a ARN diana por medio de interacciones de ARN-ARN, ARN-ADN o ARN-ácido peptidónucleico, que alteran la actividad del ARN diana. Son ácidos nucleicos antisentido adecuados para su uso en los presentes métodos ácidos nucleicos monocatenarios (por ejemplo, ARN, ADN, quimeras de ARN-ADN, ácido peptidónucleico (PNA)) que generalmente comprenden una secuencia de ácido nucleico complementaria de una secuencia de ácido nucleico contigua en un producto génico de miR. El ácido nucleico antisentido puede comprender una secuencia de ácido nucleico que es 50-100 % complementaria, 75-100 % complementaria o 95-100 % complementaria de una secuencia de ácido nucleico contigua en un producto génico de miR. Se proporcionan secuencias de ácido nucleico para los productos génicos de miR en las Tablas 1a y 1b. Sin desear quedar ligado a ninguna teoría, se cree que los ácidos nucleicos antisentido activan RNasa H u otra nucleasa celular que digiere la doble cadena de producto génico de miR/ácido nucleico antisentido.
- Los ácidos nucleicos antisentido también pueden contener modificaciones de la cadena principal de ácido nucleico o de los restos de azúcar y base (o su equivalente) para potenciar la especificidad diana, resistencia a nucleasa, suministro u otras propiedades relacionadas con la eficacia de la molécula. Dichas modificaciones incluyen restos de colesterol, intercaladores bicatenarios, tales como acridina, o uno o más grupos resistentes a nucleasa.
- Pueden producirse ácidos nucleicos antisentido de forma química o biológica, o pueden expresarse a partir de un plásmido o vector viral recombinante, como se ha descrito anteriormente para los productos génicos de miR aislados. Están dentro de la experiencia de la técnica métodos ejemplares para producir y ensayar; véase, por ejemplo, Stein y Cheng (1993), Science 261: 1004 y Patente de Estados Unidos Nº 5.849.902 de Woolf *et al.*
- La expresión de un gen de miR dado también puede inhibirse por un ácido nucleico enzimático. Como se usa en la presente memoria, un "ácido nucleico enzimático" se refiere a un ácido nucleico que comprende una región de unión

- 5 a sustrato que tiene complementariedad con una secuencia de ácido nucleico contigua de un producto génico de miR, y que es capaz de escindir específicamente el producto génico de miR. La región de unión al sustrato de ácido nucleico enzimático puede ser, por ejemplo, 50-100 % complementaria, 75-100 % complementaria o 95-100 % complementaria de una secuencia de ácido nucleico contigua en un producto génico de miR. Los ácidos nucleicos enzimáticos también pueden comprender modificaciones en los grupos de base, azúcar y/o fosfato. Un ácido nucleico enzimático ejemplar para su uso en los presentes métodos es una ribozima.
- 10 Los ácidos nucleicos enzimáticos pueden producirse de forma química o biológica, o pueden expresarse a partir de un plásmido o vector viral recombinante, como se ha descrito anteriormente para los productos génicos de miR aislados. Se describen métodos ejemplares para producir y ensayar moléculas de ARNbc o ARNip en Werner y Uhlenbeck (1995), Nucl. Acids Res. 23: 2092-96; Hammann *et al.* (1999), Antisense and Nucleic Acid Drug Dev. 9: 25-31; y Patente de Estados Unidos Nº 4.987.071 de Cech *et al.*
- 15 15 La administración de al menos un producto génico de miR, o al menos un compuesto para inhibir la expresión de miR, inhibirá la proliferación de células cancerosas en un sujeto que tiene un cáncer sólido. Como se usa en la presente memoria, "inhibir la proliferación de una célula cancerosa" significa destruir la célula, o detener permanente o temporalmente o ralentizar el crecimiento de la célula. La inhibición de la proliferación de células cancerosas puede inferirse si el número de dichas células en el sujeto permanece constante o se reduce después de la administración de los productos génicos de miR o los compuestos de inhibición de la expresión del gen de miR. Una inhibición de la proliferación de células cancerosas puede también inferirse si el número absoluto de dichas células aumenta, pero la tasa de crecimiento tumoral disminuye.
- 20 20 El número de células cancerosas en el cuerpo de un sujeto puede determinarse por medición directa, o mediante estimación del tamaño de las masas tumorales primarias o metastásicas. Por ejemplo, el número de células cancerosas en un sujeto puede medirse por métodos inmunohistológicos, citometría de flujo, u otras técnicas diseñadas para detectar marcadores de superficie característicos de células cancerosas.
- 25 25 El tamaño de una masa tumoral puede determinarse por observación visual directa, o por métodos de formación de imágenes de diagnóstico, tales como rayos X, formación de imágenes por resonancia magnética, ultrasonidos y escintigrafía. Pueden emplearse métodos de formación de imágenes de diagnóstico usados para determinar el tamaño de la masa tumoral con o sin agentes de contraste, como se conoce en la técnica. El tamaño de una masa tumoral también puede determinarse por medios físicos, tales como palpación de la masa tisular o medición de la masa tisular con un instrumento de medición, tal como un calibrador.
- 30 30 35 Los productos génicos de miR o compuestos de inhibición de la expresión génica de miR pueden administrarse a un sujeto por cualquier medio adecuado para suministrar estos compuestos a células cancerosas del sujeto. Por ejemplo, los productos génicos de miR o compuestos de inhibición de la expresión de miR pueden administrarse por métodos adecuados para transfectar células del sujeto con estos compuestos, o con ácidos nucleicos que comprenden secuencias que codifican estos compuestos. Las células se transfectan con un vector plasmídico o viral que comprende secuencias que codifican al menos un producto génico de miR o compuesto de inhibición de la expresión génica de miR.
- 40 40 45 Se conocen bien en la técnica métodos de transfección para células eucariotas e incluyen, por ejemplo, inyección directa del ácido nucleico en el núcleo o pronúcleo de una célula; electroporación; transferencia de liposomas o transferencia mediada por materiales lipófilos; suministro de ácidos nucleicos mediado por receptor, biobalística o aceleración de partículas; precipitación con fosfato cálcico y transfección mediada por vectores virales.
- 50 50 55 Por ejemplo, las células pueden transfectarse con un compuesto de transferencia liposómico, por ejemplo, DOTAP (N-[1-(2,3-dioleoloxi)propil]-N,N,N-trimetil-amonio metilsulfato, Boehringer-Mannheim) o un equivalente, tal como LIPOFECTINA. La cantidad de ácido nucleico usada no es crítica; pueden conseguirse resultados aceptables con 0,1-100 microgramos de ácido nucleico/10⁵ células. Por ejemplo, puede usarse una relación de aproximadamente 0,5 microgramos de vector plasmídico en 3 microgramos de DOTAP por cada 10⁵ células.
- 60 60 65 También puede administrarse un producto génico de miR o compuesto de inhibición de la expresión génica de miR a un sujeto por cualquier vía de administración entérica o parenteral adecuada. Las vías de administración entéricas adecuadas para los presentes métodos incluyen, por ejemplo, suministro oral, rectal o intranasal. Las vías de administración parenterales adecuadas incluyen, por ejemplo, administración intravascular (por ejemplo, inyección de embolada intravenosa, infusión intravenosa, inyección de embolada intraarterial, infusión intraarterial e instilación por catéter en la vasculatura); inyección peri e intratisular (por ejemplo, inyección peritumoral e intratumoral, inyección intrarretinal o inyección subretinal); inyección o deposición subcutánea, incluyendo infusión subcutánea (tal como por bombas osmóticas); aplicación directa al tejido de interés, por ejemplo por un catéter y otro dispositivo de colocación (por ejemplo, un gránulo retinal o un suppositorio o un implante que comprenda un material poroso, no poroso o gelatinoso); e inhalación. Son vías de administración particularmente adecuadas inyección, infusión e inyección directa en el tumor.

- En los presentes métodos, puede administrarse un producto génico de miR o compuesto de inhibición de la expresión de producto génico de miR al sujeto como ARN desnudo, en combinación con un reactivo de suministro, o como un ácido nucleico (por ejemplo, un plásmido recombinante o vector viral) que comprende secuencias que expresan el producto génico de miR o compuesto de inhibición de la expresión del producto génico de miR. Los reactivos de suministro adecuados incluyen, por ejemplo, el reactivo lipófilo Mirus Transit TKO; lipofectina; lipofectamina; celfectina; policationes (por ejemplo, polilisina) y liposomas.
- Se analizan en la presente memoria y/o se conocen bien en la técnica plásmidos recombinantes y vectores virales que comprenden secuencias que expresan los productos génicos de miR o compuestos de inhibición de la expresión génica de miR, y técnicas para suministrar dichos plásmidos y vectores a células cancerosas.
- Se usan liposomas para suministrar un producto génico de miR o compuestos de inhibición de la expresión génica de miR (o ácidos nucleicos que comprenden secuencias que los codifican) a un sujeto. Los liposomas también pueden aumentar la semivida en sangre de los productos génicos o ácidos nucleicos. Pueden formarse liposomas adecuados a partir de lípidos formadores de vesículas convencionales, que generalmente incluyen fosfolípidos neutros o cargados negativamente y un esterol, tal como colesterol. La selección de lípidos generalmente se guía por la consideración de factores, tales como el tamaño de liposoma deseado y la semivida de los liposomas en el torrente sanguíneo. Se conocen diversos métodos para preparar liposomas, por ejemplo, como se describe en Szoka *et al.* (1980), Ann. Rev. Biophys. Bioeng. 9: 467; y Patentes de Estados Unidos Nº 4.235.871, 4.501.728, 4.837.028 y 5.019.369.
- Los liposomas para su uso en los presentes métodos pueden comprender una molécula ligando que dirige el liposoma a células cancerosas. Se prefieren ligandos que se unan a receptores prevalentes en células cancerosas, tales como anticuerpos monoclonales que se unen a antígenos celulares tumorales.
- Los liposomas para su uso en los presentes métodos también pueden modificarse para evitar la eliminación por el sistema de macrófagos mononucleares ("MMS") y el sistema reticuloendotelial ("RES"). Dichos liposomas modificados tienen restos de inhibición de la opsonización en la superficie o incorporados en la estructura del liposoma. Un liposoma puede comprender tanto un resto de inhibición de la opsonización como un ligando.
- Los restos inhibidores de la opsonización para su uso en la preparación de los liposomas son normalmente polímeros hidrófilos grandes que se unen a la membrana del liposoma. Como se usa en la presente memoria, un resto inhibidor de opsonización está "unido" a una membrana del liposoma cuando está química o físicamente unido a la membrana, por ejemplo, por la intercalación de un anclaje soluble en lípidos en la membrana en sí misma, o por unión directamente con grupos activos de lípidos de membrana. Estos polímeros hidrófilos inhibidores de opsonización forman una capa superficial protectora que reduce significativamente la captación de los liposomas por el MMS y RES; por ejemplo, como se describe en la Patente de Estados Unidos Nº 4.920.016.
- Los restos inhibidores de opsonización adecuados para modificar liposomas son preferentemente polímeros solubles en agua con un peso molecular medio en número de aproximadamente 500 a aproximadamente 40.000 Dalton, y más preferentemente de aproximadamente 2.000 a aproximadamente 20.000 Dalton. Dichos polímeros incluyen derivados de polietilenglicol (PEG) o polipropilenglicol (PPG); por ejemplo, metoxi PEG o PPG y estearato de PEG o PPG; polímeros sintéticos, tales como poliacrilonamida o poli N-vinil pirrolidona; poliamidoaminas lineales, ramificadas o dendriméricas; ácidos poliacrílicos; polialcoholes, por ejemplo, polivinilalcohol y polixilitol a los que se unen químicamente grupos carboxílicos o amino, así como gangliósidos, tales como gangliósido GM1. También son adecuados copolímeros de PEG, metoxi PEG o metoxi PPG o derivados de los mismos. Además, el polímero inhibidor de opsonización puede ser un copolímero en bloque de PEG y un poliamino ácido, polisacárido, poliamidoamina, polietilenamina o polinucleótido. Los polímeros inhibidores de opsonización también pueden ser polisacáridos naturales que contienen aminoácidos o ácidos carboxílicos, por ejemplo, ácido galacturónico, ácido glucurónico, ácido manurónico, ácido hialurónico, ácido péptico, ácido neuramínico, ácido algínico, carragenina; polisacáridos u oligosacáridos aminados (lineales o ramificados); o polisacáridos u oligosacáridos carboxilados, por ejemplo, que han reaccionado con derivados de ácidos carbónicos con enlace resultante de grupos carboxílicos. Preferentemente, el resto de inhibición de la opsonización es un PEG, PPG o un derivado de los mismos. Los liposomas modificados con PEG o derivados de PEG se denominan en ocasiones "liposomas PEGilados".
- El resto inhibidor de la opsonización puede estar unido a la membrana del liposoma por una cualquiera de numerosas técnicas bien conocidas. Por ejemplo, un éster de N-hidroxisuccinimida de PEG puede estar unido a un anclaje soluble en lípidos de fosfatidiletanolamina, y después unido a una membrana. De forma similar, un polímero de dextrano puede derivatizarse con un anclaje soluble en lípidos de estearilamina mediante aminación reductora usando Na(CN)BH₃ y una mezcla de disolvente, tal como tetrahidrofurano y agua en una relación 30:12 a 60 °C.
- Los liposomas modificados con restos inhibidores de opsonización permanecen en la circulación durante mucho más tiempo que los liposomas no modificados. Por esta razón, dichos liposomas se denominan en ocasiones liposomas "sigilosos". Se sabe que los liposomas sigilosos se acumulan en tejidos alimentados por microvasculatura porosa o "filtrante". Por lo tanto, el tejido caracterizado por dichos defectos de microvasculatura, por ejemplo, tumores sólidos, acumularán eficazmente estos liposomas; véase Gabizon, *et al.* (1988), Proc. Natl. Acad. Sci., U.S.A., 85: 6949-53.

- Además, la captación reducida por el RES reduce la toxicidad de los liposomas sigilosos evitando la acumulación significativa de los liposomas en el hígado y el bazo. Por lo tanto, los liposomas que se modifican con restos inhibidores de la opsonización son particularmente adecuados para suministrar los productos génicos de miR o compuestos de inhibición de la expresión génica de miR (o ácidos nucleicos que comprenden secuencias que los codifican) a células tumorales.
- 5 Los productos génicos de miR o compuestos de inhibición de la expresión génica de miR pueden formularse como composiciones farmacéuticas, denominadas en ocasiones "medicamentos", antes de administrarlos a un sujeto, de acuerdo con técnicas conocidas en este campo. En consecuencia, la presente divulgación abarca composiciones farmacéuticas para tratar un cáncer sólido. La composición farmacéutica puede comprender al menos un producto genético de miR aislado, o una variante aislada o fragmento biológicamente activo del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. El al menos un producto genético de miR puede corresponder a un producto genético de miR que tiene un nivel reducido de expresión en células de cáncer sólido en relación con células de control adecuadas. El producto genético de miR aislado puede seleccionarse del grupo que consiste en miR-145, miR-155, miR-218-2 o combinaciones de los mismos.
- 10 Las composiciones farmacéuticas pueden comprender al menos un compuesto de inhibición de la expresión de miR. El al menos un compuesto de inhibición de la expresión génica de miR puede ser específico para un gen de miR cuya expresión es mayor en células de cáncer sólido que en células de control. El compuesto de inhibición de la expresión génica de miR es específico para uno o más productos génicos de miR seleccionados del grupo que consiste en miR-21, miR-17-5p, miR-191, miR-29b-2, miR-223, miR-128b, miR-199a-1, miR-24-1, miR-24-2, miR-146, miR-155, miR-181b-1, miR-20a, miR-107, miR-32, miR-92-2, miR-214, miR-30c, miR-25, miR-221, miR-106a y combinaciones de los mismos.
- 15 20 25 30 35 40 45 50 55 60 65 Las composiciones farmacéuticas se caracterizan como al menos estériles y sin pirógenos. Como se usa en la presente memoria, las "composiciones farmacéuticas" incluyen formulaciones para uso humano y veterinario. Los métodos para preparar las composiciones farmacéuticas están dentro de la experiencia de la técnica, por ejemplo como se describe en Remington's Pharmaceutical Science, 17^a ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa. (1985).
- Las presentes composiciones farmacéuticas comprenden al menos un producto genético de miR o compuesto de inhibición de la expresión génica de miR (o al menos un ácido nucleico que comprende secuencias que los codifican) (por ejemplo, de 0,1 a 90 % en peso), o una sal fisiológicamente aceptable de los mismos, mezclados con un vehículo farmacéuticamente aceptable. Las composiciones farmacéuticas pueden comprender adicionalmente uno o más agentes antineoplásicos (por ejemplo, agentes quimioterapéuticos). Las formulaciones farmacéuticas también pueden comprender al menos un producto genético de miR o compuesto de inhibición de la expresión génica de miR (o al menos un ácido nucleico que comprende secuencias que los codifican), que están encapsulados por liposomas y un vehículos farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica puede comprender un gen o producto genético de miR que no es miR-15 y/o miR-16.
- Son vehículos farmacéuticamente aceptables especialmente adecuados agua, agua tamponada, solución salina normal, solución salina 0,4 %, glicina 0,3 %, ácido hialurónico y similares.
- Las composiciones farmacéuticas pueden comprender al menos un producto genético de miR o compuesto de inhibición de la expresión génica de miR (o al menos un ácido nucleico que comprende secuencias que los codifican) que es resistente a la degradación por nucleasas. Un experto en la materia puede sintetizar fácilmente ácidos nucleicos que son resistentes a nucleasa, por ejemplo, incorporando uno o más ribonucleótidos que se modifican en la posición 2' en el producto genético de miR. Los ribonucleótidos modificados 2' adecuados incluyen los modificados en la posición 2' con fluoro, amino, alquilo, alcoxi y O-aliilo.
- Las composiciones farmacéuticas pueden comprender también excipientes y/o aditivos farmacéuticos convencionales. Los excipientes farmacéuticos adecuados incluyen estabilizadores, antioxidantes, agentes de ajuste de la osmolalidad, tampones y agentes de ajuste de pH. Los aditivos adecuados incluyen, por ejemplo, tampones fisiológicamente biocompatibles (por ejemplo, clorhidrato de trometamina), adiciones de quelantes (tales como, por ejemplo, DTPA o DTPA-bisamida) o complejos de quelado de calcio (tales como, por ejemplo, DTPA de calcio, CaNaDTPA-bisamida) u, opcionalmente, adiciones de sales de calcio o sodio (por ejemplo cloruro cálcico, ascorbato cálcico, gluconato cálcico o lactato cálcico). Las composiciones farmacéuticas pueden envasarse para su uso en forma líquida, o pueden liofilizarse.
- Para composiciones farmacéuticas sólidas, pueden usarse vehículos farmacéuticamente aceptables sólidos no tóxicos convencionales; por ejemplo, usos farmacéuticos de manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina sódica, talco, celulosa, glucosa, sacarosa, carbonato de magnesio y similares.
- Por ejemplo, una composición farmacéutica sólida para administración oral puede comprender cualquiera de los vehículos y excipientes enumerados anteriormente y 10-95 %, preferentemente 25 %-75 %, del al menos un producto genético de miR o compuesto de inhibición de la expresión génica de miR (o al menos un ácido nucleico que comprende secuencias que los codifican). Una composición farmacéutica para administración por aerosol (de

5 inhalación) puede comprender 0,01-20 % en peso, preferentemente 1 %-10 % en peso, del al menos un producto genético de miR o compuesto de inhibición de la expresión génica de miR (o al menos un ácido nucleico que comprende secuencias que los codifican) encapsulado en un liposoma como se ha descrito anteriormente, y un propulsor. También puede incluirse un vehículo según se deseé; por ejemplo, lecitina para suministro intranasal.

10 Las composiciones farmacéuticas pueden comprender además uno o más agentes antineoplásicos. Las composiciones comprenden al menos un producto genético de miR o compuesto de inhibición de la expresión génica de miR (o al menos un ácido nucleico que comprende secuencias que los codifican) y al menos un agente quimioterapéutico. Los agentes quimioterapéuticos que son adecuados para los métodos desvelados en la presente memoria incluyen, pero sin limitación, agentes alquilantes de ADN, agentes antibióticos antitumorales, agentes antimetabólicos, agentes estabilizadores de tubulina, agentes desestabilizadores de tubulina, agentes antagonistas de hormonas, inhibidores de topoisomerasa, inhibidores de proteína quinasa, inhibidores de HMG-CoA, inhibidores de CDK, inhibidores de ciclina, inhibidores de caspasa, inhibidores de metaloproteinasa, ácidos nucleicos antisentido, ADN de triple hélice, aptámeros de ácidos nucleicos y agentes virales, bacterianos y exóticos modificados molecularmente. Los ejemplos de agentes adecuados para las composiciones incluyen, pero sin limitación, arabinósido de citidina, metotrexato, vincristina, etopósido (VP-16), doxorrubicina (adriamicina), cisplatino (CDDP), dexametasona, arglabina, ciclofosfamida, sarcolisina, metilnitrosourea, fluorouracilo, 5-fluorouracilo (5FU), vinblastina, camptotecina, actinomicina-D, mitomicina C, peróxido de hidrógeno, oxaliplatin, irinotecán, topotecán, leucovorina, carmustina, estreptozocina, CPT-11, taxol, tamoxifeno, dacarbacina, rituximab, daunorrubicina, 1-β-D-arabinofuranosilcitosina, imatinib, fludarabina, docetaxel, FOLFOX4.

15 También se desvelan métodos para identificar un inhibidor de tumorogénesis, que comprenden proporcionar un agente de ensayo a una célula y medir el nivel de al menos un producto genético de miR en la célula. El método comprende proporcionar un agente de ensayo a una célula y medir el nivel de al menos un producto genético de miR asociado con niveles de expresión reducidos en células cancerosas. Un aumento del nivel del producto genético de miR de la célula después de que se proporcione el agente, en relación con una célula de control adecuada (por ejemplo, no se proporciona agente), es indicativo de que el agente de ensayo es un inhibidor de tumorogénesis. Al menos un producto genético de miR asociado con los niveles de expresión reducidos en células cancerosas puede seleccionarse del grupo que consiste en miR-145, miR-155, miR-218-2 y combinaciones de los mismos.

20 30 Como alternativa, el método puede comprender proporcionar un agente de ensayo a una célula y medir el nivel de al menos un producto genético de miR asociado con niveles de expresión aumentados en células cancerosas. Una reducción del nivel del producto genético de miR en la célula después de que se proporcione el agente, en relación con una célula de control adecuada (por ejemplo, no se proporciona agente) es indicativa de que el agente de ensayo es un inhibidor de tumorogénesis. Al menos un producto genético de miR que puede estar asociado con niveles de expresión aumentados en células cancerosas se selecciona del grupo que consiste en miR-21, miR-17-5p, miR-191, miR-29b-2, miR-223, miR-128b, miR-199a-1, miR-24-1, miR-24-2, miR-146, miR-155, miR-181b-1, miR-20a, miR-107, miR-32, miR-92-2, miR-214, miR-30c, miR-25, miR-221, miR-106a.

35 40 45 Los agentes adecuados incluyen, pero sin limitación fármacos (por ejemplo, moléculas pequeñas, péptidos) y macromoléculas biológicas (por ejemplo, proteínas, ácidos nucleicos). El agente puede producirse de forma recombinante, sintética o puede aislarse (es decir purificarse) de una fuente natural. Se conocen bien en la técnica diversos métodos para proporcionar dichos agentes a una célula (por ejemplo, transfección), y varios de dichos métodos se han descrito anteriormente en la presente memoria. También se conocen bien en la técnica métodos para detectar la expresión de al menos un producto genético de miR (por ejemplo, transferencia de Northern, hibridación *in situ*, RT-PCR, perfiles de expresión). Varios de estos métodos también se han descrito anteriormente en la presente memoria.

50 La invención se ilustrará ahora por los siguientes ejemplos no limitantes.

55 Ejemplificación

Los siguientes Materiales y Métodos se usaron en los Ejemplos:

55 Muestras

60 65 Se usaron un total de 540 muestras, incluyendo 363 muestras de tumores primarios y 177 tejidos normales, en este estudio (Tabla 2). Se representaron los siguientes cánceres sólidos: carcinoma de pulmón, carcinoma de mama, carcinoma de próstata, carcinoma de estómago, carcinoma de colon y tumores endocrinos pancreáticos. Todas las muestras se obtuvieron con el consentimiento informado de cada paciente y se confirmaron histológicamente. Las muestras normales se emparejaron con muestras de individuos aquejados de carcinoma de pulmón y estómago, y de individuos normales para el resto de los tejidos. Todas las muestras de mama normales se obtuvieron agrupando 5 tejidos normales no relacionados. El ARN total se aisló de tejidos usando reactivo TRIzol™ (Invitrogen), de acuerdo con las instrucciones de fabricante.

Micromatrices de microARN

Se realizó análisis de micromatrices como se ha descrito previamente (Liu, C.-G., *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 101: 11755-11760 (2004)). Brevemente, se usaron 5 µg de ARN total para la hibridación en microplacas de micromatrices de miARN. Estas microplacas contienen sondas oligonucleotídicas de 40 unidades específicas de gen, aplicadas puntualmente por tecnologías de contacto y unidas covalentemente a una matriz polimérica. Las micromatrices se hibridaron en SSPE 6x (NaCl 0,9 M/NaH₂PO₄ 60 mM · H₂O/EDTA 8 mM, pH 7,4)/formamida 30 % a 25 °C durante 18 h, se lavaron en TNT 0,75x (Tris-HCl/NaCl/Tween 20) a 37 °C durante 40 minutos, y se procesaron usando detección directa en los transcritos marcados con biotina por conjugado de estreptavidina-Alexa647 (Molecular Probes). Los portaobjetos procesados se exploraron usando un explorador de micromatrices (GenePix Pro, Axon), con el láser ajustado a 635 nm, a ajustes de PMT fijos y una resolución de exploración de 10 mm. Los datos se confirmaron por transferencia de Northern como se describe (Calin, G. A., *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 101: 11755-11760 (2004); Iorio, M. V., *et al.*, Cancer Res. 65: 7065-7070 (2005)).

15 Tabla 2. Muestras usadas en el estudio (tumores y normales correspondientes).

Tipo de tumor	Muestras de cáncer	Muestras Normales
Cárcinoma de pulmón	123	123
Cárcinoma de mama	79	6*
Cárcinoma de colon	46	8
Cárcinoma gástrico	20	21
Tumores pancreáticos endocrinos	39	12
Cáncer de próstata	56	7
Todos los tejidos (527)	363	177

* Grupos de 5 tejidos de mama normales no relacionados por muestra (para un total de 30 individuos no relacionados).

Análisis computacional

20 Se analizaron imágenes de micromatrices usando GenePix Pro (Axon). De los valores medios de los puntos repetidos de cada miARN se restó el fondo, se normalizaron y se sometieron a análisis adicional. Se realizó normalización usando un método de normalización de mediana por microplaca, usando la mediana de la serie como una referencia. Finalmente, se seleccionaron los miARN medidos como presentes en al menos la menor de la dos clases en un conjunto de datos. Las ausencias tuvieron un umbral de 4,5 antes del análisis estadístico. Este nivel es el nivel de intensidad mínimo medio detectado en los experimentos. La nomenclatura de microARN fue de acuerdo 25 con el Buscador del Genoma (www.genome.ucsc.edu) y la base de datos de microARN en el Centro Sanger (Griffiths-Jones, S., Nucleic Acids Res 32: D109-11(2004)); en caso de discrepancias los inventores siguieron la base de datos de microARN. Se identificaron microARN expresados diferencialmente usando el procedimiento de 30 ensayo de t dentro de análisis significativo de micromatrices (SAM) (Tusher, V. G., *et al.*, Proc Natl Acad Sci USA 98: 5116-21 (2001)). SAM calcula una puntuación para cada gen basándose en el cambio de la expresión en relación 35 con la desviación típica de todas las mediciones. Dentro de SAM, se usó el ensayo de t. Los distintivos de microARN se determinaron aplicando el método de centroides hundidos más cercanos. Este método identifica un subgrupo de genes que caracteriza mejor cada cáncer sólido de su homólogo normal respectivo. Se calculó el error de predicción por medio de validación cruzada 10 veces, y para cada cáncer se obtuvo el distintivo de miR que daba como resultado el error mínimo de predicción. Se realizó un ensayo de nueva toma de muestras por análisis de permutación aleatoria para calcular el p valor del distintivo compartido.

*Ejemplo 1: Identificación de un distintivo de expresión de microARN en cánceres sólidos humanos**Estadística*

40 La comparación de cánceres combinados/tejido normal se realizó usando un número reducido de muestras de pulmón (80 muestras de cáncer y 40 normales), para equilibrar los diferentes tejidos numéricamente, produciendo un total de 404 muestras. Para análisis estadístico, se retuvieron 137 miR, cuyos valores de expresión estaban por encima de 256 (valor umbral) en al menos 50 % de las muestras, de las 228 que se midieron. Se usó un ensayo de T para identificar microARN expresados diferencialmente (Tabla 3). Los p valores del ensayo de T se corrigieron para múltiples procedimientos de ensayo y para controlar las tasas de error de Tipo I. Se obtuvieron p valores ajustados realizando una nueva toma de muestras con 500.000 permutaciones (Jung, S. H., *et al.* Biostatistics 6: 157-69 (2005)). Este análisis se realizó para evaluar los resultados usando el mismo método que Lu y colaboradores (Lu, J., *et al.*, Nature 435: 834-8(2005)).

50 Como una alternativa al ensayo de T, se usó análisis de significación de micromatrices (SAM) para identificar microARN expresados diferencialmente. Este procedimiento permite el control de la tasa de detección falsa (FDR). El delta se eligió para dar como resultado una FDR menor de o igual a 0,01. Despues se identificaron los subconjuntos de microARN que daban como resultado la mejor clasificación tumoral, es decir, que predecían mejor las dos clases (cáncer y normal), usando el método de los centroides hundidos más cercanos, como se implementa 55

en PAM (análisis de predicción de micromatrizes). Se calculó el error de predicción por medio de validación cruzada 10 veces. Los microARN se seleccionaron produciendo el error de clasificación equivocada mínimo después de validación cruzada.

5 Resultados

Por el ensayo de T, se obtuvieron 43 miR expresados diferencialmente con un p valor ajustado por debajo de 0,05 (Tabla 3). Se sobreexpresaron 26 miR y 17 se infraexpresaron en relación con tejidos normales correspondientes cuando los seis cánceres sólidos se agruparon entre sí (mama, colon, pulmón, páncreas, próstata, estómago). Estos resultados indicaron que el espectro de miARN expresados en cánceres sólidos es muy diferente del de células normales (43 de 137 miARN, 31 %). Usando SAM, se identificaron 49 miARN expresados diferencialmente, de los cuales 34 estaban regulados positivamente (Tabla 4). Usando PAM, se identificaron 36 miARN sobreexpresados en cáncer (indicado por puntuaciones de cáncer positivas) y 21 miR regulados negativamente (indicados por puntuaciones de cáncer negativas) como expresados diferencialmente (Tabla 5). Sin embargo, estos análisis no están adaptados para identificar alteraciones en la expresión de miR que da como resultado uniformemente transformación, debido a que la expresión de miR es muy específica de tejido (He, L., *et al.* Nature 435: 828-833 (2005); véase también FIG. 1 y FIG. 2).

El agrupamiento de miR basado en perfiles de expresión derivados de 363 muestras de cáncer sólido y 177 normales usando 228 miR se muestra en la FIGURA 1. El árbol, que muestra una muy buena separación entre los diferentes tejidos, se construyó usando 137 miARN diferentes que se expresaron en al menos 50 % de las muestras usadas en el estudio.

25 Tabla 3. miR regulados diferencialmente en 6 tipos de cáncer sólido frente a tejidos normales (estadística de ensayo de T)*.

miR	ID	Media de Cáncer	Media Normal	Estadística de ensayo	p sin procesar	p Aj
miR-21	Nº 47	11,538663	9,648338	7,861136	2,00E-06	2,00E-06
miR-141	Nº 137	9,024091	7,905398	6,238014	2,00E-06	2,00E-06
miR-212	Nº 208	13,540651	14,33617	-6,57942	2,00E-06	2,00E-06
miR-128a prec	Nº 113	12,32588	13,522675	-6,76388	2,00E-06	2,00E-06
miR-138-2	Nº 133	11,739557	13,144746	-7,01204	2,00E-06	2,00E-06
miR-218-2	Nº 121	11,279787	12,539366	-7,40557	2,00E-06	2,00E-06
miR-23b	Nº 51	14,169748	15,949736	-8,37744	2,00E-06	2,00E-06
miR-195	Nº 184	10,343991	9,172985	5,763262	2,00E-06	1,00E-05
miR-212 prec	Nº 209	12,686966	13,661763	-5,83132	4,00E-06	1,00E-05
miR-29b-2	Nº 95	11,27556	9,940731	5,660854	2,00E-06	1,40E-05
miR-199a-1	Nº 191	10,032008	8,920183	5,528849	2,00E-06	3,00E-05
miR-9-3	Nº 28	11,461922	12,570412	-5,43006	2,00E-06	4,60E-05
miR-128a	Nº 114	13,024235	13,856624	-5,35102	6,00E-06	7,20E-05
let-7a-1	Nº 1	12,616569	13,455246	-5,35346	2,00E-06	7,20E-05
let-7b	Nº 5	13,42636	14,068521	-5,17701	1,00E-05	0,000146
miR-16-2	Nº 39	10,460707	9,305895	5,048375	4,00E-06	0,000224
miR-199a-2	Nº 192	9,714225	8,759237	4,862553	1,00E-05	0,000494
miR-152 prec	Nº 151	11,388676	12,357529	-4,83716	2,00E-06	0,00053
miR-16-1	Nº 38	10,443169	9,338182	4,755258	1,00E-05	0,00071
miR-30d	Nº 72	13,982017	14,775206	-4,5707	1,20E-05	0,001476
miR-34n	Nº 78	10,675566	9,63769	4,467301	2,60E-05	0,00217
miR-17-5p	Nº 41	11,567244	10,281468	4,341834	3,80E-05	0,0034
miR-128b	Nº 115	10,930395	9,947746	4,304764	3,80E-05	0,003912
miR-20a	Nº 46	11,409852	10,19284	4,304678	3,20E-05	0,003912
miR-181b-1 prec	Nº 211	9,577504	8,804294	4,285968	4,80E-05	0,004126
miR-132	Nº 121	9,599947	8,775966	4,284737	5,60E-05	0,004126
miR-200b	Nº 195	9,475221	8,527243	4,221511	4,00E-05	0,0052
let-7a-3	Nº 4	10,436089	9,511546	4,08952	0,000104	0,008242
miR-138-1	Nº 132	8,299613	9,200253	-4,05204	5,60E-05	0,00931
miR-29c	Nº 65	11,291005	10,326912	4,019385	0,000144	0,010312
miR-29a	Nº 62	11,381359	10,461075	4,013697	0,00015	0,010398

miR-96	Nº 86	11,37218	12,136636	-3,94825	0,000138	0,012962
miR-191	Nº 177	13,498207	12,729872	3,817228	0,000158	0,02015
miR-27a	Nº 59	10,399338	9,548582	3,715048	0,000344	0,028096
let-7g	Nº 15	10,819688	10,01157	3,653239	0,000426	0,033874
miR-9-1	Nº 24	10,102819	9,212988	3,651886	0,000388	0,033874
miR-125a	Nº 107	10,960998	10,005312	3,651356	0,000452	0,033874
miR-95	Nº 84	9,435733	8,751331	3,59406	0,000478	0,039594
miR-155	Nº 157	12,505359	13,231221	-3,58369	0,000614	0,040394
miR-199b	Nº 194	9,755066	9,082751	3,55934	0,000588	0,04314
miR-24-2	Nº 54	12,611696	11,612557	3,518774	0,00087	0,048278
let-7e	Nº 11	12,497795	13,055093	-3,51589	0,00054	0,048354
miR-92-1	Nº 81	16,081074	16,592426	-3,50446	0,000928	0,49828

* - Cuarenta y tres miR tienen un p valor ajustado menor de 0,05. Veintiséis miR están sobreexpresados y 17 regulados negativamente en carcinomas de mama, colon, pulmón, páncreas, próstata, estómago.

Tabla 4. miR regulados diferencialmente en 6 tipos de cáncer sólido frente a tejidos normales (SAM, análisis de significación de micromatrices)*.

miR	ID	Valor d.	devtip	Valor p	Valor q	Factor de R
miR-21	Nº 47	3,156	0,24	0	0	2,593
miR-23b	Nº 51	-3,117	0,212	0	0	0,443
miR-138-2	Nº 133	-2,514	0,2	0	0	0,402
miR-218-2	Nº 221	-2,383	0,17	0	0	0,384
miR-29b-2	Nº 95	2,246	0,236	0	0	1,868
miR-128 ^a prec	Nº 113	-2,235	0,177	0	0	0,368
miR-195	Nº 184	2,085	0,203	0	0	1,695
miR-141	Nº 137	2,08	0,179	0	0	2,459
miR-199a-1	Nº 191	1,987	0,201	0	0	1,945
miR-9-3	Nº 28	-1,97	0,204	0	0	0,433
miR-16-2	Nº 39	1,966	0,229	0	0	1,788
miR-17-5p	Nº 41	1,964	0,296	0	0	0,725
miR-20a	Nº 46	1,898	0,283	0	0	0,969
miR-16-1	Nº 38	1,87	0,232	0	0	1,447
miR-212 prec	Nº 209	-1,854	0,167	0	0	0,509
miR-34a	Nº 78	1,756	0,232	0	0	1,219
miR-152 prec	Nº 151	-1,734	0,2	0	0	0,46
miR-199a-2	Nº 192	1,721	0,196	0	0	1,838
miR-128b	Nº 115	1,674	0,238	0	0	1,266
miR-212	Nº 208	1,659	0,121	0	0	0,627
let-7a-1	Nº 1	-1,628	0,157	0	0	0,461
miR-200b	Nº 195	1,626	0,225	0	0	1,432
miR-128a	Nº 114	-1,619	0,156	0	0	0,511
miR-29c	Nº 65	1,611	0,24	0	0	1,225
let-7a-3	Nº 4	1,581	0,226	0	0	1,109
miR-29a	Nº 62	1,565	0,229	0	0	1,706
miR-24-2	Nº 54	1,555	0,284	0	0	0,831
miR-138-1	Nº 132	1,551	0,222	0	0	0,432
miR-125a	Nº 107	1,541	0,262	0	0	1,164
miR-106a	Nº 99	1,514	0,275	0	0	0,952
miR-132	Nº 121	1,496	0,192	0	0	2,158
miR-20d	Nº 72	-1,491	0,174	0	0	0,424
miR-9-1	Nº 24	1,478	0,244	0	0	0,763
miR-27a	Nº 59	1,448	0,229	0	0	1,174
miR-181b-1 prec	Nº 211	1,435	0,18	0	0	1,525

let-7g	Nº 15	1,394	0,221	0	0	1,072
miR-96	Nº 86	-1,384	0,194	0	0	0,519
miR-191	Nº 177	1,372	0,201	0	0	1,165
miR-93-1	Nº 83	1,363	0,266	0	0	0,775
miR-136	Nº 130	-1,355	0,267	0	0	0,364
miR-205	Nº 201	1,343	0,309	0	0	1,281
miR-185	Nº 170	1,287	0,222	0,001	0,001	0,609
miR-125b-1	Nº 109	1,262	0,283	0,001	0,001	1,215
miR-10a	Nº 30	1,252	0,227	0,001	0,001	1,643
miR-95	Nº 84	1,247	0,19	0,001	0,001	1,509
miR-199b	Nº 194	1,228	0,189	0,001	0,001	1,246
miR-10b	Nº 32	1,219	0,232	0,002	0,001	1,342
let-7i	Nº 10	1,216	0,203	0,002	0,001	1,026
miR-210	Nº 205	1,213	0,237	0,002	0,001	1,088

* -Treinta y cinco miR están sobreexpresados y 14 están regulados negativamente en carcinomas de mama, colon, pulmón, páncreas, próstata, estómago (Delta = 0,9, FDR=0,001).

Tabla 5. MicroARN seleccionados por PAM (análisis de predicción de micromatriz) en 6 tipos de cáncer sólido frente a tejidos normales

miR	ID	Puntuación de cáncer sólido	Puntuación de tejidos normales
miR-21	Nº 47	0,0801	-0,2643
miR-138-2	Nº 133	-0,055	0,1815
miR-218-2	Nº 221	-0,0535	0,1765
miR-23b	Nº 51	-0,0516	0,17
miR-128a prec	Nº 113	-0,0498	0,1642
miR-29b-2	Nº 95	0,0457	-0,1508
miR-195	Nº 184	0,0404	-0,1333
miR-17-5p	Nº 41	0,0383	-0,1263
miR-9-3	Nº 28	-0,0357	0,1176
miR-212 prec	Nº 209	-0,0342	0,1129
miR-20a	Nº 46	0,0322	-0,1061
miR-141	Nº 137	0,0322	-0,1061
miR-199a-1	Nº 191	0,0319	-0,1053
miR-16-2	Nº 39	0,0315	-0,1037
miR-152 prec	Nº 151	-0,0283	0,0933
miR-16-1	Nº 38	0,0277	-0,0913
miR-34a	Nº 78	0,0269	-0,0886
miR-212	Nº 208	-0,0265	0,0875
let-7a-1	Nº 1	-0,0264	0,0872
miR-128a	Nº 114	-0,0259	0,0855
miR-128b	Nº 115	0,0254	-0,0839
miR-24-2	Nº 54	0,0244	-0,0803
miR-29c	Nº 65	0,0224	-0,0738
miR-199a-2	Nº 192	0,0223	-0,0736
let-7a-3	Nº 4	0,0221	-0,073
miR-191	Nº 177	0,0188	-0,062
miR-125a	Nº 107	0,0186	-0,0613
miR-30d	Nº 72	-0,0185	0,061
miR-29a	Nº 62	0,0184	-0,0608
miR-106a	Nº 99	0,0177	-0,0584
miR-93-1	Nº 83	0,0163	-0,0537
miR-200b	Nº 195	0,0159	-0,0524
let-7g	Nº 15	0,0158	-0,0521
miR-27a	Nº 59	0,0157	-0,0518
miR-96	Nº 86	-0,0156	0,0514
let-7b	Nº 5	-0,0152	0,0501
miR-138-1	Nº 132	-0,0151	0,0499
miR-9-1	Nº 24	0,0136	-0,0448
miR-181b-1 prec	Nº 211	0,0134	-0,0442
miR-155	Nº 157	-0,0128	0,0423
miR-132	Nº 121	0,0127	-0,0418
miR-136	Nº 130	-0,0112	0,037

let-7i	Nº 10	0,0103	-0,034
miR-210	Nº 205	0,0074	-0,0245
miR-205	Nº 201	0,0073	-0,024
*. miR-185	Nº 170	0,0071	-0,0234
miR-24-1	Nº 52	0,007	-0,023
miR-199b	Nº 194	0,0064	-0,021
miR-125b-1	Nº 109	0,006	-0,0199
miR-206 prec	Nº 203	-0,005	0,0166
miR-10a	Nº 30	0,0045	-0,015
miR-95	Nº 84	0,0045	-0,0149
let-7c	Nº 11	-0,0039	0,013
miR-124a-3	Nº 106	-0,0028	0,0091
miR-10b	Nº 32	0,002	-0,0066
miR-185 prec.	Nº 171	-0,0014	0,0047
miR-92-1	Nº 81	-2,00E-04	5,00E-04

* - T=1.5 y error de clasificación equivocada = 0,176. Treinta y seis miR sobreexpresados en cáncer están indicados por puntuaciones de cáncer positivas; 21 miR regulados negativamente están indicados por puntuaciones de cáncer negativas.

Ejemplo 2: Identificación de distintivos de expresión de microARN asociados con diversos cánceres sólidos humanos.

5 Resultados

Para identificar microARN que son pronóstico de estado de cáncer asociado con tumores sólidos, sin incurrir en una desviación debido a la especificidad de tejido, se usó un enfoque alternativo. En primer lugar, se obtuvieron seis distintivos específicos de tejido, uno para cada histotipo de cáncer, realizando ensayos de PAM independientes (resumidos en las Tablas 6 y 7). Se muestran distintivos específicos para cada cáncer en las Tablas 8-13: por ejemplo, mama-Tabla 8; colon-Tabla 9; pulmón-Tabla 10; páncreas-Tabla 11; próstata-Tabla 12; estómago-Tabla 13. Usando estos datos, se identificaron microARN desregulados que se compartían entre los distintivos de miARN de diferentes histotipos (Tabla 14). Para calcular los p valores para este análisis comparativo, se realizó un ensayo de nueva toma de muestras con 1.000.000 de permutaciones aleatorias sobre la identidad del miARN. El p valor se definió como la frecuencia relativa de puntuaciones de simulación que sobrepasaban la puntuación real. Se identificaron 21 microARN regulados erróneamente que eran comunes de al menos 3 tipos de cánceres sólidos (p valor = $2,5 \times 10^{-3}$) (Tabla 14).

Tabla 6. MicroARN usados para clasificar cánceres humanos y tejidos normales*.

Cáncer	miR regulados positivamente	miR regulados negativamente	Error de clasificación equivocada después de validación cruzada 10 veces
Mama	15	12	0,08
Colon	21	1	0,09
Pulmón	35	3	0,31
Páncreas	65	2	0,02
Próstata	39	6	0,11
Estómago	22	6	0,19

* - Se realizó normalización de la mediana y se usó el método de los centroides hundidos más cercanos para seleccionar miARN predictivos.

Tabla 7. microARN desregulados en cánceres comunes sólidos*.

Cáncer	Regulados positivamente por PAM	Regulados positivamente por SAM	Regulados negativamente por PAM	Regulados negativamente por SAM
Mama	15	3 (FDR=0,33)	12	47
Colon	21	42 (FDR=<0,06)	1	5
Pulmón	35	38 (FDR=<0,01)	3	3
Páncreas	55	50 (FDR=<0,01)	2	8
Estómago	22	22 (FDR=0,06)	6	4
Próstata	39	49 (FDR=0,06)	6	3

* - El análisis de predicción de micromatrices (PAM) identifica los genes que caracterizan mejor cánceres y tejidos normales, mientras que el análisis de significación de micromatrices (SAM) identifica los que tienen expresión diferencial en las dos clases. Las tasas de detección falsa (FDR) calculadas en SAM se indican entre paréntesis.

Tabla 8. MicroARN seleccionados por análisis de predicción de micromatriz (PAM) en cáncer de mama (cáncer frente a tejidos normales)*.

miR	Puntuación de cáncer	Puntuación normal
miR-21 (Nº 47)	0,0331	-0,4364
miR-29b-2 (Nº 95)	0,0263	-0,3467
miR-146 (Nº 144)	0,0182	-0,2391
miR-125b-2 (Nº 111)	-0,0174	0,2286
miR-125b-1 (Nº 109)	-0,0169	0,222
miR-10b (Nº 32)	-0,0164	0,2166
miR-145 (Nº 143)	-0,0158	0,2076
miR-181a (Nº 158)	0,0153	-0,201
miR-140 (Nº 136)	-0,0122	0,1613
miR-213 (Nº 160)	0,0116	-0,1527
miR-29a prec (Nº 63)	0,0109	-0,1441
miR-181b-1 (Nº 210)	0,0098	-0,1284
miR-199b (Nº 194)	0,0089	-0,1172
miR-29b-1 (Nº 64)	0,0084	-0,1111
miR-130a (Nº 120)	-0,0076	0,1001
miR-155 (Nº 157)	0,0072	-0,0951
let-7a-2 (Nº 3)	-0,0042	0,0554
miR-205 (Nº 201)	-0,004	0,0533
miR-29c (Nº 65)	0,0032	-0,0423
miR-224 (Nº 228)	-0,003	0,0399
miR-100 (Nº 91)	-0,0021	0,0283
miR-31 (Nº 73)	0,0017	-0,022
miR-30c (Nº 70)	-7,00E-04	0,009
miR-17-5p (Nº 41)	7,00E-04	-0,0089
miR-210 (Nº 205)	4,00E-04	-0,0057
miR-122a (Nº 101)	4,00E-04	-0,005
miR-16-2 (Nº 39)	-1,00E-04	0,0013

* 27 miR seleccionados, error de clasificación equivocada después de validación cruzada de 0,008. Diecisiete miR sobreexpresados en cáncer se indican por puntuaciones de cáncer positivas; 12 miR regulados negativamente se indican por puntuaciones de cáncer negativas.

Tabla 9. MicroARN seleccionados por análisis de predicción de micromatriz (PAM) en colon (cáncer frente a tejidos normales)*.

miR	Puntuación de cáncer	Puntuación normal
miR-24-1 (Nº 52)	0,0972	-0,5589
miR-29b-2 (Nº 95)	0,0669	-0,3845
miR-20a (Nº 46)	0,0596	-0,3424
miR-10a (Nº 30)	0,0511	-0,2938
miR-32 (Nº 75)	0,0401	-0,2306
miR-203 (Nº 197)	0,0391	-0,2251
miR-106a (Nº 99)	0,0364	-0,2094
miR-17-5p (Nº 41)	0,0349	-0,2005
miR-30c (Nº 70)	0,0328	-0,1888
miR-223 (Nº 227)	0,0302	-0,1736
miR-126* (Nº 102)	0,0199	-0,1144
miR-128b (Nº 115)	0,0177	-0,102
miR-21 (Nº 47)	0,0162	-0,0929
miR-24-2 (Nº 54)	0,0145	-0,0835
miR-99b prec (Nº 88)	0,0125	-0,0721
miR-155 (Nº 157)	0,0092	-0,0528
miR-213 (Nº 160)	0,0091	-0,0522
miR-150 (Nº 148)	0,0042	-0,0243
miR-107 (Nº 100)	0,003	-0,0173
miR-191 (Nº 177)	0,0028	-0,0159

miR-221 (Nº 224)	0,002	-0,0116
miR-9-3 (Nº 28)	-0,0014	0,0083

* 22 miR seleccionados, error de clasificación equivocada después de validación cruzada de 0,09. Veintiún miR sobreexpresados en cáncer se indican por puntuaciones de cáncer positivas; 1 miR regulado negativamente se indica por una puntuación de cáncer negativa

Tabla 10. MicroARN seleccionados por análisis de predicción de micromatriz (PAM) en cáncer de pulmón (cáncer frente a tejidos normales)*.

miR	Puntuación de cáncer	Puntuación normal
miR-21 (Nº 47)	0,175	-0,175
miR-205 (Nº 201)	0,1317	-0,1317
miR-200b (Nº 195)	0,1127	-0,1127
miR-9-1 (Nº 24)	0,1014	-0,1014
miR-210 (Nº 205)	0,0994	-0,0994
miR-148 (Nº 146)	0,0737	-0,0737
miR-141 (Nº 137)	0,0631	-0,0631
miR-132 (Nº 121)	0,0586	-0,0586
miR-215 (Nº 213)	0,0575	-0,0575
miR-128b (Nº 115)	0,0559	-0,0559
let-7g (Nº 15)	0,0557	-0,0557
miR-16-2 (Nº 39)	0,0547	-0,0547
miR-129-1/2 prec (Nº 118)	0,0515	-0,0515
miR-126 (Nº 102)	-0,0406	0,0406
miR-142-as (Nº 139)	0,0366	-0,0366
miR-30d (Nº 72)	-0,0313	0,0313
miR-30a-5p (Nº 66)	-0,0297	0,0297
miR-7-2 (Nº 21)	0,0273	-0,0273
miR-199a-1 (Nº 191)	0,0256	-0,0256
miR-127 (Nº 112)	0,0254	-0,0254
miR-34a prec (Nº 79)	0,0214	-0,0214
miR-34a (Nº 78)	0,0188	-0,0188
miR-136 (Nº 130)	0,0174	-0,0174
miR-202 (Nº 196)	0,0165	-0,0165
miR-196-2 (Nº 188)	0,0134	-0,0134
miR-199a-2 (Nº 192)	0,0126	-0,0126
let-7a-2 (Nº 3)	0,0109	-0,0109
miR-124a-1 (Nº 104)	0,0081	-0,0081
miR-149 (Nº 147)	0,0079	-0,0079
miR-17-5p (Nº 41)	0,0061	-0,0061
miR-196-1 prec (Nº 186)	0,0053	-0,0053
miR-10a (Nº 30)	0,0049	-0,0049
miR-99b prec (Nº 88)	0,0045	-0,0045
miR-196-1 (Nº 185)	0,0044	-0,0044
miR-199b (Nº 194)	0,0039	-0,0039
miR-191 (Nº 177)	0,0032	-0,0032
miR-195 (Nº 184)	7,00E-04	-7,00E-04
miR-155 (Nº 157)	7,00E-04	-7,00E-04

* 38 miR seleccionados, error de clasificación equivocada después de validación cruzada de 0,31. Treinta y cinco miR sobreexpresados en cáncer se indican por puntuaciones de cáncer positivas; 3 miR regulados negativamente se indican por una puntuaciones de cáncer negativas.

5 Tabla 11. MicroARN seleccionados por análisis de predicción de micromatriz (PAM) en cáncer pancreático (cáncer frente a tejidos normales)*.

miR	Puntuación de cáncer	Puntuación normal
miR-103-2 (Nº 96)	0,4746	-1,582
miR-103-1 (Nº 97)	0,4089	-1,3631
miR-24-2 (Nº 54)	0,4059	-1,3529
miR-107 (Nº 100)	0,3701	-1,2336
miR-100 (Nº 91)	0,3546	-1,182
miR-125b-2 (Nº 111)	0,3147	-1,0489
miR-125b-1 (Nº 109)	0,3071	-1,0237
miR-24-1 (Nº 52)	0,2846	-0,9488
miR-191 (Nº 177)	0,2661	-0,887
miR-23a (Nº 50)	0,2586	-0,8619
miR-26a-1 (Nº 56)	0,2081	-0,6937

miR-125a (Nº 107)	0,1932	-0,644
miR-130a (Nº 120)	0,1891	-0,6303
miR-26b (Nº 58)	0,1861	-0,6203
miR-14 (Nº 143)	0,1847	-0,6158
miR-221 (Nº 224)	0,177	-0,59
miR-126* (Nº 102)	0,1732	-0,5772
miR-16-2 (Nº 39)	0,1698	-0,5659
miR-146 (Nº 144)	0,1656	-0,552
miR-214 (Nº 212)	0,1642	-0,5472
miR-99b (Nº 89)	0,1636	-0,5454
miR-128b (Nº 115)	0,1536	-0,512
miR-155 (Nº 157)	-0,1529	0,5098
miR-29b-2 (Nº 95)	0,1487	-0,4956
miR-29a (Nº 62)	0,1454	-0,4848
miR-25 (Nº 55)	0,1432	-0,4775
miR-16-1 (Nº 38)	0,1424	-0,4746
miR-99a (Nº 90)	0,1374	-0,4581
miR-224 (Nº 228)	0,1365	-0,4549
miR-30d (Nº 72)	0,1301	-0,4336
miR-92-2 (Nº 82)	0,116	-0,3865
miR-199a-1 (Nº 191)	0,1158	-0,3861
miR-223 (Nº 227)	0,1141	-0,3803
miR-29c (Nº 65)	0,113	-0,3768
miR-30b (Nº 68)	0,1008	-0,3361
miR-129-1/2 (Nº 117)	0,1001	-0,3337
miR-197 (Nº 189)	0,0975	-0,325
miR-17-5p (Nº 41)	0,0955	-0,3185
miR-30c (Nº 70)	0,0948	-0,316
miR-7-1 (Nº 19)	0,0933	-0,311
miRs-93-1 (Nº 83)	0,0918	-0,3061
miR-140 (Nº 136)	0,0904	-0,3015
miR-30a-5p (Nº 66)	0,077	-0,2568
miRs-132 (Nº 121)	0,0654	-0,2179
miR-181b-1 (Nº 210)	0,0576	-0,1918
miR-152 prec (Nº 151)	-0,0477	0,1591
miR-23b (Nº 51)	0,0469	-0,1562
miR-20a (Nº 46)	0,0452	-0,1507
miRs-222 (Nº 225)	0,0416	-0,1385
miR-27a (Nº 59)	0,0405	-0,1351
miRs-92-1 (Nº 81)	0,0332	-0,1106
miRs-21 (Nº 47)	0,0288	-0,0959
miR-129-112 prec (Nº 118)	0,0282	-0,0939
miR-150 (Nº 148)	0,0173	-0,0578
miR-32 (Nº 75)	0,0167	-0,0558
miR-106a (Nº 99)	0,0142	-0,0473
miR-29b-1 (Nº 64)	0,0084	-0,028

* 57 miR seleccionados, error de clasificación equivocada después de validación cruzada de 0,02. Cincuenta y siete miR se sobreexpresan y 2 se regulan negativamente en cáncer (indicado por puntuaciones positivas y negativas, respectivamente).

Tabla 12. MicroARN seleccionados por análisis de predicción de micromatriz (PAM) en cáncer de próstata (cáncer frente a tejidos normales)*.

miR	Puntuación de cáncer	Puntuación normal
let-7d (Nº 8)	0,0528	-0,4227
miR-128a prec (Nº 113)	-0,0412	0,3298
miR-195 (Nº 184)	0,04	-0,3199
miR-203 (Nº 197)	0,0356	-0,2851
let-7a-2 prec (Nº 2)	-0,0313	0,2504
miR-34a (Nº 78)	0,0303	-0,2428
miR-20a (Nº 46)	0,029	-0,2319
miR-218-2 (Nº 221)	-0,0252	0,2018
miR-29a (Nº 62)	0,0247	-0,1978
miR-25 (Nº 55)	0,0233	-0,1861
miR-95 (Nº 84)	0,0233	-0,1861
miR-197 (Nº 189)	0,0198	-0,1587

miR-135-2 (Nº 128)	0,0198	-0,1582
miR-187 (Nº 173)	0,0192	-0,1535
miR-196-1 (Nº 185)	0,0176	-0,1411
miR-148 (Nº 146)	0,0175	-0,1401
miR-191 (Nº 177)	0,017	-0,136
miR-21 (Nº 47)	0,0169	-0,1351
let-7i (Nº 10)	0,0163	-0,1303
miR-198 (Nº 190)	0,0145	-0,1161
miR-199a-2 (Nº 192)	0,0136	-0,1088
miR-30c (Nº 70)	0,0133	-0,1062
miR-11-5p (Nº 41)	0,0132	-0,1053
miR-92-2 (Nº 82)	0,012	-0,0961
miR-146 (Nº 144)	0,0113	-0,0908
miR-181b-1 prec (Nº 211)	0,011	-0,0878
miR-32 (Nº 75)	0,0109	-0,0873
miR-206 (Nº 202)	0,0104	-0,083
miR-184 prec (Nº 169)	0,0096	-0,0764
miR-29a prec (Nº 63)	-0,0095	0,076
miR-29b-2 (Nº 95)	0,0092	-0,0739
miR-149 (Nº 147)	-0,0084	0,0676
miR-181b-1 (Nº 210)	0,0049	-0,0392
miR-196-1 prec (Nº 186)	0,0042	-0,0335
miR-93-1 (Nº 83)	0,0039	-0,0312
miR-223 (Nº 227)	0,0038	-0,0308
miR-16-1 (Nº 38)	0,0028	-0,0226
miR-101-1 prec (Nº 92)	0,0015	-0,0123
miR-124a-1 (Nº 104)	0,0015	-0,0119
miR-26a-1 (Nº 56)	0,0015	-0,0119
miR-214 (Nº 212)	0,0013	-0,0105
miR-27a (Nº 59)	0,0011	-0,0091
miR-24-1 (Nº 53)	-8,00E-04	0,0067
miR-106a (Nº 99)	7,00E-04	-0,0057
miR-199a-1 (Nº 191)	4,00E-04	-0,0029

* - T=1, 45 miR seleccionados, error de clasificación equivocada después de validación cruzada de 0,11. Treinta y nueve miR sobreexpresados en cáncer se indican por puntuaciones de cáncer positivas; 6 miR regulados negativamente se indican por puntuaciones de cáncer negativas.

Tabla 13. MicroARN seleccionados por análisis de predicción de micromatriz (PAM) en cáncer de estómago (cáncer frente a tejidos normales)*.

miR	Puntuación de cáncer	Puntuación normal
miR-223 (Nº 227)	0,1896	-0,1806
miR-21 (Nº 47)	0,1872	-0,1783
miR-218-2 (Nº 221)	-0,1552	0,1478
miR-103-2 (Nº 96)	0,1206	-0,1148
miR-92-2 (Nº 82)	0,1142	-0,1088
miR-25 (Nº 55)	0,1097	-0,1045
miR-136 (Nº 130)	-0,1097	0,1045
miR-191 (Nº 177)	0,0946	-0,0901
miR-221 (Nº 224)	0,0919	-0,0876
miR-125b-2 (Nº 111)	0,0913	-0,0869
miR-103-1 (Nº 97)	0,0837	-0,0797
miR-214 (Nº 212)	0,0749	-0,0713
miR-222 (Nº 225)	0,0749	-0,0713
miR-212 prec (Nº 209)	-0,054	0,0514
miR-125b-1 (Nº 109)	0,0528	-0,0503
miR-100 (Nº 91)	0,0526	-0,0501
miR-107 (Nº 100)	0,0388	-0,0369
miR-92-1 (Nº 81)	0,0369	-0,0351
miR-96 (Nº 86)	-0,0306	0,0291
miR-192 (Nº 178)	0,0236	-0,0224
miR-23a (Nº 50)	0,022	-0,021
miR-215 (Nº 213)	0,0204	-0,0194
miR-7-2 (Nº 21)	0,0189	-0,018
miR-138-2 (Nº 133)	-0,0185	0,0176

miR-24-1 (Nº 52)	0,0151	-0,0144
miR-99b (Nº 89)	0,0098	-0,0093
miR-33b (Nº 76)	-0,0049	0,0046
miR-24-2 (Nº 54)	0,0041	-0,0039

* - T=1, 28 miR seleccionados, error de clasificación equivocada después de validación cruzada de 0,19. Veintidós miR sobreexpresados en cáncer se indican por puntuaciones de cáncer positivas; 6 miR regulados negativamente se indican por puntuaciones de cáncer negativas.

Tabla 14. Los microARN compartidos por los distintivos de los 6 cánceres sólidos*.

miR	N	Tipo de Tumor
miR-21	6	Mama Colon Pulmón Páncreas Próstata Estómago
miR-17-5p	5	Mama Colon Pulmón Páncreas Próstata
miR-191	5	Colon Pulmón Páncreas Próstata Estómago
miR-29b-2	4	Mama Colon Páncreas Próstata
miR-223	4	Colon Páncreas Próstata Estómago
miR-128b	3	Colon Pulmón Páncreas
miR-199a-1	3	Pulmón Páncreas Próstata
miR-24-1	3	Colon Páncreas Estómago
miR-24-2	3	Colon Páncreas Estómago
miR-146	3	Mama Páncreas Próstata
miR-155	3	Mama Colon Pulmón
miR-181b-1	3	Mama Páncreas Próstata
miR-20a	3	Colon Páncreas Próstata
miR-107	3	Colon Páncreas Estómago
miR-32	3	Colon Páncreas Próstata
miR-92-2	3	Páncreas Próstata Estómago
miR-214	3	Páncreas Próstata Estómago
miR-30c	3	Colon Páncreas Próstata
miR-25	3	Páncreas Próstata Estómago
miR-221	3	Colon Páncreas Estómago
miR-106a	3	Colon Páncreas Próstata
* - La lista incluye 21 microARN regulados positivamente habitualmente en 3 o más (N) tipos de cánceres sólidos (p valor = $2,5 \times 10^{-3}$).		

- 5 Para maximizar la concisión, se calcularon los niveles de expresión absolutos medios de los miR desregulados para los 6 pares de cáncer/normal. Usando el nivel de expresión de los miR en el subconjunto exhaustivo, los diferentes tejidos se clasificaron correctamente independientemente de su estado de enfermedad (FIGURA 3).
- 10 La FIGURA 4 muestra la expresión diferencial de los microARN comunes entre los diferentes tejidos tumorales, en relación con los tejidos normales. El árbol presenta los diferentes tipos de cáncer según el factor de cambio en el subconjunto de miARN. Los tejidos de próstata, colon, estómago y pancreático son más similares entre ellos, mientras que los tejidos de pulmón y de mama se representaron por un distintivo bastante diferente (FIGURA 4). Este árbol claramente muestra qué miARN están asociados con un histotipo de cáncer particular.
- 15 Sorprendentemente, miR-21, miR-191 y miR-17-5p están significativamente sobreexpresados en todos, o en 5 de 6, de los tipos tumorales que se consideraron. Se indicó que miR-21 estaba sobreexpresado en glioblastoma y que tenía propiedades antiapoptóticas (Chan, J. A., et al., Cancer Res. 65: 6029-6033 (2005)). El cáncer de pulmón comparte una parte de su distintivo con el cáncer de mama y una parte con los otros tumores sólidos, incluyendo

miR-17/20/92, los tres de los cuales son miembros del grupo de microARN que coopera activamente con c-Myc para acelerar la linfomagenésis (He, L., *et al.*, *Nature* 435: 828-833 (2005)). La identificación de estos microARN como sobreexpresados es una excelente confirmación del enfoque de los inventores. Un segundo grupo de miARN que está activado incluye miR-210 y miR-213, junto con miR-155, que ya se había indicado que estaba amplificado en linfomas de células grandes (Eis, P. S., *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 102: 3627-3632 (2005)), niños con linfoma de Burkitt (Metzler, M., *et al.*, *Genes Chromosomes Cancer* 39: 167-169 (2004)) y diversos linfomas de linfocitos B (Kluiver, J., *et al.*, *J. Pathol.*, publicado digitalmente en línea, 22 de julio de 2005). Estos microARN son los únicos regulados positivamente en cáncer de mama y pulmón. miR-218-2 está uniformemente regulado negativamente en cánceres de colon, estómago, próstata y páncreas, pero no en carcinomas de pulmón y mama.

Varias observaciones refuerzan estos resultados. En primer lugar, en el presente estudio, los niveles de expresión tanto del pre-miARN precursor como del miARN maduro se determinaron para la mayoría de los genes. Debe observarse que con la excepción de miR-212 y miR-128a, en todos los otros casos, la región expresada de forma anómala era la correspondiente al producto génico activo. En segundo lugar, como se muestra en la FIGURA 3, la variación de expresión de los miARN en el subconjunto exhaustivo era con frecuencia unívoca (concretamente regulación positiva o negativa) entre los diferentes tipos de cánceres, lo que sugiere un mecanismo común en la tumorogénesis humana. En tercer lugar, los datos de micromatrizes se validaron por hibridación de solución para 12 muestras de mama (miR-125b, miR-145 y miR-21; Iorio, M. V., *et al.*, *Cancer Res.* 65: 7065-7070 (2005)) y 17 muestras normales y pancreáticas endocrinas (miR-103, miR-155 y miR-204; datos no mostrados), lo que confirma fuertemente la precisión de los datos de micromatrizes.

Ejemplo 3: Identificación de dianas predichas para microARN que están desregulados en tumores sólidos.

Materiales y métodos:

Predicciones de diana de oncogén y supresor de tumores

Se usaron las predicciones de TargetScan más recientes (Abril de 2005) para identificar dianas de microARN potenciales. Estas incluyen esencialmente las dianas de UTR 3' indicadas por Lewis *et al.* (Lewis, B. P., *et al.*, *Cell* 120: 15-20 (2005)), con algunos cambios que surgen de las definiciones de límite génico actualizadas del mapeo del Buscador de Genoma de UCSC de Abril de 2005 de los ARNm RefSeq para el ensamblaje de genoma humano hg17. Entre las dianas potenciales, se especificaron genes de cáncer conocidos (supresores de tumores y oncogenes) de acuerdo con su identificación en el Censo Génico del Cáncer, al que puede accederse en el sitio de Internet www.sanger.ac.uk/genetics/CGP/Census/, o como se indica por OMIM en www.ncbi.nlm.nih.gov.

Ensayos in vitro de diana

Para experimentos de indicador de luciferasa, se amplificaron segmentos UTR 3' de Rb1, TGFB2 y Plag1 que se predice que interactuarán con microARN asociados con cáncer específico por PCR a partir de ADN genómico humano y se insertaron en el vector de control pGL3 (Promega) usando el sitio XbaI inmediatamente cadena abajo del codón de terminación de la luciferasa. La línea celular megacariocítica humana, MEG-01, se cultivó en FBS 10 % en medio RPMI 1640, complementado con aminoácido no esencial 1x y 1 mmol de piruvato sódico a 37 °C en una atmósfera humidificada de CO2 5 %. Las células se cotransfectaron en placas de 12 pocillos usando siPORT neoFX (Ambion, Austin, TX), de acuerdo con el protocolo del fabricante, con 0,4 µg del vector indicador de luciferasa de luciérnaga y 0,08 µg del vector de control que contiene luciferasa de Renilla, pRL-TK (Promega). Para cada pocillo, se usaron oligonucleótidos de microARN (Dharmacon Research, Lafayette, CO) y oligonucleótidos antisentido o mezclados (Ambion) a una concentración de 10 nM. Las actividades de luciferasa de luciérnaga y Renilla se midieron consecutivas a las 24 horas después de la transfección usando ensayos de luciferasa dobles (Promega).

Transferencia de Western para RB1

Los niveles de proteína RB1 se cuantificaron usando un anticuerpo anti-RB1 monoclonal de ratón (Santa Cruz, CA) usando procedimientos convencionales para transferencia de Western. La normalización se realizó con anticuerpo anti Actina monoclonal de ratón (Sigma).

Resultados

Es necesario entender la importancia funcional de la desregulación del microARN en cáncer. En tumores sólidos, parece que el acontecimiento de microARN más habitual es la ganancia de expresión, mientras que la pérdida de expresión en cáncer es un acontecimiento más limitado, y más específico de tejido. Los inventores usaron un enfoque consecuente de tres etapas en el siguiente orden: en primer lugar, predicción informática de dianas, después ensayo de luciferasa para la primera validación de dianas relevantes para cáncer y, finalmente, correlación de tumor *ex vivo* entre la expresión del miARN (por micromatriz) y expresión de proteína diana (por transferencia de Western) para un par de interacción miARN:ARNm específico. Las dianas relevantes para miARN de cáncer podrían ser genes de cáncer recesivos (por ejemplo, supresores de tumores) o dominantes (por ejemplo, oncogenes). Para ensayar la hipótesis de que los microARN que se desregulan en tumores sólidos se dirigen a oncogenes o

supresores de tumores conocidos, las dianas predichas para estos miARN se determinaron usando Target-Scan, una base de datos de dianas de microARN de UTR 3' conservadas (Lewis, B. P., *et al.*, Cell 120: 15-20 (2005)). TargetScan contenía 5.121 predicciones para 18 miARN que están desregulados en tumores sólidos, en las 22.402 predicciones totales (26,5 %). Se predijeron ciento quince de 263 (44 %) genes de cáncer bien conocidos como dianas para estos 18 miARN (Tabla 15). Debido a que un alto porcentaje de genes de cáncer son dianas de miR que están desregulados en tumores sólidos, es poco probable que estas predicciones se deban a la casualidad ($P<0,0001$ en ensayo exacto de Fisher).

- 5 Las predicciones informáticas para tres genes de cáncer diferentes, Retinoblastoma (Rb), receptor de TGF-beta-2 (TGFBR2) y gen de adenoma pleiomórfico 1 (PLAG1), se confirmaron experimentalmente por ensayos *in vitro*. Usando un ensayo de indicador de luciferasa, tres microARN ensayados (miR-106a, miR-20a y miR-26a-1) provocaron una reducción significativa de la traducción de proteínas en relación con los oligoARN de control mezclados en células MEG-01 transfectadas (FIGURA 6). Se descubrió, por ejemplo, que las UTR 3' de retinoblastoma interaccionaban funcionalmente con miR-106a. La importancia biológica de esta interacción miARN:ARNm se refuerza por informes previos que muestran que el gen de Rb1 se transcribe de forma normal en cánceres de colon, mientras que diversas fracciones de células no expresan proteína Rb1 (Ali, A.A., *et al.*, FASEB J. 7: 931-937 (1993)). Este hallazgo sugiere la existencia de un mecanismo postranscripcional para regular Rb1 que podría explicarse por sobreexpresión de miR-106a conjunta en carcinoma de colon (FIGURA 4). Además, mir-20a está regulado negativamente en cáncer de mama (FIGURA 4) y la proteína TGFBR2 se expresa en el epitelio de células de cáncer de mama (Buck, M. B., *et al.*, Clin. Cancer Res. 10: 491-498 (2004)). Por el contrario, la sobreexpresión de mir-20a en cáncer de colon puede representar un mecanismo nuevo para regular negativamente TGFBR2, además de inactivación mutacional (Biswas, S., *et al.*, Cancer Res. 64: 687-692 (2004)).
- 10 15 20 25 30 35
- Finalmente, se ensayó un conjunto de muestras de paciente para verificar si la expresión de la proteína RB1 se correlacionaba con la expresión de *miR-106a* (FIGURA 5 y FIGURA 6B). Como se esperaba, en muestras de tumor gástrico, de próstata y de pulmón RB1 estaba regulado negativamente (con respecto al normal emparejado) y se descubrió que *miR-106a* estaba sobreexpresado, mientras que en muestras de tumor de mama, donde *miR-106a* está ligeramente regulado negativamente (FIGURA 5 y FIGURA 6B), RB1 se expresa a niveles ligeramente mayores que en el control normal emparejado.
- 30 35
- Estas pruebas experimentales refuerzan la hipótesis de que genes clave del cáncer están regulados por expresión aberrante en miR en cánceres sólidos. Estos datos añaden nuevos ejemplos a la lista de microARN con importantes dianas de genes de cáncer, como se ha mostrado previamente por Johnsson *et al.* (Johnson, S. M., *et al.*, Cell 120: 635-647 (2005)) para la interacción let-7:Ras, O'Donnell *et al.* (O'Donnell, K. A., *et al.*, Nature 435: 839-843 (2005)) para la interacción miR-17-5p:cMyc, y Cimmino *et al.* (Cimmino, A., *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 102: 13944-13949 (2005)) para la interacción miR-16:Bcl2. Notablemente, miR-17-5p y miR-16 son miembros del distintivo de cáncer sólido de miARN descrito en la presente memoria.

40 Tabla 15. Oncogenes y genes supresores de tumores predichos por TargetScanS como dianas de microARN del subconjunto de cáncer exhaustivo.*

Gen de miARN	Nombre del gen	Descripción del gen
miR-26a, miR-146	ABL2	homólogo de oncogén viral de leucemia murina de Abelson v-abl 2 (arg, gen relacionado con Abelson)
miR-107	AF5q31	gen fusionado con ALL1 de 5q31
miR-20, miR-125b	AKT3	homólogo de oncogén viral de timoma murino v-akt 3
miR-26a, miR-155 miR-125b	APC	poliposis adenomatosa de colon
miR-26a, miR-218	ARHGEF12	factor de intercambio de nucleótidos de guanina de RHO (GEF) 12 (LARG)
miR-107, miR-221	ARNT	translocador nuclear de receptores de hidrocarburos de arilo
miR-192	ATF1	factor de transcripción activador 1
miR-26a	ATM	ataxia telangiectasia mutada (incluye grupos de complementación A, C y D)
miR-24	AXL	tirosina quinasa receptora de AXL
miR-26a, miR-107, miR-146, miR-155 miR-138, miR-92	BCL11A	CLL de linfocitos B/linfoma 11A
miR-20	BCL11B	CLL de linfocitos B/linfoma 11B (CTIP2)
miR-21	BCL2	CLL de linfocitos B/linfoma 2
miR-26a, miR-26a miR-20, miR-92	BCL6	CLL de linfocitos B/linfoma 6 (proteína de dedo de cinc 51)
miR-26a, miR-223 miR-221, miR-125b	BCL9	CLL de linfocitos B/linfoma 9
miR-218	CBFB	subunidad beta del factor de unión al núcleo
miR-20	CCDC6	Dominio superenrollado que contiene 6 ciclinas D1 (PRAD1:adenomatosis paratiroides 1)
	CCND1	

miR-26a, miR-20	CCND2	ciclina D2
miR-26a, miR-107, miR-92	CDK6	quinasa dependiente de ciclina 6
miR-20	CDKN1A	inhibidor de quinasa dependiente de ciclina 1A (p21, Cip1)
miR-221, miR-92	CDKN1C	inhibidor de quinasa dependiente de ciclina 1C (p57, Kip2)
miR-24	CDX2	factor de transcripción de caja homeótica de tipo caudal 2
miR-92	CEBPA	CCAAT/proteína de unión potenciadora (C/EBP), alfa
miR-26a	CLTC	clatrina, polipéptido pesado (Hc)
miR-218	COL1A1	colágeno, tipo I, alfa 1
miR-26a	CREBBP	proteína de unión a CREB (CBP)
miR-20	CRK	homólogo del oncogén CT10 del virus del sarcoma aviar v-crk
miR-20	CSF1	factor estimulante de colonias 1(macrófagos)
miR-221, miR-192	DDX6	polipéptido 6 de la caja DEAD/H (Asp-Glu-Ala-Asp/His) (helicasa de ARN, 54 kD)
miR-138	DEK	oncogén DEK (unión a ADN)
miR-20	E2F1	factor de transcripción de E2F 1
miR-20	ELK3	ELK3, proteína de dominio ETS (proteína accesoria de SRF 2)
miR-24	ELL	gen de ELL (gen de leucemia rica en lisina 11-19)
miR-26a, miR-138	ERBB4	tipo homólogo de oncogén viral de leucemia eritroblástica aviar v-erb-a 4
miR-221, miR-155, miR-125b	ETS1	homólogo 1 del oncogén E26 de virus de eritroblastosis aviar v-ets
miR-20	ETV1	gen variante de ets 1
miR-125b	ETV6	gen variante de ets 6 (oncogén TEL)
miR-223	FAT	homólogo de supresor de tumores FAT (<i>Drosophila</i>)
miR-223, miR-125b, miR-218	FGFR2	receptor de factor de crecimiento de fibroblastos 2
miR-92	FLI1	integración de virus de leucemia de Friend 1
miR-24, miR-20	FLT1	tirosina quinasa 1 relacionada con fins (factor de crecimiento endotelial vascular/receptor de factor de permeabilidad vascular)
miR-221	FOS	homólogo del oncogén viral de osteosarcoma murino v-fos FBJ
miR-92	FOXG1B	G1B de caja forkhead
miR-223	FOXO3A	O3A de caja forkhead box
miR-125b	GOLGA5	autoantígeno de golgi, subfamilia a de golgina, 5 (PTC5)
miR-138	GPHN	gefirina (GPH)
miR-107, miR-223, miR-20, miR-218	HLF	factor de leucemia hepática
miR-26a, miR-107	HMGA1	gancho AT de grupo de alta movilidad 1
miR-20	HOXA13	A13 de caja homeótica
miR-92	HOXA9	A9 de caja homeótica
miR-125b	IRF4	factor regulador de interferón 4
miR-146, miR-20, miR-138	JAZF1	yuxtapuesto con otro gen de dedo de cinc 1
miR-92	JUN	homólogo del oncogén 17 del virus de sarcoma aviar v-jun
miR-155	KRAS	homólogo del oncogén viral de sarcoma de rata de Kirsten 2 v-Ki-ras 2
miR-218	LASP1	proteína LIM y SH3 1
miR-218	LHFP	compañero de fusión de HMGIC de lipoma
miR-125b, miR-218	LIFR	receptor de factor inhibidor de leucemia
miR-223	LMO2	dominio de LIM solamente 2 (tipo rombotina 1) (RBTN2)
miR-223, miR-155, miR-125b, miR-92	MAF	homólogo del oncogén de fibrosarcoma musculoaponeurótico (aviar) v-maf
miR-92	MAP2K4	proteína quinasa quinasa activada por mitógeno 4
miR-146, miR-20	MAP3K8	proteína quinasa quinasa activada por mitógeno 8
miR-125b	MAX	proteína MAX
miR-218	MCC	mutada en cánceres colorrectales
miR-24	MEN1	neoplasia endocrina múltiple I
miR-138	MLLT6	leucemia mieloide/linfoides o de linaje mixto (homólogo de trithorax, <i>Drosophila</i>) translocado a 6 (AF17)
miR-192	MSN	moesina
miR-24	MYB	homólogo del oncogén viral de mieloblastosis aviar v-myb
miR-107, miR-223, miR-146, miR-221, miR-155, miR-218	MYBL1	tipo homólogo de oncogén viral de mieloblastosis aviar v-myb 1

miR-107, miR-20	MYCN	derivado de neuroblastoma de oncogén relacionado con virus de mielocistomatosis aviar v-myc
miR-107, miR-92	MYH9	miosina, polipéptido pesado 9, no muscular
miR-24	MYST4	histona acetiltransferasa MYST (leucemia monocítica) 4 (MORF)
miR-20	NBL1	neuroblastoma, supresión de tumorogenicidad 1
miR-125b	NIN	nineína (proteína que interacciona con GSK3B)
miR-26a, miR-107	NKTR	secuencia de reconocimiento de tumor de citolítica natural
miR-92	NOTCH1	homólogo de Notch 1, asociado a translocación (<i>Drosophila</i>) (TAN1)
miR-24	NTRK3	tirosina quinasa neurotrófica, receptor, tipo 3
miR-125b	PCSK7	subtilisina de proproteína convertasa/queixina tipo 7
miR-24, miR-146	PER1	homólogo de periodo 1 (<i>Drosophila</i>)
miR-146, miR-125b, miR-138,	PHOX2B	homeocaja de tipo emparejado 2b
miR-155	PICALM	proteína de ensamblaje de clatrina de unión a fosfatidilinositol (CALM)
miR-24, miR-26a	PIM1	oncogén pim-1
miR-24, miR-26a, miR-21,	PLAG1	gen de adenoma pleiomórfico 1
miR-107, miR-20, miR-155		
miR-218	RAB8A	RAB8A, miembro de la familia de oncogén RAS
miR-24, miR-221	RALA	homólogo A del oncogén viral de leucemia de simio v-ras (relacionado con ras)
miR-138	RARA	receptor de ácido retinoico, alfa
miR-20, miR-192	RB1	retinoblastoma 1 (incluyendo osteosarcoma)
miR-20,	RBL1	tipo retinoblastoma 1 (p107)
miR-20	RBL2	tipo retinoblastoma 2 (p130)
miR-155, miR-138	REL	homólogo de oncogén viral de reticulendoteliosis aviar v-rel
miR-20, miR-138	RHOC	familia del gen homólogo de ras, miembro C
miR-20, miR-192	RUNX1	factor de transcripción relacionado con runt 1 (AML1)
miR-107, miR-223	SEPT6	septina 6
miR-146, miR-20, miR-125b	SET	translocación de SET
miR-21, miR-20, miR-155,	SKI	homólogo de oncogén viral de sarcoma aviar v-ski
miR-218		
miR-26a, miR-146	SMAD4	SMAD, homólogo 4 de madres contra DPP (<i>Drosophila</i>)
miR-155	SPI1	oncogén de integración proviral de virus formador de focos de bazo (SFFV) spi1
miR-125b	SS18	translocación de sarcoma sinovial, cromosoma 18
miR-107, miR-155	SUFU	supresor de homólogo fusionado (<i>Drosophila</i>)
miR-92	TAF15	ARN polimerasa II TAF15, factor asociado a proteína de unión a caja TATA (TBP), 68 kDa
miR-26a, miR-221, miR-138	TCF12	factor de transcripción 12 (HTF4, factores de transcripción de hélice-bucle-hélice 4)
miR-21, miR-20	TGFBR2	factor de crecimiento transformante, receptor beta II (70-80 kD)
miR-24, miR-26a, miR-92	TOP1	topoisomerasa (ADN) I
miR-138	TPM4	tropomiosina 4
miR-120	TRIP11	factor de interacción con el receptor de hormona tiroidea 11
miR-92	TSC1	esclerosis tuberosa 1
miR-20	TSG101	gen de susceptibilidad tumoral 101
miR-20	TUSC2	candidato supresor de tumores 2
miR-24	VAV1	oncogén vav 1
miR-125b	VAV2	oncogén vav 2
miR-107	WHSC1	candidato de síndrome de Wolf-Hirschhorn 1 (MMSET)
miR-138	WHSC1L1	tipo candidato 1 de síndrome de Wolf-Hirschhorn 1 (NSD3)
miR-26a	WNT5A	familia del sitio de integración de MNDRV de tipo wingless, miembro 5A
miR-26a, miR-20, miR-125b	YES1	homólogo del oncogén viral de sarcoma de Yamaguchi 1 v-yes-1
miR-107, miR-221	ZNF198	proteína de dedo de cinc 198

miR-218

ZNFN1A1

proteína de dedo de cinc, subfamilia 1A, 1 (Ikars)

* - Los genes de cáncer conocidos (por ejemplo, supresores de tumores, oncogenes) comprenden los identificados en el Censo de Genes de Cáncer en www.sanger.ac.uk/genetics/CGP/Census o presentados por OMIM en www.ncbi.nlm.nih.gov.

Aunque la presente invención se ha mostrado particularmente y se ha descrito con referencia a realizaciones preferidas de la misma, se entenderá por los expertos en la materia que pueden realizarse diversos cambios en la forma y detalles de la misma sin alejarse de la invención abarcada por las reivindicaciones adjuntas.

5

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> CROCE, CARLO M.

CALIN, GEORGE A.

10 VOLINIA, STEFANO

<120> MÉTODOS BASADOS EN MICRO ARN Y COMPOSICIONES PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE CÁNCERES SÓLIDOS

15 <130> 1-28349

<140> 12/160.061

<141> 03-01-2008

20 <150> PCT/US07/000159

<151> 03-01-2007

<150> 60/756.585

<151> 05-01-2006

25 <160> 498

<170> PatentIn versión 3.5

30 <210> 1

<211> 90

<212> ARN

<213> *Homo sapiens*

35 <400> 1

cacuguggga ugagguagua gguuguaauag uuuuaggguc acacccacca cugggagaua 60

acuaauacaau cuacugucuu uccuaacgug 90

40 <210> 2

<211> 72

<212> ARN

<213> *Homo sapiens*

45 <400> 2

agguugaggu aguagguugu auaguuuaga auuacaucaa gggagauaac uguacagccu 60

ccuagcuuuc cu 72

50 <210> 3

<211> 74

<212> ARN

<213> *Homo sapiens*

<400> 3

	gggugaggua guagguugua uaguuugggg cucugccug cuaugggaua acuauacaau	60
	cuacugcuuu uccu	74
5	<210> 4 <211> 107 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 4	
	gugacugcau gcucccaggu ugagguagua gguuguauag uuuagaauua cacaaggag	60
10	auaacuguac agccuccuag cuuuuccuugg gcuuugcacu aaacaac	107
	<210> 5 <211> 85 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
15	<400> 5	
	ggcgggguga gguaguaggu ugugugguuu cagggcagug auguugcccc ucggaagaua	60
	acuauacaac cuacugccuuu cccug	85
20	<210> 6 <211> 84 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
25	<400> 6	
	gcauccgggu ugagguagua gguuguauag uuuagaguua cacccuggga guuaacugua	60
	caaccuucua gcuuuccuug gago	84
30	<210> 7 <211> 87 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
35	<400> 7	
	ccuaggaaga gguaguaggu ugcauaguuu uagggcaggg auuuugccca caaggaggua	60
	acuauacgac cugcugccuuu ucuuagg	87
40	<210> 8 <211> 85 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
45	<400> 8	
	cuaggaagaq guaguauuu gcauaguuuu agggcaaaga uuuugcccac aaguaguuag	60
	cuauacgacc ugcagccuuu uguag	85
50	<210> 9 <211> 85 <212> ARN	

	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 9	
	cuggcugagg uaguaguuug ugcuguuuggu cggguuguga cauugccgc uguggagaua	60
5	acugcgcaag cuacugccuu gcuag	85
	<210> 10	
	<211> 79	
10	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 10	
	cccgccug a gguaggagg uguaua gguu aggaggacac ccaaggagau cacuauacgg	60
	ccuccuauac uuccccagg	79
15	<210> 11	
	<211> 87	
	<212> ARN	
20	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 11	
	ucagagugag guaguagauu guaua gguu gggguaguga uuuuacccug uucaggagau	60
	aacuauacaa ucuauugccu ucccuga	87
25	<210> 12	
	<211> 89	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
30	<400> 12	
	cugugggaug agguaguaga uugua uaguu guggggua gauuuuaccc uguucaaggag	60
	auaacuauac aaucuauugc cuucccuga	89
35	<210> 13	
	<211> 85	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
40	<400> 13	
	cugugggaug agguaguaga uugua uaguu uuaggguau acccaucuu ggagaua acu	60
	auacagucua cugucuuucc cacgg	85
45	<210> 14	
	<211> 108	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 14	

	uugccugauu ccaggcugag guaguaguuu guacaguuug agggucuaug auaccacccg	60
	guacaggaga uaacuguaca ggccacugcc uugccaggaa cagcgcg	108
	<210> 15	
	<211> 85	
5	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 15	
	cuggcugagg uaguaguuug ugcuguuuggu cggguuguga cauugccgc uguggagaua	60
10	acugcgcaag cuacugccuu gcuag	85
	<210> 16	
	<211> 85	
	<212> ARN	
15	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 16	
	accuacucag aaguacauacu ucuuuaugua cccauauggaa cauacasugc uauggaaugu	60
	aaagaaguau guauuuuugg uaggc	85
20	<210> 17	
	<211> 108	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
25	<400> 17	
	cagcuaacaa cuuaguaua ccuacucaga guacauacuu cuuuauguac ccauaugaac	60
	auacaaugcu augaaugua aagaaguaua uauuuuuggu aggcaaua	108
30	<210> 18	
	<211> 85	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
35	<400> 18	
	gccugcuugg gaaacauacu ucuuuaug cccauaugga ccugcuaagg uauggaaugu	60
	aaagaaguau guaucucagg ccggg	85
40	<210> 19	
	<211> 71	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
45	<400> 19	
	ugggaaacau acuuuuau augcccauau ggaccugcua agcuauggaa uguaaagaag	60
	uauguaucuc a	71
	<210> 20	
	<211> 85	

	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
5	<400> 20		
	accuacucag aguacauacu ucuuuaugua cccauaugaa cauacaaugc uauggaaugu	60	
	aaagaaguau guauuuuugg uaggc	85	
10	<210> 21		
	<211> 108		
	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 21		
	uggauguugg ccuaguucug uguggaagac uagugauuuu guuguuuuua gauaacuaaa	60	
15	ucgacaacaa aucacaguucu gccaauuggc acaggccaug ccucuaca	108	
20	<210> 22		
	<211> 110		
	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 22		
	uuggauguug gcuaguucu guuguggaaga cuagugauuu ugguuguuuuu agauaacuaa	60	
	aucgacaaca aaucacaguc ugcuaauugg cacaggccau gcccucuacag	110	
25	<210> 23		
	<211> 110		
	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
30	<400> 23		
	cuggauacag aguggaccgg cuggccccau cuggaagacu agugauuuug uuuguugucuu	60	
	acugccuca acaacaaauc ccagucuacc uaaugugcc agccaucgca	110	
35	<210> 24		
	<211> 110		
	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
40	<400> 24		
	agauuagagu ggcugugguc uagugcugug uggaagacua gugauuuugu uguucugaug	60	
	uacuacgaca acaagucaca gcccggccuca uagcgcagac ucccuuucgac	110	
45	<210> 25		
	<211> 89		
	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
50	<400> 25		

	cggggguuggu uguuaucuuu gguuaucuag cuguaugagu gguuguggagu cuucauuaag	60
	cuagauaacc gaaaguaaaa auaacccca	89
	<210> 26	
	<211> 87	
5	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 26	
	ggaagcgagu uguuaucuuu gguuaucuag cuguaugagu guauuggucu ucauuaagcu	60
10	agauaaccga aaguaaaaac uccuuca	87
	<210> 27	
	<211> 90	
15	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 27	
	ggaggcccggu uucucucuuu gguuaucuag cuguaugagu gccacagagc cgucauuaag	60
	cuagauaacc gaaaguagaa augauuucuca	90
20	<210> 28	
	<211> 110	
	<212> ARN	
25	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 28	
	gaucugucug ucuucugua auaccugua gauccgaauu uguguaagga auuuuuguggu	60
	cacaaauucg uaucuagggg aauauguagu ugacauaaac acuccggcucu	110
30	<210> 29	
	<211> 110	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
35	<400> 29	
	ccagagguug uaacguuguc uauauauacc cuguaagaacc gaauuugugu gguauccgua	60
	uagucacaga uucgauucua gggaaauua ugugcgaugc aaaaacuuca	110
40	<210> 30	
	<211> 108	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 30	
45	gcgcgaaugu guguuuaaaa aaaaauaaaac cuuggaguua aguagcagca cauaugguu	60
	uguggauuuu gaaaaggugc aggccauuu gugcugccuc aaaaauac	108
	<210> 31	
	<211> 83	
50	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	

	<400> 31		
	ccuuggagua aaguagcagc acauaauggu uuguggauuu ugaaaaggug caggccauau	60	
	ugugcugccu caaaaauaca agg	83	
5	<210> 32		
	<211> 64		
	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
10	<400> 32		
	cuguagcagc acaucauggu uuacaugcua cagucaagau gcgaaucuu auuugcugcu	60	
	cuag	64	
15	<210> 33		
	<211> 98		
	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
20	<400> 33		
	uugaggccuu aaaguacugu agcagcacau caugguuuac augcuacagu caagaugcga	60	
	aucauuauuu gcugcucuag aaauuuagg aaauucau	98	
25	<210> 34		
	<211> 89		
	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
30	<400> 34		
	gucagcagug ccuuagcagc acguaaaaau ugugguuaag auucuaaaaau uaucuccagu	60	
	auuaacugug cugcugaagu aagguugac	89	
35	<210> 35		
	<211> 81		
	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
40	<400> 35		
	guucccacucu agcagcacgu aaauauuggc guagugaaaau auauauuaaa caccaauuu	60	
	acugugcugc uuuaguguga c	81	
45	<210> 36		
	<211> 81		
	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
50	<400> 36		
	gcagugccuu agcagcacgu aaauauuggc guuaagauuc uaaaaauuauc uccaguauua	60	
	acugugcugc ugaaguaagg u	81	
	<210> 37		

	<211> 84	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
5	<400> 37	
	gucagaauaa ugucaaagug cuuacagugc agguagugau augugcaucu acugcaguga	60
	aggcacuugu agcauuauugg ugac	84
10	<210> 38	
	<211> 71	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
15	<400> 38	
	uguuucuaagg ugcaucuagu gcagauagug aaguagauua gcaucuacug cccuaagugc	60
	uccuucuggc a	71
20	<210> 39	
	<211> 81	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
25	<400> 39	
	uuuuuuguucu aaggugcauc uagugcagau agugaaguag auuagcaucu acugccuuaa	60
	gugcuccuuc uggcauaaga a	81
30	<210> 40	
	<211> 82	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
35	<400> 40	
	gcaguccucu guuaguuuug cauaguugca cuacaagaag aauguaguug ugcaaaucua	60
	ugcaaaacug augguggccu gc	82
40	<210> 41	
	<211> 80	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
45	<400> 41	
	caguccucug uuaguuuugc auaguugcac uacaagaaga auguaguugu gcaaaucuau	60
	gcaaaacuga ugguggccug	80
50	<210> 42	
	<211> 87	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
55	<400> 42	

	cacuguucua ugguuaguuu ugcagguuug cauccagcug ugugauauuc ugcugugcaa	60
	auccaugcaa aacugacugu gguagug	87
	<210> 43	
	<211> 96	
5	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 43	
	acauugcuac uuacaauuag uuuugcaggu uugcauuuca gcguauauau guauaugugg	60
10	cugugcaaaau ccaugcaaaa cugauuguga uaaugu	96
	<210> 44	
	<211> 80	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
15	<400> 44	
	uucuaugguu aguuuuggcag guuugcaucc agcuguguga uauucugcug ugcaaaucca	60
	ugcaaaacug acugugguag	80
20	<210> 45	
	<211> 81	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
25	<400> 45	
	uuacaauuag uuuugcaggu uugcauuuca gcguauauau guauaugugg cugugcaaaau	60
	ccaugcaaaa cugauuguga u	81
30	<210> 46	
	<211> 71	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
35	<400> 46	
	guagcacuua aqugcuuaua gugcagguag uguuuaguua ucuacugcau uaugagcacu	60
	uaaaguacug c	71
40	<210> 47	
	<211> 72	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
45	<400> 47	
	ugucggguag cuuaucagac ugauguugac uguugaauuca cauggcaaca ccagucgaug	60
	ggcugucuga ca	72
50	<210> 48	
	<211> 81	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	

	<400> 48	
	accuuugucgg guagcuuauc agacugaugu ugacuguuuga aucucauggc aacaccaguc	60
	gauggggcugu cugacauuuu g	81
5	<210> 49	
	<211> 85	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
10	<400> 49	
	ggcugagccg caguaguucu ucaugggcaa gcuuuauguc cugacccagc uaaagcugcc	60
	aguugaagaa cuguugccu cugcc	85
15	<210> 50	
	<211> 73	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
20	<400> 50	
	ggccggcugg gguuccuggg gaugggauuu gcuuccuguc acaaaucaca uugccaggga	60
	uuuccaaccg acc	73
25	<210> 51	
	<211> 97	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 51	
	cucaggugcu cuggcugcuu ggguuccugg caugcugauu ugugacuuua gauuazaauc	60
30	acaauugccag ggauuaccac gcaaccacga ccuuggc	97
	<210> 52	
	<211> 81	
	<212> ARN	
35	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 52	
	ccacggccgg cugggguucc uguggauggg auuugcuucc ugucacaaa cacauugcca	60
	gggauuucca accgaccug a	81
40	<210> 53	
	<211> 68	
	<212> ARN	
45	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 53	
	cuccggugcc uacugagcug auaucaguuc ucauuuuaca cacuggcuca guucagcagg	60
	aacaggag	68

	<210> 54	
	<211> 73	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
5	<400> 54	
	cucuugccucc cgugccuacu gagcugaaac acaguugguu uguguacacu ggcucaguuc	60
	agcaggaaca ggg	73
10	<210> 55	
	<211> 81	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
15	<400> 55	
	cccuugggcuc ugcuucccgu gccuacugag cugaaacaca guugguuugu guacacuggc	60
	ucaguucagc aggaacaggg g	81
	<210> 56	
	<211> 71	
20	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 56	
	cccuuccggug ccuacugagc ugauaucagu ucuauuuua cacacuggcu caguucagca	60
25	ggaacagcau c	71
	<210> 57	
	<211> 84	
30	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 57	
	ggccaguguu gagagggcgg aacuugggca auugcuggac gcugcccugg gcauugcacu	60
	ugucucgguc ugacagugcc ggcc	84
35	<210> 58	
	<211> 86	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
40	<400> 58	
	aggcccguggc cucguucaag uaauccagga uaggcugugc aggucccaau ggccuaucuu	60
	gguuacuugc acggggacgc gggccu	86
45	<210> 59	
	<211> 77	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
50	<400> 59	

	guggccucgu ucaaguuauc caggauaggc ugugcagguc ccaaugggcc uauucuuggu	60
	uacuuugcacg gggacgc	77
	<210> 60	
	<211> 84	
5	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 60	
	ggcuguggeu ggauucaagu aauccaggau aggcuguuuc caucugugag gccuauucuu	60
10	gauuacuugu uucuggaggc agcu	84
	<210> 61	
	<211> 77	
15	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 61	
	ccgggaccca guucaaguua uucaggauag guugugugcu guccagccug uucuccauua	60
20	cuuggcucgg ggacccgg	77
	<210> 62	
	<211> 78	
	<212> ARN	
25	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 62	
	cugaggagca gggcuuagcu gcuugugagc aggguccaca ccaagucgug uucacagugg	60
	cuaaguuccg ccccccag	78
30	<210> 63	
	<211> 73	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
35	<400> 63	
	aggugcagag cuuagcugau uguguaacag ugauugguuu ccgcuuuguu cacaguggcu	60
	aaguucugca ccu	73
40	<210> 64	
	<211> 97	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
45	<400> 64	
	accucucuaa caaggugcag agcuuagcuu auuggugaaac agugauuggu uuccgcuuug	60
	uucacagugg cuaaguucug caccugaaga gaaggug	97
	<210> 65	
	<211> 80	

	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
5	<400> 65	
	ccugaggagc agggcuuagc ugcuugugag caggguccac accaagucgu guucacagug	60
	gcuaaguucc gccccccagg	80
10	<210> 66	
	<211> 86	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 66	
	gguccuugcc cucaaggagc ucacagucua uugaguuacc uuucugacuu ucccacuaga	60
15	uugugagcuc cuggagggca ggcacu	86
	<210> 67	
	<211> 108	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
20	<400> 67	
	ccuucuguga cccuuuagag gaugacugau uucuuuuggu guucagaguc aauauaaauu	60
	ucuagcacca ucugaaaucg guuauaauga uuggggaaaga gcaccaug	108
25	<210> 68	
	<211> 64	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
30	<400> 68	
	augacugauu ucuuuuggug uucagaguca auauaaauuu cuagcaccau cugaaauccg	60
	uuauu	64
35	<210> 69	
	<211> 81	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 69	
40	cuucaggaag cugguuucau auggugguuu agauuuuaaaau agugauuguc uagcaccauu	60
	ugaaaucagu guucuugggg g	81
	<210> 70	
	<211> 81	
45	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 70	
	cuucaggaag cugguuuucac auggugguuu agauuuuucc aucuuuguaau cuagcaccau	60
50	uugaaaucag uguuuuaggaa g	81

	<210> 71	
	<211> 110	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
5	<400> 71	
	accacuggcc caucucuuac acaggcugac cgauuucucc uguguucag agucuguuuu	60
	ugucuagcac cauuugaaau cgguaugau guagggggaa aagcagcagc	110
10	<210> 72	
	<211> 71	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
15	<400> 72	
	gcgacuguaa acauccucga cuggaagcug ugaagccaca gauggccuuu cagucggcug	60
	uuugcagcug c	71
20	<210> 73	
	<211> 60	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
25	<400> 73	
	auguaaacau ccuacacuca gcuguaauac auggauuggc ugaggaggugg auguuuacgu	60
	<210> 74	
	<211> 88	
	<212> ARN	
30	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 74	
	accaaguuuc aguucaugua aacauccuac acucagcugu aauacauugga uuggcuggga	60
	ggugggauguu uacuucagcu gacuugga	88
35	<210> 75	
	<211> 72	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
40	<400> 75	
	agauacugua aacauccuac acucucagcu guggaaagua agaaagcugg gagaaggcug	60
	uuuacucuuu cu	72
45	<210> 76	
	<211> 70	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
50	<400> 76	
	guuguuuguaa acauccccga cuggaagcug uaagacacag cuagcuuuc agucagauu	60
	uugcugcuac	70

	<210> 77	
	<211> 64	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
5	<400> 77	
	cuguaaaacau ccuugacugg aagcuguaag guguucagag gagcuuucaag ucggauuuuu	60
	acag	64
10	<210> 78	
	<211> 71	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
15	<400> 78	
	ggagaggagg caagaugcug gcauagcugu ugaacuggga accugcuaug ccaacauuuu	60
	gc当地 c	71
20	<210> 79	
	<211> 70	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
25	<400> 79	
	ggagauuuug cacauuacua aguuugcaugu ugucacggcc ucaauggcaaau uuagugugug	60
	ugauauuuuuc	70
30	<210> 80	
	<211> 110	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
35	<400> 80	
	gggggcccag agaggcgggc ggcccccgg ugcauugcug uugcauugca cgugugugag	60
	gc当地 ugccucggca gugcagccc gagccggccc cuggcaccac	110
40	<210> 81	
	<211> 88	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
45	<400> 81	
	accaaguuuc aguucaugua aacauccuac acucagcugu aauacaugga uuggcuggga	60
	gguggauguu uacuuacgcu gacuugga	88
50	<210> 82	
	<211> 69	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 82	

	cuguggugca uuguaguugc auugcauguu cuggugguac ccaugcaaug uuuccacagu	60
	gcaucacag	69
	<210> 83	
	<211> 110	
5	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 83	
	ggccagcugu gaguguuuuu uuggcagugu cuuagcuggu uguugugage aauaguaagg	60
	aagcaaucag caaguauacu gcccuaagaag ugcugcacgu uguggggccc	110
10	<210> 84	
	<211> 84	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
15	<400> 84	
	gugcucgguu uguagggcagu gucauuagcu gauuguacug uguggguuac aaucacuaac	60
	uccacugcca ucaaaacaag gcac	84
20	<210> 85	
	<211> 77	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
25	<400> 85	
	agucuaguua cuagggcagug uaguuagcug auugcuuaua guaccaaaua cuaaccacac	60
	ggccagguua aaagauu	77
30	<210> 86	
	<211> 82	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
35	<400> 86	
	ucagaaauaa gucaaagugc uuacagugca gguagugaua ugugcaucua cugcagugaa	60
	ggcacuugua gcauuauggu ga	82
40	<210> 87	
	<211> 78	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 87	
	cuuuucuacac agguugggau cgguugcaau gcuuguguuuc uguauuggua ugcacuuguc	60
45	ccggccuguu gaguuugg	78
	<210> 88	
	<211> 75	
	<212> ARN	

	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 88	
	<u>ucauccccugg guggggauuu guugcauuac uuguguuucua uauaaaguau ugcacuuuguc</u>	60
	<u>ccggccugug gaaga</u>	75
5		
	<210> 89	
	<211> 80	
	<212> ARN	
10	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 89	
	<u>cugggggcuc caaagugcug uucgugcagg uagugugauu acccaaccua cugcugagcu</u>	60
	<u>agcacuuccc gagcccccg</u>	80
15		
	<210> 90	
	<211> 81	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
20	<400> 90	
	<u>aacacagugg gcacucaaua aaugucuguu gaaugaaaau gcguuacauu caacgguaau</u>	60
	<u>uuauuugagca cccacucugu g</u>	81
25		
	<210> 91	
	<211> 78	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
30	<400> 91	
	<u>uggccgauuu uggcacuagc acauuuuuugc uugugucucu ccgcucugag caaucaugug</u>	60
	<u>cagugccaaau augggaaa</u>	78
35		
	<210> 92	
	<211> 80	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 92	
40		
	<u>gugagcgacu guaaacaucc ucgacuggaa gcugugaagc cacagauggg cuuucagucg</u>	60
	<u>gauguuugca gcugccuacu</u>	80
	<210> 93	
	<211> 80	
	<212> ARN	
45	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 93	

	gugagguagu aaguuguauu guuguggggu agggauauua ggccccaaauu agaagauaac	60
	uauacaacuu acuacuuuucc	80
	<210> 94	
	<211> 70	
5	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 94	
	ggcacccacc cguagaaccg accuugcggg gccuucgccc cacacaagcu cgugucugug	60
10	gguccguguc	70
	<210> 95	
	<211> 81	
15	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 95	
	cccauuggca uaaaacccqua gauccgaucu uguggugaag ugaccgcac aagcucgcuu	60
20	cuaugggucu gugucagugu g	81
	<210> 96	
	<211> 108	
	<212> ARN	
25	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 96	
	aagagagaag auauugaggc cuguugccac aaacccguag auccgaacuu gugguauuag	60
	uccgcacaag cuuguaucua uagguauug uguguuaggc aaucucac	108
30	<210> 97	
	<211> 80	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
35	<400> 97	
	ccuguugcca caaacccqua gauccgaacu ugugguaaua guccgcacaa gcuuguaucu	60
	auagguaugu gucuguuagg	80
40	<210> 98	
	<211> 110	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 98	
45	aggcugccu ggcucaguua ucacagugcu gaugcugucu auucuaagg uacaguacug	60
	ugauuaacuga aggauggcag ccaucuuacc uuccaucaga ggagccucac	110
	<210> 99	
	<211> 57	
50	<212> ARN	

	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 99	
5	ucaguuauca cagugcugau gcuguccauu cuaaagguaac aguacuguga uaacuga	57
	<210> 100	
	<211> 75	
	<212> ARN	
10	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 100	
	ugcccuggcu caguuaucac agugcugaug cugucuauuc uaaagguaaca guacugugau	60
	aacugaagga uggca	75
15	<210> 101	
	<211> 79	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
20	<400> 101	
	acuguccuuu uucgguuuauc augguaccga ugcuguaauu cugaaaggua caguacugug	60
	auaacugaag aaugguggu	79
25	<210> 102	
	<211> 75	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
30	<400> 102	
	uguccuuuuu cgguuaucau gguaccgaug cuguaauucu gaaagguaaca guacugugau	60
	aacugaagaa uggug	75
35	<210> 103	
	<211> 81	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 103	
	cuucuggaag cugguuucac augguggcuu agauuuuuucc aucuuuugua cuagcaccau	60
40	uugaaaaucag uguuuuagga g	81
	<210> 104	
	<211> 81	
	<212> ARN	
45	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 104	
	cuucaggaag cugguuucau auggugguuu agauuuuaaa agugauuguc uagcaccauu	60
	ugaaaaucagu guucuuugggg g	81
50		

	<210> 105	
	<211> 78	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
5	<400> 105	
	uugugcuuuc agcuucuuua cagugcugcc uuguagcauu caggucaagc aacauuguac	60
	agggcuauga aagaacca	78
10	<210> 106	
	<211> 78	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
15	<400> 106	
	uacugccuc ggcuucuuua cagugcugcc uuguugcaua uggaucagc agcauuguac	60
	agggcuauga aggcauug	78
20	<210> 107	
	<211> 78	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 107	
25	aaaugucaga cagcccaucg acuggugug ccaugagauu caacagucaa caucagucug	60
	auaagcuacc cgacaagg	78
	<210> 108	
	<211> 81	
30	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 108	
	ugugcaucgu ggucaaaugc ucagacuccu gugguggcug cucaugcacc acggauuuu	60
35	gagcaugugc uacggugucu a	81
	<210> 109	
	<211> 81	
	<212> ARN	
40	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 109	
	ugugcaucgu ggucaaaugc ucagacuccu gugguggcug cuuaugcacc acggauuuu	60
	gagcaugugc uauggugucu a	81
45	<210> 110	
	<211> 81	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
50	<400> 110	

	ccuuggccau guaaaagugc uuacagugca gguagcuuuu ugagauac ugcaauguaa	60
	gcacuucuuu cauuaccaug g	81
	<210> 111	
5	<211> 82	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 111	
	ccugccgggg cuaaagugcu gacagugcag auaguggucc ucuccgugcu accgcacugu	60
10	ggguacuuggc ugcuuccagca gg	82
	<210> 112	
	<211> 81	
15	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 112	
	cucucugcuu ucagcuucuu uacaguguuug ccuuguggca ugaguucaa gcagcauugu	60
	acagggcuau caaagcacag a	81
20	<210> 113	
	<211> 90	
	<212> ARN	
25	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 113	
	acacugcaag aacaauaagg auuuuuaggc gcauuauugac ugagucagaa aacacagcug	60
	ccccugaaag ucccucuuuu uucuugcugu	90
30	<210> 114	
	<211> 80	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
35	<400> 114	
	acugcaagag caauaaggau uuuuaggggc auuauugauag ugaauggaa acacaucugc	60
	ccccaaaagu cccucuuuuu	80
40	<210> 115	
	<211> 85	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
45	<400> 115	
	ccuuagcaga gcuuguggagu gugacaaugg uguuuguguc uaaacuauc aacgccaauua	60
	ucacacuaaa uagcuacugc uaggc	85
	<210> 116	
	<211> 66	

	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 116	
5	agcuguggag ugugacaaua guguuugugu ccaaacuauc aaacgccaau aucacacuaa	60
	auagcua	66
	<210> 117	
	<211> 61	
10	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 117	
	acaauauuuac uuuuugguacg cgcugugaca cuucaaacuc guaccgugag uaauaaugcg	60
15	c	61
	<210> 118	
	<211> 85	
20	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 118	
	aggccucucu cuccguguuc acagcgacc uugauuuaaa uguccauaca auuaaggcac	60
	gcggugaaug ccaagaaugg ggcug	85
25	<210> 119	
	<211> 110	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
30	<400> 119	
	aucaagauua gaggcucugc ucuccguguu cacagcgac cuugauuuaa ugucauacaa	60
	uuaaggcacg cggugaaugc caagagcgga gcuacggcu gcacuugaag	110
35	<210> 120	
	<211> 87	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
40	<400> 120	
	ugagggcccc ucugcguguu cacagcgac cuugauuuaa ugucuauaca auuaaggcac	60
	gcggugaaug ccaagaaagg cgccucc	87
45	<210> 121	
	<211> 68	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
50	<400> 121	

	cucugcgugu ucacagcgga ccuugauuuua augucuauac aauuaaggca cgcgugaaau	60
	gccaagag	68
	<210> 122	
	<211> 67	
5	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 122	
	cucuuccgugu ucacagcgga ccuugauuuua augucauuaca auuaaggcac gcggugaaug	60
10	ccaaagag	67
	<210> 123	
	<211> 86	
	<212> ARN	
15	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 123	
	ugccagucuc uagguccug agacccuuua accugugagg acauccaggg ucacagguga	60
	gguucuuggg agccuggcgu cuggcc	86
20	<210> 124	
	<211> 65	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
25	<400> 124	
	ggucccugag acccuuuuaac cuugagggac auccagguc acaggugagg uucuuugggag	60
	ccugg	65
30	<210> 125	
	<211> 88	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
35	<400> 125	
	ugcgccuccuc ucagucccug agacccuaac uugugauuu uacccuuuaa auccacgggu	60
	uaggcucuuug ggagcugcga gucgugcu	88
40	<210> 126	
	<211> 89	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 126	
45	accagacuuu uccuaquccc ugagacccua acuugugagg uauuuuagua acaucacaag	60
	ucaggcucuu gggaccuagg cggaggggga	89
	<210> 127	
	<211> 85	
	<212> ARN	
50	<213> <i>Homo sapiens</i>	

	<400> 127	
	cgcugggcgac gggacauuaau uacuuuuuggu acgcgcugug acacuucaaa cucguaccgu	60
	gaguauaaau gcgccgucca cggca	85
5	<210> 128	
	<211> 61	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 128	
10	acaauuaauac uuuuugguacg cgcugugaca cuucaaacuc guaccgugag uaaaaaugcg	60
	c	61
	<210> 129	
	<211> 97	
15	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 129	
	ugugaucacu gucuccagcc ugcugaagcu cagagggcuc ugauucagaa agaucaucgg	60
20	auccgucuga gcuuggcugg ucggaaagucu caucauc	97
	<210> 130	
	<211> 70	
	<212> ARN	
25	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 130	
	ccagccugcu gaagcucaga gggcucugau ucagaaagau caucggaucc gucugagcuu	60
	ggcuggguccgg	70
30	<210> 131	
	<211> 82	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
35	<400> 131	
	ugagcuguuug gauucggggc cguagcacug ucugagaggu uuacauuuucu cacagugaac	60
	cggucucuuu uucagcugcu uc	82
40	<210> 132	
	<211> 110	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
45	<400> 132	
	gccccggcagc cacugugcag ugaaaaagggg ggcggauaca cuguacgaga gugaguagca	60
	ggucucacacg ugaaccgguc ucuuuuccua cugugucaca cuccuaaugg	110
50	<210> 133	
	<211> 70	

	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
5	<400> 133		
	guuggauucg gggccguagc acugucugag agguuuacau uucucacagu gaaccggucu	60	
	cuuuuuucagc	70	
10	<210> 134		
	<211> 74		
	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 134		
	uggaucuuuu ugccggucugg gcuungcuguu ccucucaaca guagucagga agcccuuacc	60	
15	ccaaaaagua ucua	74	
20	<210> 135		
	<211> 90		
	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 135		
	ugcccuucgc gaaucuuuuu gcggucuggg cuugcuguac auaacucaaau agccggaagc	60	
	ccuuuacccca aaaagcauuu gcgaggggcg	90	
25	<210> 136		
	<211> 89		
	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
30	<400> 136		
	ugcugcuggc cagagcucuu uucacauugu gcuacugucu gcaccuguca cuagcagugc	60	
	aauguuaaaa gggcauuggc cguguagug	89	
35	<210> 137		
	<211> 110		
	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
40	<400> 137		
	gccaggaggc gggguugguu guuaucuuug guuaucuagc uguauagug guguggaguc	60	
	uucauzaagc uagauaaccg aauguuaaaa uaaccccaua cacugcgcag	110	
45	<210> 138		
	<211> 110		
	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
50	<400> 138		
	cacggcgccg cagcgccacu ggcuaaggga ggcccguuuc ucucuuuggu uaucuagcuq	60	
	uaugagugcc acagagccgu cauaaagcua gauaaccgaa aguagaaaug	110	

	<210> 139	
	<211> 72	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
5	<400> 139	
	guuguuuaucu uugguuuaucu agcuguauga guguauuggu cuucauaag cuagauaacc	60
	gaaagquaaaa ac	72
10	<210> 140	
	<211> 101	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
15	<400> 140	
	ccgccccccgc gucuccaggg caacccguggc uuucgauugu uacuguggga acuggaggua	60
	acagucuaca gccaugguucg ccccgtagca cgccccacgcg c	101
20	<210> 141	
	<211> 66	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 141	
25	gggcaaccgu ggcuuuucgau uguuacugug ggaacuggag guaacagucu acagcccaugg	60
	ucgccc	66
	<210> 142	
	<211> 88	
30	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 142	
	acaaugcuuu gcuagagcug guaaaaugga accaaaucgc cucuucaaing gauuuggucc	60
35	ccuucaacca gcuguaugcua ugcauuga	88
	<210> 143	
	<211> 102	
	<212> ARN	
40	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 143	
	gggagccaaa ugcuuuugcua gagcugguaa aauggaacca aaucgacuqu ccaauggauu	60
	ugguccccuu caaccagcug uagcugugca uugauggcgc cg	102
45	<210> 144	
	<211> 68	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
50	<400> 144	

	gcuagagcug guaaaaugga accaaaucgc cucuucaaung gauuuuggucc ccuucaacca	60
	gcuguaagc	68
	<210> 145	
	<211> 119	
5	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 145	
	ccucagaaga aagaugcccc cugcucuggc uggucaaacg gaaccaaguc cgucuuccug	60
	agagguuugg uccccuucaa ccagcuacag cagggcuggc aaugcccagu ccuuggaga	119
10	<210> 146	
	<211> 80	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
15	<400> 146	
	gccccugcu cuggcugguc aaacggaacc aaguuccguu uccugagagg uuuggucccc	60
	uucaaccagc uacagcaggg	80
20	<210> 147	
	<211> 73	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
25	<400> 147	
	cagggugugu gacugguuga ccagaggggc augcacugug uucacccugu gggccaccua	60
	gucaccaacc cuc	73
30	<210> 148	
	<211> 71	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
35	<400> 148	
	aggugugugug acugguugac cagagggca ugcacugugu ucacccugug ggccaccuag	60
	ucaccaaccc u	71
40	<210> 149	
	<211> 90	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 149	
	aggccucgcu guucucuaung gcuuuuuuuuu ccuaugugau ucuacugcuc acuauauag	60
45	ggauuggagc cguggcgcac ggcggggaca	90
	<210> 150	
	<211> 100	
	<212> ARN	

	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 150	
	agauaaaauc acucuagugc uuuuauggcuu uuuauuccua ugugauagua auaaagucuc	60
5	auguagggau ggaagccaug aaaaacauug ugaaaaauca	100
	<210> 151	
	<211> 60	
	<212> ARN	
10	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 151	
	cuauggcuu uuaauuccua gugauucuac ugcucacuca uauagggau ggagccgugg	60
15	<210> 152	
	<211> 97	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
20	<400> 152	
	cacucugcug ugcccuaugg cuuuucaauuc cuaugugauu gcugucccaa acucauguag	60
	ggcuaaaagc caugggcuac agugaggggc gagcucc	97
25	<210> 153	
	<211> 82	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
30	<400> 153	
	ugagccucg gaggacucca uuuguuuuga ugauggauuc uuaugcucca ucaucgucuc	60
	aaaugagucu ucaagaggguu cu	82
	<210> 154	
	<211> 62	
35	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 154	
	gaggacucca uuuguuuuga ugauggauuc uuaugcucca ucaucgucuc aaaugagucu	60
40	uc	62
	<210> 155	
	<211> 73	
	<212> ARN	
45	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 155	
	cuucggugac gggauucuu ggguggauaa uacggauuac guuguuauug cuuaagaaua	60
50	cgcguaugucg agg	73

	<210> 156	
	<211> 99	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
5	<400> 156	
	cccu ggcaug gugugguggg gcagcuggug uugugaa <u>u</u> ca ggcc <u>gu</u> gcc aa <u>u</u> cagagaa	60
	cgg<u>ca</u>cuuc acaacaccag gg<u>cc</u>acac<u>ca</u>ca cacuacagg	99
10	<210> 157	
	<211> 84	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
15	<400> 157	
	cguug<u>cg</u>ug<u>ca</u> g<u>cu</u>gg<u>gu</u>ug ugaa<u>u</u>cagg<u>gc</u> cgac<u>g</u>ag<u>ca</u>g c<u>g</u>ca<u>u</u>cc<u>u</u>u u<u>ac</u>cc<u>gg</u>ca	60
	uuu<u>u</u>c<u>ac</u>g<u>ac</u>a cc<u>ag</u>gg<u>gu</u>u<u>gc</u> au<u>ca</u>	84
20	<210> 158	
	<211> 71	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
25	<400> 158	
	c<u>ag</u>cu<u>gg</u>gu u<u>g</u>ugaa<u>u</u>c<u>ag</u> g<u>cc</u>gac<u>g</u>ag<u>gc</u> a<u>g</u>cg<u>ca</u>u<u>cc</u>u cu<u>u</u>ac<u>cc</u>gg<u>gc</u> u<u>au</u>uu<u>u</u>c<u>ac</u>ga	60
	c<u>ac</u>ca<u>gg</u>gu<u>u</u> g	71
30	<210> 159	
	<211> 68	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 159	
	g<u>gu</u>u<u>u</u>u<u>u</u>ca<u>u</u>a c<u>ag</u>u<u>g</u>ca<u>cg</u>u g<u>u</u>cu<u>cc</u>u<u>u</u>g u<u>gg</u>cu<u>cg</u>g<u>ag</u> g<u>cu</u>gg<u>ag</u>ac<u>g</u> c<u>gg</u>cc<u>u</u>gu<u>u</u>	60
35	g<u>g</u>agu<u>u</u>a<u>ac</u>	68
	<210> 160	
	<211> 100	
	<212> ARN	
40	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 160	
	u<u>g</u>u<u>g</u>u<u>c</u>u<u>c</u>u<u>c</u> u<u>c</u>u<u>g</u>u<u>g</u>u<u>cc</u>u g<u>cc</u>ag<u>u</u>gg<u>gu</u>u<u>u</u>g u<u>g</u>u<u>g</u>u<u>u</u>ac<u>g</u> u<u>c</u>au<u>g</u>u<u>g</u>u<u>u</u>	60
	cu<u>ac</u>ca<u>ac</u>gg g<u>u</u>u<u>g</u>a<u>ac</u>ca<u>cc</u> ac<u>gg</u>ac<u>gg</u>au<u>a</u> cc<u>gg</u>gg<u>cc</u>acc	100
45	<210> 161	
	<211> 72	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
50	<400> 161	

	uccugccagu gguuuuuaccc uauugguaggu uacgucaugc uguucuacca caggguagaa	60
	ccacggacag ga	72
	<210> 162	
	<211> 70	
5	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 162	
	ccugccagug guuuuuacccu augguagguu acgucaugc guucuaccac aggguagaac	60
10	cacggacagg	70
	<210> 163	
	<211> 95	
15	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 163	
	cggccggccc ugguuccauc uuccaguaca guguuuggaung gucuaauugu gaagcuccua	60
	acacugucug guaaagaugg cucccgggug gguuc	95
20	<210> 164	
	<211> 72	
	<212> ARN	
25	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 164	
	ggguuccaucu uccaguacag ugguuggaugg ucuaauugug aagcuccuaa cacugucugg	60
	uaaagauggc cc	72
30	<210> 165	
	<211> 64	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
35	<400> 165	
	acccauaaag uagaaagcac uacuaacagc acuggagggu guaguguuuc cuacuuuaug	60
	gaug	64
	<210> 166	
40	<211> 106	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 166	
45	gcgcaagcgcc cugucuccca gccugaggug cagugcugca ucucugguca guugggaguc	60
	ugagaugaag cacuguagcu caggaagaga gaaguuguuc ugca	106
	<210> 167	
	<211> 63	
50	<212> ARN	

	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 167	
	ccugaggugc agugcugcau cucuggucag uugggagucu gagaugaagc acuguagcuc	60
5	agg	63
	<210> 168	
	<211> 86	
	<212> ARN	
10	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 168	
	uggggccug gcugggauau caucauauac uguaaguuug cgaugagaca cuacaguaua	60
	gaugauguac uaguccgggc accccc	86
15	<210> 169	
	<211> 66	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
20	<400> 169	
	ggcugggaua ucaucauaua cuguaaguuu gcgaugagac acuacaguaua agaugaugua	60
	cuaguc	66
25	<210> 170	
	<211> 88	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
30	<400> 170	
	caccuuugucc ucacggucca guuuuucccag gaauccuuua gaugcuaaga uggggauuucc	60
	uggaaaauacu guucuugagg ucaugguu	88
35	<210> 171	
	<211> 70	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 171	
40	cuacggucc aguuuuuccca ggaauccuuu agaugcuaag auggggauuc cuggaaaauac	60
	uguuuuugag	70
	<210> 172	
	<211> 99	
	<212> ARN	
45	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 172	

	ccgauugugua uccucagcuu ugagaacuga auuccauggg uugugucagu gucagaccuc	60
	ugaaauucag uucuuucagcu gggauaucuc ugucaucgu	99
	<210> 173	
5	<211> 65	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 173	
	agcuuugaga acugaauucc auggguugug ucagugucag accugugaaa uucaguucuu	60
10	cagcu	65
	<210> 174	
	<211> 72	
	<212> ARN	
15	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 174	
	aaucuaaaga caacauuuucu gcacacacac cagacuaugg aagccagugu guggaaaugc	60
20	uucugcuaga uu	72
	<210> 175	
	<211> 68	
	<212> ARN	
25	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 175	
	gaggccaaagu ucugagacac uccgacucug aguaugauag aagucagugc acuacagaac	60
	uuugucuc	68
30	<210> 176	
	<211> 99	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
35		
	<400> 176	
	caagcacgau uagcauuuga ggugaaguuc uguuuauacac ucaggcugug gcucucugaa	60
	agucaugca ucacagaacu uugucucgaa agcuuucua	99
40		
	<210> 177	
	<211> 70	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
45		
	<400> 177	
	aagcacgauu agcauuugag gugaaguucu guuauacacu cagggcugugg cucucugaaa	60
	gucaugcau	70

	<210> 178		
	<211> 89		
	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
5	<400> 178		
	gccccggccc gggcucuggc uccgugucuu cacucccgug cuuuguccgag gaggggaggga	60	
	gggacgggggg cugugcuggg gcagcugga	89	
10	<210> 179		
	<211> 53		
	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
15	<400> 179		
	gcucuggcuc cgugucuuca cucccgugcu uguccgagga gggagggagg gac	53	
	<210> 180		
	<211> 84		
20	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 180		
	cucccccaugg cccugucucc caacccuugu accagugcug ggcucagacc cugguacagg	60	
25	ccuggggggac agggaccugg ggac	84	
	<210> 181		
	<211> 64		
	<212> ARN		
30	<213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 181		
	ccugugucucc caacccuugu accagugcug ggcucagacc cugguacagg ccuggggggac	60	
	aggg	64	
35	<210> 182		
	<211> 72		
	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
40	<400> 182		
	uuuccugccc ucgaggagcu cacagucuag uaugucuau cccuacuag acugaagcuc	60	
	cuugaggaca gg	72	
45	<210> 183		
	<211> 69		
	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
50	<400> 183		
	ccuguccuca aggagcuuca gucuaguagg ggaugagaca uacuagacug ugagcuccuc	60	
	gagggcagg	69	

	<210> 184	
	<211> 87	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
5	<400> 184	
	uguccccccc ggcccagguu cugugauaca cuccgacucg ggcucuggag cagucagugc	60
	augacagaac uugggccccgg aaggacc	87
10	<210> 185	
	<211> 71	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
15	<400> 185	
	ggcccagguu cugugauaca cuccgacucg ggcucuggag cagucagugc augacagaac	60
	uugggccccgg g	71
20	<210> 186	
	<211> 90	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
25	<400> 186	
	cucacagcug ccagugucau uuuuguguauc ugcaagcuagu auucucacuc caguugcaua	60
	gucacaaaag ugaucauugg cagguguggc	90
30	<210> 187	
	<211> 71	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 187	
	ucucucucuc ccucacagcu gccaguguca uugucacaaa agugaucauu ggcaggugug	60
35	gcugcugcau g	71
	<210> 188	
	<211> 87	
	<212> ARN	
40	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 188	
	agcgugggcc agugucauuu uugugauguu gcagcuagua auaugagccc aguugcauag	60
	ucacaaaagu gaucauugga aacugug	87
45	<210> 189	
	<211> 69	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
50	<400> 189	

	cagugucauu uuuguguaug ugcagcuagu aauaugagcc caguugcaua gucacaaaag	60
	ugaucuuug	69
	<210> 190	
	<211> 84	
5	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 190	
	gugguacuuug aagauagguu auccguguug ccuucgcuuuu auuugugacg aaucauacac	60
10	gguugaccua uuuuucagua ccaa	84
	<210> 191	
	<211> 66	
15	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 191	
	gaagauaggu uauccguguu gccuucgcuu uauuugugac gaaucuacaca cgguugaccu	60
	auuuuuu	66
20	<210> 192	
	<211> 65	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
25	<400> 192	
	cuguuuaugc uaaucgugau aggguuuuu gccuccaacu gacuccuacu uauuagcauu	60
	aacag	65
30	<210> 193	
	<211> 82	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
35	<400> 193	
	ccuaacacug ucugguaaag auggcucccg ggugggucu cucggcagua accuucaggg	60
	agcccugaag accauggagg ac	82
40	<210> 194	
	<211> 110	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
45	<400> 194	
	gcccagagaccg agugcacagg gcucugaccu auqaaauugac agccagugcu cucqucucc	60
	cucuggcugc caauuccaua ggucacaggu auguucgccc caaugccagc	110
	<210> 195	
	<211> 80	

	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
5	<400> 195		
	ucccgcccc uguaacagca acuccaungug gaagugccca cugguuccag uggggcugcu	60	
	guuaucuggg gcgagggcca	80	
10	<210> 196		
	<211> 70		
	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 196		
	aaagcugggu ugagagggcg aaaaaggaug aggugacugg ucugggcuac gcuaugcugc	60	
15	ggcgcuccggg	70	
	<210> 197		
	<211> 64		
	<212> ARN		
20	<213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 197		
	cauuggccuc cuaagccagg gauugugggu ucgaguccca cccgggguaa agaaaggccg	60	
	aauu	64	
25	<210> 198		
	<211> 70		
	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
30	<400> 198		
	ccuaagccag ggauuguggg uucgaguccc accuggggua gagggaaaag uuccuuuuac	60	
	ggaauuuuuu	70	
35	<210> 199		
	<211> 108		
	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
40	<400> 199		
	caaugucagc agugccuuag cagcacguaa auauuggcgu uaagauucua aaauuaucuc	60	
	caguauuaac ugugcugcug aaguaaggguu gaccauacuc uacaguug	108	
45	<210> 200		
	<211> 81		
	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 200		
50			

	gggcuuucaa guacauagug guuccguuuu guagaugauu gugcauuguu ucaaaauggu	60
	gcccuauguga cuacaaagcc c	81
	<210> 201	
5	<211> 70	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 201	
	acgcaagugu ccuaagguga gcucagggag cacagaaacc uccaguggaa cagaaggcca	60
10	aaagcucauu	70
	<210> 202	
	<211> 70	
15	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 202	
	caugugucac uuucaggugg aguuucaaga gucccuuccu gguucaccgu cuccuuugcu	60
	cuuccacaac	70
20	<210> 203	
	<211> 110	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
25	<400> 203	
	agaagggcua ucagggccagc cuucagagga cuccaaggaa cauucaacgc ugucggugag	60
	uuugggauuu gaaaaaacca cugaccguug acuguaccuu gggguccuuu	110
30	<210> 204	
	<211> 110	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
35	<400> 204	
	ccugugcaga gauuauuuuu uaaaaggua caaucaacau ucauugcugu cgguggguuug	60
	aacugugugg acaagcucac ugaacaauga augcaacugu ggccccgcuu	110
40	<210> 205	
	<211> 89	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
45	<400> 205	
	cugauggcug cacucaacau ucauugcugu cgguggguuu gagucugaau caacucacug	60
	aucaaugaau gcaaacugcg gaccaaaca	89
	<210> 206	

<211> 110
 <212> ARN
 <213> *Homo sapiens*

5 <400> 206

cgaaaaauuuu gccaagggguu uggggggaaca uucaaccugu cggugaguuuu gggcagcuca 60

ggcaaaccau cgaccguuga guggacccug aggccuggaa uugccauccu 110

10 <210> 207
 <211> 110
 <212> ARN
 <213> *Homo sapiens*

15 <400> 207

gagcugcuuug ccucccccccg uuuuuuggcaa ugguagaacu cacacugggg agguaaacagg 60

auccggugg ucuuagacuuug ccaacuaugg ggcgaggacu cagccggcac 110

20 <210> 208
 <211> 70
 <212> ARN
 <213> *Homo sapiens*

25 <400> 208

uuuuuuggcaa ugguagaacu cacacugggg agguaaacagg auccggugg ucuuagacuuug 60

ccaacuaugg 70

30 <210> 209
 <211> 110
 <212> ARN
 <213> *Homo sapiens*

35 <400> 209

ccgcagagug ugacuccugu ucuuguguaug gcacugggu auuucacugu gaacagucu 60

agucaguguaa uuaccgaagg gccauaaaca gagcagagac agaucccacga 110

40 <210> 210
 <211> 84
 <212> ARN
 <213> *Homo sapiens*

45 <400> 210

ccaguuacgu ccccuuauca cuuuuccagc ccaguuuugu gacuguugu guuggacggu 60

gaacuguaa gggguaggugu auguu 84

50 <210> 211
 <211> 65
 <212> ARN
 <213> *Homo sapiens*

<400> 211

	ccuuaucacu uuuccagccc agcuuuguga cuguaagugu uggacggaga acugauaagg	60
	guagg	65
	<210> 212	
	<211> 82	
5	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 212	
	agggggcgag ggauuggaga gaaaggcagu uccugauuggu ccccuccccca ggggcuggcu	60
10	uuccucuggu cceuuccucca ca	82
	<210> 213	
	<211> 66	
	<212> ARN	
15	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 213	
	agggaauugga gagaaaggca guuccugaug gucccccuccc caggggcugg cuuuccucug	60
	guccuu	66
20	<210> 214	
	<211> 86	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
25	<400> 214	
	ugcuuguaac uuuccaaaga auucuccuuu ugggcuuucu gguuuuuauuu uaagccaaa	60
	ggugaauuuu uugggaaguu ugagcu	86
30	<210> 215	
	<211> 71	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
35	<400> 215	
	acuuuccaaa gaaauucuccu uuugggcuuu cugguuuuuau uuuuagccca aaggugaaauu	60
	uuuuugggaag u	71
40	<210> 216	
	<211> 109	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
45	<400> 216	
	ggucgggcuc accaugacac agugugagac ucgggcuaca acacaggacc cggggcgug	60
	cucugacccc ucgugucuuug uguugcagcc ggagggacgc agguccgca	109
	<210> 217	
	<211> 86	
50	<212> ARN	

	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 217	
	ugcuccccucu cucacauccc uugcauggug gaggugagc uuucugaaaa cccucccac	60
5	augcaggguu ugcaggaugg cgagcc	86
	<210> 218	
	<211> 68	
10	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 218	
	ucucacaucc cuugcauggu ggaggugag cuuucugaaa accccuccca caugcagggu	60
	uugcagga	68
15	<210> 219	
	<211> 102	
	<212> ARN	
20	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 219	
	cugucgauug gacccgccc uggugccua cugagcugau acauguucuc auuuuacaca	60
	cuggcucagu ucagcaggaa caggagucga gcccuugagc aa	102
25	<210> 220	
	<211> 68	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
30	<400> 220	
	cucggugcc uacugaggug auaucaguuc ucauuuuuaca cacuggcuca guucaggcagg	60
	aacaggag	68
35	<210> 221	
	<211> 85	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 221	
40	ugcaggccuc ugugugauau guuugauaua uuagguguu auuuuaucca acuauauuc	60
	aaacauauuc cuacaguguc uugcc	85
	<210> 222	
	<211> 67	
45	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 222	
	cugugugaua ugugugauau auuaaggugug uauuuauucc aacuauauau caaacauauu	60
50	ccuacag	67

	<210> 223	
	<211> 92	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
5	<400> 223	
	cggcuggaca gcgggcaacg gaauccaa agcagcuguu guucccagag cauuccagcu	60
	gacguuggau uucgucccu gcucuccugc cu	92
10	<210> 224	
	<211> 74	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
15	<400> 224	
	agcgggcaac gaauccaa aagcagcugu ugucuccaga gcauuccagc ugacguugga	60
	uuucgucccc ugcu	74
20	<210> 225	
	<211> 108	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
25	<400> 225	
	cggagaccga guggcacaggc cuugaccua ugaaauugaca gccagugcuc ucgucuccc	60
	ucuggeugcc aauuccauag gucacaggua uguucgcccuc aaugccag	108
30	<210> 226	
	<211> 110	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 226	
	gcccagaccg agugcacagg gcucugaccu augaaauugac agccagugcu cucguuccc	60
35	cucuggcugc caauuccaua ggucacaggua auguuucgcccua caaugccagc	110
	<210> 227	
	<211> 88	
	<212> ARN	
40	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 227	
	cgaggauuggg agcugagggc ugguuuuug cgggcgagau gagggugugc gaucaacugg	60
	ccuacaaagu cccaguucuc ggcccccg	88
45	<210> 228	
	<211> 58	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
50	<400> 228	
	gcugggucuu ugcggcgcag augaggugu cgaucaacu ggccuacaaa guccag 58	

	<210> 229	
	<211> 85	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
5		
	<400> 229	
	augguguuau caaguguaac agcaacucca uguggacugu guaccaauuu ccaguggaga	60
	ugcuguuacu uuugaugguu accaa	85
	<210> 230	
	<211> 63	
10	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 230	
	guguaacagc aacuccaugu ggacugugua ccaauuuucca guggagaugc uguuacuuuu	60
15	gau	63
	<210> 231	
	<211> 87	
20	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 231	
	agcuuuccug gcucuagcag cacagaaaua uuggcacagg gaagcgaguc ugccaauuu	60
	ggcugugcug cuccaggcag gguggug	87
25	<210> 232	
	<211> 58	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
30	<400> 232	
	uagcagcaca gaaaauauugg cacagggaaag cgagucugcc aauauuggcu gugcugcu 58	
	<210> 233	
35	<211> 110	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 233	
40	cuagagcuug aauuggaacu gcugagugaa uuagguaguu ucauguuuguu gggccugggu	60
	uucugaacac aacaacauua aaccacccga uucacggcaq uuacugcucc	110
	<210> 234	
	<211> 70	
45	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 234	
	gugaauuagg uaguuucaug uuguugggcc uggguuuucug aacacaacaa cauuaaacca	60
50	cccqauucac	70
	<210> 235	
	<211> 110	

	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
5	<400> 235		
	ugcucgcuca gcugaucugu ggcuuuaggua guuucauguu guuugggauug aguuuugaac	60	
	ucggcaacaa gaaacugccu gaguuacacauc agucgguuuu cguccgaggc	110	
10	<210> 236		
	<211> 70		
	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 236		
	gugaauuuagg uaguuucaug uuguuuggcc uggguuuucug aacacaacaa cauuuaacca	60	
15	cccgauucac	70	
	<210> 237		
	<211> 84		
	<212> ARN		
20	<213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 237		
	acuggucggu gauuuaggua guuuuccuguu guuugggaucc accuuucucu cgacagcacq	60	
	acacuugccuu cauuacuuca guug	84	
25	<210> 238		
	<211> 75		
	<212> ARN		
30	<213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 238		
	ggcugugccg gguagagagg gcagugggag guaagagcuc uucacccuuuc accaccuuu	60	
	ccacccagca uggcc	75	
35	<210> 239		
	<211> 60		
	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
40	<400> 239		
	gugcaugugu auguaugugu gcaugugcau guguaugugu augagugcau gcgugugugc	60	
	<210> 240		
	<211> 62		
45	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 240		
	ucauuuggucc agaggggaga uagguuccug ugauuuuuucc uucuucucua uagaauaaau	60	
50	gá	62	
	<210> 241		

	<211> 71		
	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
5	<400> 241		
	gccaacccag uguucagacu accuguucag gaggcucuca auguguacag uagucugcac	60	
	auugguuagg c		71
	<210> 242		
	<211> 110		
10	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 242		
	aggaagcuuc uggagauccu gcuccgucgc cccaguguuc agacuaccug uucaggacaa	60	
	ugccguugua caguagucug cacauugguu agacugggca agggagagca		110
15	<210> 243		
	<211> 110		
20	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 243		
	ccagaggaca ccuccacucc gucuacccag uguuuagacu aucuguucag gacucccaa	60	
	uuguacagua gucugcacau ugguuaggcu gggcuggguu agacccucgg		110
25	<210> 244		
	<211> 71		
	<212> ARN		
30	<213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 244		
	gccaacccag uguucagacu accuguucag gaggcucuca auguguacag uagucugcac	60	
	auugguuagg c		71
35	<210> 245		
	<211> 70		
	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
40	<400> 245		
	gcccugggcca ucuuacuggg cagcauugga uggagucagg ucucuaauac ugccugguaa	60	
	ugaugacggc		70
45	<210> 246		
	<211> 95		
	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
50	<400> 246		

	ccagcucggg cagccguggc caucuuacug ggcagcauug gauggaguca ggucucuau	60
	acugccuggu aaugaugacg gcgagccu gcacg	95
	<210> 247	
	<211> 68	
5	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 247	
	ccucgucuu acccagcagu guuuuggugc gguugggagu cucuaauacu gccggguau	60
10	gauggagg	68
	<210> 248	
	<211> 72	
	<212> ARN	
15	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 248	
	guuccuuuuu ccuaugcaua uacuucuuug aggaucugc cuaaagaggu auaggcaug	60
	ggaagaugga gc	72
20	<210> 249	
	<211> 110	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
25	<400> 249	
	guguugggga cucgcgcgcu ggguccagug guucuuuaca guucaacagu ucuguagcgc	60
	aaauugugaaa uguuuaggac cacuagaccc ggccggccgcg gcgacagcga	110
30	<210> 250	
	<211> 110	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
35	<400> 250	
	ggcuacaguc uuucuucaug ugacucgugg acuuuccuuu gucauccuau gccugagaau	60
	auauugaagga ggcugggaag gcaaagggac guucaauugu caucacuggc	110
40	<210> 251	
	<211> 110	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 251	
45	aaagauccuc agacaaucca ugugcuucuc uuguccuuca uuccaccgga gucugucuca	60
	uacccaaacca gauuucagug gagugaaguu caggaggcau ggagcugaca	110
	<210> 252	
	<211> 86	

	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
5	<400> 252		
	ugcuuuccga ggccacaugc uucuuuauau cccauaugg auuacuuugg uauggaaugu	60	
	aaggaaagugu gugguuucgg caagug		86
10	<210> 253		
	<211> 69		
	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 253		
	aggccacauug cuucuuuaua uccccauaugg gauuacuuugg cuauuggaaug uaaggaaagug	60	
	ugugguuuu		69
15	<210> 254		
	<211> 71		
	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 254		
	ugacgggcga gcuuuuuggcc cggguuauac cugaugcuca cguauaagac gagcaaaaag	60	
	cuuguuugguc a		71
25	<210> 255		
	<211> 110		
	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
30	<400> 255		
	acccggcagu gccuccaggc gcagggcagc cccugcccac cgcacacugc gcugccccag	60	
	acccacugug cgugugacag cggcugaucu gugccugggc agcgcgaccc		110
35	<210> 256		
	<211> 110		
	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
40	<400> 256		
	ucaccuuggcc augugacuug ugugcuuccc uuuugucaucc uucgcuuagg gcucugagca	60	
	gggcaggggac agcaaagggg ugcuacaguug ucacuuuccca cagcacggag		110
45	<210> 257		
	<211> 110		
	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
50	<400> 257		

	cggggcaccc cgccccgaca ggcgcggcgc accuuggcuc uagacugcuu acugcccggg	60
	ccgcccucag uaacagucuc cagucacggc caccgacgcc uggccccggc	110
	<210> 258	
5	<211> 110	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 258	
	ccugugcaga gauuauuuuu uaaaaggua caaucaacau ucauugcugu cgguggguuug	60
10	aacugugugg acaagcucac ugaacaauga augcaacugu ggccccggcuu	110
	<210> 259	
	<211> 108	
15	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 259	
	gaguuuugag guugcuccag ugaacauuca acgcugucgg ugaguuugga auuaaaaauca	60
	aaaccaucga cggugauug uacccuaugg cuaaccauca ucuacucc	108
20	<210> 260	
	<211> 110	
	<212> ARN	
25	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 260	
	ggccuggcug gacagaguug ucaugugucu gccugucuac acuugcugug cagaacaucc	60
	gcucaccuguu acagcaggca cagacaggca gucacauagac aacccagccu	110
30	<210> 261	
	<211> 110	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
35	<400> 261	
	aucauucaga aaugguauac aggaaauga ccuaugaaau gacagacaaau auagcugagu	60
	uugucuguca uuucuuuagg ccaauauucu guaughacugu gcuacuucaa	110
40	<210> 262	
	<211> 110	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
45	<400> 262	
	gauggcugug aguuggcua aucucaggug gcaacuguga gauguucaua caaucccuca	60
	caguggucuc uggaauuaug cuaaacagag caauuuccua gcccucacga	110
	<210> 263	
	<211> 110	

<212> ARN
 <213> *Homo sapiens*

5 <400> 263
 aguaauaauua uuacauaguu uuugauugucg cagauacugc aucaggaacu gauuggauaa 60
 gaaucaguca ccaucaguuc cuaaugcauu gccuucagca ucuaaacaag 110

10 <210> 264
 <211> 110
 <212> ARN
 <213> *Homo sapiens*

15 <400> 264
 gugauaaugt agcgagauuu ucuguugugc uugaucuaac caugugguug cgagguauga 60
 guaaaacaug guuccgucaa gcaccaugga acgucacgca gcuuuucuaca 110

20 <210> 265
 <211> 110
 <212> ARN
 <213> *Homo sapiens*

25 <400> 265
 gaccagucgc ugcggggcuu uccuuugugc uugaucuaac caugugguug aacgauggaa 60
 acggaacaug guucugucaa gcacccgcca aagcaccgug cucuccugca 110

30 <210> 266
 <211> 110
 <212> ARN
 <213> *Homo sapiens*

35 <400> 266
 ccgccccggg ccgcggcucc ugauugucca aacgcaauuc ucgagucuaau ggcuccggcc 60
 gagaguugag ucuggacguc ccgagccgccc gcccccaaac cucgagcggg 110

40 <210> 267
 <211> 110
 <212> ARN
 <213> *Homo sapiens*

45 <400> 267
 ccgccccggg ccgcggcucc ugauugucca aacgcaauuc ucgagucuaau ggcuccggcc 60
 gagaguugag ucuggacguc ccgagccgccc gcccccaaac cucgagcggg 110

50 <210> 268
 <211> 97
 <212> ARN
 <213> *Homo sapiens*

<400> 268

	acucaggggc uucgccacug auuguccaaa cgcaauucuu guacgagucu gcgcccaacc	60
	gagaauuugug gcuuggacauc uguggcugag cuccggg	97
5	<210> 269 <211> 110 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
10	<400> 269	
	gacagugugg cauuguaggg cuccacacccg uaucugacac uuuggggcgag ggcaccaugc	60
	ugaaggguuu caugaugccg ucugggaacu ccucacggau cuuacugau	110
15	<210> 270 <211> 110 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 270	
	ugaacaucca ggucuggggc augaaccugg cauacaaugu agauuuucugu guucguuagg	60
20	caacagcuac auugucugcu ggguuucagg cuaccuggaa acauguucuc	110
	<210> 271 <211> 110 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
25	<400> 271	
	gcugcuggaa gguguaggua cccucaaugg cucaguagcc aguguagauc cugucuuucg	60
	uaaucagcag cuacaucugg cuacuggguc ucugauugga ucuucuagcu	110
30	<210> 272 <211> 110 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
35	<400> 272	
	ccuggccucc ugcagugcc agcuccggugu auuugacaag cugaguugga cacuccaugg	60
	gguagagugu caguuuuguca aauaccccaa gugcggcaca ugcuuaccag	110
40	<210> 273 <211> 81 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
45	<400> 273	
	gggcuuucaa gucacuagug guuccgguuua guagauuguu gugcauuguu ucaaaauggu	60
	gcccuaugua cuacaaagcc c	81
	<210> 274	

	<211> 60		
	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
5	<400> 274	caaucuuccu uuaucuaggua auugauuuuu cagugcuucc cuuuugugug agagaagaua	60
	<210> 275		
	<211> 80		
10	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 275	aggaccuuuc cagagggccc ccccucaauc cuguugugcc uaaauucagag gguuggugg	60
		aggcucuccu gaagggcucu	80
15	<210> 276		
	<211> 63		
	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
20	<400> 276		
		aagaaauggu uuaccguccc acauacauuu ugaaauaugua ugugggaugg uaaaccgcuu	60
		cuu	63
25	<210> 277		
	<211> 86		
	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
30	<400> 277		
		acugcuaacg aaugcucuuga cuuuauugca cuacuguacu uuacagcuag cagugcaaua	60
		guauuugucaa agcaucugaa agcagg	86
35	<210> 278		
	<211> 69		
	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
40	<400> 278		
		ccaccacuuua aacgugggaug uacuugcuuu gaaacuuaag aaguaagugc uuccauuuu	60
		uggugauugg	69
45	<210> 279		
	<211> 73		
	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
50	<400> 279		
		gcucccuuca acuuuaacau ggaagugcuu ucugugacuu uaaaaguaag ugcuuccaug	60
		uuuuaguagg agu	73
	<210> 280		
	<211> 68		

	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
5	<400> 280		
	ccuuuugcuuu aacauggggg uaccugcugu gugaaacaaa aguaagugcu uc当地	60	
	aguggagg	68	
10	<210> 281		
	<211> 68		
	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 281		
	ccucuacuuu aacauggagg cacuugcugu gacaugacaa aaauaagugc uuc当地	60	
15	gagugugg	68	
20	<210> 282		
	<211> 82		
	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 282		
	gcuucgcucc ccuccgccuu cucuucccg uucuucccg agucggaaa agcugguuug	60	
	agagggcgaa aaaggaaugag gu	82	
25	<210> 283		
	<211> 59		
	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
30	<400> 283		
	uuggccuccu aagccaggg auggugguuc gaguccacc cggguuaaag aaaggccga 59		
35	<210> 284		
	<211> 86		
	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 284		
40	uugguacuuug gagagaggug guccguggcg cguucgcuuu auuuauggcg cacauuacac	60	
	ggucgaccuc uuugcaguau cuaauc	86	
45	<210> 285		
	<211> 83		
	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 285		
	cugacuaugc cuccccgcau ccccuaggc auugguuaa agcuggagac ccacugcccc	60	
50	aggugcugcu gggggguugua guc	83	
	<210> 286		

	<211> 98	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
5	<400> 286	
	auacagugcu ugguuccuag uaggugucca guaaguguuu gugacauaaau uuguuuuauug	60
	aggaccuccu aucaaaucaag cacugugcua ggcucuagg	98
10	<210> 287	
	<211> 95	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
15	<400> 287	
	cucaucuguc uguugggcug gaggcagggc cuuugugaag gcggguggug cucagauccgc	60
	cucuggggccc uuccuccaagc cccgaggcgg auuca	95
20	<210> 288	
	<211> 75	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 288	
	uggaguggggg gggcaggagg ggcucaggga gaaagugcau acagccccug gcccucucug	60
25	ccuuuccguc cccug	75
	<210> 289	
	<211> 94	
	<212> ARN	
30	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 289	
	cuuuggcgau cacugccucu cuggggcugu gcuuuaggcu cugcaagauc aaccgagcaa	60
	agcacacggc cugcagagag gcagcgcucu gccc	94
35	<210> 290	
	<211> 94	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
40	<400> 290	
	gaguuuugguu uuguuuugggu uuguuucuagg uaugguccca gggaucccag aucaaaccag	60
	gccccugggc cuauccuaga accaaccuaa gcuc	94
45	<210> 291	
	<211> 94	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
50	<400> 291	

	uguuuuuugagc ggggggucaag agcaauaacg aaaaaauguuu gucauuaacc guuuuuucauu	60
	auugcuccug accuccucuc auuuugcuaua uuca	94
	<210> 292	
	<211> 93	
5	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 292	
	guagucagua guuugggggu gggAACggcu ucauacagga guugaugcac aguuuauccag	60
10	cuccuaua augccuuuucu ucauccccuu caa	93
	<210> 293	
	<211> 67	
15	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 293	
	ucuccaaca uauccuggug cugagugaug acucaggcga cuccagcauc agugauuuug	60
	uugaaga	67
20	<210> 294	
	<211> 94	
	<212> ARN	
25	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 294	
	cggggcgccc gcucucccug uccuccagga gcucacgugu gcuugccugu gagcgccucg	60
	acgacagagc cggcgccugc cccagugucu gcgc	94
30	<210> 295	
	<211> 95	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
35	<400> 295	
	uuguaccugg ugugauuaaua aagcaauagag acugauuguc auauugucguu ugugggaucc	60
	gucucaguua cuuuauagcc auaccuggua ucuua	95
40	<210> 296	
	<211> 99	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
45	<400> 296	
	gaaacugggc ucaaggugag gggugcuauc ugugauugag ggacauugguu aauggaaugg	60
	ucucacacag aaaucgcacc cguacccuug gcuuacuua	99
	<210> 297	
	<211> 98	

	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 297		
5	acccaaaccc uaggucugcu gacuccuagu ccagggcucg ugauggcugg ugggcceuga	60	
	acgagggguc uggagggccug gguuuggaaua ucgacagc	98	
	<210> 298		
	<211> 86		
10	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 298		
	gucugucugc cggcaugccu gccucucugu ugcucugaag gaggcagggg cugggcccugc	60	
15	agcugccugg gcagagcggc uccuqc	86	
	<210> 299		
	<211> 68		
	<212> ARN		
20	<213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 299		
	ccauuacugu ugcuaauaug caacucuguu gaauauaaau ugaaauugca cuuuagcaau	60	
	ggugaugg	68	
25	<210> 300		
	<211> 66		
	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
30	<400> 300		
	aaaaggugga uauuccuuucu auguuuaugu uauuuauuggu uaaacauaga ggaaauucca	60	
	cguuuuu	66	
35	<210> 301		
	<211> 70		
	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
40	<400> 301		
	uugaaaggag aucgaccgug uuauauucgc uuuauuugacu ucgaauaaaua caugguugau	60	
	cuuuuucucag	70	
45	<210> 302		
	<211> 75		
	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
50	<400> 302		

	agacagagaa gccaggucac gucucugcag uuacacagcu cacgagugcc ugcugggug	60
	gaaccugguc ugucu	75
	<210> 303	
	<211> 67	
5	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 303	
	guggcacuca aacugugggg gcacuuucug cucucugug aaagugccgc caucuuuga	60
10	guguuac	67
	<210> 304	
	<211> 67	
15	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 304	
	gugggcccua aauguggagc acuauucuga uguccaagug gaaagugcug cgacauuuga	60
	gcgucac	67
20	<210> 305	
	<211> 69	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
25	<400> 305	
	gggauacuca aaauggggc gcuuuccuuu uugucuguac uggaagugc uucgauuuug	60
	ggguguccc	69
30	<210> 306	
	<211> 72	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
35	<400> 306	
	uacauccggcc auuauaaauac aaccugauaa gguuuauagc acuuauacaga uuguauugua	60
	auugucugug ua	72
40	<210> 307	
	<211> 102	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 307	
45	auggagcugc ucacccugug ggcucaaaau guggaggaac uauucugaug uccaagugga	60
	aagugcugcg acauuugagc gucacccggug acgeccauau ca	102
	<210> 308	
	<211> 101	

	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
5	<400> 308		
	gcauccccuc agccuguggc acucaaacug uggggggcacu uucugcucuc uggugaaagu		60
	gccgccaucu uuugaguguu accgcuugag aagacucaac c		101
10	<210> 309		
	<211> 102		
	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 309		
	cgaggagcuc auacugggau acuaaaaug gggggccuuu ccuuuuuuguc uguuacuggg		60
15	aagugcuucg auuuuggguu guccuguuu gaguagggca uc		102
	<210> 310		
	<211> 22		
	<212> ARN		
20	<213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 310		
	ugagguagua gguuguauag uu 22		
25	<210> 311		
	<211> 22		
	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
30	<400> 311		
	ugagguagua gguugugugg uu 22		
	<210> 312		
	<211> 22		
35	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 312		
	ugagguagua gguuguauugg uu 22		
40	<210> 313		
	<211> 21		
	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
45	<400> 313		
	agagguagua gguugcauag u 21		
	<210> 314		
50	<211> 21		
	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 314		
55	ugagguagga gguuguauag u 21		
	<210> 315		
	<211> 22		
	<212> ARN		
60	<213> <i>Homo sapiens</i>		

	<400> 315	
	ugagguagua gauuguauag uu	22
5	<210> 316 <211> 21 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
10	<400> 316 ugagguagua guuuguacag u	21
	<210> 317 <211> 19 <212> ARN	
15	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 317 ugagguagua guuugugcu	19
20	<210> 318 <211> 21 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
25	<400> 318 uggaauguaa agaaguaugu a	21
	<210> 319 <211> 21	
30	<212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 319 uggaagacua gugauuuugu u	21
35	<210> 320 <211> 23 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
40	<400> 320 ucuuugguaa ucuagcugua uga	23
	<210> 321 <211> 21	
45	<212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 321 uaaagcuaga uaaccgaaag u	21
50	<210> 322 <211> 23 <212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 322 uacccuguag auccgaauuu gug	23
55	<210> 323 <211> 22 <212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
60	<400> 323 uacccuguag aaccgaauuu gu	22

	<210> 324	
	<211> 22	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
5	<400> 324	
	uagcagcac auaugguuug ug	22
10	<210> 325	
	<211> 22	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
15	<400> 325	
	uagcagcac acaugguuua ca	22
20	<210> 326	
	<211> 22	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
25	<400> 326	
	uagcagcacg uaaauauugg cg	22
30	<210> 327	
	<211> 24	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
35	<400> 327	
	caaagugcuu acagugcagg uagu	24
	<210> 328	
	<211> 20	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
40	<400> 328	
	acugcaguga aggcacuugu	20
	<210> 329	
	<211> 22	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
45	<400> 329	
	uaaggugcau cuagugcaga ua	22
50	<210> 330	
	<211> 23	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
55	<400> 330	
	ugugcaaau ucuaugcaaaac uga	23
	<210> 331	
	<211> 23	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
60	<400> 331	
	ugugcaaau ucuaugcaaaac uga	23
65	<210> 332	
	<211> 22	

	<212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
5	<400> 332 uaaagugcuu auagugcagg ua	22
10	<210> 333 <211> 22 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 333 uagcuaauca gacugauguu ga	22
15	<210> 334 <211> 22 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
20	<400> 334 aagcugccag uugaagaacu gu	22
25	<210> 335 <211> 21 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
30	<400> 335 aucacauugc cagggauuuc c	21
35	<210> 336 <211> 23 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
40	<400> 336 aucacauugc cagggauuac cac	23
45	<210> 337 <211> 22 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
50	<400> 337 uggcucaguu cagcaggaac ag	22
55	<210> 338 <211> 22 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
60	<400> 338 cauugcacuu gucucggucu ga	22
65	<210> 339 <211> 22 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 339 uucaaguaau ccaggauagg cu	22
	<210> 340 <211> 21 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	

	<400> 340 uucaaguaau ucaggauagg u	21
5	<210> 341 <211> 22 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
10	<400> 341 uucacagugg cuaaguuccg cc <210> 342 <211> 20 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	22
15	<400> 342 uucacagugg cuaaguucug	20
20	<210> 343 <211> 22 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
25	<400> 343 aaggagcuca cagucuauug ag	22
30	<210> 344 <211> 22 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
35	<400> 344 cuagcaccau cugaaaucgg uu	22
40	<210> 345 <211> 20 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
45	<400> 345 uagcaccauu ugaaaucagu <210> 346 <211> 22 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	20
50	<400> 346 uagcaccauu ugaaaucggu ua	22
55	<210> 347 <211> 23 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
60	<400> 347 uguaaacacauc cucgacugga agc	23
65	<210> 348 <211> 22 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 348 cuuucagucg gauguuugca gc	22

5	<400> 349 uguaaacau cuacacucag c	21
10	<210> 350 <211> 23 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
15	<400> 350 uguaaacau cuacacucuc agc	23
20	<210> 351 <211> 22 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
25	<400> 351 uguaaacau cccgacugga ag	22
30	<210> 352 <211> 20 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
35	<400> 352 uguaaacau cuugacugga	20
40	<210> 353 <211> 21 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
45	<400> 353 ggcaagaaugc uggcauagcu g	21
50	<210> 354 <211> 21 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
55	<400> 354 uauugcacau uacuaaguug c	21
60	<210> 355 <211> 19 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
65	<400> 355 gugcauugua guugcauug	19
70	<210> 356 <211> 22 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
75	<400> 356 uggcaguguc uuagcugguu gu	22

	<212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
5	<400> 357 aggcaguguc auuagcugau ug	22
10	<210> 358 <211> 22 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 358 aggcagugua guuagcugau ug	22
15	<210> 359 <211> 22 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
20	<400> 359 uauugcacuu gucccgccu gu	22
25	<210> 360 <211> 22 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
30	<400> 360 aaagugcugu ucgugcaggu ag	22
35	<210> 361 <211> 22 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
40	<400> 361 uucaacgggu auuuauugag ca	22
45	<210> 362 <211> 22 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
50	<400> 362 uuuggcacua gcacauuuuu gc	22
55	<210> 363 <211> 22 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
60	<400> 363 ugagguagua aguuguaauug uu	22
65	<210> 364 <211> 22 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 364 aaccguaga uccgaucuug ug	22
	<210> 365 <211> 22 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	

	<400> 365 cacccguaga accgaccuug cg	22
5	<210> 366 <211> 22 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
10	<400> 366 uacaguacug ugauaacuga ag <210> 367 <211> 22 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	22
15	<400> 367 uacaguacug ugauaacuga ag	22
20	<210> 368 <211> 23 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
25	<400> 368 agcagcauug uacagggcua uga	23
30	<210> 369 <211> 20 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
35	<400> 369 ucaaaugcuc agacuccugu	20
40	<210> 370 <211> 24 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
45	<400> 370 aaaagugcuu acagugcagg uagc	24
50	<210> 371 <211> 21 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
55	<400> 371 uaaagugcug acagugcaga u	21
60	<210> 372 <211> 23 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
65	<400> 372 agcagcauug uacagggcua uca	23
	<210> 373 <211> 23 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 373 uggaguguga caaugguguu ugu	23

	<210> 374	
5	<211> 22	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
10	<400> 374 uuaaggcacg cgugaaugc ca	22
	<210> 375	
15	<211> 23	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
20	<400> 375 ucccugagac ccuuuaaccu gug	23
	<210> 376	
	<211> 22	
25	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
30	<400> 376 ucccugagac ccuaacuugu g	22
	<210> 377	
	<211> 21	
35	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
40	<400> 377 cauauuuacu uuugguacgc g	21
	<210> 378	
	<211> 21	
45	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
50	<400> 378 ucguaccgug aguaauaaug c	21
	<210> 379	
	<211> 22	
55	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
60	<400> 379 ucggauccgu cugagcugg cu	22
	<210> 380	
	<211> 22	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
65	<400> 380 ucacagugaa ccggucucuu uu	22
	<210> 381	
	<211> 22	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
70	<400> 381 ucacagugaa ccggucucuu uc	22
	<210> 382	
	<211> 21	

<212> ARN
 <213> *Homo sapiens*

5 <400> 382
 cuuuuugcgg ucuggggcuug c 21

10 <210> 383
 <211> 20
 <212> ARN
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 383
 cagugcaaug uaaaaaggc 20

15 <210> 384
 <211> 22
 <212> ARN
 <213> *Homo sapiens*

20 <400> 384
 cagugcaaug augaaaggc au 22

25 <210> 385
 <211> 22
 <212> ARN
 <213> *Homo sapiens*

30 <400> 385
 uaacagucua cagccauuggu cg 22

35 <210> 386
 <211> 22
 <212> ARN
 <213> *Homo sapiens*

40 <400> 386
 uugguccccu ucaaccagcu gu 22

45 <210> 387
 <211> 21
 <212> ARN
 <213> *Homo sapiens*

50 <400> 387
 uugguccccu ucaaccagcu a 21

55 <210> 388
 <211> 21
 <212> ARN
 <213> *Homo sapiens*

60 <400> 388
 ugugacuggu ugaccagagg g 21

65 <210> 389
 <211> 23
 <212> ARN
 <213> *Homo sapiens*

66 <400> 389
 uauggcuuuu uauuccuaug uga 23

67 <210> 390
 <211> 22
 <212> ARN
 <213> *Homo sapiens*

	<400> 390 uauggcuuuu cauuccuaug ug	22
5	<210> 391 <211> 23 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 391 acuccauuug uuuugaugau gga	23
10	<210> 392 <211> 22 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
15	<400> 392 uaauugcuaaa gaauacgcgu ag	22
20	<210> 393 <211> 17 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
25	<400> 393 agcugguguu gugaauc	17
30	<210> 394 <211> 18 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
35	<400> 394 ucuacagugc acgugucu	18
40	<210> 395 <211> 21 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 395 agugguuuuua cccuauggua g	21
45	<210> 396 <211> 21 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 396 aacacugucu gguaaagaug g	21
50	<210> 397 <211> 23 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
55	<400> 397 uguaguguuu ccuacuuuau gga	23
60	<210> 398 <211> 20 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
65	<400> 398 cauaaaguag aaagcacuac	20

	<210> 399	
5	<211> 22	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 399	
	ugagaugaag cacuguagcu ca	22
	<210> 400	
10	<211> 22	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 400	
15	uacaguauag augauguacu ag	22
	<210> 401	
	<211> 24	
	<212> ARN	
20	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 401	
	guccaguuuu cccaggaauc ccuu	24
25	<210> 402	
	<211> 22	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 402	
30	ugagaacuga auuccauggg uu	22
	<210> 403	
	<211> 20	
35	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 403	
	guguguggaa augcuucugc	20
40	<210> 404	
	<211> 22	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
45	<400> 404	
	ucagugcacu acagaacuuu gu	22
	<210> 405	
50	<211> 22	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 405	
55	ucagugcauc acagaacuuu gu	22
	<210> 406	
	<211> 22	
	<212> ARN	
60	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 406	
	ucuggcuccg ugucuucacu cc	22
65	<210> 407	
	<211> 22	
	<212> ARN	

	<213> <i>Homo sapiens</i>	
5	<400> 407 ucucccaacc cuuguaccag ug	22
10	<210> 408 <211> 22 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
15	<400> 408 acuagacuga agcuccuuga gg	22
20	<210> 409 <211> 21 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
25	<400> 409 ucagugcaug acagaacuug g	21
30	<210> 410 <211> 20 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
35	<400> 410 uugcauaguc acaaaaguga	20
40	<210> 411 <211> 22 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
45	<400> 411 uagguaaucc guguugccuu cg	22
50	<210> 412 <211> 22 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
55	<400> 412 aaucauacac gguugaccua uu	22
60	<210> 413 <211> 22 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
65	<400> 413 uuaaugcuua ucgugauagg gg	22
	<210> 414 <211> 23 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 414 aacauucaac gcugucggug agu	23
	<210> 415 <211> 24 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	

	<400> 415 aacauucauu gcugucggug gguu	24
5	<210> 416 <211> 22 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 416 aacauucaac cugucgguga gu	22
10	<210> 417 <211> 22 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
15	<400> 417 uuuggcaaug guagaacuca ca	22
20	<210> 418 <211> 21 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
25	<400> 418 ugguucuaga cuugccaacu a	21
30	<210> 419 <211> 23 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
35	<400> 419 uauggcacug guagaauuca cug	23
40	<210> 420 <211> 22 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
45	<400> 420 uggacggaga acugauaagg gu	22
50	<210> 421 <211> 18 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
55	<400> 421 uggagagaaaa ggcaguuc	18
60	<210> 422 <211> 23 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
65	<400> 422 caaagaauuc uccuuuuggg cuu	23
	<210> 423 <211> 21 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 423 ucgugucuug uguugcagcc g	21

	<210> 424	
	<211> 22	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
5	<400> 424	
	caucccuugc augguggagg gu	22
	<210> 425	
	<211> 23	
10	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 425	
	gugccuacug agcugauauc agu	23
15	<210> 426	
	<211> 22	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
20	<400> 426	
	ugauauguuu gauauauuag gu	22
	<210> 427	
25	<211> 22	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 427	
30	caacggaauc ccaaaagcag cu	22
	<210> 428	
	<211> 21	
	<212> ARN	
35	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 428	
	cugaccuaug aauugacagc c	21
40	<210> 429	
	<211> 21	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
45	<400> 429	
	aacuggccua caaaguccca g	21
	<210> 430	
50	<211> 22	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 430	
	uguaacagca acuccaugug ga	22
55	<210> 431	
	<211> 21	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
60	<400> 431	
	uagcagcaca gaaaauauugg c	21
	<210> 432	
65	<211> 21	
	<212> ARN	

	<213> <i>Homo sapiens</i>	
5	<400> 432 uaggua <u>guuuu</u> caugu <u>uuug</u> g	21
10	<210> 433 <211> 21 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 433 uaggua <u>guuuu</u> ccugu <u>uuug</u> g	21
15	<210> 434 <211> 22 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
20	<400> 434 uucaccaccu ucuccaccca gc	22
25	<210> 435 <211> 19 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
30	<400> 435 gguccagagg ggagauagg	19
35	<210> 436 <211> 23 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
40	<400> 436 cccaguguuc agacuaccug uuc	23
45	<210> 437 <211> 22 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
50	<400> 437 uacaguaguc ugcacauugg uu	22
55	<210> 438 <211> 23 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
60	<400> 438 cccaguguuu agacuaucug uuc	23
65	<210> 439 <211> 22 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 439	
	uaacacuguc ugguaacgau gu	22
	<210> 440 <211> 24 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	

	<400> 440 cucuaauacu gccugguaau gaug	24
5	<210> 441 <211> 22 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
10	<400> 441 aauacugccg gguuaugaug ga 22 <210> 442 <211> 22 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
15	<400> 442 agagguaauag ggcaugggaa ga 22	
20	<210> 443 <211> 22 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
25	<400> 443 gugaaauguu uaggaccacu ag 22 <210> 444 <211> 22 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
30	<400> 444 uuccuuugu cauccuaugc cu 22 <210> 445 <211> 22 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
35	<400> 445 uccuucauuc caccggaguc ug 22 <210> 446 <211> 22 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
40	<400> 446 uggaauguaa ggaagugugu gg 22 <210> 447 <211> 22 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
45	<400> 447 auaagacgag caaaaagcgu gu 22 <210> 448 <211> 21 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
50	<400> 448 cugugcugu gacagcggcu g 21	
55		
60		
65		

	<210> 449	
5	<211> 22	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
10	<400> 449 uuccuuuugu cauccuucgc cu	22
	<210> 450	
15	<211> 21	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
20	<400> 450 uaacagucuc cagucacggc c	21
	<210> 451	
	<211> 22	
25	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
30	<400> 451 accaucgacc guugauugua cc	22
	<210> 452	
	<211> 21	
35	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
40	<400> 452 acagcaggca cagacaggca g	21
	<210> 453	
	<211> 21	
45	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
50	<400> 453 augaccuaug aauugacaga c	21
	<210> 454	
	<211> 21	
55	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
60	<400> 454 uaaucucagc uggcaacugu g	21
	<210> 455	
	<211> 24	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
65	<400> 455 uacugcauca ggaacugauu ggau	24
	<210> 456	
	<211> 21	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
70	<400> 456 uugugcuuuga ucuaaccaug u	21
	<210> 457	
	<211> 21	

	<212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
5	<400> 457 ugauugucca aacgcaauuc u <210> 458 <211> 21 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	21
10	<400> 458 ccacaccgua ucugacacuu u	21
15	<210> 459 <211> 23 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
20	<400> 459 agcuacauug ucugcugggu uuc 23	
25	<210> 460 <211> 24 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 460 agcuacaucu ggcuacuggg ucuc 24	
30	<210> 461 <211> 21 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
35	<400> 461 ugucaguuug ucaaauaccc c 21	
	<210> 462 <211> 23	
40	<212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 462 caagucacua gugguuccgu uua 23	
45	<210> 463 <211> 21 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
50	<400> 463 agggcccccc cucaauccug u 21	
	<210> 464 <211> 22	
55	<212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 464 ugguuuaccg ucccacauac au 22	
	<210> 465 <211> 23	
60	<212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
65		

	<400> 465	
	cagugcaaua guauugucaa agc	23
5	<210> 466	
	<211> 23	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
10	<400> 466	
	uaagugcuuc cauguuuugg uga	23
	<210> 467	
	<211> 23	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
15	<400> 467	
	acuuuaacau ggaagugcuu ucu	23
20	<210> 468	
	<211> 23	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
25	<400> 468	
	uaagugcuuc cauguuuuag uag	23
	<210> 469	
	<211> 22	
	<212> ARN	
30	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 469	
	uuuaacaugg ggguaccugc ug	22
35	<210> 470	
	<211> 23	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
40	<400> 470	
	uaagugcuuc cauguuucag ugg	23
	<210> 471	
	<211> 23	
45	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 471	
	uaagugcuuc cauguuugag ugu	23
50	<210> 472	
	<211> 23	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
55	<400> 472	
	aaaagcuggg uugagaggc gaa	23
60	<210> 473	
	<211> 21	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
65	<400> 473	
	uaagccaggg auugugguu c	21

	<210> 474	
	<211> 22	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
5	<400> 474	
	gcacauuaca cggucgaccu cu	22
10	<210> 475	
	<211> 23	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
15	<400> 475	
	cgcauccccu agggcauugg ugu	23
20	<210> 476	
	<211> 22	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
25	<400> 476	
	ccacugcccc aggugcugcu gg	22
30	<210> 477	
	ccuaguagggu guccaguaag u	21
35	<210> 478	
	<211> 20	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
40	<400> 478	
	ccucuggggc cuuccuccag	20
45	<210> 479	
	<211> 22	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
50	<400> 479	
	cuggccucu cugccuuucc gu	22
55	<210> 480	
	<211> 23	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
60	<400> 480	
	gcaaagcaca cggccugcag aga	23
	<210> 481	
	<211> 21	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
65	<400> 481	
	gccccugggc cuauccuaga a	21
	<210> 482	
	<211> 23	

<212> ARN
 <213> *Homo sapiens*

5 <400> 482
 ucaagagcaa uaacgaaaaa ugu 23

<210> 483
 <211> 23
 <212> ARN
 10 <213> *Homo sapiens*

<400> 483
 uccagcuccu auaugaugcc uuu 23

15 <210> 484
 <211> 23
 <212> ARN
 <213> *Homo sapiens*

20 <400> 484
 uccagcauca gugauuuugu uga 23

<210> 485
 <211> 21
 25 <212> ARN
 <213> *Homo sapiens*

<400> 485
 ucccuguccu ccaggagcuc a 21

30 <210> 486
 <211> 23
 <212> ARN
 <213> *Homo sapiens*

35 <400> 486
 uccgucucag uuacuuuaaua gcc 23

<210> 487
 <211> 24
 <212> ARN
 40 <213> *Homo sapiens*

<400> 487
 45 ucucacacag aaaucgcacc cguc 24

<210> 488
 <211> 21
 <212> ARN
 50 <213> *Homo sapiens*

<400> 488
 ugcugacucc uaguccagg e 21

<210> 489
 <211> 23
 <212> ARN
 55 <213> *Homo sapiens*

<400> 489
 ugucugcccg caugccugcc ucu 23

<210> 490
 <211> 22
 <212> ARN
 60 <213> *Homo sapiens*

<210> 490
 <211> 22
 <212> ARN
 65 <213> *Homo sapiens*

	<400> 490 aauugcacuu uagcaauggu ga	22
5	<210> 491 <211> 22 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
10	<400> 491 acauagagga aauuccacgu uu	22
15	<210> 492 <211> 21 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
20	<400> 492 aauaaauacau gguugaucuu u	21
25	<210> 493 <211> 21 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
30	<400> 493 gccugcuggg guggaaccug g	21
35	<210> 494 <211> 21 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
40	<400> 494 gugccgccaau cuuuugagug u	21
45	<210> 495 <211> 23 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
50	<400> 495 aaagugcugc gacauuugag cgu	23
55	<210> 496 <211> 22 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
60	<400> 496 acucaaaaug ggggcgcuuu cc	22
65	<210> 497 <211> 23 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 497 gaagugcuc gauuuugggg ugu	23
	<210> 498 <211> 22 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 498 uuuaauaca accugauaag ug	22

REIVINDICACIONES

1. Un método para diagnosticar si un sujeto tiene cáncer de páncreas, de próstata o de estómago, que comprende:

5 medir el nivel de al menos un primer producto génico de miR-214 en una muestra de tejido de páncreas, de próstata o de estómago del sujeto,
 en el que una alteración en el nivel del primer producto génico en la muestra, en relación con el nivel del primer producto génico de miR-214 en una muestra de control,
 es indicativa de que el sujeto tiene cáncer de páncreas, de próstata o de estómago.

10 2. El método de la reivindicación 1, en el que un aumento en el nivel del primer producto génico de miR-214 se usa para diagnosticar cáncer **pancreático**.

15 3. El método de las reivindicaciones 1 o 2, en el que el primer producto génico de miR y al menos un producto génico de miR adicional se usan para diagnosticar cáncer **pancreático**,
 seleccionándose al menos un producto génico de miR adicional de:

20 miR-21, miR-17-5p, miR-191, miR-29b-2, miR-223, miR-128b, miR-199a-1, miR-24-1, miR-24-2, miR-146, miR-181b-1, miR-20a, miR-107, miR-32, miR-92-2, miR-30c, miR-25, miR-221, miR-106a, miR-103-2, miR-103-1, miR-100, miR-125b-2, miR-125b-1, miR-23a, miR-26a-1, miR-125a, miR-130a, miR-26b, miR-145, miR-126*, miR-16-2, miR-99b, miR-155, miR-29a, miR-16-1, miR-99a, miR-224, miR-30d, miR-29c, miR-30b, miR-129-1/2, miR-197, miR-7-1, miR-93-1, miR-140, miR-30a-5p, miR-132, miR-152 prec, miR-23b, miR-222, miR-27a, miR-92-1, miR-129-1/2 prec, miR-150, miR-29b-1 y combinaciones de los mismos.

25 4. El método de la reivindicación 1, en el que un aumento en el nivel del primer producto génico de miR-214 se usa para diagnosticar cáncer de **próstata**.

30 5. El método de las reivindicaciones 1 o 4, en el que el primer producto génico de miR y al menos un producto génico de miR adicional se usan para diagnosticar cáncer de **próstata**,
 seleccionándose el al menos un producto génico adicional de miR de:

35 miR-21, miR-17-5p, miR-191, miR-29b-2, miR-223, miR-199a-1, miR-146, miR-181b-1, miR-20a, miR-32, miR-92-2, miR-30c, miR-25, miR-106a, let-7d, miR-128a prec, miR-195, miR-203, let-7a-2 prec, miR-34a, miR-218-2, miR-29a, miR-95, miR-197, miR-135-2, miR-187, miR-196-1, miR-148, let-7i, miR-198, miR-199a-2, miR-17-5p, miR-181b-1 prec, miR-206, miR-184 prec, miR-29a prec, miR-149, miR-181b-1 prec, miR-196-1 prec, miR-93-1, miR-16-1, miR-101-1, miR-124a-1, miR-26a-1, miR-27a, miR-24-1 y combinaciones de los mismos.

40 6. El método de la reivindicación 1, en el que un aumento en el nivel del primer producto génico de miR-214 se usa para diagnosticar cáncer de **estómago**.

45 7. El método de las reivindicaciones 1 o 6, en el que el primer producto génico de miR y al menos un producto génico de miR adicional se usan para diagnosticar cáncer de **estómago**,
 seleccionándose el al menos un producto génico adicional de miR de:

50 miR-21, miR-191, miR-223, miR-24-1, miR-24-2, miR-107, miR-92-2, miR-25, miR-221, miR-218-2, miR-103-2, miR-136, miR-125b-2, miR-103-1, miR-222, miR-212prec, miR-125b-1, miR-100, miR-92-1, miR-96, miR-192, miR-23a, miR-215, miR-7-2, miR-138-2, miR-99b, miR-24-1 y combinaciones de los mismos.

55 8. Un método para diagnosticar si un sujeto tiene cáncer de páncreas, de próstata o de estómago de acuerdo con la reivindicación 1, en el que medir el nivel del al menos un producto génico de miR-214 comprende:

(1) transcribir de forma inversa:

55 al menos un ARN de miR-214 de la muestra obtenida del sujeto para proporcionar al menos un oligodesoxinucleótido diana de miR-214; y

(2) hidridar:

60 el al menos un oligodesoxinucleótido diana de miR-214 con una micromatriz que comprende oligonucleótidos sonda específicos de miARN que incluyen al menos un oligonucleótido sonda específico de ARN de miR214 para proporcionar un perfil de hibridación para la muestra;
 en donde determinar si hay una alteración en el nivel del primer producto génico de miR-214 en la muestra, en relación al nivel del primer producto génico de miR-214 en una muestra de control comprende:

65 (3) comparar:

el perfil de hibridación de la muestra en relación a un perfil de hibridación generado de una muestra control, en donde una alteración en la señal de miR-214 es indicativa de que el sujeto tiene cáncer de páncreas, de próstata o de estómago.

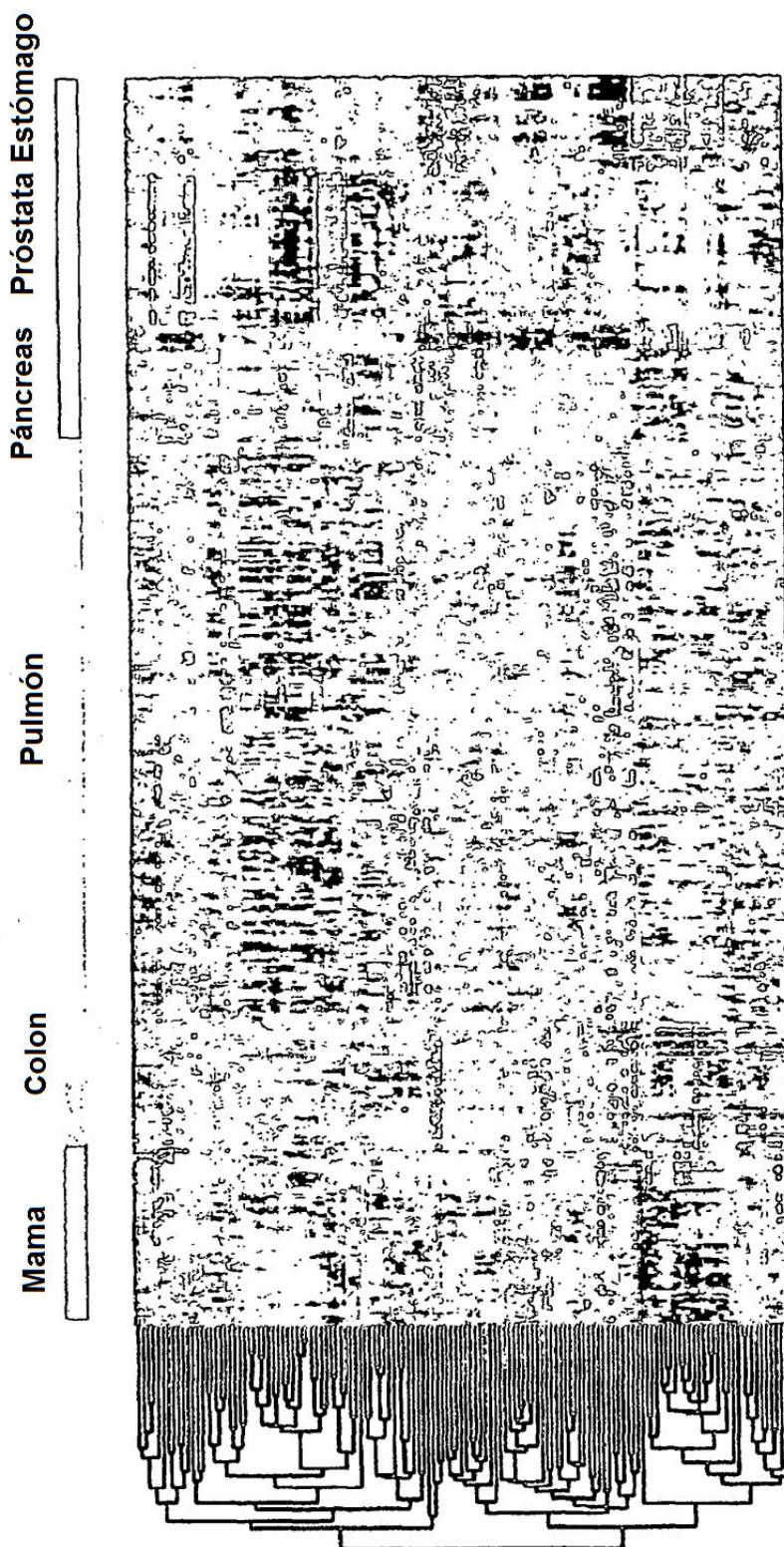


FIG. 1

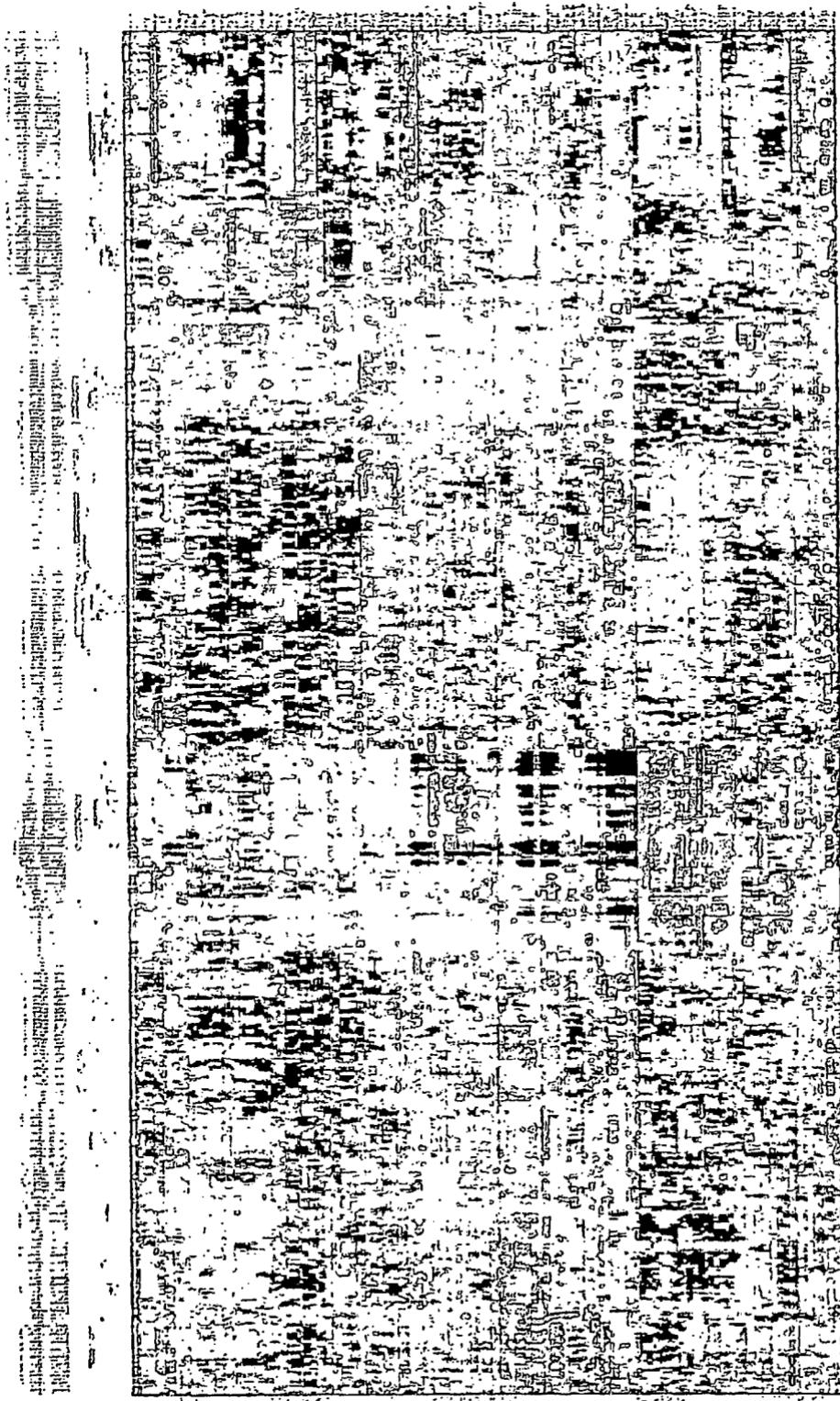
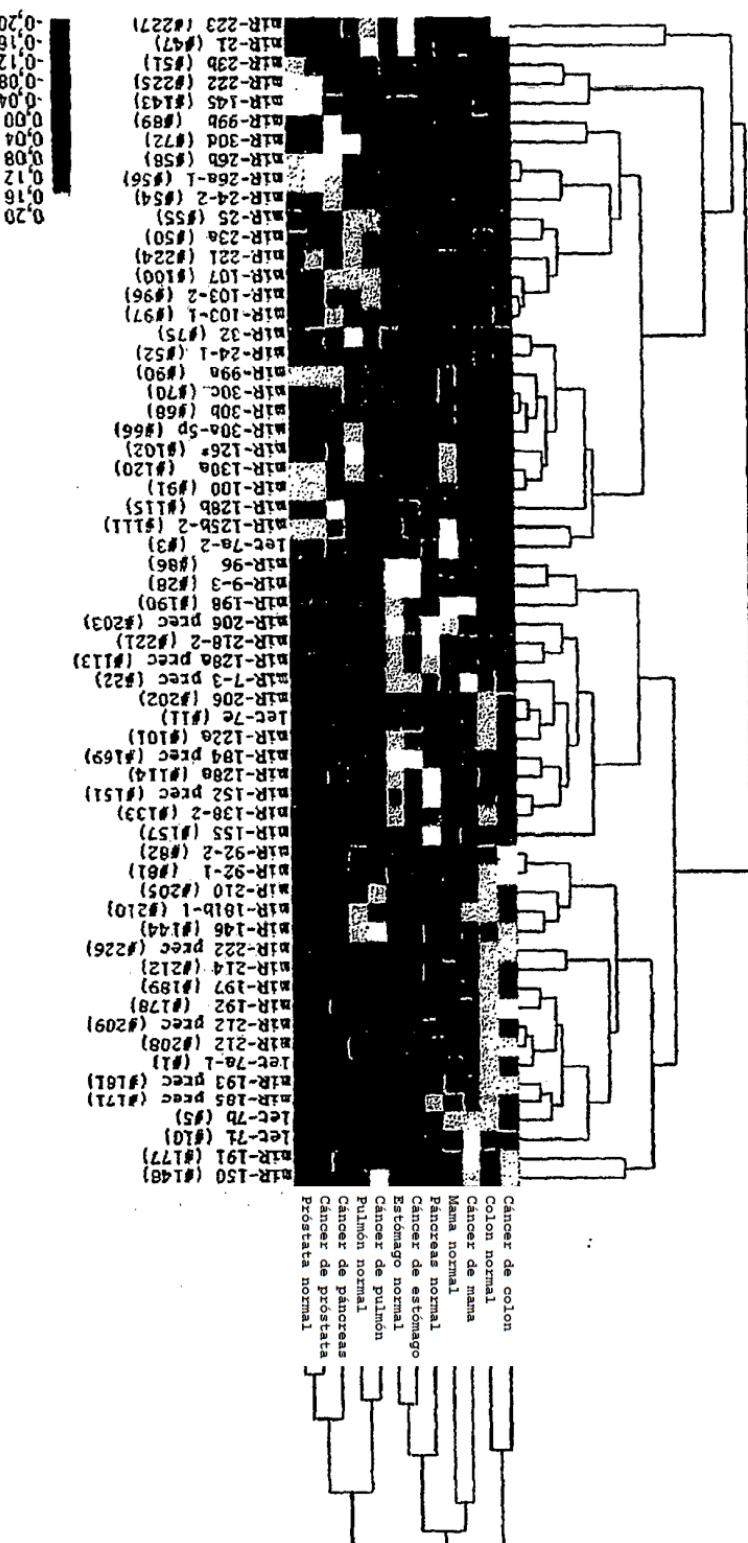


FIG. 2

FIG. 3



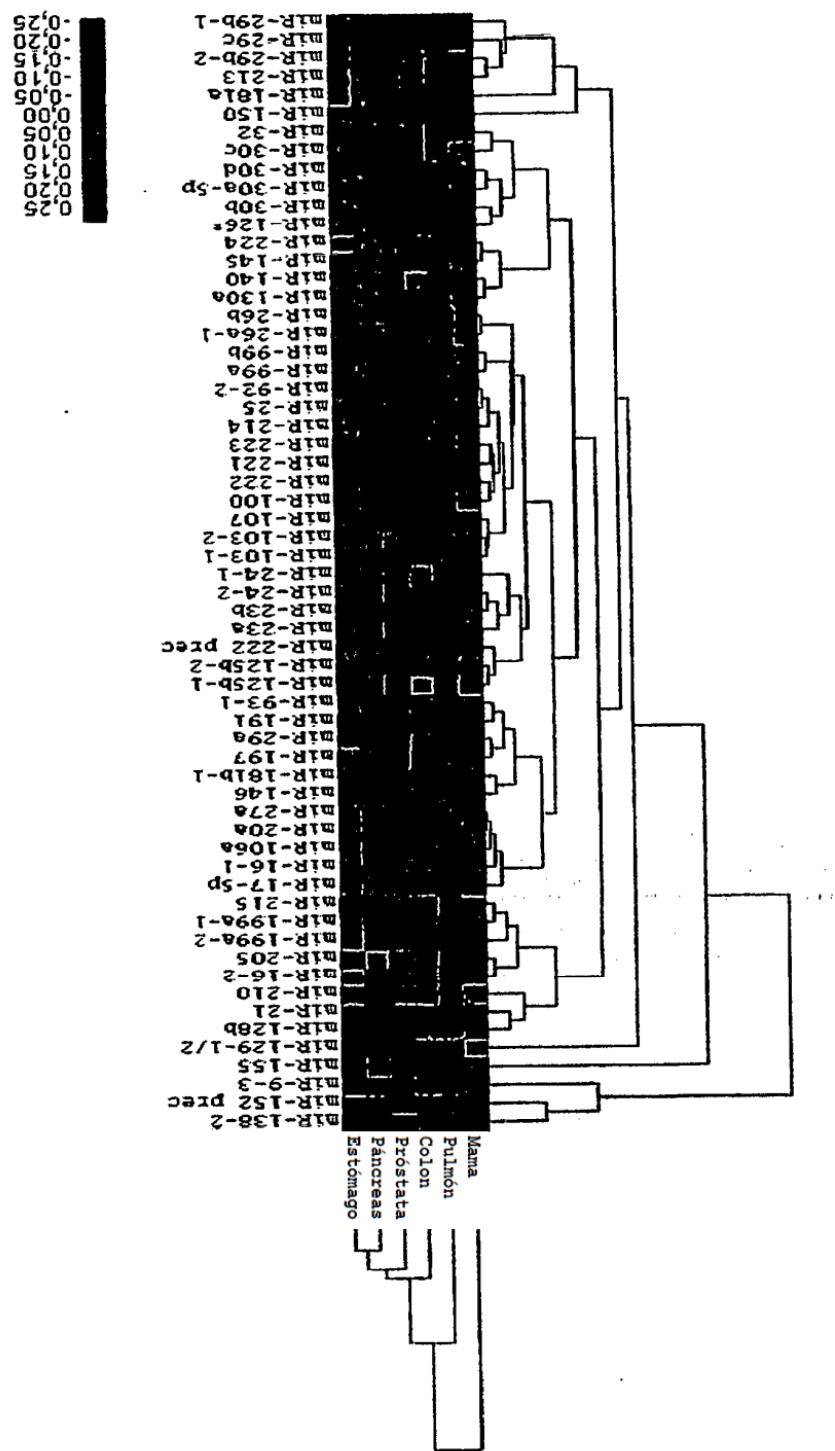


FIG. 4

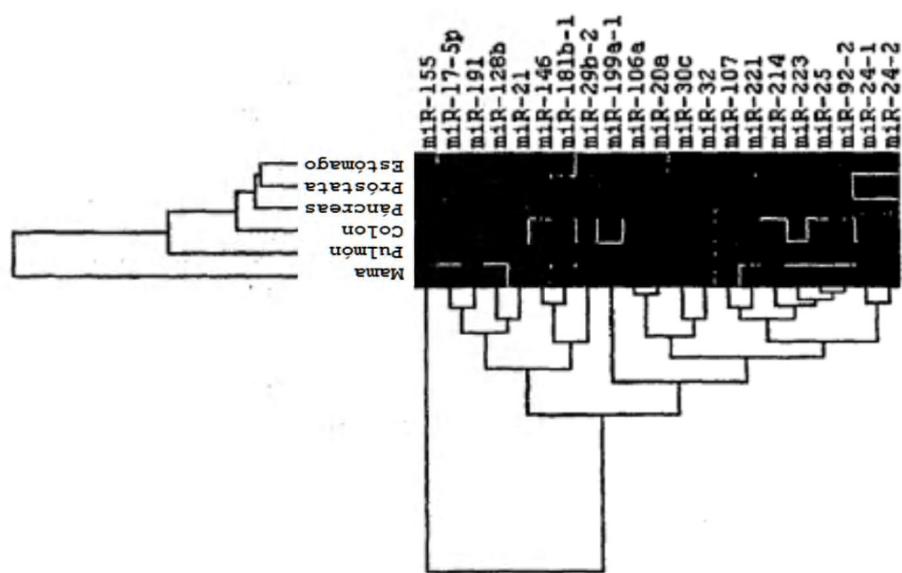


FIG. 5

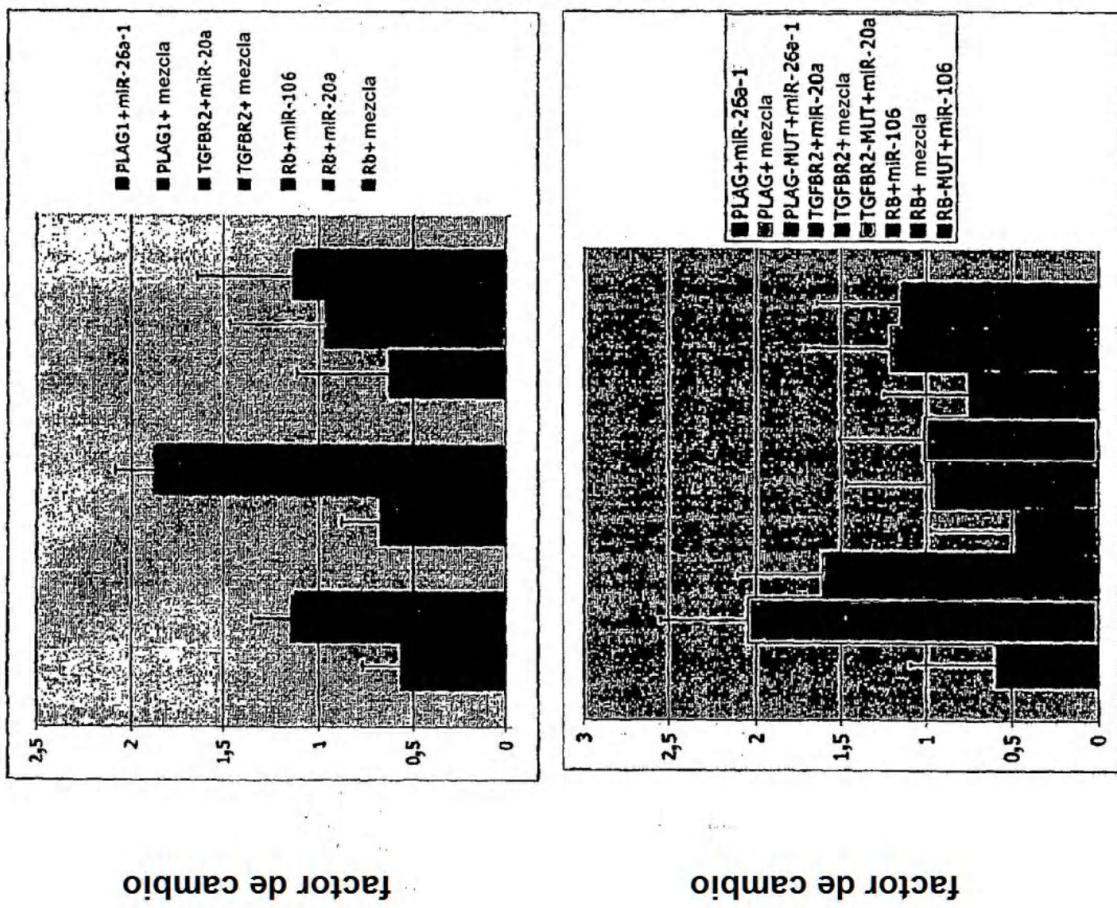


FIG. 6A

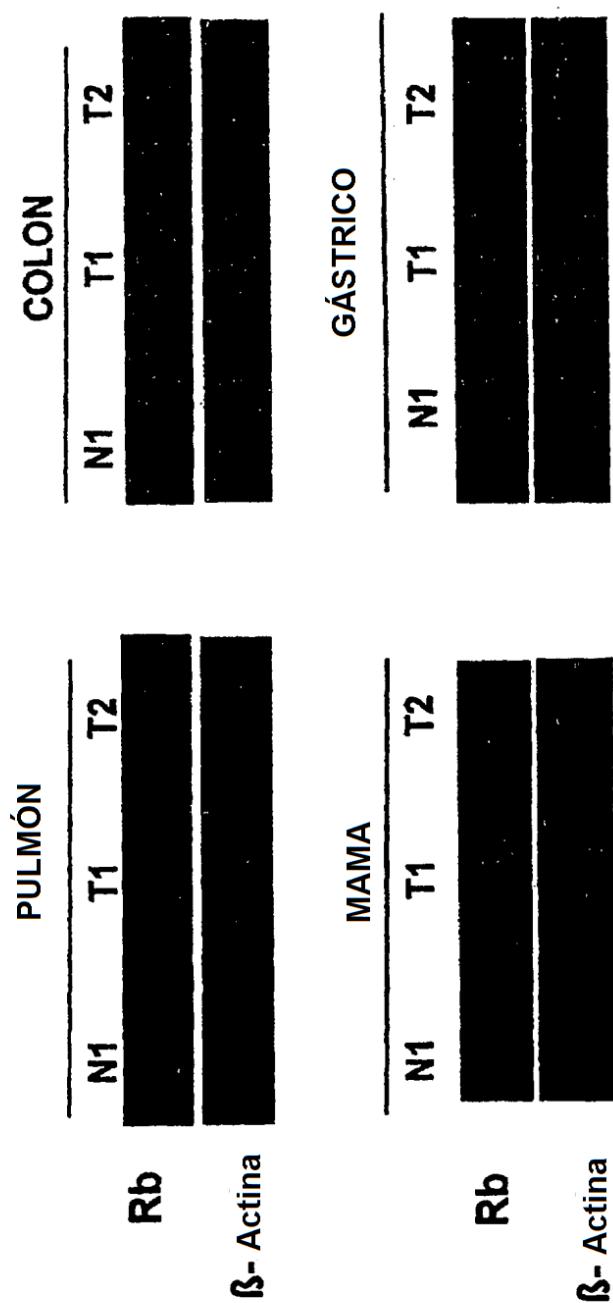


FIG. 6B

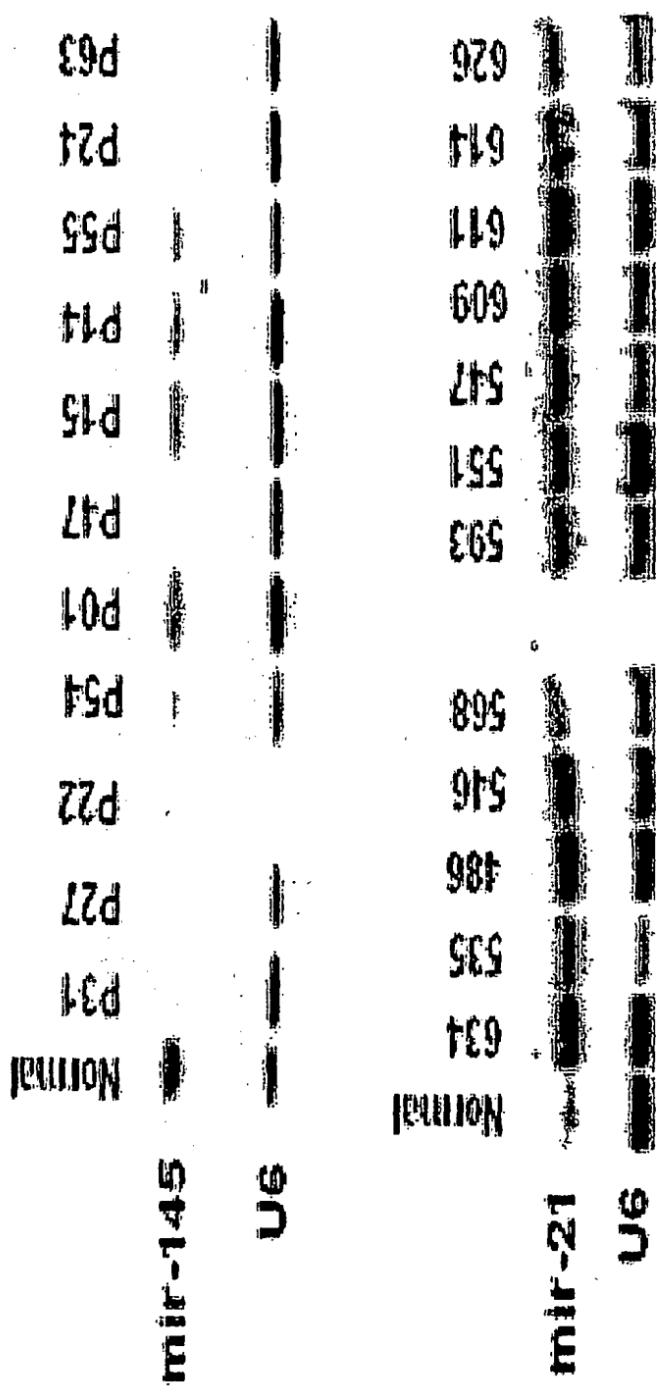
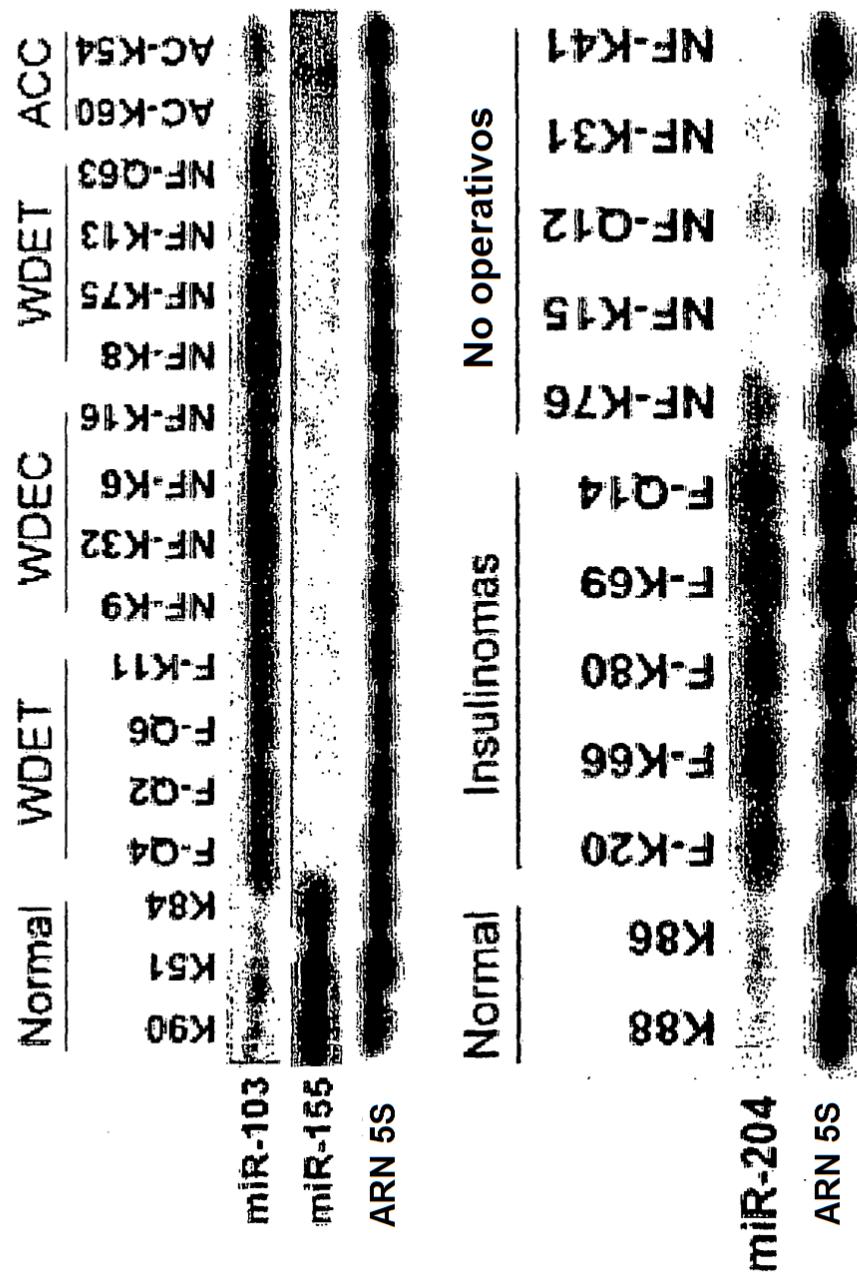


FIG. 7



8
FIG.