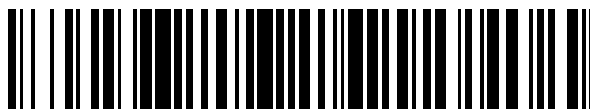


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 691 296**

51 Int. Cl.:

A61K 31/711 (2006.01)

C12N 5/0797 (2010.01)

A61P 25/28 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

A61K 35/30 (2015.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.04.2013** **PCT/GB2013/050879**

87 Fecha y número de publicación internacional: **10.10.2013** **WO13150303**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.04.2013** **E 13716352 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.08.2018** **EP 2833893**

54 Título: **Micropartículas de células madre**

30 Prioridad:

03.04.2012 GB 201205972

19.07.2012 GB 201212848

12.02.2013 GB 201302468

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
26.11.2018

73 Titular/es:

RENEURON LIMITED (100.0%)
Pencoed Business Park, Pencoed
Bridgend CF35 5HY, GB

72 Inventor/es:

SINDEN, JOHN;
STEVANATO, LARA y
CORTELING, RANDOLPH

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 691 296 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

Micropartículas de células madre

5 Campo de la invención

Esta invención se refiere a micropartículas de células madre, su uso y producción de las mismas, en particular micropartículas de células madre neurales y su uso en terapia.

10 Antecedentes de la invención

Las células madre tienen la capacidad de autorrenovarse y diferenciarse en tipos de células funcionalmente diferentes. Tienen el potencial de ser una herramienta poderosa en el creciente campo de la Medicina Regenerativa, en particular la terapia regenerativa que requiere reemplazo, regeneración o reparación del tejido (Banerjee et al., 2011). Sin embargo, existen inconvenientes en el uso de células madre en terapia: existe la necesidad de un suministro constante y sustancial de células madre con estabilidad funcional y fenotípica y los altos costos asociados y el retraso causado por la generación, el almacenamiento, el transporte y la manipulación celular; existe un requisito de compatibilidad inmunológica para evitar el rechazo de las células madre por parte del receptor; y existen problemas regulatorios complejos relacionados con los posibles riesgos de seguridad de la formación de tejido tumoral o ectópico. Además, a pesar de la eficacia terapéutica del trasplante de células madre, no hay evidencia convincente de un efecto directo a largo plazo de las células madre trasplantadas, por ejemplo a través del injerto y la diferenciación en células reparadoras o de reemplazo.

Las células madre neurales (NSC) son células madre multipotentes autorrenovables que generan neuronas, astrocitos y oligodendrocitos (Kornblum, 2007). El potencial médico de las células madre neurales está bien documentado. El tejido dañado del sistema nervioso central (CNS) tiene una capacidad regenerativa muy limitada, por lo que la pérdida de la función neurológica suele ser crónica y progresiva. Las células madre neurales (NSC) han mostrado resultados prometedores en la terapia basada en células madre de una lesión o enfermedad neurológica (Einstein et al., 2008). Se ha demostrado que la implantación de células madre neurales (NSC) en los cerebros de los animales después de un accidente cerebrovascular va seguida de una recuperación significativa en pruebas motoras y cognitivas (Stroemer et al., 2009). No se entiende completamente cómo las NSC pueden restaurar la función en tejidos dañados, pero ahora se reconoce cada vez más que las NSC tienen propiedades reparadoras multimodales, que incluyen diferenciación celular apropiada para el sitio, actividad proangiogénica y neurotrófica e inmunomodulación que promueven la reparación tisular por el sistema inmune nativo y otras células huésped (Miljan & Sinden, 2009, Horie et al., 2011). Es probable que muchos de estos efectos dependan de la señalización transitoria desde las células madre neurales implantadas al entorno del huésped, por ejemplo, las NSC expresan transitoriamente marcadores proinflamatorios cuando se implantan en el daño del tejido muscular isquémico que dirige y amplifica la respuesta inmune natural proangiogénica y reguladora para promover la curación y la reparación (Hicks et al., datos no publicados). En cerebro de accidente cerebrovascular crónico, las NSC también tienen un efecto neurotrófico sustancial. Por ejemplo, promueven la repoblación del tejido cerebral estriado dañado por el accidente cerebrovascular con neuroblastos positivos de doblecortina derivados del cerebro del huésped (Hassani, O'Reilly, Pearse, Stroemer et al., PLoS One. 2012; 7 (11)).

Además, con base en un gran cuerpo de efectos regenerativos de NSC en modelos animales con accidente cerebrovascular crónico, ReNeuron Limited (Surrey, Reino Unido) lleva a cabo un ensayo clínico con células madre neurales para probar el tratamiento de pacientes discapacitados por accidente cerebrovascular que usan sus células madre neurales derivadas de corteza condicionalmente inmortalizada "CTX0E03" (Identificador de Clinicaltrials.gov: NCT01151124).

Las células madre mesenquimales (MSC) son células madre restringidas por linaje que tienen el potencial de diferenciarse en tipos de células mesenquimales solamente, a saber, de los linajes adipocítico, condrocítico y osteocítico (Pittenger et al. 1999, Ding et al., 2011). Las MSC (también denominadas células estromales mesenquimales y células progenitoras mesenquimales) se derivan de una variedad de fuentes que incluyen médula ósea, sangre, tejido adiposo y otros tejidos somáticos. El potencial terapéutico de las MSC, sin embargo, está más dirigido hacia la aplicación de sus propiedades proangiogénicas e inmunomoduladoras como células indiferenciadas. La producción de MSC humanas está limitada por la incapacidad de estas células para expandirse en números estables más allá de aproximadamente 15-20 duplicaciones de población.

El medio acondicionado por células madre mesenquimales (MSC-CM) tiene una eficacia terapéutica similar a la de las propias MSC, lo que sugiere un mecanismo paracrino de la terapia basada en MSC (Timmers et al., 2007). El documento WO-A-2009/105044 divulga que las partículas conocidas como exosomas, secretadas por las MSC, comprenden al menos una propiedad biológica de las MSC y sugiere el uso de estas partículas de MSC en terapia, mientras que Théry et al. 2011 proporciona una revisión general de los exosomas y otras vesículas secretadas similares. Mientras que algunos de los inconvenientes de utilizar células madre directamente como agentes terapéuticos se superan mediante el uso de exosomas derivados de células madre mesenquimales (por ejemplo, almacenamiento, transporte y manipulación), sigue existiendo el problema de proporcionar un suministro consistente

y sustancial de células madre funcional y fenotípicamente estables para producir los exosomas. Para uso terapéutico, los exosomas preferiblemente deben producirse a gran escala. En ausencia de una línea de células madre, se requiere el reabastecimiento de las células mediante la derivación repetida de una fuente de células madre, lo que genera costos recurrentes para las pruebas y la validación de cada nuevo lote. Además, las enfermedades y trastornos que pueden ser tratados por MSC pueden ser limitados.

KR20100081003 (SNU R & D Foundation) describe un exosoma que se deriva de una célula madre neuronal humana y que activa la modulación inmune. Los ejemplos describen la separación de exosomas de células HB1.F3. Kang et al, J. Proteome Res., 2008, 7 (8), páginas 3475-3480, describe el análisis proteómico de exosomas de células madre neurales humanas HB1.F3 mediante fraccionamiento del flujo de campo de flujo y cromatografía líquida de nanoflujo-espectroscopía de masas en tándem.

Sigue existiendo la necesidad de terapias mejoradas basadas en células madre.

Sumario de la invención

La presente divulgación se basa en el hallazgo sorprendente de que las células madre neurales contienen micropartículas que son terapéuticamente útiles.

También se ha descubierto que es posible alterar la producción de micropartículas por las células madre mediante la adición de componentes al medio de cultivo, cultivando las células madre en condiciones hipóxicas, o mediante cocultivo con otros tipos de células, proporcionando de ese modo un método mejorado para producir micropartículas de células madre.

Un primer aspecto de la invención proporciona una micropartícula de células madre neurales, que comprende uno, dos, tres o cuatro de hsa-miR-1246, hsa-miR-4492, hsa-miR-4488 y hsa-miR-4532. La micropartícula puede ser un exosoma, microvesícula, partícula de membrana, vesícula de membrana, vesícula de tipo exosoma, vesícula de tipo ectosoma, ectosoma o exovesícula. Típicamente, la micropartícula es un exosoma. La micropartícula puede derivarse de una célula madre neural que se ha cultivado en un entorno que permite la diferenciación de células madre. La micropartícula se puede aislar a partir de células madre neurales parcialmente diferenciadas. En una realización, un entorno que permite la diferenciación de células madre es un biorreactor de múltiples compartimientos, típicamente donde las células se cultivan durante más de siete días. La micropartícula puede derivarse de una línea de células madre neurales. En algunas realizaciones, la línea de células madre neurales puede ser la línea celular "CTX0E03", la línea celular "STR0C05", la línea celular "HPC0A07" o la línea de células madre neurales descrita en Miljan et al. Stem Cells Dev. 2009. En algunas realizaciones, la micropartícula se deriva de una línea de células madre que no requiere que el suero se mantenga en cultivo. La micropartícula puede tener un tamaño de entre 30 nm y 1.000 nm, o entre 30 y 200 nm, o entre 30 y 100 nm, según se determina por microscopía electrónica; y/o una densidad en sacarosa de 1,1-1,2 g/mL. La micropartícula puede comprender ARN. El ARN puede ser ARNm, miARN y/o cualquier otro ARN pequeño. La micropartícula puede comprender uno, dos, tres o cuatro de hsa-miR-1246, hsa-miR-4492, hsa-miR-4488 y hsa-miR-4532. La micropartícula puede comprender uno o más lípidos, típicamente seleccionados de ceramida, colesterol, esfingomielina, fosfatidilserina, fosfatidilinositol, fosfatidilcolina. La micropartícula puede comprender una o más tetraspaninas, típicamente CD63, CD81, CD9, CD53, CD82 y/o CD37. La micropartícula puede comprender uno o más de TSG101, Alix, CD109, thy-1 y CD133. La micropartícula puede comprender al menos 10 de las proteínas presentes en la Tabla 19 o la Tabla 21. La micropartícula puede comprender al menos una actividad biológica de una célula madre neural o un medio acondicionado con células madre neurales. Al menos una actividad biológica puede ser una actividad regenerativa tisular. La micropartícula de la invención típicamente está aislada o purificada.

Un segundo aspecto de la invención proporciona la micropartícula de células madre neurales del primer aspecto, para uso en terapia. La terapia puede ser una terapia regenerativa que requiere el reemplazo, regeneración o reparación del tejido, por ejemplo, cuando la terapia requiere angiogénesis, neurogénesis y/o neuroprotección. La terapia puede ser para una enfermedad neurológica, trastorno o déficit. La terapia puede mejorar la recuperación funcional y/o cognitiva. La terapia puede ser de accidente cerebrovascular, enfermedad arterial periférica, neuropatía o cualquier otra enfermedad o trastorno que requiera regeneración tisular, revascularización o acción antiinflamatoria local, que incluye:

- (i) Trastorno, enfermedad o déficit neurológico, tal como enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, accidente cerebrovascular o ALS;
- (ii) Trastornos de almacenamiento lisosomal;
- (iii) Trastornos cardiovasculares, tales como infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad arterial periférica, úlceras diabéticas, cicatrización de heridas;
- (iv) Enfermedades del pulmón, que incluyen fibrosis pulmonar idiopática, síndrome de dificultad respiratoria, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, hipertensión pulmonar idiopática, fibrosis quística y asma;
- (v) Trastornos metabólicos o inflamatorios, como diabetes (I o II), artritis reumatoide, osteoartritis, lupus, enfermedad de Crohn, enfermedad inflamatoria intestinal o enfermedad de injerto contra huésped;
- (vi) Trastornos psiquiátricos, tales como depresión, trastorno bipolar, esquizofrenia o un trastorno del síndrome

autista tal como autismo, síndrome de Asperger o síndrome de Rett;

(vii) Enfermedades de la retina que causan ceguera, tales como la degeneración macular relacionada con la edad, enfermedad de Stargardt, retinopatía diabética, retinitis pigmentosa; y

5 (viii) Enfermedades desmielinizantes, como esclerosis múltiple, parálisis cerebral, mielínolisis central pontina, tabes dorsal, mielitis transversa, enfermedad de Devic, leucoencefalopatía multifocal progresiva, neuritis óptica, leucodistrofias, síndrome de Guillain-Barre, neuropatía periférica anti-MAG y enfermedad de Charcot-Marie-Tooth.

10 En una realización, la micropartícula es un exosoma y la terapia es de una enfermedad o afección que requiere el reemplazo, regeneración o reparación del tejido. En otra realización, la micropartícula es una microvesícula y la terapia es una enfermedad que requiere angiogénesis o una enfermedad, trastorno o déficit neurológico.

15 La terapia también puede ser una terapia profiláctica para inducir tolerancia, típicamente inmunotolerancia, en un huésped que posteriormente, concurrentemente o simultáneamente recibe las células madre de las que deriva la micropartícula. La administración de una o más dosis de micropartículas de la invención a un paciente, antes o concurrentemente con la administración de una terapia con células madre, puede usarse para reducir el riesgo de una respuesta inmune adversa, es decir, "rechazo", de la terapia de células madre.

20 Un tercer aspecto de la invención proporciona un método para producir una micropartícula de célula madre, típicamente una micropartícula de células madre neurales, que comprende aislar una micropartícula de un medio acondicionado de células madre, en el que:

25 (i) el medio acondicionado con células madre comprende uno o más componentes que inducen la liberación de micropartículas por las células madre en el medio, en el que uno o más componentes se seleccionan entre: factor de crecimiento transformante beta (TGF- β), interferón gamma (INF- γ) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α);

(ii) las células madre se cultivaron en condiciones hipóxicas;

(iii) las células madre se cocultivaron con un tipo de célula diferente, opcionalmente en el que el tipo de célula diferente es una célula endotelial; y/o

(iv) las células madre se cultivaron en un biorreactor de múltiples compartimientos.

30 El método puede comprender cultivar las células madre en un entorno que permite la diferenciación de células madre y la recolección de las micropartículas que son producidas por las células. Las micropartículas se pueden aislar a partir de células madre neurales parcialmente diferenciadas. Las células madre se pueden cultivar en condiciones que permitan la eliminación eficiente de los desechos metabólicos. En una realización, un entorno que permite la diferenciación de células madre es el cultivo en un biorreactor de múltiples compartimientos, típicamente durante un período de tiempo prolongado (por ejemplo, más de siete días). El método comprende aislar una micropartícula de un medio acondicionado con células madre. El medio acondicionado con células madre puede comprender uno o más componentes aditivos o agentes que estimulan la liberación de micropartículas por las células madre en el medio, en el que los uno o más componentes se seleccionan del factor de crecimiento transformante beta (TGF- β), interferón gamma (INF- γ) y/o factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α). Las micropartículas se pueden aislar a partir de un medio acondicionado con células madre en el que las células madre se cultivaron en condiciones hipóxicas. Las micropartículas se pueden aislar del medio acondicionado con células madre producido por células madre cocultivadas con un tipo de célula diferente, típicamente células endoteliales, para crear el entorno del nicho de NSC.

45 Un cuarto aspecto de la invención proporciona una composición que comprende una micropartícula de células madre neurales de acuerdo con el primer aspecto y un excipiente, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

50 Un quinto aspecto de la invención proporciona un método de selección para un agente que altera la producción de una micropartícula por una célula madre, que comprende poner en contacto una célula madre con un agente candidato y observar si la tasa de producción de micropartículas por contacto con la célula madre aumenta o disminuye en comparación con un control.

55 En la medida en que las células madre embrionarias mencionadas en la descripción de la invención se obtienen directa o indirectamente mediante la destrucción de un embrión humano, no forman parte de la invención reivindicada y se mencionan solo con fines de referencia.

Breve descripción de los dibujos

60 La Figura 1 representa micrografías electrónicas de células madre neurales inmortalizadas condicionalmente CTX0E03 que producen micropartículas. Los paneles A-E muestran cuerpos multivesiculares intracelulares (MVB) que contienen exosomas entre 30 nm y 50 nm de diámetro y el Panel F muestra microvesículas > 100 nm de diámetro liberadas de células madre neurales a través de un proceso de gemación en la membrana celular.

65 La Figura 2 es un protocolo esquemático para la identificación, caracterización y producción de micropartículas a partir de células madre.

La Figura 3 muestra la lectura de la densidad óptica de la tira de ELISA de angiogénesis humana realizada en un medio acondicionado y no acondicionado de CTX0E03.

La Figura 4A muestra la cantidad de proteína (medida mediante ensayo BCA) extraída de 15 mL de medio que contiene micropartículas purificadas del sistema Integra en comparación con las condiciones de cultivo normales (T175 durante 3 días). La Figura 4B muestra la detección por FACS (a razón de 2 µg/mL, 1:250) de (i) CD63 en exosomas cultivados Integra CTX0E03 (panel superior izquierdo) y microvesículas (panel superior derecho) y (ii) CD81 en exosomas cultivados Integra CTX0E03 (panel inferior izquierdo) y microvesículas (panel inferior derecho).

La Figura 5 muestra la cantidad de ARN total aislado medido a 260/280 nm extraído de 15 mL de medio que contiene micropartículas purificadas por filtración del sistema Integra en comparación con las condiciones de cultivo normales (T175 durante 3 días).

La Figura 6A muestra los resultados de un ensayo de cierre/raspado de la herida que representa la actividad de migración de fibroblastos dérmicos humanos normales (NHDF) cultivados en medio acondicionado con CTX0E03 o tras la adición de exosomas CTX0E03 purificados. La Figura 6B muestra los resultados de un ensayo de raspado después de 72 horas, comparando el efecto de 10 µg de exosomas CTX0E03 con condiciones basales (sin exosomas). La Figura 6C muestra el % de áreas curadas para afecciones basales, 2 µg/mL de exosomas, 6 µg/mL de exosomas, 20 µg/mL de exosomas y un control positivo de LSGS (complemento para bajo crecimiento en suero). El panel superior de la Figura 6C muestra exosomas aislados de células CTX0E03 cultivadas durante 2 semanas en el sistema CELLline de Integra y el panel inferior de la Figura 6C muestra exosomas aislados de células CTX0E03 cultivadas durante 6 semanas en el sistema CELLline de Integra. La Figura 6D compara las células CTX0E03 con un control negativo (solución salina) en un ensayo de curación de heridas por inyección *in vivo*.

La Figura 7 muestra la cantidad de exosomas purificados obtenidos por medio de cultivo a partir de cultivos estándar de CTX0E03 (T175) frente al sistema CELLline de Integra en el punto de tiempo de 3 semanas.

La Figura 8A muestra la concentración de exosomas recogidos de dos matraces diferentes después de 1 semana, 2 semanas y 3 semanas del sistema de cultivo CELLline de Integra CTX0E03. La Figura 8B muestra la concentración de exosomas recogidos de un solo matraz de CELLline de Integra durante un cultivo continuo de 6 semanas de células CTX0E03.

La Figura 9 muestra el cambio en los niveles de expresión de diversos marcadores de ARNm medidos en células CTX0E03 cultivadas durante 3 semanas en el sistema CELLline de Integra en comparación con cultivos de CTX0E03 (T175) estándar ("control").

La Figura 10 muestra cuanto cambia la sobreexpresión y subregulación de diversos miARN en exosomas obtenidos de células CTX0E03 cultivadas durante 3 semanas en cultivos de biorreactor Integra y micropartículas obtenidas de cultivos estándar de CTX0E03 (T175), evaluados frente a un nivel de expresión basal en células CTX0E03 en un cultivo estándar (T175).

La Figura 11 representa los perfiles de miARN obtenidos a partir de la secuenciación profunda de miARN de células CTX0E03 ("CTX"), microvesículas ("MV") y exosomas ("EXO") cultivados en condiciones estándar (T175). Las Figuras 11a y 11b muestran los resultados de dos cultivos.

La Figura 12 muestra el efecto de las microvesículas de hNSC sobre la angiogénesis de HUVEC. La Figura 12A es una fotografía que muestra el claro aumento en la formación de tubos observado cuando se añaden microvesículas (paneles de la derecha) en comparación con las HUVEC basales. Las Figuras 12B y 12C muestran el aumento en la longitud total del tubo proporcionado por las microvesículas de hNSC a diversas concentraciones (0,05 µg, 0,1 µg, 0,3 µg - Figura 12B y 0,6 µg/mL - Figura 12C).

La Figura 13 muestra el efecto de las microvesículas de hNSC sobre la excreción de neuritas en células PC-12.

La Figura 14 es un electroferograma que muestra el perfil de contenido de ARN total en células CTX0E03, exosomas y microvesículas según se determina mediante un bioanalizador de ARN Agilent.

La Figura 15 es una presentación esquemática del porcentaje de genes codificantes que se solapan completamente con exones, y transcritos no codificantes localizados con secuencias intrónicas o intergénicas (producidas ejecutando archivos NGS BAM contra el conjunto de datos de secuencia GENCODE).

La Figura 16 representa la categoría superior de miARN novedosos preferencialmente transportados en exosomas y MV en comparación con las células productoras CTX0E03.

La Figura 17 muestra los resultados del análisis NanoSight realizado para determinar el tamaño de partícula y la concentración de exosomas de CTX0E03 (Figura 17A) y microvesículas (Figura 17B) cultivados en el sistema

CELLine de Integra durante 1, 2, 3, 4, 5 y 6 semanas.

La Figura 18 muestra diagramas de Venn que comparan los datos proteómicos de exosomas y microvesículas de CTX0E03 (18A y 18B), y la comparación de exosomas de células madre neurales con exosomas de células madre mesenquimales (18C y 18D). La Figura 18A ilustra el número de proteínas únicas dentro de los exosomas y microvesículas de CTX0E03, aisladas a partir del sistema de cultivo de Integra de la semana 2. La Figura 18B compara los procesos biológicos asociados con las proteínas identificadas dentro de los exosomas y microvesículas de CTX0E03. La Figura 18C compara el proteoma del exosoma de células madre neurales CTX0E03 con un proteoma del exosoma de células madre mesenquimales, y la Figura 18D compara los procesos biológicos asociados con las proteínas identificadas en los exosomas derivados de MSC con los exosomas derivados de células madre neurales.

La Figura 19 muestra los 30 procesos biológicos que se encontró que estaban asociados con exosomas derivados de NSC y no con exosomas de células madre mesenquimales.

Descripción detallada de la invención

Los presentes inventores sorprendentemente han identificado micropartículas en células madre neurales. Estas micropartículas retienen algunas de las funciones de las células madre neurales de las que se derivan y son típicamente terapéuticamente útiles para los mismos tratamientos que las células madre neurales. Las micropartículas son ventajosas con respecto a las células madre correspondientes porque son más pequeñas y menos complejas, por lo que son más fáciles de producir, mantener, almacenar y transportar, y tienen el potencial de evitar algunos de los problemas regulatorios que rodean a las células madre. Las micropartículas se pueden producir de forma continua, mediante aislamiento de medios acondicionados, por ejemplo en un biorreactor tal como un biorreactor de múltiples compartimientos, que permite la producción a gran escala y la provisión de una terapia "lista para uso". El biorreactor de múltiples compartimientos es típicamente un biorreactor de dos compartimientos.

Se ha encontrado además que, sorprendentemente, el cultivo de células madre (de cualquier tipo, no limitadas a células madre neurales) en un entorno que permite que las células madre comiencen a diferenciarse, aumenta drásticamente el rendimiento de micropartículas producidas.

Los inventores han observado sorprendentemente que el cultivo de células madre (de cualquier tipo, no limitadas a células madre neuronales) en un biorreactor de múltiples compartimientos, da como resultado la diferenciación parcial de las células madre, en células madre en una forma más diferenciada. Esta diferenciación en cultivo no requiere la adición de un agente para inducir la diferenciación. Esta diferenciación típicamente requiere un período de cultivo de al menos una semana, al menos dos semanas o al menos tres semanas. Los cambios en las células madre que se producen en cultivo en un biorreactor de múltiples compartimientos se reflejan en las micropartículas producidas por las células madre cultivadas. Por lo tanto, cultivando células madre en un biorreactor de múltiples compartimientos, es posible inducir la diferenciación de las células. Por consiguiente, las micropartículas de células madre parcialmente diferenciadas pueden producirse recolectando micropartículas de células madre cultivadas en un biorreactor de múltiples compartimientos, típicamente durante al menos una semana, al menos dos semanas, al menos tres semanas, al menos cuatro semanas, al menos cinco semanas o al menos seis semanas. Opcionalmente, las NSC se han cultivado durante no más de diez semanas. En una realización, la invención proporciona un método para producir micropartículas aislando las micropartículas de células madre neurales parcialmente diferenciadas.

Los inventores también han encontrado que es posible inducir la secreción de micropartículas a partir de células madre. Este hallazgo, que tampoco está limitado a las células madre neurales y puede usarse para la producción de micropartículas de cualquier célula madre, permite obtener un rendimiento mejorado de micropartículas a partir de un cultivo de células madre. Se han identificado varios agentes que potencian la secreción de micropartículas en diferentes grados, lo que tiene la ventaja adicional de poder controlar la cantidad de micropartículas que se secretan. Cultivar células madre en condiciones hipóxicas también mejora la producción de micropartículas. Además, se ha descubierto que el cocultivo de una célula madre con un tipo de célula diferente, en particular un tipo de célula endotelial puede alterar beneficiosamente las micropartículas producidas por la célula madre.

En una realización adicional, la divulgación proporciona micropartículas, típicamente exosomas, producidos por células madre libres de suero. Se requiere suero para el cultivo exitoso de muchas líneas celulares, pero contiene muchos contaminantes, incluidos sus propios exosomas. Como se describe a continuación, los inventores han producido micropartículas a partir de células madre que no requieren suero para un cultivo exitoso.

Micropartículas de células madre neurales

La invención proporciona, en un aspecto, micropartículas que pueden obtenerse a partir de una célula madre neural. Una micropartícula de células madre neurales es una micropartícula producida por una célula madre neural. La micropartícula de células madre neurales de la invención comprende uno, dos, tres o cuatro de hsa-miR-1246, hsa-miR-4492, hsa-miR-4488 y hsa-miR-4532. Típicamente, la micropartícula es secretada por la célula madre neural. Más típicamente, la micropartícula es un exosoma o una microvesícula. Las micropartículas de otras células, tales

como las células madre mesenquimales, son conocidas en la técnica.

Una "micropartícula" es una vesícula extracelular de 30 a 1.000 nm de diámetro que se libera de una célula. Está limitada por una bicapa lipídica que encierra moléculas biológicas. El término "micropartícula" es conocido en la técnica y abarca varias especies diferentes de micropartículas, que incluyen una partícula de membrana, una vesícula de membrana, una microvesícula, una vesícula de tipo exosoma, un exosoma, una vesícula de tipo ectosoma, un ectosoma o una exovesícula. Los diferentes tipos de micropartículas se distinguen en función del diámetro, origen subcelular, su densidad en sacarosa, forma, velocidad de sedimentación, composición lipídica, marcadores proteicos y modo de secreción (es decir, siguiendo una señal (inducible) o espontáneamente (constitutiva)). Cuatro de las micropartículas comunes y sus características distintivas se describen en la Tabla 1, a continuación.

Tabla 1: Diversas micropartículas

Micropartícula	Tamaño	Forma	Marcadores	Lípidos	Origen
Microvesículas	100-1.000 nm	Irregular	Integrinas, selectinas, ligando CD40	Fosfatidilserina	Membrana plasmática
Vesículas tipo exosoma	20-50 nm	Irregular	TNFR1	Balsas no lipídicas	MVB a partir de otros organelos
Exosomas	30-100 nm; (< 200 nm)	Forma de copa	Tetraspaninas (por ejemplo, CD63, CD9), Alix , TSG101, ESCRT	Colesterol, esfingomielina, ceramida, balsas de lípidos, fosfatidilserina	Endosomas multivesiculares
Partículas de membrana	50-80 nm	Redonda	CD133, no CD63	Desconocidos	Membrana plasmática

Se cree que las micropartículas desempeñan un papel en la comunicación intercelular actuando como vehículos entre una célula donadora y una receptora a través de mecanismos directos e indirectos. Los mecanismos directos incluyen la captación de la micropartícula y sus componentes derivados de células donantes (tales como proteínas, lípidos o ácidos nucleicos) por la célula receptora, teniendo los componentes una actividad biológica en la célula receptora. Los mecanismos indirectos incluyen la interacción de la superficie celular de la célula receptora de la microvesícula y la modulación de la señalización intracelular de la célula receptora. Por lo tanto, las micropartículas pueden mediar en la adquisición de una o más propiedades derivadas de células donantes por parte de la célula receptora. Se ha observado que, a pesar de la eficacia de las terapias con células madre en modelos animales, las células madre no parecen injertarse en el huésped. En consecuencia, el mecanismo por el cual las terapias con células madre son efectivas no está claro. Sin pretender imponer ninguna teoría, los inventores creen que las micropartículas secretadas por células madre neurales desempeñan un papel en la utilidad terapéutica de estas células y, por lo tanto, son terapéuticamente útiles por sí mismas.

Las micropartículas y las células madre de la invención están aisladas. El término "aisladas" indica que la micropartícula, la población de micropartículas, la célula o población de células a la que se refiere no está dentro de su entorno natural. La micropartícula, población de micropartículas, célula o población de células se ha separado sustancialmente del tejido circundante. En algunas realizaciones, la micropartícula, población de micropartículas, célula o población de células está sustancialmente separada del tejido circundante si la muestra contiene al menos aproximadamente 75%, en algunas realizaciones al menos aproximadamente 85%, en algunas realizaciones al menos aproximadamente 90% y en algunas realizaciones al menos aproximadamente 95% de micropartículas y/o células madre. En otras palabras, la muestra se separa sustancialmente del tejido circundante si la muestra contiene menos de aproximadamente 25%, en algunas realizaciones menos de aproximadamente 15%, y en algunas realizaciones menos de aproximadamente 5% de materiales distintos de las micropartículas y/o células madre. Dichos valores porcentuales se refieren al porcentaje en peso. El término abarca células o micropartículas que se han eliminado del organismo del que se originaron y existen en cultivo. El término también abarca células o micropartículas que se han removido del organismo del que se originaron, y posteriormente se reinsertaron en un organismo. El organismo que contiene las células reinsertadas puede ser el mismo organismo del que se extrajeron las células, o puede ser un organismo diferente.

Las células madre neurales producen micropartículas de forma natural mediante una variedad de mecanismos, incluida la gemación de la membrana plasmática (para formar vesículas de membrana y microvesículas) y como resultado de la fusión de cuerpos multivesiculares intracelulares (que contienen micropartículas) con la membrana celular y la liberación de las micropartículas en el compartimento extracelular (para secretar exosomas y vesículas similares a exosomas).

La célula madre neural que produce las micropartículas de la invención puede ser una célula madre neural fetal, embrionaria o adulta, tal como se ha descrito en los documentos US5851832, US6777233, US6468794, US5753506 y WO-A-2005121318. El tejido fetal puede ser tejido de corteza fetal humana. Las células pueden seleccionarse como células madre neuronales a partir de la diferenciación de células madre pluripotentes inducidas (iPS), como ha sido descrito por Yuan et al. (2011) o una célula madre neural inducida directamente producida a partir de células somáticas tales como fibroblastos (por ejemplo induciendo constitutivamente a Sox2, Klf4 y c-Myc mientras limita

estrictamente la actividad de Oct4 a la fase inicial de reprogramación como recientemente por Theiret al, 2012). Las células madre embrionarias humanas pueden obtenerse mediante métodos que conservan la viabilidad del embrión del donante, como se conoce en la técnica (por ejemplo, Klimanskaya et al., 2006 y Chunget al. 2008). Dichos métodos no destructivos de obtención de células madre embrionarias humanas se pueden usar para proporcionar células madre embrionarias a partir de las cuales se pueden obtener micropartículas de la invención. Alternativamente, las micropartículas de la invención se pueden obtener a partir de células madre adultas, células iPS o células madre neurales inducidas directamente. En consecuencia, las micropartículas de la invención se pueden producir mediante múltiples métodos que no requieren la destrucción de un embrión humano o el uso de un embrión humano como material de base.

Típicamente, la población de células madre neurales a partir de la cual se producen las micropartículas es sustancialmente pura. El término "sustancialmente pura" como se usa en este documento, se refiere a una población de células madre que es al menos aproximadamente 75%, en algunas realizaciones al menos aproximadamente 85%, en algunas realizaciones al menos aproximadamente 90% y en algunas realizaciones al menos aproximadamente 95% pura, con respecto a otras células que componen una población total de células. Por ejemplo, con respecto a poblaciones de células madre neurales, este término significa que hay al menos aproximadamente 75%, en algunas realizaciones al menos aproximadamente 85%, en algunas realizaciones al menos aproximadamente 90% y en algunas realizaciones al menos aproximadamente 95% células madre neurales puras en comparación con otras células que componen una población total de células. En otras palabras, el término "sustancialmente pura" se refiere a una población de células madre de la presente invención que contiene menos de aproximadamente 25%, en algunas realizaciones menos de aproximadamente 15%, y en algunas realizaciones menos de aproximadamente 5% de células comprometidas en el linaje en la población original no amplificada y aislada antes del cultivo y la amplificación posterior.

Una micropartícula de células madre neurales comprende al menos una bicapa lipídica que típicamente encierra un medio que comprende lípidos, proteínas y ácidos nucleicos. Los ácidos nucleicos pueden ser ácido desoxirribonucleico (ADN) y/o ácido ribonucleico (ARN). El ARN puede ser ARN mensajero (ARNm), micro ARN (miARN) o cualquier precursor de miARN, tal como pri-miARN, pre-miARN y/o ARN nuclear pequeño (ARNnp).

Una micropartícula de células madre neurales conserva al menos una función biológica de la célula madre de la que se deriva. Las funciones biológicas que pueden retenerse incluyen la capacidad de promover la angiogénesis y/o la neurogénesis, la capacidad de efectuar una mejoría cognitiva en el cerebro de un paciente que ha sufrido un accidente cerebrovascular o la capacidad de acelerar la recuperación del flujo sanguíneo en la enfermedad arterial periférica. Por ejemplo, se sabe que las células CTX0E03 inhiben la activación de células T en un ensayo de PBMC y, en una realización, las micropartículas de la invención conservan esta capacidad para inhibir la activación de células T en un ensayo de PBMC. Los ensayos de PBMC son bien conocidos por la persona experta y los kits para realizar el ensayo están disponibles en el mercado.

El Ejemplo 8, la Tabla 2 y la Figura 6 demuestran que los exosomas de células madre CTX0E03 retienen la capacidad de cerrar una herida en un modelo de "raspado" de curación de heridas. Los resultados en la Figura 6A muestran que la actividad de migración de fibroblastos dérmicos humanos normales (NHDF) cultivados en medios acondicionados con CTX0E03 es casi la misma que la actividad de migración observada en la adición de exosomas purificados. Por consiguiente, una función biológica que las micropartículas de la invención pueden retener es la capacidad de estimular la actividad de migración de fibroblastos dérmicos humanos normales (NHDF).

El ejemplo 8 también muestra que las microvesículas de la invención son capaces de estimular la angiogénesis de las HUVEC primarias y de estimular la excreción de neuritas de las células PC-12. Por consiguiente, una función biológica que las micropartículas de la invención pueden retener es la capacidad de estimular la angiogénesis de las HUVEC primarias y/o estimular la excreción de neuritas de las células PC-12.

El análisis proteómico en el Ejemplo 13 indica que los exosomas de células madre neurales comprenden funciones biológicas asociadas con la producción, empaquetamiento, función y degradación del material genético. Por consiguiente, en una realización, los exosomas de la invención conservan estas funciones, típicamente una o más de las funciones de la ARN polimerasa, función de degradación del ARN, función del ribosoma y función del espiiceosoma.

La micropartícula obtenida de la célula madre neural tiene un diámetro de 1.000 nm o menos. Típicamente, la micropartícula de la invención tendrá un diámetro de 200 nm o menos, por ejemplo 100 nm o menos. Como se observa en la Tabla 1 anterior, las microvesículas tienen un diámetro de 100 nm a 1.000 nm. Los exosomas se definen típicamente como que tienen un diámetro de 30-100 nm, pero estudios más recientes confirman que los exosomas también pueden tener un diámetro entre 100 nm y 200 nm (por ejemplo, Katsuda et al., Proteomics 2013 y Katsuda et al., Scientific Reports 2013). En consecuencia, los exosomas típicamente tienen un diámetro entre 30 nm y 150 nm. Las partículas de membrana tienen un diámetro de 50 nm a 80 nm y las partículas de tipo exosoma tienen un diámetro de 20 nm a 50 nm. El diámetro puede determinarse mediante cualquier técnica adecuada, por ejemplo, microscopía electrónica o dispersión de luz dinámica. El término micropartícula incluye, pero no se limita a: partícula de membrana, vesícula de membrana, microvesícula, vesícula de tipo exosoma, exosoma, vesícula de tipo

ectosoma, ectosoma o exovesícula.

Los paneles A-E de la Figura 1 muestran la presencia en células madre neuronales de MVB que contienen exosomas entre 30-50 nm de diámetro, mientras que el panel F muestra microvesículas > 100 nm de diámetro. La Tabla 20 y la Figura 17 (a continuación) muestran que los exosomas de células madre neurales típicas se midieron con un diámetro que varía de aproximadamente 70 nm a aproximadamente 150 nm, que es consistente con el tamaño de exosomas (de células madre mesenquimales) descritos en la técnica. En consecuencia, los exosomas de la invención típicamente tienen un diámetro entre 30 nm y 200 nm, más típicamente entre 50 nm y 150 nm. Como se indicó anteriormente, los exosomas son típicamente positivos para el marcador Alix (número de acceso UNIPROT Q8WUM4).

La Figura 1F y la Tabla 20 muestran el tamaño observado de microvesículas de células madre neurales típicas, con un diámetro de modo de aproximadamente 150 nm a 200 nm, o un diámetro medio de aproximadamente 180 nm a 350 nm. En consecuencia, las microvesículas de la invención típicamente tienen un diámetro entre 100 y 1.000 nm, más típicamente entre 150 nm y 350 nm.

Algunas micropartículas de la invención expresan el marcador de superficie CD133. Otras micropartículas de la invención no expresan el marcador de superficie CD133.

"Marcador" se refiere a una molécula biológica cuya presencia, concentración, actividad o estado de fosforilación puede detectarse y usarse para identificar el fenotipo de una célula.

Los exosomas son micropartículas de lípidos derivados de endosomas, típicamente de 30-100 nm de diámetro y a veces entre 100 nm y 200 nm de diámetro, que se liberan de la célula mediante exocitosis. La liberación de exosomas se produce constitutivamente o tras la inducción, de una manera regulada y funcionalmente relevante. Durante su biogénesis, los exosomas incorporan una amplia gama de proteínas citosólicas (que incluyen proteínas chaperonas, integrinas, proteínas del citoesqueleto y las tetraspaninas) y material genético. En consecuencia, los exosomas se consideran dispositivos de comunicación intercelulares para la transferencia de proteínas, lípidos y material genético entre las células, en el microambiente de células progenitoras y a una distancia considerable. Aunque la invención no está ligada a esta teoría, es posible que los exosomas sean responsables de la eficacia de las células madre neurales. Por lo tanto, se espera que los exosomas de las células madre neurales sean terapéuticamente eficaces.

Micropartículas diseñadas para tener las funciones deseadas

Las micropartículas retienen al menos algunas de las funciones de las células madre que las producen. Por lo tanto, es posible diseñar micropartículas manipulando la célula madre (que puede ser cualquier tipo de célula madre y no se limita a células madre neurales, aunque las micropartículas de células madre neurales de la invención se incluyen expresamente como una realización) para poseer una o más funciones deseadas, típicamente proteína o miARN. La manipulación será típicamente modificación genética, para introducir una o más secuencias de ácido nucleico codificantes no codificantes o reguladoras exógenas en la célula madre. Por ejemplo, si se desea un exosoma que contenga VEGF y/o bFGF, la célula madre productora de exosomas puede transformarse o transfectarse para expresar (niveles altos de) VEGF y/o bFGF, que luego se incorporarían a las micropartículas producidas por esa célula madre. De forma similar, las células iPS se pueden usar para producir micropartículas, y estas células se pueden diseñar para producir las proteínas y ácidos nucleicos (por ejemplo, miARN) que se requieren en las micropartículas producidas por las células iPS. Por lo tanto, la invención proporciona micropartículas ad hoc, de cualquier tipo de células madre, que contienen una función que no está presente de forma natural en la célula madre a partir de la cual se produce, es decir, las micropartículas (por ejemplo, exosomas) contienen una o más secuencias exógenas de proteína o ácido nucleico que no son de origen natural y están modificadas.

En una realización, las micropartículas aisladas o purificadas se cargan con uno o más ácidos nucleicos exógenos, lípidos, proteínas, fármacos o profármacos que están destinados a realizar una función deseada en una célula objetivo. Esto no requiere la manipulación de la célula madre y el material exógeno se puede añadir opcionalmente directamente a las micropartículas. Por ejemplo, los ácidos nucleicos exógenos se pueden introducir en las micropartículas por electroporación. Las micropartículas pueden usarse entonces como vehículos o portadores para el material exógeno. En una realización, las micropartículas que se han aislado a partir de las células que las producen se cargan con ARNpi exógeno, típicamente por electroporación, para producir micropartículas que se pueden desplegar para silenciar uno o más genes patológicos. De esta forma, las micropartículas pueden usarse como vehículos para administrar uno o más agentes, típicamente agentes terapéuticos o de diagnóstico, a una célula objetivo. Un ejemplo de esto es un exosoma de células madre neurales que comprende ARNpi exógeno capaz de silenciar uno o más genes patológicos.

Marcador de micropartículas

La invención proporciona una población de micropartículas de células madre neurales aisladas, en la que la población comprende esencialmente solo micropartículas de la invención, es decir, la población de micropartículas

es pura. En muchos aspectos, la población de micropartículas comprende al menos aproximadamente 80% (en otros aspectos al menos 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99 %, 99,5%, 99,9% o 100%) de las micropartículas de la invención.

La micropartícula de células madre neurales aislada de la invención se caracteriza porque tiene un perfil de expresión distintivo para ciertos marcadores y se distingue de micropartículas de otros tipos de células. Cuando se describe un marcador en el presente documento, se puede usar su presencia o ausencia para distinguir la micropartícula. Por ejemplo, el término "puede comprender" o "puede expresar" también divulga la realización contraria en la que dicho marcador no está presente, por ejemplo, la frase "la micropartícula puede comprender una o más tetraspaninas, típicamente CD63, CD81, CD9, CD53, CD82 y/o CD37" también describe la realización contraria en la que la micropartícula puede no comprender una o más tetraspaninas, típicamente CD63, CD81, CD9, CD53, CD82 y/o CD37.

Se considera típicamente que la micropartícula de células madre neurales de la invención porta un marcador si al menos aproximadamente 70% de las micropartículas de la población, por ejemplo, el 70% de las partículas de membrana, vesículas de membrana, microvesículas, vesículas de tipo exosoma, exosomas, vesículas de tipo ectosoma, ectosomas o exovesículas muestran un nivel detectable del marcador. En otros aspectos, al menos aproximadamente 80%, al menos aproximadamente 90% o al menos aproximadamente 95% o al menos aproximadamente 97% o al menos aproximadamente 98% o más de la población muestran un nivel detectable del marcador. En ciertos aspectos, al menos aproximadamente el 99% o el 100% de la población muestra un nivel detectable de los marcadores. La cuantificación del marcador puede detectarse mediante el uso de una RT-PCR cuantitativa (qRT-PCR) o mediante la clasificación celular activada por fluorescencia (FACS). Debería apreciarse que esta lista se proporciona solo a modo de ejemplo, y no pretende ser limitante. Típicamente, se considera que una micropartícula de células madre neurales de la invención porta un marcador si al menos aproximadamente el 90% de las micropartículas de la población muestran un nivel detectable del marcador detectado por FACS.

Los marcadores descritos en este documento se consideran expresados por una célula de la población de la invención, si su nivel de expresión, medido por qRT-PCR tiene un valor de punto de cruce (Cp) inferior o igual a 35 (corte estándar en una matriz de qRT-PCR). El Cp representa el punto donde la curva de amplificación cruza el umbral de detección, y también puede reportarse como umbral de cruce (ct).

En una realización, la invención se refiere a micropartículas producidas por una población de células madre neurales caracterizada porque las células de la población expresan uno o más de los marcadores Nestin, Sox2, GFAP, tubulina β III, DCX, GALC, TUBB3, GDNF e IDO. En otra realización, la micropartícula es un exosoma y la población de exosomas expresa uno o más de DCX (doblecortina-un marcador neuronal temprano), GFAP (proteína ácida fibrilar Glial-un marcador de astrocitos), GALC, TUBB3, GDNF e IDO.

Las micropartículas de células madre neurales de la invención pueden expresar uno o más marcadores de proteínas a un nivel que es inferior o superior al nivel de expresión de ese marcador en una micropartícula de células madre mesenquimáticas de la misma especie. Los marcadores de proteínas que se expresan mediante las micropartículas de células CTX0E03 se identifican aquí y más adelante. En algunas realizaciones, las micropartículas pueden expresar un marcador de proteína a un nivel relativo a α tubulina u otra proteína o proteínas de control de ese tipo. En algunas realizaciones, las micropartículas de la invención pueden expresar esa proteína a un nivel de cambio de al menos +/- 1,2 veces con respecto a la proteína de control, típicamente nivel de cambio de al menos +/- 1,5 veces con respecto a la proteína de control, nivel de cambio de al menos +/- 2 veces con respecto a la proteína de control o un nivel de cambio de al menos +/- 3 veces con respecto a la proteína de control. En algunas realizaciones, las micropartículas pueden expresar un marcador de proteína a un nivel de entre 10^{-2} y 10^{-6} copias por célula con respecto a α tubulina u otra proteína de control. En algunas realizaciones, las micropartículas de la invención pueden expresar esa proteína a un nivel de entre 10^{-2} y 10^{-3} copias por célula con respecto a α tubulina u otra proteína de control.

Las micropartículas de células madre neurales de la invención pueden expresar uno o más miARN (incluyendo precursores de miARN) a un nivel que es menor o mayor que el nivel de expresión de ese miARN (incluyendo precursores de miARN) en una micropartícula de células madre mesenquimales de la misma especie. Los marcadores de miARN que se expresan mediante las micropartículas de células CTX0E03 se identifican a continuación. En algunas realizaciones, las micropartículas de la invención pueden expresar el miARN marcador a un nivel de cambio de al menos +/- 1,5 veces, típicamente un nivel de cambio de al menos +/- 2 veces o un nivel de cambio de al menos +/- 3 veces (calculado de acuerdo con el método $\Delta\Delta$ ct, que es bien conocido) con respecto a U6B o 15a, o cualquier otro gen de referencia de miARN, también denominado gen de control interno.

Las micropartículas de células madre neurales de la invención pueden expresar uno o más ARNm a un nivel que es menor o mayor que el nivel de expresión de ese ARNm en una micropartícula de células madre mesenquimales de la misma especie. En algunas realizaciones, las micropartículas de la invención pueden expresar el ARNm del marcador a un nivel de cambio de al menos +/- 1,5 veces, típicamente un nivel de cambio de al menos +/- 2 veces o un nivel de cambio de al menos +/- 3 veces (calculado de acuerdo con el método $\Delta\Delta$ ct) en relación con ATP5B o YWHAZ, o cualquier otro gen de referencia, también denominado gen de control interno.

Los exosomas de la invención típicamente expresan integrinas específicas, tetraspaninas, antígenos MHC de Clase I y/o Clase II, antígenos CD y moléculas de adhesión celular en sus superficies, que pueden facilitar su captación por tipos celulares específicos. Los exosomas contienen una variedad de proteínas del citoesqueleto, GTPasas, clatrina, chaperonas y enzimas metabólicas (pero las proteínas mitocondriales, lisosomales y ER están excluidas, por lo que el perfil general no se parece al citoplasma). También contienen factores de empalme y traducción de ARNm. Finalmente, los exosomas generalmente contienen varias proteínas tales como HSP70, HSP90 y anexinas que se sabe que juegan un papel de señalización pero que no son secretadas por mecanismos clásicos (ER-Golgi).

La bicapa lipídica de un exosoma está típicamente enriquecida con colesterol, esfingomielina y ceramida. Los exosomas también expresan una o más proteínas marcadoras de tetraspanina. Las tetraspaninas incluyen CD81, CD63, CD9, CD53, CD82 y CD37. Los exosomas también pueden incluir factores de crecimiento, citoquinas y ARN, en particular miARN. Los exosomas típicamente expresan uno o más de los marcadores TSG101, Alix, CD109, thy-1 y CD133. Alix (número de acceso Uniprot Q8WUM4), TSG101 (número de acceso Uniprot Q99816) y las proteínas tetraspanina CD81 (número de acceso Uniprot P60033) y CD9 (número de acceso Uniprot P21926) son marcadores característicos de exosomas.

Alix es un marcador de ruta endosomal. Los exosomas son derivados de endosomas y, en consecuencia, una micropartícula positiva para este marcador se caracteriza como un exosoma. Los exosomas de la invención son típicamente positivos para Alix. Las microvesículas de la invención son típicamente negativas para Alix.

Proteoma de micropartículas

Las Tablas 18 y 20 enumeran todas las proteínas detectadas por espectrometría de masas en exosomas y microvesículas, respectivamente, aisladas de células CTX0E03 cultivadas durante dos semanas en un biorreactor de múltiples compartimientos CELLline de Integra. En una realización, los exosomas de la invención comprenden al menos 70%, al menos 80%, al menos 90%, al menos 95%, al menos 99% o al menos 99,5% de las proteínas enumeradas en la Tabla 18. De forma similar, las microvesículas de la invención típicamente comprende al menos 70% al menos 80%, al menos 90%, al menos 95%, al menos 99% o al menos 99,5% de las proteínas enumeradas en la Tabla 20. En una realización adicional, el proteoma de una microvesícula o el exosoma de la invención es al menos 70%, al menos 80%, al menos 90%, al menos 95%, al menos 99% o al menos 99,5% idéntico al proteoma proporcionado en la Tabla 18 (exosoma) o Tabla 20 (microvesícula). Cuando se determina el contenido de proteína de una micropartícula o exosoma, típicamente se usa espectrometría de masas, por ejemplo, el método LC/MS/MS descrito en el Ejemplo 13.

Las Tablas 19 y 21 muestran las 100 proteínas más abundantes detectadas por espectrometría de masas en exosomas y microvesículas, respectivamente, aisladas de células CTX0E03 cultivadas durante dos semanas en un biorreactor de múltiples compartimientos CELLline de Integra. Típicamente, un exosoma de la invención comprende las diez primeras proteínas enumeradas en la Tabla 19, más típicamente las primeras 20, las primeras 30, las primeras 40 o las primeras 50 proteínas enumeradas en la Tabla 19. De forma similar, una micropartícula de la invención típicamente comprende las primeras diez proteínas enumeradas en la Tabla 21, más típicamente las primeras 20, las primeras 30, las primeras 40 o las primeras 50 proteínas enumeradas en la Tabla 21. En una realización, un exosoma de la invención comprende las 100 proteínas enumeradas en la Tabla 19. En una realización, una microvesícula de la invención comprende las 100 proteínas enumeradas en la Tabla 21. Típicamente, las 100 proteínas más abundantes en un exosoma o microvesícula de la invención contienen al menos 70 de las proteínas identificadas en la Tabla 19 (exosoma) o en la Tabla 21 (micropartícula). Más típicamente, las 100 proteínas más abundantes en un exosoma o microvesícula de la invención contienen al menos 80, al menos 90, al menos 95, 96, 97, 98 o 99, o todas las 100 proteínas identificadas en la Tabla 19 (exosoma) o Tabla 21 (micropartícula).

Contenido de miARN en las micropartículas

El Ejemplo 12 (y la Figura 11 relacionada) muestra los resultados de la secuenciación profunda de miARN presente en células CTX0E03, microvesículas y exosomas producidos por estas células. Este ejemplo muestra que, sorprendentemente, el número de especies diferentes de miARN presentes en las micropartículas se reduce enormemente en comparación con el número de especies diferentes de miARN presentes en las células; las micropartículas contienen menos de 120 miARN diferentes mientras que las células contienen entre 450 y 700 especies de miARN. Las micropartículas contienen una mayoría de hsa-miR-1246.

Los datos en el Ejemplo 12 también muestran que las micropartículas se caracterizan por cuatro especies principales de miARN, a saber, hsa-miR-1246, hsa-miR-4492, hsa-miR-4488 y hsa-miR-4532. Estos cuatro miARN son los únicos miARN presentes en un Recuentos de lectura de más de 1.000 en las micropartículas; estos cuatro miARN están presentes en exceso masivo en comparación con los otros miARN en las micropartículas. Esto está en contraste con el perfil en las células, que contienen un número mucho mayor de miARN presentes a niveles altos (recuento de lectura mayor a 1.000) o muy altos (recuento de lectura mayor a 10.000). Aunque no están limitados por la teoría, los inventores proponen que hsa-miR-1246, hsa-miR-4492, hsa-miR-4488 y hsa-miR-4532 se trafican selectivamente (o bien se incorporan) en las micropartículas y se cree que juegan un papel en la función de las

micropartículas.

Las micropartículas, por ejemplo, los exosomas de la invención contienen uno, dos, tres o los cuatro de hsa-miR-1246, hsa-miR-4492, hsa-miR-4488 y hsa-miR-4532. Cada uno de estos marcadores de miARN está presente típicamente en un recuento de lectura (determinado opcionalmente usando la técnica de secuenciación profunda descrita en el Ejemplo 12) de al menos 1.000 por micropartícula. Hsa-miR-1246 puede tener opcionalmente un recuento de lectura de al menos 2.000, 5.000, 10.000, 20.000 o 25.000 por micropartícula. Hsa-miR-4492 puede tener opcionalmente un recuento de lectura de al menos 2.000, 3.000, 4.000 o 5.000 por micropartícula. Hsa-miR-4532 puede tener opcionalmente un Recuento de lectura de al menos 2.000 o 3.000 por micropartícula.

En una realización, cada uno de hsa-miR-1246, hsa-miR-4492, hsa-miR-4488 y/o hsa-miR-4532 está presente en la micropartícula, por ejemplo, exosoma, con un recuento de lectura mayor que el que está presente en la célula que produjo la micropartícula. En particular, miR-1246 típicamente tiene un recuento de lectura en la micropartícula de al menos dos veces el recuento en la celda, más típicamente al menos 4, 5, 6, 7 u 8 veces el recuento de lectura en la celda, y opcionalmente 10, 15 o 20 veces el recuento de lectura en la célula.

En una realización, las micropartículas de la invención contienen hsa-let-7a-5p, hsa-miR-92b-3p, hsa-miR-21-5p, hsa-miR-92a-3p, hsa-miR-10a-5p, hsa-100-5p y/o hsa-99b-5p en un recuento de lectura menor que el que está presente en la célula que produjo la micropartícula. Típicamente, cada uno de estos miARN tiene un recuento de lectura de menos de 1.000 en las micropartículas de la invención, más típicamente menos de 100, por ejemplo, menos de 50. Opcionalmente, las micropartículas de la invención contienen hsa-let-7a-5p con un recuento de lectura de menos de 50 o menos de 25.

En una realización, las micropartículas de la invención contienen menos de 150 tipos de miARN (es decir, diferentes especies de miARN) cuando se analizan mediante secuenciación profunda, típicamente menos de 120 tipos de miARN.

En una realización, hsa-miR-1246 es el miARN más abundante en las micropartículas de la invención (opcionalmente determinado usando la técnica de secuenciación profunda descrita en el Ejemplo 12). Típicamente, al menos el 40% del recuento total de miARN en micropartículas (por ejemplo, microvesículas y exosomas) de la invención es hsa-miR-1246. Típicamente, al menos el 50% del recuento total de miARN en exosomas de la invención es hsa-miR-1246.

Hsa-miR-4492 es típicamente el segundo miARN más abundante en las micropartículas de la invención. Típicamente, al menos el 3% del recuento total de miARN en micropartículas (por ejemplo, microvesículas y exosomas) de la invención es hsa-miR-4492. Más típicamente, al menos el 4% del recuento total de miARN en micropartículas (por ejemplo, microvesículas y exosomas) de la invención es hsa-miR-4492.

Típicamente, al menos el 2% del recuento total de miARN en micropartículas (por ejemplo, microvesículas y exosomas) de la invención es hsa-miR-4532.

Típicamente, al menos el 1% del recuento total de miARN en micropartículas (por ejemplo, microvesículas y exosomas) de la invención es hsa-miR-4488.

En una realización, las micropartículas de la invención contienen uno o ambos de hsa-miR-4508, hsa-miR-4516 a un nivel de al menos 0,1% del contenido total de miARN de las partículas.

Uno o más de hsa-miR-3676-5p, hsa-miR-4485, hsa-miR-4497, hsa-miR-21-5p, hsa-miR-3195, hsa-miR-3648, hsa-miR-663b, hsa-miR-3656, hsa-miR-3687, hsa-miR-4466, hsa-miR-4792, hsa-miR-99b-5p y hsa-miR-1973 pueden estar presentes en las micropartículas de la invención.

Típicamente, cada uno de hsa-let-7a-5p y hsa-100-5p está presente a menos del 1%, más típicamente menos del 0,1% o menos del 0,05% del recuento total de miARN en micropartículas de la invención.

En un exosoma típico de la invención, al menos el 50% del recuento total de miARN es hsa-miR-1246, y menos del 0,1% del recuento total de miARN es hsa-let-7a-5p.

En una realización, al menos el 90% del recuento total de miARN en micropartículas de la invención comprende hsa-miR-1246, hsa-miR-4492, hsa-miR-4488 y hsa-miR-4532. Típicamente, al menos el 95% o el 96% del recuento total de miARN en micropartículas de la invención comprende hsa-miR-1246, hsa-miR-4492, hsa-miR-4488 y hsa-miR-4532. Menos del 10% del contenido total de miARN de estas micropartículas es un miARN que no es hsa-miR-1246, hsa-miR-4492, hsa-miR-4488 y hsa-miR-4532.

Se proporcionan combinaciones de las realizaciones de miARN discutidas anteriormente. Por ejemplo, una micropartícula de la invención contiene típicamente cada una de hsa-miR-1246, hsa-miR-4492, hsa-miR-4488 y hsa-miR-4532 con un recuento de lectura de al menos 1.000 y contiene cada uno de hsa-let-7a-5p, hsa-miR-92b-3p, hsa-miR-21-5p, hsa-miR-92a-3p, hsa-miR-10a-5p, hsa-100-5p y hsa-99b-5p con un recuento de lectura de al menos

de 100. Típicamente, al menos el 90% o al menos el 95% del miARN total en estas micropartículas es hsa-miR-1246, hsa-miR-4492, hsa-miR-4488 y hsa-miR-4532.

Una micropartícula (por ejemplo, microvesícula o exosoma) de la invención típicamente tiene hsa-miR-1246 como el miARN más abundante y hsa-miR-4492 es el segundo miARN más abundante. En esta realización, al menos 40% del recuento total de miARN en micropartículas (por ejemplo, microvesículas y exosomas) de la invención es hsa-miR-1246 y al menos 3% del recuento total de miARN en la micropartícula es hsa-miR-4492. Al menos el 2% del recuento total de miARN en estas micropartículas es hsa-miR-4532 y al menos el 1% del recuento total de miARN en estas micropartículas es hsa-miR-4488. Cada uno de hsa-let-7a-5p y hsa-100-5p está presente con menos del 0.1% del recuento total de miARN en estas micropartículas.

El gráfico de los resultados de secuenciación profunda en los exosomas y microvesículas como el número relativo de cuánto cambia comparado con las células confirma que hsa-miR-1246, hsa-miR-4492, hsa-miR-4488 y hsa-miR-4532 están significativamente sobreexpresados en los exosomas y microvesículas comparados con las células. Esta comparación también muestra que el miARN hsa-miR-3195 es el miARN que está más sobreexpresado, tanto en exosomas como en microvesículas. Aunque las lecturas absolutas de hsa-miR-3195 están en el intervalo de -40 para exosomas y microvesículas, no se detecta hsa-miR-3195 en las células. Por consiguiente, hsa-miR-3195 se encuentra únicamente en los exosomas y microvesículas de la invención y, en una realización, un exosoma o microvesícula de la invención comprende hsa-miR-3195.

En una realización, las micropartículas de la invención comprenden uno o más de los siguientes precursores de miARN:

AC079949.1 (SEQ ID NO: 738)

GGCCGCGCCCCGTTTCCCAGGACAAAGGGCACTCCGCACCGGACCCTGGTCCCAGCG:

AP000318.1 (SEQ ID NO: 739)

CCCACTCCCTGGCGCCGCTTGTGGAGGGCCCAAGTCCTTCTGATTGAGGCCCAACCCGTGGAAG:

AL161626.1 (SEQ ID NO: 740)

CGCCGGGACCGGGGTCCGGGGCGGAGTGCCCTTCCTCCTGGGAAACGGGGGTGCGGC:

AC004943.1 (SEQ ID NO: 741)

GCTTCACGTCCCCACCGGCGGGCGGGCGGGTGGCAGTGGCGGCGGGCGGGCGGGTGGCGGCGGGCGGGCGGGCGGGCG
GCTC; y

AL121897.1 (SEQ ID NO: 742)

[illegible]

En una realización, las micropartículas de la invención comprenden uno, dos o tres de los siguientes miARN maduros derivados de los precursores enumerados anteriormente (como se detalla en la parte D del Ejemplo 12):

ggcggagugcccuuccugg (derivado de AL161626.1-201) (SEQ ID NO: 743)

ggagggcccaaguccuucugau (derivado de AP000318.1-201) (SEQ ID NO: 744)

gaccaggguccgguqcgqagug (derivado de AC079949.1-201) (SEQ ID NO: 745).

Estos 5 precursores de miARN y 3 miARN maduros no se han aislado previamente y, por lo tanto, cada secuencia también se proporciona como una nueva secuencia en sí misma. En consecuencia, en un aspecto, la invención proporciona una composición que comprende uno o más de los precursores de miARN AC079949.1, AP000318.1, AL161626.1, AC004943.1 y AL121897.1. En otra realización, la invención proporciona una composición que comprende uno o más de los miARN maduros ggcgagugcccuuccugg (derivado de AL161626.1-201), ggagggcccaaguccuucugau (derivado de AP000318.1-201) y gaccaggguccggugcgagug (derivado de AC079949.1-201). Opcionalmente, la composición es una composición farmacéutica que comprende uno o más de los precursores de miARN y/o uno o más de los miARN maduros y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. Como se observa en el Ejemplo 12, estos miARN y precursores parecen transportarse selectivamente a las exosomas y microvesículas y, por lo tanto, pueden ser al menos parcialmente responsables de la función de las micropartículas.

El Ejemplo 12 también muestra que las micropartículas de células madre neurales comprenden una variedad de especies de ARN no codificantes. En una realización, las micropartículas de la invención comprenden uno o más de ARN ribosómico, ARN nucleolar pequeño, ARN nuclear pequeño, ARN micro, ARN no codificante intergénico grande y ARN misceláneo (por ejemplo, RMRP, ARN de bóveda, SRP de metozoario y/o RNY).

El ejemplo 4 muestra miARN presentes en micropartículas producidas por las células CTX0E03 y que tienen una Cp por debajo de 35 según lo determinado por una matriz de qRT-PCR. Típicamente, en una realización, las micropartículas de la invención contienen 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 60 o más, o todos, de los siguientes miARN (identificados de acuerdo con el nombre según Ambros et al. y accesible en www.mirbase.org):

5

hsa-let-7a
hsa-let-7b
hsa-let-7c
hsa-let-7d
hsa-let-7e
hsa-let-7f
hsa-let-7g
hsa-let-7i
hsa-miR-100
hsa-miR-101
hsa-miR-103a
hsa-miR-106b
hsa-miR-10a
hsa-miR-10b
hsa-miR-124
hsa-miR-125a-5p
hsa-miR-125b
hsa-miR-126
hsa-miR-127-5p
hsa-miR-128
hsa-miR-129-5p
hsa-miR-130a
hsa-miR-132
hsa-miR-134
hsa-miR-137
hsa-miR-141
hsa-miR-146b-5p
hsa-miR-150
hsa-miR-155
hsa-miR-15a
hsa-miR-15b
hsa-miR-16
hsa-miR-17
hsa-miR-181a
hsa-miR-182
hsa-miR-183
hsa-miR-185
hsa-miR-18a
hsa-miR-18b
hsa-miR-192
hsa-miR-194
hsa-miR-195
hsa-miR-196a
hsa-miR-205
hsa-miR-20a
hsa-miR-20b
hsa-miR-21
hsa-miR-210
hsa-miR-214
hsa-miR-218

hsa-miR-219-5p
hsa-miR-22
hsa-miR-222
hsa-miR-23b
hsa-miR-24
hsa-miR-26a
hsa-miR-301a
hsa-miR-302a
hsa-miR-302c
hsa-miR-33a
hsa-miR-345
hsa-miR-375
hsa-miR-378
hsa-miR-424
hsa-miR-7
hsa-miR-9
hsa-miR-92a
hsa-miR-93
hsa-miR-96
hsa-miR-99a

En una realización, las micropartículas de CTX0E03 contienen 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30 o más de los siguientes miARN (que se seleccionan de la lista anterior):

hsa-let-7g
hsa-miR-101
hsa-miR-10a
hsa-miR-10b
hsa-miR-126
hsa-miR-128
hsa-miR-129-5p
hsa-miR-130a
hsa-miR-134
hsa-miR-137
hsa-miR-155
hsa-miR-15a
hsa-miR-15b
hsa-miR-16
hsa-miR-17
hsa-miR-182
hsa-miR-183
hsa-miR-185
hsa-miR-18b
hsa-miR-192
hsa-miR-194
hsa-miR-195
hsa-miR-20a
hsa-miR-20b
hsa-miR-210
hsa-miR-218
hsa-miR-301a
hsa-miR-302a
hsa-miR-302c
hsa-miR-345
hsa-miR-375
hsa-miR-378

hsa-miR-7
hsa-miR-9
hsa-miR-93
hsa-miR-96
hsa-miR-99a

Proteínas detectadas por un dot-blot

El Ejemplo 5 muestra proteínas presentes en micropartículas producidas por las células CTX0E03, como se detecta mediante una transferencia de punto. Típicamente, las micropartículas de la invención contienen 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o todas las siguientes proteínas:

EDA-A2
Galectina-3
IGFBP-2
IGFBP- rp1/IGFBP-7
IL-1a
LECT2
MCP-1
SPARC
TIMP-1
Trombospondina-1
VEGF

Galectina-3 y Trombospondina-1 también se identifican como presentes en exosomas y microvesículas en el Ejemplo 13. TIMP-1 se identifica en el Ejemplo 13 como presente en exosomas.

El Ejemplo 5 también muestra que las micropartículas producidas por las células CTX0E03 también pueden expresar 1, 2, 3, 4 o 5 de las siguientes proteínas:

EGF-R/ErbB1
MDC
Endostatina
Folistatina
Csk

EGF-R y Csk también se identifican como presentes en exosomas y microvesículas en el Ejemplo 13.

Se sabe que galectina-3, SPARC, TIMP-1, trombospondina-1, VEGF, MDC y endostatina modulan la angiogénesis. Por consiguiente, las micropartículas que contienen una o más de estas proteínas son útiles en el tratamiento de enfermedades o trastornos que requieren la modulación de la angiogénesis.

Se sabe que IL-1a, LECT2, MCP-1 y Csk modulan la inflamación. Por lo tanto, las micropartículas que contienen una o más de estas proteínas son útiles en el tratamiento de enfermedades o trastornos que requieren la modulación de la inflamación.

Las micropartículas que contienen uno o más de (i) Galectina-3, SPARC, TIMP-1, Trombospondina-1, VEGF, MDC y Endostatina, y uno o más de (ii) IL-1a, LECT2, MCP-1 y Csk, pueden ser útil para tratar enfermedades o trastornos que requieren la modulación de la angiogénesis y de la inflamación.

Células madre neurales en cultivos en biorreactores de múltiples compartimientos

Como se muestra en el Ejemplo 10 y la Figura 9 a continuación, después del cultivo en biorreactores de múltiples compartimientos durante tres semanas, las células madre neurales expresan una cantidad de marcadores a niveles significativamente más altos que las células madre neurales cultivadas de acuerdo con el procedimiento estándar en un Matraz estándar T175 de un solo compartimiento. En una realización, las micropartículas de la invención se aíslan de NSC que se han cultivado, típicamente en un biorreactor de múltiples compartimientos, durante al menos dos semanas, típicamente al menos tres semanas, al menos cuatro semanas, al menos cinco semanas o al menos seis semanas. Opcionalmente, las NSC se han cultivado durante no más de diez semanas, por ejemplo, entre 2 y 10 semanas, entre 3 y 10 semanas, entre 4 y 10 semanas, entre 5 y 10 semanas o entre 6 y 10 semanas.

Las células madre neurales CTX0E03 cultivadas durante tres semanas en un biorreactor de múltiples

compartimentos expresan DCX, GALC, GFAP, TUBB3, GDNF e IDO en un nivel más alto que las células madre neurales cultivadas en un matraz estándar de cultivo celular T175 de un solo compartimento. En consecuencia, las células madre neurales que se han cultivado en un biorreactor de múltiples compartimentos, típicamente durante una semana o más, diez días o más, dos semanas o más, o al menos tres semanas, cuatro semanas, cinco semanas o más, pueden expresar una o más de DCX, GALC, GFAP, TUBB3, GDNF e IDO. Las células cultivadas en un biorreactor de dos compartimentos muestran típicamente una expresión aumentada de uno o más de DCX, GALC, GFAP, TUBB3, GDNF e IDO en comparación con las células madre cultivadas bajo condiciones estándar. El nivel de expresión de estos marcadores en las células cultivadas en un biorreactor de múltiples compartimentos es típicamente significativamente mayor que en las células cultivadas en un matraz estándar de cultivo T175 de un solo compartimento. Típicamente, una célula madre cultivada en un biorreactor de múltiples compartimentos expresa uno o más de DCX1, GALC, GFAP, TUBB3, GDNF o IDO a un nivel de al menos 2 veces mayor que en las células CTX0E03 cultivadas en un matraz T-175 de acuerdo con el procedimiento estándar de cultivo. En una realización, las micropartículas, típicamente exosomas, se obtienen a partir de células madre neurales que muestran una mayor expresión de uno o más de DCX, GALC, GFAP, TUBB3, GDNF e IDO en comparación con las células madre cultivadas en condiciones estándar. Por ejemplo, se pueden obtener micropartículas a partir de medio acondicionado recién filtrado recogido de células madre neurales cultivadas en un biorreactor CeLLine de Integra.

Los marcadores sobreexpresados incluyen DCX (doblecortina-un marcador neuronal temprano), GFAP (proteína ácida fibrilar Glial-un marcador de astrocitos), GALC, TUBB3, GDNF e IDO. Las células CTX0E03 pueden diferenciarse en 3 tipos diferentes de células: neuronas, astrocitos y oligodendrocitos. Los altos niveles de DCX y GFAP después de tres semanas en un biorreactor de múltiples compartimentos indica que las células madre cultivadas se han diferenciado parcialmente y han entrado en el linaje neuronal (células DCX+) y/o astrocíticas (células GFAP+). Por consiguiente, en una realización, la invención proporciona una micropartícula producida por una población de células madre neurales que expresa (i) uno o más marcadores asociados con un linaje neuronal, típicamente DCX y/o (ii) uno o más marcadores asociados con un linaje astrocítico, típicamente GFAP. En otra realización, la invención proporciona micropartículas de células madre neurales, típicamente exosomas, que expresan (i) uno o más marcadores asociados con un linaje neuronal, típicamente DCX y/o (ii) uno o más marcadores asociados con un linaje astrocítico, típicamente GFAP. Estas células, o las micropartículas (típicamente exosomas) derivadas de estas células, expresan DCX y/o GFAP a un nivel más alto que las células madre correspondientes en cultivo estándar (T-175). Típicamente, estas células o micropartículas expresan DCX y/o GFAP a un nivel al menos 2 veces mayor que las células madre, más típicamente al menos 2,5 veces mayor que las células madre correspondientes en cultivo estándar, al menos 5 veces mayor que el tallo correspondiente células en cultivo estándar, al menos 7,5 veces mayor que las células madre correspondientes en cultivo estándar o al menos 10 veces mayor que las células madre correspondientes en cultivo estándar. Para la expresión de DCX, el nivel de cambio en las células o micropartículas comparado con las correspondientes células madre en cultivo estándar (T-175) puede ser opcionalmente al menos 20 veces, al menos 50 veces, al menos 100 veces, al menos 500 veces o al menos 1000 veces mayor que las células madre estándar.

El término "biorreactor" debe tener su significado habitual en la técnica, es decir, un aparato utilizado para llevar a cabo un bioproceso. Los biorreactores descritos en este documento son adecuados para uso en cultivo de células madre. Los biorreactores simples para el cultivo celular son matraces de un solo compartimento, como el matraz T-175 comúnmente utilizado (por ejemplo, el matraz de cultivo celular BD Falcon^{MR} de 175 cm², 750 mL, poliestireno tratado para cultivo de tejidos, cuello recto, tapa de rosca para sello de tapón azul, código de producto BD 353028). Los biorreactores pueden tener múltiples compartimentos, como se conoce en la técnica. Estos biorreactores de múltiples compartimentos típicamente contienen al menos dos compartimentos separados por una o más membranas o barreras que separan el compartimento que contiene las células de uno o más compartimentos que contienen gas y/o el medio de cultivo. Los biorreactores de múltiples compartimentos son bien conocidos en la técnica. Un ejemplo de un biorreactor de múltiples compartimentos es el biorreactor CeLLine de Integra, que contiene un compartimento de medio y un compartimento de células separados por medio de una membrana semipermeable de 10 kDa; esta membrana permite una difusión continua de nutrientes dentro del compartimento de las células con una eliminación simultánea de cualquier producto de desecho inhibitorio. La accesibilidad individual de los compartimentos permite suministrar células con medio fresco sin interferir mecánicamente con el cultivo. Una membrana de silicona forma la base del compartimento de células y proporciona un suministro de oxígeno óptimo y el control de los niveles de dióxido de carbono al proporcionar una vía de difusión corta al compartimento de células. Se puede usar cualquier biorreactor de múltiples compartimentos de acuerdo con la invención.

El Ejemplo 11, la Tabla 3 y la Figura 10 muestran que el contenido de miARN de exosomas producidos por células madre neurales que se han cultivado en un biorreactor de múltiples compartimentos, durante tres semanas, es diferente del contenido de miARN de células madre cultivadas en matraces estándar T-175 y a partir de micropartículas producidas por las células madre neurales cultivadas en un matraz de cultivo T175 de un solo compartimento durante tres semanas. En una realización, la invención proporciona una micropartícula, típicamente un exosoma, en el que al menos dos, tres, cuatro, cinco, seis o siete miARN están sobreexpresados o subregulados en comparación con las células madre correspondientes cultivadas en matraces estándar T-175, de acuerdo a lo calculado por la regulación del número de veces (véase Ejemplo 11). La regulación del número de veces de cada miARN es opcionalmente al menos de dos veces hacia arriba o hacia abajo.

Se puede ver a partir de la Figura 6C y del Ejemplo 8 que los exosomas aislados de las NSC muestran una eficacia particularmente sorprendente cuando las NSC se han cultivado durante varias semanas. Por consiguiente, en una realización, los exosomas de la invención se aíslan de las NSC que se han cultivado, típicamente en un biorreactor de múltiples compartimentos, durante al menos dos semanas, típicamente al menos tres semanas, al menos cuatro semanas, al menos cinco semanas o al menos seis semanas. Opcionalmente, las NSC se han cultivado durante no más de diez semanas, por ejemplo, entre 2 y 10 semanas, entre 3 y 10 semanas, entre 4 y 10 semanas, entre 5 y 10 semanas o entre 6 y 10 semanas.

En una realización, los exosomas de células madre neurales de la invención expresan uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis o siete de los siguientes miARN a un nivel superior al que se expresa en las células madre correspondientes cultivadas en matraces estándar T-175, como se calcula mediante la regulación del número de veces (donde un asterisco indica un miARN en el que se prefiere al menos un aumento de la regulación de dos veces):

hsa-miR-146b-5p*
hsa-let-7c*
hsa-miR-99a*
hsa-miR-132*
hsa-miR-378*
hsa-miR-181a*
hsa-let-7b*

En una realización, los exosomas de células madre neurales de la invención expresan uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez o más de los siguientes miARN en un nivel inferior al que se expresa en las correspondientes células madre cultivadas en matraces estándar T-175, según se calcula mediante la regulación del número de veces (donde un asterisco indica un miARN en el que se prefiere al menos una disminución de la regulación de dos veces):

hsa-miR-7*
hsa-miR-106b*
hsa-miR-101*
hsa-miR-302a*
hsa-miR-301a*
hsa-miR-183*
hsa-miR-219-5p*
hsa-miR-18a*
hsa-miR-15a*
hsa-miR-182*
hsa-miR-33a*
hsa-miR-96*
hsa-miR-18b*

En una realización adicional, los exosomas de NSC de la invención comprenden (i) un mayor nivel de al menos uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis o siete de los miARN indicados anteriormente como aumentados en exosomas en comparación con la correspondientes células en cultivo estándar y (ii) un menor nivel de al menos uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez o más de los miARN indicados anteriormente como disminuidos en exosomas en comparación con las correspondientes células en cultivo estándar. Por ejemplo, un exosoma de células madre neurales puede contener un aumento de cuánto se regula en tres o más de los miARN indicados anteriormente como aumentados en exosomas en comparación con las correspondientes células en cultivo estándar y una disminución en el número de cuánto se regula en tres o más de los miARN indicados anteriormente como disminuidos en los exosomas en comparación con las correspondientes células en cultivo estándar. En otra realización a modo de ejemplo, un exosoma de células madre neurales puede contener un aumento en cuánto se regula en cinco o más de los miARN indicados anteriormente como aumentados en exosomas en comparación con las correspondientes células en cultivo estándar y una disminución de cuánto se regula en cinco o más de los miARN indicados anteriormente como disminuidos en los exosomas en comparación con las células correspondientes en cultivo estándar.

El término "expresado" se usa para describir la presencia de un marcador dentro de una célula o micropartícula. Para que se considere que se expresa, un marcador debe estar presente en un nivel detectable. Por "nivel detectable" se entiende que el marcador puede detectarse usando una de las metodologías estándar de laboratorio tales como qRT-PCR o qPCR, transferencia, espectrometría de masas o análisis FACS. Se considera que un gen se expresa mediante una célula o micropartícula de la población de la invención si la expresión puede detectarse razonablemente a valores de punto de cruce (cp) por debajo o igual a 35. Los términos "expresar" y "expresión"

tienen significados correspondientes. En un nivel de expresión por debajo de este valor de cp, se considera que un marcador no se expresa. La comparación entre el nivel de expresión de un marcador en una célula madre o micropartícula de la invención, y el nivel de expresión del mismo marcador en otra célula o micropartícula, tal como por ejemplo una célula madre mesenquimal, preferiblemente se puede realizar comparando los dos tipos de células/micropartículas que se han aislado de la misma especie. Preferiblemente, esta especie es un mamífero, y más preferiblemente esta especie es humana. Dicha comparación se puede llevar a cabo convenientemente usando un experimento de reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR).

Como se usa en el presente documento, el término "expresión significativa" o sus términos equivalentes "positivo" y "+" cuando se usan con respecto a un marcador se entenderá que significan que, en una población de células o micropartículas, más del 20%, preferiblemente más de, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99% o incluso todas las células de las células/micropartículas expresan dicho marcador.

Como se usa en el presente documento, "negativo" o "-" como se usa con respecto a los marcadores se debe entender que significa que, en una población de células o micropartículas, menos del 20%, 10%, preferiblemente menos del 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1% o ninguna de las células/micropartículas expresan dicho marcador.

La expresión de marcadores de superficie de micropartículas puede determinarse, por ejemplo, mediante citometría de flujo y/o FACS para un marcador de superficie celular específico usando métodos y aparatos convencionales (por ejemplo, un sistema de FACS Beckman Coulter Epics XL utilizado con anticuerpos comercialmente disponibles y protocolos estándar conocidos en la técnica) para determinar si la señal para un marcador de superficie de micropartículas específico es mayor que una señal de fondo. La señal de fondo se define como la intensidad de señal generada por un anticuerpo no específico del mismo isotipo que el anticuerpo específico utilizado para detectar cada marcador de superficie. Para que un marcador se considere positivo, la señal específica observada es típicamente mayor al 20%, preferiblemente más fuerte que el 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%, 500%, 1.000%, 5.000%, 10.000% o superior, mayor con respecto a la intensidad de la señal de fondo. Los métodos alternativos para analizar la expresión de marcadores de superficie de micropartículas de interés incluyen el análisis visual mediante microscopía electrónica usando anticuerpos contra marcadores de superficie celular de interés.

"Clasificación celular activada por fluorescencia (FACS)" es un método de purificación celular basado en el uso de anticuerpos marcados en forma fluorescente. Los anticuerpos se dirigen a un marcador en la superficie de la célula y, por lo tanto, se unen a las células de interés. Las células se separan en función del pico de emisión de fluorescencia de las células.

Los marcadores de micropartículas (que incluyen proteínas superficiales e intracelulares) también se pueden analizar mediante diversos métodos conocidos por los expertos en la técnica para analizar la expresión de proteínas, que incluyen, pero no se limitan a, electroforesis en gel seguida de transferencia Western con anticuerpos adecuados, inmunoprecipitación seguida por análisis electroforético, y/o microscopía electrónica como se describió anteriormente, con permeabilización de micropartículas para marcadores de intrapartículas. Por ejemplo, la expresión de una o más tetraspaninas se puede ensayar usando uno o más de los métodos anteriores o cualquier otro método conocido por un experto en la técnica. Los niveles de ARN también se pueden analizar para evaluar la expresión del marcador, por ejemplo qRT-PCR.

Función de la micropartícula

Como se indicó anteriormente, una micropartícula de células madre neurales conserva al menos una función biológica de la célula madre de la que se deriva. Las funciones biológicas que pueden conservarse incluyen la capacidad de promover la angiogénesis, la regeneración tisular, la reparación tisular y/o la neurogénesis, la capacidad de mejorar la función cognitiva en el cerebro de un paciente que ha sufrido un accidente cerebrovascular o la capacidad de acelerar la recuperación del flujo sanguíneo en la enfermedad arterial periférica.

Por ejemplo, se sabe que las células CTX0E03 inhiben la activación de células T en un ensayo de PBMC y, en una realización, las micropartículas de la invención conservan esta capacidad para inhibir la activación de células T en un ensayo de PBMC. Los ensayos de PBMC son bien conocidos por la persona experta y los kits para realizar el ensayo están disponibles en el mercado.

El Ejemplo 8, la Tabla 2 y la Figura 6 demuestran que los exosomas de células madre CTX0E03 retienen la capacidad de cerrar una herida en un modelo de "raspado" de cicatrización de heridas. Los resultados muestran que la actividad de migración de fibroblastos dérmicos humanos normales (NHDF) cultivados en medios condicionados con CTX0E03 es casi la misma que la actividad de migración observada en la adición de exosomas purificados. Por consiguiente, una función biológica que las micropartículas de la invención pueden retener es la capacidad de estimular la actividad de migración de fibroblastos dérmicos humanos normales (NHDF). Los ensayos de migración de NHDF son conocidos en la técnica. La estimulación de la migración de NHDF puede determinarse usando un ensayo de raspado *in vitro* (cierre de heridas), por ejemplo, el ensayo del Ejemplo 8 (A). El cierre de la herida se calcula como el área cubierta por las células NHDF en relación con el área inicial de la herida, según se determina a

las 0 horas. La estimulación de la migración de NHDF en este ensayo típicamente se define como un aumento en el cierre de la herida, típicamente un cierre de la herida al menos 1,2 veces mayor, más típicamente al menos 1,5 veces mayor, que el cierre de la herida bajo condiciones basales (sin las micropartículas) después de 24 horas . Después de 48 horas, el cierre de la herida es típicamente al menos 1,2 veces mayor o 1,5 veces mayor, más típicamente al menos 2 veces mayor, que el cierre de la herida en condiciones basales (sin las micropartículas). La estimulación de la migración de NHDF también se puede definir como la causa de un cierre de la herida del 100%, de acuerdo a lo determinado por el ensayo de raspado, al menos 24 horas antes de que se observe un 100% de cierre de la herida en condiciones basales.

El ejemplo 8 también muestra que las microvesículas de la invención son capaces de estimular la angiogénesis de las HUVEC primarias y de estimular la excreción de neuritas de las células PC-12. Por consiguiente, una función biológica que las micropartículas de la invención pueden retener es la capacidad de estimular la angiogénesis de las HUVEC primarias y/o estimular la excreción de neuritas de las células PC-12. Los ensayos de angiogénesis y excreción de neuritas son conocidos en la técnica. La estimulación de la angiogénesis de las HUVEC primarias puede determinarse usando un ensayo de angiogénesis de 24 horas usando un microportaobjetos marca Ibidi y detección y análisis WimTube de la longitud del tubo y los puntos de bifurcación, por ejemplo, el ensayo del Ejemplo 8 (B). La estimulación de la angiogénesis en este ensayo típicamente se define como un aumento en comparación con la angiogénesis basal, por ejemplo, > 100% de angiogénesis basal, típicamente al menos 110%, al menos 120% o al menos 140% de angiogénesis basal (es decir, al menos 1,1 veces, al menos 1,2 veces o al menos 1,4 veces el nivel basal de angiogénesis). La estimulación de la excreción de neuritas puede determinarse detectando la excreción de células PC-12 a través de un inserto de 1 µm, por ejemplo, el ensayo del Ejemplo 8 (C). La estimulación de la excreción de neuritas en este ensayo se define típicamente como un aumento en la excreción de neuritas en comparación con condiciones basales (sin micropartículas), o un aumento en la excreción de neuritas cuando la micropartícula se combina con NGF en comparación con la adición de NGF solo, cuantificado por medio de un espectrofotómetro.

El análisis proteómico en el Ejemplo 13 indica que los exosomas de células madre neurales comprenden funciones biológicas asociadas con la producción, el empaquetamiento, la función y la degradación del material genético. Por consiguiente, en una realización, los exosomas de la invención conservan estas funciones, típicamente una o más de las funciones de la ARN polimerasa, la función de degradación del ARN, la función del ribosoma y la función del spliceosoma.

Inmunogenicidad

Las micropartículas de células madre neurales (alógenicas) de la invención típicamente no desencadenan una respuesta inmune *in vitro* o *in vivo* o desencadenan una respuesta inmune que es sustancialmente más débil que la que se esperaría que se desencadene tras la inyección de una población de células madre alógenicas en un paciente. En ciertos aspectos de la invención, se considera que las micropartículas de células madre neuronales no desencadenan una respuesta inmune si al menos aproximadamente el 70% de las micropartículas no desencadenan una respuesta inmune. En algunas realizaciones, al menos aproximadamente 80%, al menos aproximadamente 90% o al menos aproximadamente 95%, 99% o más de las micropartículas no desencadenan una respuesta inmune. Preferiblemente, las micropartículas de la invención no desencadenan una respuesta inmune mediada por anticuerpos o no desencadenan una respuesta inmune humoral. Más preferiblemente, las micropartículas de la invención no desencadenan ni una respuesta mediada por anticuerpo ni una respuesta inmune humoral *in vitro*. Aún más preferiblemente, las micropartículas de la invención no desencadenan una respuesta inmune de linfocitos mixtos. Un experto en la materia entenderá que la capacidad de las células de la invención para desencadenar una respuesta inmune puede probarse de diversas maneras.

Se ha demostrado previamente que las células CTX0E03 trasplantadas en un modelo de roedor de isquemia de miembros presentan una sobreexpresión más rápida y transitoria de los genes del huésped implicados en la angiogénesis, tales como CCL11, CCL2, CXCL1, CXCL5, IGF1, IL1β, IL6, HGF, HIF1α, bFGF, VEGFA y VEGFC, en comparación con los controles tratados con vehículo. El tratamiento con hNSC transitoriamente eleva las respuestas inmunes innatas y angiogénicas del huésped y acelera la regeneración tisular.

Se ha demostrado previamente que la línea celular CTX0E03, utilizando un ensayo de PBMC humana, no es inmunogénica. Por consiguiente, también se espera que las micropartículas producidas por las células CTX0E03 sean no inmunogénicas. La falta de inmunogenicidad permite que las micropartículas eviten la eliminación por parte del sistema inmune del huésped/paciente y de ese modo ejerzan su efecto terapéutico sin una respuesta inflamatoria e inmune perjudicial.

Células madre neurales

Las células madre neurales que producen las micropartículas pueden ser una línea de células madre, es decir, un cultivo de células madre que se dividen establemente. Una línea de células madre puede cultivarse en grandes cantidades utilizando una fuente única definida. La inmortalización puede surgir de un evento espontáneo o puede lograrse introduciendo información genética exógena en la célula madre que codifica factores de inmortalización,

dando como resultado un crecimiento celular ilimitado de la célula madre en condiciones de cultivo adecuadas. Tales factores genéticos exógenos pueden incluir el gen "myc", que codifica el factor de transcripción Myc. La información genética exógena se puede introducir en la célula madre a través de una variedad de medios adecuados, tales como transfección o transducción. Para la transducción, puede usarse un vehículo viral genéticamente modificado, tal como uno derivado de retrovirus, por ejemplo, lentivirus.

Se pueden obtener ventajas adicionales usando una línea de células madre immortalizadas condicionalmente, en las que la expresión del factor de immortalización se puede regular sin afectar adversamente la producción de micropartículas terapéuticamente efectivas. Esto puede lograrse introduciendo un factor de immortalización que es inactivo a menos que se le suministre a la célula un agente activador. Tal factor de immortalización puede ser un gen tal como c-mycER. El producto del gen c-MycER es una proteína de fusión que comprende una variante de c-Myc fusionada al dominio de unión al ligando de un receptor de estrógeno mutante. C-MycER solo impulsa la proliferación celular en presencia del esteroide sintético 4-hidroxitamoxifeno (4-OHT) (Littlewood et al., 1995). Este enfoque permite la expansión controlada de células madre neurales *in vitro*, evitando efectos *in vivo* no deseados en la proliferación de células huésped (por ejemplo, formación de tumores) debido a la presencia de c-Myc o el gen que la codifica en micropartículas derivadas de la línea de células madre neurales. Una célula madre neural adecuada immortalizada condicionalmente con c-mycER se describe en la patente de los Estados Unidos No. 7.416.888. El uso de una línea de células madre neurales condicionalmente immortalizadas proporciona, por lo tanto, una mejora sobre el aislamiento y la producción de micropartículas de células madre existentes.

Las líneas celulares immortalizadas condicionalmente preferidas incluyen las líneas de células madre neurales CTX0E03, STR0C05 y HPC0A07, que se han depositado en la Colección Europea de Cultivos Animales (ECACC), Laboratorios de Investigación y Producción de Vacunas, Servicios de Laboratorios de Salud Pública, Porton Down, Salisbury, Wiltshire, SP4 0JG, con No. de acceso 04091601 (CTX0E03); No. de acceso 04110301 (STR0C05); y No. De acceso 04092302 (HPC0A07). La derivación y procedencia de estas células se describe en el documento EP1645626 B1. Las micropartículas producidas por estas células retienen las ventajas de estas células.

Las células de la línea celular CTX0E03 se pueden cultivar bajo las siguientes condiciones de cultivo:

- Albúmina de suero humana 0,03%
- Transferrina, humana 5 µg/mL
- Dihidrocloreto de putrescina 16,2 µg/mL
- Insulina humana recombinante 5 µg/mL
- Progesterona 60 ng/mL
- L-Glutamina 2 mM
- Selenito de sodio (selenio) 40 ng/mL

Factor de crecimiento de fibroblastos básico Plus (10 ng/mL), factor de crecimiento epidérmico (20 ng/mL) y 4-hidroxitamoxifeno 100 nM para expansión celular. Las células se pueden diferenciar mediante la remoción del 4-hidroxitamoxifeno. Típicamente, las células se pueden cultivar con 5% de CO₂/37°C o bajo condiciones hipóxicas de 5%, 4%, 3%, 2% o 1% de O₂. Estas líneas celulares no requieren que el suero se cultive con éxito. Se requiere suero para el cultivo exitoso de muchas líneas celulares, pero contiene muchos contaminantes, incluidos sus propios exosomas. Otra ventaja de las líneas de células madre neurales CTX0E03, STR0C05 o HPC0A07, o cualquier otra línea celular que no requiera suero, es que se evita la contaminación por suero.

Las células de la línea celular CTX0E03 (y micropartículas derivadas de estas células) son células multipotentes derivadas originalmente de la corteza fetal humana de 12 semanas. El aislamiento, la fabricación y los protocolos para la línea celular CTX0E03 se describen en detalle por Sinden, et al., (Patente de los Estados Unidos No. 7.416.888 y el documento EP1645626 B1). Las células CTX0E03 no son "células madre embrionarias", es decir, no son células pluripotentes derivadas de la masa celular interna de un blastocisto; el aislamiento de las células originales no dio como resultado la destrucción de un embrión.

Las células CTX0E03 (y micropartículas derivadas de estas células) son angiogénicas y, por lo tanto, son útiles en el tratamiento de enfermedades que requieren angiogénesis, tales como la enfermedad arterial periférica. Las células (y micropartículas derivadas de estas células) también son neurogénicas y, por lo tanto, son útiles en el tratamiento de enfermedades que requieren neurogénesis, tal como el cerebro dañado por isquemia (accidente cerebrovascular). CTX0E03 es una línea celular clonal que contiene una copia única del transgén c-mycER que se administró por infección retroviral y está regulada condicionalmente por 4-OHT (4-hidroxitamoxifeno). El transgén C-mycER expresa una proteína de fusión que estimula la proliferación celular en presencia de 4-OHT y, por lo tanto, permite la expansión controlada cuando se cultiva en presencia de 4-OHT. Esta línea celular es clonal, se expande rápidamente en cultivo (duplicando el tiempo 50-60 horas) y tiene un cariotipo humano normal (46 XY). Es genéticamente estable y se puede cultivar en grandes cantidades.

Las células son seguras y no tumorigénicas. En ausencia de factores de crecimiento y 4-OHT, las células experimentan detención del crecimiento y se diferencian en neuronas y astrocitos. Una vez implantados en un

cerebro dañado por isquemia, estas células migran solo a áreas de daño tisular.

El desarrollo de la línea celular CTX0E03 ha permitido el escalamiento de un producto consistente para uso clínico. La producción de células a partir de materiales apilados permite la generación de células en cantidades para aplicaciones comerciales (Hodges et al., 2007).

Pollock et al., 2006 describe que el trasplante de CTX0E03 en un modelo de accidente cerebrovascular en ratas (MCAo) causó mejoras estadísticamente significativas tanto en la función sensomotora como en la asimetría motora gruesa a las 6-12 semanas posteriores al injerto. Estos datos indican que CTX0E03 tiene las características biológicas y de fabricación apropiadas necesarias para el desarrollo como una línea celular terapéutica.

Stevanato et al., 2009 confirman que las células CTX0E03 subregularon la expresión del transgén c-mycERTAM tanto *in vitro* después del retiro de EGF, bFGF de 4-OHT como *in vivo* después del implante en cerebro de rata de MCAo. El silenciamiento del transgén c-mycERTAM *in vivo* proporciona una característica de seguridad adicional de las células CTX0E03 para una posible aplicación clínica.

Smith et al., 2012 describen el ensayo de eficacia preclínica de CTX0E03 en un modelo de accidente cerebrovascular en rata (oclusión transitoria de la arteria cerebral media). Los resultados indican que los implantes de CTX0E03 recuperan de manera robusta la disfunción conductual durante un período de tiempo de 3 meses y que este efecto es específico de su sitio de implantación. La topología de la lesión es potencialmente un factor importante en la recuperación, con un accidente cerebrovascular limitado al cuerpo estriado que muestra un mejor resultado en comparación con un área más grande de daño.

Las líneas de células madre retinianas neurales (por ejemplo, como se describe en la patente de Estados Unidos No. 7.514.259) también pueden usarse de acuerdo con la invención.

El término "medio de cultivo" o "medio" se reconoce en la técnica, y se refiere en general a cualquier sustancia o preparación utilizada para el cultivo de células vivas. El término "medio", como se usa en referencia a un cultivo celular, incluye los componentes del entorno que rodea las células. Los medios pueden ser sólidos, líquidos, gaseosos o una mezcla de fases y materiales. Los medios incluyen medios de cultivo líquidos, así como medios líquidos que no sostienen el crecimiento celular. Los medios también incluyen medios gelatinosos tales como agar, agarosa, gelatina y matrices de colágeno. Los ejemplos de medios gaseosos incluyen la fase gaseosa a la que están expuestas las células que crecen en una placa de Petri u otro soporte sólido o semisólido. El término "medio" también se refiere al material que está destinado para su uso en un cultivo celular, incluso si todavía no se ha contactado con las células. En otras palabras, un líquido rico en nutrientes preparado para cultivo bacteriano es un medio. De manera similar, una mezcla en polvo que cuando se mezcla con agua u otro líquido se vuelve adecuada para el cultivo celular puede denominarse un "medio en polvo". "Medio definido" se refiere a los medios que están hechos de componentes químicamente definidos (generalmente purificados). Los "medios definidos" no contienen extractos biológicos mal caracterizados, como extracto de levadura y caldo de carne. El "medio enriquecido" incluye medios diseñados para respaldar el crecimiento de la mayoría o todas las formas viables de una especie en particular. Los medios ricos a menudo incluyen extractos biológicos complejos. Un "medio adecuado para el crecimiento de un cultivo de alta densidad" es cualquier medio que permita que un cultivo celular alcance una OD₆₀₀ de 3 o mayor cuando otras condiciones (tales como la temperatura y la velocidad de transferencia de oxígeno) permitan dicho crecimiento. El término "medio basal" se refiere a un medio que promueve el crecimiento de muchos tipos de microorganismos que no requieren ningún complemento nutricional especial. La mayoría de los medios basales generalmente forman parte de cuatro grupos químicos básicos: aminoácidos, carbohidratos, sales inorgánicas y vitaminas. Un medio basal generalmente sirve como base para un medio más complejo, al que se agregan suplementos tales como suero, reguladores, factores de crecimiento, lípidos y similares. En un aspecto, el medio de cultivo puede ser un medio complejo con los factores de crecimiento necesarios para soportar el crecimiento y la expansión de las células de la invención mientras se mantiene su capacidad de autorrenovación. Ejemplos de medios basales incluyen, entre otros, medio basal de Eagle, medio esencial mínimo, medio de Eagle modificado por Dulbecco, medio 199, mezclas nutrientes F-10 de Ham y F-12 de Ham, 5A de McCoy, MEM/FI 2 de Dulbecco, RPMI 1640, y medio de Dulbecco modificado por Iscove (IMDM).

Composiciones farmacéuticas

La micropartícula de células madre neurales de la invención es útil en terapia y, por lo tanto, se puede formular como una composición farmacéutica. Una composición farmacéuticamente aceptable típicamente incluye al menos un portador, diluyente, vehículo y/o excipiente farmacéuticamente aceptable además de las micropartículas de la invención. Un ejemplo de un portador adecuado es la solución de Lactato de Ringer. En Gennaro (2000) Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20ª edición, ISBN: 0683306472 se brinda una discusión detallada de dichos componentes.

La frase "farmacéuticamente aceptable" se emplea en la presente memoria para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones, y/o formas de dosificación que son, dentro del alcance del buen juicio médico, adecuados para el uso en contacto con los tejidos de los seres humanos y animales sin toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, acorde con una relación beneficio/riesgo razonable.

La composición, si se desea, también puede contener cantidades menores de agentes reguladores del pH. El portador puede comprender medios de almacenamiento tales como Hypothermosol®, disponible comercialmente a través de BioLife Solutions Inc., EE.UU. Los ejemplos de vehículos farmacéuticos adecuados se describen en "Remington's Pharmaceutical Sciences" por EW Martin. Dichas composiciones contendrán una cantidad profiláctica o terapéuticamente efectiva de una micropartícula profiláctica o terapéutica preferiblemente en forma purificada, junto con una cantidad adecuada de vehículo para proporcionar la forma de una administración adecuada al sujeto. La formulación debe adecuarse al modo de administración. En una realización preferida, las composiciones farmacéuticas son estériles y están en forma adecuada para la administración a un sujeto, preferiblemente un sujeto animal, más preferiblemente un sujeto mamífero, y lo más preferiblemente un sujeto humano.

La composición farmacéutica de la invención puede estar en una variedad de formas. Estas incluyen, por ejemplo, formas de dosificación semisólidas y líquidas, tales como preparaciones liofilizadas, soluciones o suspensiones líquidas, soluciones inyectables e infusibles. La composición farmacéutica es preferiblemente inyectable. Una ventaja particular de las micropartículas de la invención es su robustez mejorada en comparación con las células madre de las que se obtienen; las micropartículas pueden, por lo tanto, someterse a formulación, tal como liofilización, que no sería adecuada para células madre.

Se prefiere que los métodos, medicamentos y composiciones de la invención se usen para tratar o reparar tejido dañado, y/o para el tratamiento, la modulación, la profilaxis y/o la mejora de uno o más síntomas asociados con trastornos tisulares. Particularmente preferido es el uso de los métodos, medicamentos, composiciones y micropartículas de la invención en terapia regenerativa, típicamente el tratamiento de accidente cerebrovascular, enfermedad arterial periférica o enfermedades que causan ceguera de la retina.

Las composiciones farmacéuticas generalmente estarán en forma acuosa. Las composiciones pueden incluir un conservante y/o un antioxidante.

Para controlar la tonicidad, la composición farmacéutica puede comprender una sal fisiológica, tal como una sal de sodio. Se prefiere cloruro de sodio (NaCl), que puede estar presente entre 1 y 20 mg/mL. Otras sales que pueden estar presentes incluyen cloruro de potasio, dihidrogenofosfato de potasio, fosfato de disodio deshidratado, cloruro de magnesio y cloruro de calcio.

Las composiciones pueden incluir uno o más reguladores. Los reguladores típicos incluyen: un regulador de fosfato; un regulador Tris; un regulador de borato; un regulador de succinato; un regulador de histidina; o un regulador de citrato. Los reguladores generalmente se incluirán en una concentración en el intervalo de 5-20 mM. El pH de una composición generalmente estará entre 5 y 8, y más típicamente entre 6 y 8, por ejemplo, entre 6,5 y 7,5, o entre 7,0 y 7,8.

La composición es preferiblemente estéril. La composición está preferiblemente libre de gluten. La composición es preferiblemente no pirogénica.

En una realización típica, las micropartículas se suspenden en una composición que comprende ácido 6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametilcroman-2-carboxílico (Trolox®), Na⁺, K⁺, Ca²⁺, Mg²⁺, Cl⁻, H₂PO₄⁻, HEPES, lactobionato, sacarosa, manitol, glucosa, dextrón-40, adenosina y glutatión. Típicamente, la composición no incluirá un disolvente aprótico dipolar, por ejemplo, DMSO. Las composiciones adecuadas están disponibles comercialmente, por ejemplo, HypoThermasol®-FRS. Tales composiciones son ventajosas ya que permiten que las micropartículas se almacenen a 4°C a 25°C durante periodos prolongados (horas a días) o se conservan a temperaturas criogénicas, es decir, temperaturas por debajo de -20°C. Las micropartículas pueden administrarse luego en esta composición después de la descongelación.

La composición farmacéutica puede administrarse por cualquier ruta apropiada, que será evidente para el experto en la materia dependiendo de la enfermedad o condición a tratar. Las vías de administración típicas incluyen intravenosa, intraarterial, intramuscular, subcutánea, intracraneal, intranasal o intraperitoneal. Para el tratamiento de un trastorno del cerebro, una opción es administrar las micropartículas intracerebralmente, típicamente al sitio de daño o enfermedad.

Las micropartículas se administrarán a una dosis terapéutica o profiláctica efectiva, que será evidente para la persona experta. Debido a la baja o inexistente inmunogenicidad de las micropartículas, es posible administrar dosis repetidas sin inducir una respuesta inmune perjudicial.

Usos terapéuticos

Las micropartículas de la invención son útiles en el tratamiento o profilaxis de enfermedades. Por consiguiente, la invención incluye un método para tratar o prevenir una enfermedad o trastorno en un paciente que usa una micropartícula de la invención. El término "paciente" incluye sujetos humanos y otros mamíferos que reciben tratamiento profiláctico o terapéutico.

Como se indicó anteriormente, las composiciones que comprenden miARN de la invención también son útiles en estas terapias, y las referencias a usos terapéuticos de micropartículas en la presente memoria se aplican, por lo tanto, por igual a las composiciones que comprenden miARN.

Las micropartículas terapéuticamente útiles de la invención tienen actividad regenerativa. Una micropartícula que tiene actividad regenerativa es una micropartícula que es capaz de activar o mejorar procesos regenerativos, o inhibir o reducir procesos degenerativos. Los procesos regenerativos conducen a la renovación, restauración, reparación y/o crecimiento de células y tejidos. Los procesos degenerativos conducen a la pérdida de la integridad y/o función de la célula o el tejido. Esto puede ser particularmente útil en el tratamiento de células o tejidos dañados o alterados, como los resultantes de accidente cerebrovascular, trastornos psiquiátricos, infarto de miocardio, esclerosis lateral amiotrófica y enfermedad arterial periférica.

Las micropartículas de la invención son útiles en la regeneración de tejidos. La "regeneración tisular" es el proceso de aumentar la cantidad de células en un tejido después de un trauma. El trauma puede ser cualquier cosa que hace que el número de células disminuya. Por ejemplo, un accidente, un trastorno autoinmune o un estado de enfermedad podrían constituir un trauma. La regeneración tisular aumenta el número de células dentro del tejido y permite restablecer las conexiones entre las células del tejido y recuperar la funcionalidad del tejido.

La terapia puede ser terapia regenerativa que requiere reemplazo, regeneración o reparación de tejido. La terapia puede ser para una enfermedad, trastorno o déficit neurológico. La terapia puede mejorar la recuperación funcional y/o cognitiva. La terapia puede ser de accidente cerebrovascular, enfermedad arterial periférica, neuropatía o cualquier otra enfermedad o trastorno que requiera regeneración tisular, revascularización o acción antiinflamatoria local, que incluye:

- (i) Trastorno, enfermedad o déficit neurológico, tal como enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, accidente cerebrovascular o ALS;
- (ii) Trastornos de almacenamiento lisosomal;
- (iii) Trastornos cardiovasculares, tales como infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad arterial periférica, úlceras diabéticas, cicatrización de heridas;
- (iv) Enfermedades del pulmón, que incluyen fibrosis pulmonar idiopática, síndrome de dificultad respiratoria, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, hipertensión pulmonar idiopática, fibrosis quística y asma;
- (v) Trastornos metabólicos o inflamatorios, tales como diabetes (I o II), artritis reumatoide, osteoartritis, lupus, enfermedad de Crohn, enfermedad inflamatoria intestinal o enfermedad de injerto contra huésped;
- (vi) Trastornos psiquiátricos, tales como depresión, trastorno bipolar, esquizofrenia o un trastorno del síndrome autista como autismo, síndrome de Asperger o síndrome de Rett;
- (vii) Enfermedades de la retina que causan ceguera, tales como la degeneración macular relacionada con la edad, enfermedad de Stargardt, retinopatía diabética, retinitis pigmentosa; y
- (viii) Enfermedades desmielinizantes, como esclerosis múltiple, parálisis cerebral, mielínolisis central pontina, tabes dorsal, mielitis transversa, enfermedad de Devic, leucoencefalopatía multifocal progresiva, neuritis óptica, leucodistrofias, síndrome de Guillain-Barré, neuropatía periférica anti-MAG y enfermedad de Charcot-Marie-Tooth.

En una realización, la micropartícula y las composiciones que las contienen no se usan para la modulación inmune. En una realización, la terapia no está relacionada con la inmunomodulación.

La invención también proporciona un método para tratar o prevenir una enfermedad o afección que comprende administrar una cantidad eficaz de la micropartícula de la invención, tratando o previniendo así la enfermedad. Típicamente, la enfermedad o condición es como se identificó anteriormente.

Las micropartículas de la invención pueden usarse para tratar las mismas enfermedades que las células madre de las que se obtienen. Se sabe que las células madre neurales son útiles en el tratamiento de enfermedades que incluyen: accidente cerebrovascular, daño cerebral tal como déficit motor, sensorial y/o cognitivo, trastornos psiquiátricos, infarto de miocardio, esclerosis lateral amiotrófica, isquemia de las extremidades, enfermedad arterial periférica. Por consiguiente, las micropartículas de la invención también son útiles en el tratamiento del accidente cerebrovascular, daño cerebral tal como déficit motor, sensorial y/o cognitivo, trastornos psiquiátricos, infarto de miocardio, esclerosis lateral amiotrófica, isquemia de la extremidad, enfermedad arterial periférica.

La Figura 6 y el Ejemplo 8 demuestran que los exosomas obtenidos a partir de células madre neurales estimulan la curación de heridas. Por consiguiente, en una realización, los exosomas de la invención se usan para tratar una enfermedad o afección que requiere reemplazo, regeneración o reparación de tejido. Tales afecciones incluyen úlceras diabéticas y curación de heridas. La Figura 6C muestra que los exosomas aislados de las NSC cultivadas durante 6 semanas son más eficaces que los exosomas aislados de las NSC cultivadas durante 2 semanas. Por consiguiente, en una realización, los exosomas aislados de las NSC (típicamente células CTX0E03) que se han cultivado (típicamente en un biorreactor de múltiples compartimientos) durante al menos 2 semanas, más típicamente al menos 4 semanas o al menos 6 semanas, se usan para tratar una enfermedad o condición que requiere reemplazo, regeneración o reparación del tejido. Opcionalmente, las NSC se han cultivado durante no más

de diez semanas, por ejemplo, entre 2 y 10 semanas, entre 3 y 10 semanas, entre 4 y 10 semanas, entre 5 y 10 semanas o entre 6 y 10 semanas.

La eficacia aumentada observada de los exosomas aislados de las NSC (células CTX0E03) que se han cultivado (en un biorreactor de múltiples compartimientos) durante 6 semanas se correlaciona con la reducción observada en el tamaño de los exosomas hasta alrededor de 70 nm de diámetro, lo que también ocurrió después cultivando las células durante 6 semanas. Por consiguiente, en una realización, los exosomas aislados de las NSC (típicamente células CTX0E03) que se han cultivado (típicamente en un biorreactor de múltiples compartimientos) durante al menos 6 semanas se usan para tratar una enfermedad o afección que requiere reemplazo, regeneración o reparación tisular. Como se indicó anteriormente, opcionalmente las NSC se han cultivado durante no más de diez semanas, por ejemplo, entre 6 y 10 semanas. En otra realización, los exosomas aislados de las NSC (típicamente células CTX0E03) que tienen un diámetro menor que 100 nm, típicamente menor que 80 nm, por ejemplo alrededor de 70 nm de diámetro, se usan para tratar una enfermedad o afección que requiere reemplazo, regeneración o reparación del tejido.

Como se muestra en la Figura 12 y se discute en el Ejemplo 8, las microvesículas obtenidas a partir de células madre neurales estimulan la angiogénesis. Por consiguiente, en una realización, las microvesículas de la invención se usan para tratar una enfermedad o afección que requiere angiogénesis, típicamente una enfermedad o trastorno que se trata mediante regeneración y/o revascularización de tejido. Las microvesículas de la invención pueden usarse en el tratamiento de trastornos cardiovasculares, tales como infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad arterial periférica, úlceras diabéticas y curación de heridas. La estimulación de la angiogénesis también es terapéuticamente útil en el tratamiento de la isquemia, en particular la isquemia cardíaca y la isquemia de las extremidades. La Figura 12 muestra que las microvesículas recogidas a partir de las NSC cultivadas durante al menos 3 semanas son más eficaces que las microvesículas aisladas a partir de las NSC cultivadas durante 1 o 2 semanas. Por consiguiente, en una realización, se usan microvesículas aisladas de NSC (típicamente células CTX0E03) que se han cultivado (típicamente en un biorreactor de múltiples compartimientos) durante al menos 3 semanas, más típicamente al menos 4 semanas o al menos 6 semanas, para tratar una enfermedad o condición que requiere angiogénesis. Opcionalmente, las NSC se han cultivado durante no más de diez semanas, por ejemplo, entre 3 y 10 semanas, entre 4 y 10 semanas, entre 5 y 10 semanas o entre 6 y 10 semanas.

Como se muestra en la Figura 13 y se discute en el Ejemplo 8, las microvesículas obtenidas a partir de células madre neurales estimulan la excrecencia de neuritas. Por consiguiente, en una realización, las microvesículas de la invención se usan para tratar una enfermedad, trastorno o déficit neurológico, tales como enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, accidente cerebrovascular, neuropatía o ALS.

En aplicaciones profilácticas, las composiciones farmacéuticas o medicamentos se administran a un paciente susceptible, o bien en riesgo de una enfermedad particular en una cantidad suficiente para eliminar o reducir el riesgo o retrasar el comienzo de la enfermedad. En aplicaciones terapéuticas, las composiciones o medicamentos se administran a un paciente del que se sospecha, o que ya padece dicha enfermedad, en una cantidad suficiente para curar, o al menos detener parcialmente, los síntomas de la enfermedad y sus complicaciones. Una cantidad adecuada para lograr esto se define como una dosis terapéutica o farmacéuticamente efectiva. Tanto en los regímenes profiláctico como terapéutico, los agentes se administran típicamente en varias dosis hasta que se ha logrado una respuesta suficiente. Normalmente, la respuesta se controla y se administran dosis repetidas si la respuesta comienza a desvanecerse.

Las micropartículas de la invención se pueden combinar opcionalmente con una célula madre para proporcionar una terapia de combinación. La célula madre es opcionalmente la célula madre de la que se deriva la micropartícula, por ejemplo, si la micropartícula es un exosoma de una célula CTX0E03, entonces la célula madre para uso en terapia de combinación puede ser una célula CTX0E03. Una célula madre y una micropartícula se pueden administrar opcionalmente (i) juntas en una única composición farmacéutica, (ii) administrarse al mismo tiempo o simultáneamente pero de forma separada, o (iii) administrarse por separado y secuencialmente, por ejemplo, célula madre seguida de micropartícula, o micropartícula seguida de célula madre. Cuando la célula madre y la micropartícula se administran por separado y secuencialmente, la duración entre la administración de la célula y la micropartícula puede ser de una hora, un día, una semana, dos semanas o más.

En una realización, una terapia profiláctica induce tolerancia, típicamente inmunotolerancia, en un huésped que va a recibir las células madre de las que deriva la micropartícula. En una realización, la administración de una o más dosis de micropartículas de la invención a un paciente, antes de la administración de una terapia de células madre, se puede usar para reducir el riesgo de una respuesta inmune adversa, es decir, "rechazo", de la terapia de células madre. En otra realización, la tolerancia a las células madre puede aumentarse administrando células madre junto con micropartículas de la invención, como se discutió anteriormente.

Las dosis efectivas de las composiciones de la presente invención, para el tratamiento de las afecciones descritas anteriormente varían dependiendo de muchos factores diferentes, que incluyen medios de administración, sitio objetivo, estado fisiológico del paciente, si el paciente es humano o un animal, otros medicamentos administrados y

si el tratamiento es profiláctico o terapéutico. Por lo general, el paciente es un humano.

Se ha demostrado que la línea celular CTX0E03 es eficaz en el tratamiento del accidente cerebrovascular, enfermedad arterial periférica, daño cerebral tal como el déficit motor, sensorial y/o cognitivo y trastornos psiquiátricos. Las células se están probando actualmente en un ensayo clínico para el tratamiento de pacientes con accidente cerebrovascular con discapacidad (Clinicaltrials.gov, identificador: NCT01151124). El documento WO-A-2012/004611 describe el uso de las células CTX0E03 en el tratamiento de trastornos psiquiátricos que incluyen la depresión unipolar y bipolar, la esquizofrenia, el trastorno obsesivo compulsivo, el autismo y los trastornos del síndrome autista. En consecuencia, las micropartículas producidas por las células CTX0E03 también pueden tratar accidente cerebrovascular, enfermedad arterial periférica, enfermedades de la retina que causan ceguera (tales como retinitis pigmentosa), daño cerebral tal como un déficit motor, sensorial y/o cognitivo y trastornos psiquiátricos.

Como se usa en el presente documento, los términos "tratar", "tratamiento", "que tratar" y "terapia" cuando se usan directamente en referencia a un paciente o sujeto se interpretarán como la mejora de uno o más síntomas asociados con un trastorno, o la prevención o profilaxis de un trastorno o uno o más síntomas asociados con un trastorno. Los trastornos a tratar incluyen, pero no se limitan a, un trastorno degenerativo, un trastorno que implica destrucción tisular, un trastorno neoplásico, un trastorno inflamatorio, una enfermedad autoinmune o una enfermedad mediada inmunológicamente que incluye el rechazo de órganos y tejidos trasplantados. La mejoría o prevención de los síntomas resulta de la administración de las micropartículas de la invención, o de una composición farmacéutica que comprende estas micropartículas, a un sujeto que necesita dicho tratamiento.

Rastreo de células y micropartículas administradas *in vivo*

La presente invención proporciona un perfil de marcador distinto para micropartículas producidas por células madre neurales. Por lo tanto, es posible detectar la presencia de estas micropartículas *in vivo*, analizando una muestra obtenida de un paciente y determinando si el perfil del marcador en la muestra coincide con el de las micropartículas. Si el perfil de muestra coincide con el perfil de las micropartículas descritas aquí, entonces esto confirma la presencia de las micropartículas. Esto puede usarse para detectar no solo la presencia y/o biodistribución de las micropartículas en sí mismas, sino también la presencia de células madre que producen las micropartículas. Esto es particularmente útil cuando se detecta si una célula madre administrada *in vivo* se ha injertado en el tejido del huésped, y/o ha migrado, por ejemplo, en estudios ADME(T).

La detección de las micropartículas *in vivo* puede usarse para controlar el curso de un tratamiento en el que se administran micropartículas o células madre a un paciente. La determinación de la presencia, ausencia o cantidad de micropartículas o células que producen micropartículas de la invención en un paciente permite que el régimen de dosificación se altere en consecuencia, por ejemplo, para aumentar o disminuir la dosis según se requiera para proporcionar una cantidad efectiva de micropartículas o células madre *in vivo*.

Métodos de producción de micropartículas

Las micropartículas se aíslan de medios acondicionados de células madre. El "medio acondicionado" (CM) puede ser un medio de cultivo para células madre, que se ha usado para cultivar un cultivo en masa de células madre durante al menos aproximadamente 12 horas, al menos aproximadamente 24 horas, al menos aproximadamente 48 horas o menos 72 horas, típicamente hasta 168 horas (7 días), retiradas y esterilizadas por cualquier medio adecuado, preferiblemente por filtración, antes de su uso, si es necesario.

Alternativamente, las micropartículas se pueden recoger de un biorreactor de dos compartimentos que permite que el cultivo celular, y por lo tanto el medio acondicionado, se mantenga durante períodos de tiempo más largos, por ejemplo al menos 2 semanas, al menos 3 semanas, al menos 4 semanas, al menos 5 semanas, al menos 6 semanas o más. El sistema mantiene las células y las micropartículas secretadas dentro de un compartimento de células pequeñas (aproximadamente 15 mL) que se separa de un depósito más grande de medio por una membrana semipermeable de 10 kDa. Esto permite la eliminación eficiente de los productos de desecho metabólicos a la vez que se mantiene efectivamente una densidad celular extremadamente alta para maximizar la producción de micropartículas. El Ejemplo 9 y las Figuras 7 y 8 demuestran que el uso de un biorreactor de dos compartimentos da como resultado un rendimiento mucho mayor de micropartículas que el obtenido cuando se usa un matraz de cultivo celular estándar (matraz T175).

Las micropartículas pueden separarse de otros componentes del medio con base en el peso molecular, tamaño, forma, radio hidrodinámico, composición, carga, interacción sustrato-ligando, absorbancia o dispersión de ondas electromagnéticas, o actividad biológica. En una realización, el medio acondicionado se filtra utilizando un filtro de tamaño apropiado para separar la micropartícula deseada, por ejemplo un filtro MWCO de 100 K. Opcionalmente, el medio acondicionado con células madre se concentra antes del aislamiento de las micropartículas sometiendo el medio acondicionado con NSC concentrado a cromatografía de exclusión por tamaño. Las fracciones absorbentes de UV pueden seleccionarse entonces para el aislamiento de las micropartículas de interés.

Se pueden aislar diferentes micropartículas de los medios usando diferentes técnicas y parámetros de aislamiento. Por ejemplo, los exosomas tienen una densidad de vesículas de 1,13-1,19 g/mL y se pueden aislar mediante centrifugación diferencial y ultracentrifugación en gradiente de sacarosa a 100.000-200.000 g. Las microvesículas se

pueden aislar por filtración (MWCO de 100 K) y centrifugación diferencial a 18,000-20,000 g. Las partículas de membrana tienen una densidad de 1,04 a 1,07 g/mL y las vesículas de tipo exosoma tienen una densidad de 1,1 g/mL.

- 5 Un método de producción típico comprende: cultivar células madre para producir medios acondicionados; eliminar los residuos celulares por centrifugación a 1.500 rpm; aislar microvesículas (< 1.000 kDa) mediante ultrafiltración a través de un filtro MWCO de 100 K o aislar exosomas (30-100 nm) mediante ultracentrifugación a 120.000 g; seguido por la cuantificación usando un ensayo de proteína BCA.

10 Células madre inmortalizadas condicionalmente como células productoras de micropartículas

En un aspecto de la invención, se usan células madre condicionadas inmortalizadas para producir micropartículas tales como microvesículas y/o exosomas. Estas células madre inmortalizadas condicionalmente son típicamente células madre neurales, pero pueden ser células madre de cualquier tipo, por ejemplo, una célula madre hematopoyética o una célula madre mesenquimal. Por lo tanto, se proporciona un método para producir micropartículas de células madre, que comprende las etapas de cultivar células madre condicionalmente inmortalizadas y recolectar las micropartículas que son producidas por las células. La inmortalización condicional de células madre se conoce en la técnica, como se describió anteriormente. Para evitar dudas, este método no se limita al uso de células madre neurales.

20 Cuando la célula madre utilizada para producir micropartículas es una célula madre neural, puede ser cualquiera de las células madre neurales descritas aquí, por ejemplo, la línea celular inmortalizada condicional CTX0E03 que es clonal, estandarizada, muestra una clara seguridad *in vitro* e *in vivo* y puede ser fabricada a escala, proporcionando así un recurso único para la producción estable de exosomas. Alternativamente, las células madre neurales pueden ser líneas celulares de células retinianas neurales, opcionalmente como se describe en la patente de estados Unidos No. 7.514.259.

30 Cuando la célula madre utilizada para producir micropartículas es una célula madre mesenquimal, puede ser opcionalmente una célula madre derivada de tejido adiposo inmortalizado condicionalmente ("ADSC") o una versión inmortalizada condicionalmente de las células madre mesenquimáticas descrita en el documento WO- A- 2009/105044; estas células son CD29+, CD44+, CD49a+/e+, CD105+, CD166+, CD34-, CD45-.

Métodos para inducir la secreción de micropartículas

35 Los inventores han descubierto que es posible aumentar la producción de micropartículas por las células madre. Este hallazgo, que no se limita a las células madre neurales y puede usarse para la producción de micropartículas de cualquier célula madre, permite obtener un rendimiento mejorado de micropartículas a partir de un cultivo de células madre.

40 Una primera técnica para aumentar la producción de micropartículas por las células madre es tratar las células madre con uno o más de TGF- β , IFN- γ o TNF- α , típicamente entre 1 y 25 ng/mL, por ejemplo, 10 ng/mL, durante entre 12 y 96 horas antes de la eliminación de los medios acondicionados.

45 Como se explica en el Ejemplo 2 a continuación, se observó que la frecuencia de la aparición de cuerpos multivesiculares (MVB) se alteraba por la presencia de TGF- β , IFN- γ o TNF- α (10 ng/mL). La frecuencia fue más alta en presencia de TGF- β , seguido por IFN- γ , seguido por TNF- α . Por lo tanto, agregar uno o más de TGF- β , IFN- γ o TNF- α al medio de cultivo de células madre estimulará la producción de micropartículas por parte de las células. Las micropartículas se pueden recolectar separando las micropartículas de otros componentes como se describió anteriormente.

50 Una segunda técnica para aumentar la producción de micropartículas por las células madre es cultivar las células en condiciones hipóxicas. Cultivar células en condiciones hipóxicas es bien conocido por el experto en la técnica, e implica cultivar las células en una atmósfera que tiene un nivel de O₂ inferior al atmosférico, es decir, menos del 21% de O₂. Esto se logra típicamente colocando las células en una incubadora que permite cambiar los niveles de oxígeno. El cultivo hipóxico generalmente implica cultivar en una atmósfera que contiene menos de 10% de O₂, más típicamente 5% o menos de O₂, por ejemplo 4% o menos, 3% o menos, 2% o menos, o 1% o menos de O₂.

60 Los inventores también se han dado cuenta de que el cocultivo de células madre con un tipo de célula diferente puede alterar la producción de micropartículas por las células madre. El tipo de célula diferente puede ser una célula no madre, es decir, un tipo de célula diferenciada terminalmente. Típicamente, el tipo de célula diferente es uno con el que la célula madre interactuaría *in vivo*. En una realización, las células madre neurales se cocultivan con células epiteliales tales como células endoteliales, típicamente células endoteliales de vena umbilical humana (HUVEC). Se ha observado que, *in vivo*, las NSC y la vasculatura interactúan, y las NSC proliferantes se localizan muy cerca o adyacentes a los vasos sanguíneos. También se ha observado que la activación del receptor de tirosina quinasa y la secreción de la proteína señal están sobrerreguladas cuando las células NSC se cocultivan con células endoteliales, indicando nuevamente que la vasculatura modula la capacidad de proliferación de las NSC. Sin pretender estar

ligado a ninguna teoría en particular, los inventores creen que, *in vivo*, existe una interacción fundamental entre las NSC y los microvasos (es decir, las células endoteliales) en el proceso de regeneración tisular, mediante la amplificación de la expresión de citoquinas. Las micropartículas, por ejemplo, exosomas, derivados de las NSC (por ejemplo, células CTX0E03) cocultivadas con células endoteliales (por ejemplo, HUVEC) están por lo tanto preparadas para uso terapéutico, porque se han producido en un entorno que imita el entorno *in vivo* en el que las células madre y las micropartículas están activas.

Por lo tanto, cultivar una célula madre con un tipo de célula diferente puede mejorar la cantidad de micropartículas producidas y/o refinar el contenido de las micropartículas, típicamente de modo que las micropartículas producidas por las células madre estén sesgadas hacia un estado activado de tejido reparar. Por consiguiente, las micropartículas producidas por células madre que se han cultivado conjuntamente con otras células, por ejemplo, las NSC cocultivadas con células endoteliales son ventajosas. Estas micropartículas se pueden obtener por aislamiento de los medios acondicionados de células madre cocultivadas, como se describe en este documento.

Sorprendentemente, los presentes inventores se han dado cuenta de que la cantidad de micropartículas producidas por células madre puede aumentarse enormemente simplemente cultivando células madre en un biorreactor de múltiples compartimientos. Este hallazgo no se limita a las células madre neurales y se aplica generalmente al cultivo de todas las células madre. Por consiguiente, un aspecto de la invención proporciona un método para producir micropartículas a partir de células madre que se han cultivado en un biorreactor de múltiples compartimientos. Las células de las que se recogen las micropartículas se cultivaron típicamente durante al menos una semana, típicamente al menos 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 días, por ejemplo 15 días, 16 días, 17 días, 18 días, 19 días, 20 días, 21 días o más, por ejemplo, al menos tres semanas, cuatro semanas, cinco semanas, seis semanas o más. Se puede observar a partir de la Figura 8 que el aumento en la producción de micropartículas, semana tras semana, no es meramente aditivo, sino que es exponencial. El cultivo prolongado se ha observado típicamente en el biorreactor de dos compartimientos del sistema CELLline de Integra (comercializado por Integra Biosciences AG, Zizers, Suiza), pero los hallazgos no se limitan a este biorreactor específico de múltiples compartimientos; se puede usar cualquier biorreactor de múltiples compartimientos. Este método de cultivo se puede usar para producir micropartículas de cualquier tipo de células madre, que incluyen, pero no se limitan a, células madre neurales y células madre mesenquimales.

Método de selección de un agente que altera la producción de micropartículas

La invención proporciona un método de selección para un agente que altera la producción de una micropartícula por una célula madre. Este método comprende poner en contacto una célula madre con un agente candidato, típicamente en condiciones adecuadas para la producción de micropartículas, y observar si (i) aumenta o disminuye la velocidad de producción de micropartículas por la célula madre contactada, o (ii) las características (por ejemplo, tamaño, contenido de proteína, ARNm o miARN) de las micropartículas cambia, en comparación con una célula madre de control que no está en contacto con el agente.

Método para seleccionar la composición total de ARN del medio acondicionado

Después de la centrifugación (5 min a 1.500 rpm), se recogen las micropartículas del medio acondicionado a través de filtración (0,02-0,2 µm o MWCO de 100 K). El ARN total se obtiene usando extracción basada en trizol seguido de purificación usando el mini kit Qiagen RNeasy. El extracto en agua tiene una absorbancia de 260:280 nm, lo que sugiere que puede ser ARN. El ARN total se retrotranscribe ya sea con un protocolo adecuado para ARNm (Superscript II RT, Invitrogen) o miARN (kit mScript RT, Qiagen). La validación de la presencia de ARNm y miARN se demuestra mediante qRT-PCR usando cebadores para ATP5B y YWHAZ para ARNm, y U6B y 15a para genes de mantenimiento de miARN, respectivamente. El ARN puede evaluarse mediante un ensayo genérico de análisis de expresión génica tal como una matriz (microarreglo o matriz basada en PCR) y secuenciación.

Kits

La divulgación proporciona un kit para uso en un método para producir la micropartícula de la invención. El kit comprende un medio de cultivo de células madre neurales, una célula madre neural y las instrucciones para producir la micropartícula de cualquiera de las reivindicaciones 1-16 o 23 usando el kit. Opcionalmente, el kit comprende uno o más componentes de las reivindicaciones 19 o 21. El kit también puede comprender una micropartícula de acuerdo con la invención, para uso como control. La micropartícula de control está opcionalmente liofilizada. El kit también puede contener opcionalmente un agente de detección adecuado para la detección de las micropartículas producidas, por ejemplo, un anticuerpo que se une específicamente a una proteína marcadora que puede usarse para identificar la micropartícula.

La invención se describe adicionalmente con referencia a los siguientes ejemplos no limitantes.

Ejemplos

Ejemplo 1: Preparación de células madre neurales y micropartículas de células madre neurales para visualización

mediante microscopía electrónica.

Método

Inclusión de células CTX0E03 para microscopía electrónica

- Cultivos 5 x 70% de CTX0E03
- Tratar con +/- 4OHT, IFN γ , TNF α y TGF β (todos a 10 ng durante 24 horas)
- Separar las células y fijar durante la noche en glutaraldehído al 2,5% en cacodilato 0,1 M pH 7,4
- Se centrifugaron las células a 300 g
- Osmio regulado al 2%, 1,5 horas
- Centrifugación, agua de lavado, durante la noche
- Acetato de uranio al 2%, 2 horas
- Centrifugación, agua de lavado, 30 minutos
- Gradiente de etanol al 20, 35, 50, 70, 80, 90, 100%, durante el fin de semana.
- 100% de óxido de propileno (PO), 1 hora
- Centrifugación, 50% de resina Agar LV en PO, 1 hora
- 75% de resina LV/PO 5 horas
- 100% de resina durante la noche a 60°C
- Enfriar a TA antes del corte (60-80 nm), imágenes de TEM a 200 Kv.

Resultados

La Figura 1A-E muestra las micrografías electrónicas de los cuerpos multivesiculares (MVB) que contienen exosomas de aproximadamente 30 nm - 50 nm de diámetro. La Figura 1F muestra microvesículas > 100 nm de diámetro.

Ejemplo 2: producción de micropartículas de células madre neurales a partir de una línea de células madre neurales.

Método

Se trataron individualmente matraces subconfluentes que contenían el mismo cultivo de células CTX0E03 con 10 ng/mL de TGF- β , 10 ng/mL de IFN γ o 10 ng/mL de TNF α junto con controles de medios de cultivo completos con o sin la adición de 4OHT. 72 horas después del tratamiento, las células se recogieron usando trypZean/EDTA, se lavaron y se fijaron durante la noche en glutaraldehído al 2,5% en cacodilato 0,1 M pH 7,4 listo para la evaluación mediante microscopía electrónica.

Resultados

Se observó que la frecuencia de la aparición de cuerpos multivesiculares (MVB) se alteraba por la presencia de TGF- β , IFN- γ o TNF- α . La frecuencia fue más alta en presencia de TGF- β , seguido por IFN- γ , seguido por TNF- α .

Conclusión

La producción de micropartículas a partir de células madre neurales se puede estimular mediante la adición de los factores TGF- β , IFN- γ o TNF- α . Esto tiene el potencial para una producción más eficiente de micropartículas.

Ejemplo 3: Purificación, cuantificación y caracterización de micropartículas de células madre neurales.

Método

Se expone un protocolo para producir grandes cantidades de micropartículas en la Figura 2. Las principales etapas son la purificación, cuantificación, caracterización, pruebas de eficacia y fabricación.

(1) Purificación

Las micropartículas se pueden purificar a partir de medio acondicionado con células madre mediante ultracentrifugación, por ejemplo, a 100.000 x g durante 1-2 horas. Se pueden usar métodos alternativos o adicionales para la purificación, tales como métodos basados en anticuerpos, por ejemplo, inmunoprecipitación, purificación en perlas magnéticas, purificación a base de resina, usando anticuerpos específicos.

(2) Cuantificación

Las micropartículas purificadas se pueden cuantificar mediante la cuantificación de los niveles totales de ácido nucleico o proteína, por ejemplo, diversos métodos de cuantificación de proteína por PCR o colorimétricos, tales como el ensayo BCA. Se pueden usar alternativamente otras técnicas de cuantificación, que incluyen una cuadrícula

de microscopía electrónica o un ensayo inmune que usa anticuerpos o fragmentos de anticuerpos que se unen específicamente a marcadores específicos de micropartículas (por ejemplo, ELISA, inmunotransferencia).

(3) Caracterización

Las micropartículas pueden caracterizarse funcionalmente o estructuralmente. El ARN/ARNm/miARN y el perfil de proteína se pueden utilizar usando procedimientos bien conocidos en la técnica (SDS-PAGE, espectrometría de masas, PCR). Las micropartículas secretadas de forma constitutiva se pueden analizar y comparar con micropartículas que se han inducido mediante la adición de un agente inductor tal como factor de crecimiento transformante beta (TGF- β), interferón gamma (INF- γ) y/o factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α).

(4) Eficacia terapéutica

La eficacia de las micropartículas puede probarse mediante ensayos *in vitro* e *in vivo*. Para la evaluación *in vitro*, se pueden agregar micropartículas de células madre neurales a cultivos de monocitos, PBMC, células endoteliales y/o fibroblastos y se evalúa el efecto de las micropartículas sobre estas células. La administración de micropartículas de células madre neurales a modelos animales adecuados puede usarse para evaluar la eficacia *in vivo*. Se pueden realizar ensayos clínicos para evaluar la seguridad y el resultado de micropartículas de células madre neurales en sujetos humanos.

(5) Fabricación/escalamiento

Los biorreactores, tales como el T1000 desechable de Integra, pueden usarse para la fabricación a gran escala de micropartículas de células madre neurales. Las micropartículas purificadas se formulan a continuación como un producto terapéutico.

Ejemplo 4: caracterización de miARN en micropartículas de CTX0E03

Métodos

- 3 condiciones: células CTX0E03 en cultivo estándar; micropartículas obtenidas de células CTX0E03 en cultivo estándar; y exosomas purificados derivados de células CTX0E03 en el sistema CELLline de Integra (véanse los Ejemplos 7 a 11, a continuación)
- Investigación de la matriz de miARN utilizando el panel de qRT-PCR (Qiagen) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Este ensayo proporciona alta precisión y alta sensibilidad, con normalización de datos sensibles al método/elección de genes de referencia. No proporciona una secuenciación genómica amplia.

Resultados:

A) Lista de miARN con un cp ≤ 35 encontrados en (i) células CTX0E03 estándar, (ii) medio acondicionado filtrado (filtro 0,02-0,2 μ m) es decir, micropartículas y (iii) exosomas derivados del sistema CELLline de Integra (resultados preliminares de la matriz miniscript qRT-PCR de miARN (Qiagen)).

B) Media aritmética y geométrica de los genes de referencia (mantenimiento)

A

miARN maduro	Cultivo estándar de CTX0E03	Micropartículas de CM	Exosoma de CM Integra
hsa-miR-21-5p	19,52	20,9	20,72
hsa-let-7a-5p	22,64	23,11	22,36
hsa-miR-125b-5p	21,64	23,25	21,74
hsa-miR-9-5p	22,58	23,64	22,94
hsa-miR-92a-3p	23,2	23,94	24,01
hsa-miR-24-3p	23,73	24,24	23,83
hsa-miR-20a-5p	23,45	24,43	25,06
hsa-miR-16-5p	23,14	24,72	24,32
hsa-miR-100-5p	23,28	24,74	23,04
hsa-let-7b-5p	24,67	24,75	23,7
hsa-let-7f-5p	23,93	25,09	23,86
hsa-miR-17-5p	24,56	25,24	26,13
hsa-miR-23b-3p	24,3	25,3	24,13
hsa-miR-106b-5p	24,4	25,41	26,16
hsa-miR-222-3p	23,25	25,49	23,17
hsa-let-7e-5p	24,57	25,58	24,16

hsa-miR-26a-5p	23,4	25,63	24,2
hsa-miR-181a-5p	25,16	25,7	24,32
hsa-miR-125a-5p	23,56	25,75	24,88
hsa-miR-103a-3p	24,65	25,8	25,77
hsa-let-7i-5p	24,37	25,98	24,23
hsa-miR-99a-5p	24,44	26,05	23,44
hsa-let-7c	25,76	26,12	24,07
hsa-let-7g	25,2	26,15	25,17
hsa-miR-195-5p	24,72	26,34	25,67
hsa-miR-93-5p	25,15	26,48	26,06
hsa-miR-22-3p	25,03	26,49	25,66
hsa-miR-20b-5p	26,03	26,86	27,42
hsa-miR-18a-5p	26,71	26,87	29,06
hsa-miR-15b-5p	25,1	26,92	26,43
hsa-let-7d-5p	26,84	26,96	26,52
hsa-miR-424-5p	25,56	27,72	26,66
hsa-miR-15a-5p	26,88	27,89	29,3
hsa-miR-130a-3p	27,23	28,26	28,49
hsa-miR-33a-5p	30,34	28,54	34,18
hsa-miR-128-	26,94	28,64	27,66
hsa-miR-218-5p	27,79	28,68	28,03
hsa-miR-301a-3p	29,53	28,69	31,57
hsa-miR-134	28,3	28,76	28,76
hsa-miR-101-3p	28,44	28,82	31,64
hsa-miR-7-5p	29,71	28,82	30,22
hsa-miR-18b-5p	28,83	28,85	35,47
hsa-miR-185-5p	28,34	28,99	28,13
hsa-miR-378-3p	29,76	29,25	28,97
hsa-miR-132-3p	28,65	29,32	27,72
hsa-miR-345-5p	28,49	29,52	29,66
hsa-miR-219-5p	30,58	29,52	32,7
hsa-miR-127-5p	30,05	29,95	31,11
hsa-miR-146b-5p	30,53	30,54	28,07
hsa-miR-10a-5p	27,1	30,69	28,32
hsa-miR-210	29,85	30,83	30,65
hsa-miR-129-5p	32,51	30,98	31,69
hsa-miR-137	31,46	31,13	30,95
hsa-miR-182-5p	28,34	31,64	31,27
hsa-miR-124-3p	33,38	31,71	33,07
hsa-miR-96-5p	29,77	32,27	34,67
hsa-miR-192-5p	31,42	32,42	32,52
hsa-miR-126-3p	31,73	32,44	32,05
hsa-miR-194-5p	31,11	32,49	31,72
hsa-miR-375	33,77	32,94	30,94
hsa-miR-205-5p	35	33,01	32,72
hsa-miR-183-5p	29,88	33,21	31,74
hsa-miR-10b-5p	29,6	33,22	30,79
hsa-miR-302a-3p	29,67	33,6	31,69
hsa-miR-214-3p	34,19	33,76	32,11
hsa-miR-141-3p	35	33,96	34,51
hsa-miR-302c-3p	31,6	34,29	33,93
hsa-miR-196a-5p	35	34,65	35,75
hsa-miR-150-5p	34,59	34,76	34,59
hsa-miR-155-p	32,04	35,75	32,76

B

	Cultivo estándar de CTX0E03	Micropartículas de CM	Exosoma de CM Integra
Promedio de la media aritmética	23,54	23,82	24,79
Promedio de la media geométrica	23,48	23,8	24,62

Ejemplo 5: Análisis de medio acondicionado de CTX0E03 usando una proteína de transferencia de punto

5

Métodos

Medio acondicionado 24 horas y 72 horas (RMM y medio ITS)

10

Los medios recogidos se "concentraron" mediante diálisis y las proteínas biotiniladas (la concentración de proteína total típica parece ser de 0,5 mg/mL). El medio se incubaba luego con las matrices de proteínas humanas Raybiotech L507 (concentración de proteína total de 0,1 mg/mL). Después del lavado y la incubación de la matriz con estreptavidina conjugada con HRP, la presencia de proteínas se detecta por quimioluminiscencia. La matriz proporciona datos cualitativos (es decir, la proteína está presente, pero no hay indicación de su nivel de expresión en comparación con otras proteínas).

15

Resultados

Nombre de la citoquina	Nombre completo de la citoquina	Función
EDA-A2	ectodisplasina-A2	Puede estar involucrada en la formación adecuada de los apéndices de la piel
Galectina-3*	Galectina-3	Lectina específica de galactosa que se une a la IgE. Puede mediar con la integrina alfa-3, beta-1 la estimulación por CSPG4 de migración de células endoteliales.
IGFBP-2	Proteínas de unión al factor 2 de crecimiento tipo insulina	Las proteínas de unión a IGF prolongan la semivida de los IGF y se ha demostrado que inhibe o estimula el crecimiento promoviendo los efectos de los IGF sobre el cultivo celular.
IGFBP- rp1/IGFBP-7	Proteína de unión al factor de crecimiento tipo insulina relacionado con la proteína 1/ Proteína 7 de unión al factor de crecimiento tipo insulina	Proteínas solubles que se unen a IGF con alta afinidad.
IL-1a†	Interleuquina 1 alfa	Mediador potente de inflamación e inmunidad
LECT2†	Quimiotaxina 2 derivada de células leucocitarias	Tiene una actividad quimiotáctica neutrofílica. También un regulador positivo de proliferación de condrocitos.
MCP-1†	Proteína 1 quimioatrayente de monocitos	Desempeña un papel en el reclutamiento de monocitos a sitios de lesión e infección.
SPARC*	Proteína secretada, proteína 1 de unión a calcio modular relacionada con la riqueza en cisteína ácida [Precursor]	Proteína matricelular que modula la adhesión y proliferación celular y se cree que funciona en la remodelación de tejidos y la angiogénesis.
TIMP-1*	Inhibidor tisular de metaloproteinasas-2	Complejos con metaloproteinasas (como las colagenasas) y las inactiva de forma irreversible. También media la eritropoyesis <i>in vitro</i> ; pero, a diferencia de la IL-3, es específica de la especie, estimulando el crecimiento y la diferenciación de progenitores eritroides humanos y murinos.
Trombospondina- 1*	Trombospondina-1	Proteína secretada multimodular que se asocia con la matriz extracelular y posee una variedad de funciones biológicas, incluida una potente actividad angiogénica.
VEGF*	Factor de crecimiento vascular endotelial	Factor de crecimiento activo en angiogénesis, vasculogénesis y crecimiento de células endoteliales.
Estas proteínas muestran expresión en algunos casos, aunque también pueden estar presentes en los medios.		
EGF R/ErbB1	Receptor del factor de crecimiento epidérmico	Receptor para EGF, pero también para otros miembros de la familia del EGF, tales como TGF-alfa, anfi-regulina, betacelulina, factor de crecimiento similar al EGF de unión a heparina
MDC *	Un dominio 11 de desintegrina y	Ligando probable para la integrina en el cerebro. Esta

	metaloproteinasas MDC de proteínas similares a metaloproteinasas, similares a desintegrinas y ricas en cisteína	es una proteína similar a la metaloproteasa no catalítica.
Endostatina*	Endostatina	Inhibidor de la angiogénesis; inhibe la migración de células endoteliales pero puede no efectuar la proliferación. Puede trabajar en equilibrio con VEGF para mantener el nivel de angiogénesis.
Folistatina	Folistatina	Regula la renovación de células madre frente a la diferenciación inhibiendo las proteínas pro diferenciación.
Csk†	Tirosina quinasa citoplasmática	Se requiere actividad para la diferenciación inducida por interleuquina 6 (IL-6). Puede jugar un papel en el crecimiento y la diferenciación de las células hematopoyéticas. Puede estar involucrado en la transducción de señales en células endoteliales endocardiales y arteriales.
* = angiogénesis † = inflamación		

Ejemplo 6: Análisis de medio acondicionado usando bandas de ELISA de angiogénesis humana (Signosis)

Método

- 5 Se utilizaron bandas de ELISA de angiogénesis humana (Signosis) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. El medio RMM fresco y el medio RMM de CTX0E03 acondicionado 24 horas se analizaron para 8 citoquinas de angiogénesis; factor de necrosis tumoral α (TNF α), factor 1 de crecimiento similar a la insulina (IGF-1), VEGFA, interleuquina-6 (IL-6), bFGF, factor de crecimiento transformante β 1 (TGF β 1), EGF y leptina. Los pozos individuales de la banda, recubiertos con cada uno de los anticuerpos primarios dirigidos contra las citoquinas específicas de angiogénesis se cargaron con muestras de prueba. La absorbancia se midió mediante un espectrofotómetro a 450 nm. Las concentraciones de las citoquinas de la angiogénesis fueron directamente proporcionales a la intensidad del color de la muestra de prueba.
- 10
- 15 Los resultados se muestran en la Figura 3.

Ejemplo 7: CELLINE de Integra - Biorreactor desechable para la producción de micropartículas de células CTX0E03.

- 20 La producción y recolección eficiente de micropartículas a partir de una línea celular se basa en mantener condiciones de cultivo óptimas para la mayor densidad de células. Cualquier restricción en el oxígeno o nutrientes suministrados a las células o una acumulación de productos metabólicos residuales limitará la vida útil del cultivo y, por lo tanto, la producción de micropartículas.
- 25 El CELLLine AD 1000 de dos compartimentos está diseñado para acomodar células adherentes unidas a una incrustación de matriz dentro de un compartimento de celda pequeña, separadas de un depósito de medio más grande por medio de una membrana semipermeable de 10 kDa. Esta membrana permite una difusión continua de nutrientes y la eliminación de productos de desecho, al tiempo que concentra cualquier micropartícula producida por la célula dentro del compartimento de células más pequeñas. Debido a la gran capacidad de volumen (1 litro) del compartimento de medios, el sistema tiene el potencial de mantener cultivos de alta densidad durante períodos de tiempo más largos sin la necesidad de un cambio de medios. La producción de exosomas de cultivos de células tumorales de mesotelioma se describe en Mitchellet al, 2008.
- 30

Método

- 35 Para obtener un rendimiento óptimo de la CELLLine AD1000, coloque 25 mL de medio de cultivo completo (RMM con factores de crecimiento y 4OHT) en el compartimento medio del matraz para prehumedecer la membrana semipermeable. Permita que el matraz repose durante 5 minutos a temperatura ambiente antes de recubrir la incrustación de la matriz con laminina de ratón añadiendo 15 mL de solución de laminina (20 μ g/mL en DMEM/F12) al compartimento celular durante un mínimo de 1 hora a 37°C. Retire la solución de laminina y agregue 15 mL de DMEM/F12 caliente al compartimento celular para eliminar cualquier exceso de laminina. Evitando el secado de la incrustación de la matriz, introducir lentamente aproximadamente 15×10^6 células CTX0E03 en un total de 15 mL de medio de cultivo completo. Tenga cuidado de eliminar las burbujas de aire del compartimento de la celda. Añadir cuidadosamente otros 460 mL de medio de cultivo completo al compartimento de la celda antes de incubar el matraz durante la noche en 5% de CO₂ a 37°C. Al día siguiente, retire el medio del compartimento de la celda y reemplácelo con 15 mL de medio de cultivo precalentado.
- 40
- 45

Cada 7 días coseche las micropartículas/medio del compartimento celular. Centrifugue el medio a 1.500 rpm durante

5 minutos para eliminar cualquier residuo celular y almacénalo a -80°C . Con cuidado, agregue otros 15 mL de medio de cultivo completo precalentado en el compartimiento de la celda y 485 mL de medio de cultivo completo en el compartimiento del medio e incube durante otros 7 días. Las micropartículas se aislaron mediante filtración por MWCO de 100 K. Repita según sea necesario.

La Figura 4A muestra la cantidad de proteína extraída de 15 mL de medio que contiene micropartículas purificadas usando el sistema Integra en comparación con las condiciones de cultivo normales (T175 durante 3 días). Miligramos de proteína medidos mediante el ensayo BCA. La Figura 5 muestra la cantidad correspondiente de ARN total aislado medido a 260/280 nm.

Las caracterizaciones de los marcadores indicaron que ambas poblaciones purificadas (microvesículas y exosomas) expresan CD63 y CD81 (determinados por FACS - Figura 4B). Solo los exosomas expresan el marcador endosomal Alix (determinado por transferencia Western, datos no mostrados).

Ejemplo 8: Ensayos de eficacia

(A) Comparación de la función de los medios acondicionados de CTX0E03 con la función de los exosomas purificados de las células CTX0E03 en un ensayo de curación de heridas.

Método - Ensayo de cierre/raspado de la herida

- Sembrar $0,25 \times 10^6$ NHDF (fibroblastos dérmicos humanos normales) por pozo de una placa de 12 pozos y dejar que se vuelva confluyente (24 horas)
- Eliminar los factores de crecimiento durante 24 horas
- Retirar las células (raspado) e incubar con exosomas/medios acondicionados
- Imagen del área afectada durante 48 horas
- Estimar el área usando la imagen J

Resultados

Tabla 2- Ensayo de cierre/raspado de la herida que representa la actividad de migración de fibroblastos dérmicos humanos normales (NHDF) cultivados en medios acondicionados con CTX0E03 o tras la adición de exosomas purificados.

1	Cierre de la herida (%)		
	0 h	24 h	48 h
Medios acondicionados con CTX0E03	0%	100%	
2 $\mu\text{g/mL}$ de exosomas	0%	95,4%	100%
Control	0%	48,1%	49,7%

El cierre de la herida se calculó como el área cubierta por las células en relación con el área inicial de la herida, como se determina a 0 h. El cierre de la herida se expresa como el porcentaje del área inicial de la herida en el tiempo 0 h. Estos datos también se muestran, fotográficamente, en la Figura 6A.

La Figura 6B muestra que 10 μg de los exosomas de CTX0E03 aumentan significativamente el cierre de la herida (según se determina en el ensayo de raspado/migración de HDNF) después de 72 horas, en comparación con las condiciones basales (sin exosomas).

Los experimentos adicionales confirmaron que los exosomas se purificaron (por ultracentrifugación, cuantificados por ensayo de proteína BCA, caracterizados como $> 99\%$ positivos para CD63 y CD81 y teniendo un mayor nivel de expresión de Alix en comparación con la fracción de micropartículas correspondiente) desde todos los puntos temporales (semanas 2-6) durante el cultivo continuo (utilizando los biorreactores CELLline de Integra en presencia de factores de crecimiento y 4OHT) mejoraron significativamente la migración de fibroblastos y la curación de heridas, con una respuesta máxima entre 5-10 $\mu\text{g/mL}$ en comparación con las condiciones basales. La Figura 6C muestra el % de áreas curadas para condiciones basales, 2 $\mu\text{g/mL}$ de exosomas, 6 $\mu\text{g/mL}$ de exosomas, 20 $\mu\text{g/mL}$ de exosomas y un control positivo de LSGS (suplemento de crecimiento sérico bajo). El panel superior de la Figura 6C muestra exosomas aislados de células CTX0E03 cultivadas durante 2 semanas en el sistema CELLline de Integra y el panel inferior de la Figura 6C muestra exosomas aislados de células CTX0E03 cultivadas durante 6 semanas en el sistema CELLline de Integra. Estos datos muestran que todas las dosis de todos los exosomas de NSC evaluados proporcionan una mejor curación en comparación con las condiciones basales, con un % de curación que se aproxima al control positivo (LSGS) después de 72 horas.

Los datos en la Figura 6C también muestran que los exosomas aislados de las NSC cultivadas durante 6 semanas causan una cicatrización más rápida (que los exosomas de 2 semanas), con el % de curación que se acerca al 100% después de solo 48 horas, para todas las dosis.

La Figura 6D muestra los resultados de un ensayo de herida por inyección *in vivo* en un ratón, confirmando que las células CTX0E03 estimularon la curación de heridas a un grado estadísticamente significativo *in vivo*. Este es un simple bioensayo *in vivo* que se puede usar para confirmar la eficacia de las micropartículas *in vivo*.

Conclusión. Los exosomas liberados de la línea de células madre neuronales humanas CTX0E03 mejoran la migración de fibroblastos en un modelo *in vitro* de la cicatrización de heridas, lo que sugiere que los exosomas pueden contribuir a los mecanismos mediante los cuales las hNSC promueven la reparación. Los exosomas aislados de células cultivadas durante 6 semanas muestran una eficacia de cicatrización de heridas mejorada *in vitro*, en comparación con exosomas aislados de células cultivadas durante 2 semanas.

(B) Estimulación de la angiogénesis

Se llevó a cabo un ensayo de 24 horas para detectar la angiogénesis en HUVEC primarias usando un microportaobjetos Ibidi y detección y análisis automatizados de Wimtube (de longitud del tubo y puntos de bifurcación). Se añadieron microvesículas cosechadas de matraces Integra a 1, 2, 3, 4 y 6 semanas a HUVEC y angiogénesis en comparación con HUVEC basales (sin adición). Se utilizó LSGS (suplemento de crecimiento sérico bajo) como control positivo. Los resultados, representados en la Figura 12, muestran que las microvesículas de células madre neurales aumentan la angiogénesis. Además, estos datos muestran que un aumento mayor en la angiogénesis es proporcionado por microvesículas cosechadas después de al menos 3 semanas de cultivo (es decir, después de 3 semanas, 4 semanas y 6 semanas de cultivo en un biorreactor CELLline de Integra), que las microvesículas cultivadas durante 1 o 2 semanas. Las microvesículas cultivadas durante al menos 3 semanas estimularon la angiogénesis a un nivel estadísticamente significativo, y un nivel que se aproxima al del control positivo. Se demostró que el mayor aumento en la angiogénesis es proporcionado por microvesículas cosechadas después de 4 semanas; estas microvesículas estimularon la angiogénesis en la misma cantidad que el control positivo.

Estos datos indican que las microvesículas de hNSC estimulan la angiogénesis.

(C) Estimulación de la excrecencia de neurita

La excrecencia de neurita se determinó usando células PC-12 a través de un inserto de 1 μm . Después de 72 horas, los cuerpos celulares PC-12 se eliminaron y las neuritas se tiñeron en la parte inferior del inserto. La mancha fue luego extraída y cuantificada en un espectrofotómetro. Las microvesículas cosechadas de los matraces Integra a las 2 semanas se añadieron a las células a 0,03 μg , 0,3 μg y 3 μg , cada uno con 100 ng/mL de NGF (factor de crecimiento nervioso). La excrecencia de neurita se comparó con células basales (sin adición). Se usaron 100 ng/mL de NGF como control. Como se muestra en la Figura 13, la adición de 3 μg de microvesículas de hNSC causó un aumento notable en el crecimiento de neuritas, en comparación con la adición de NGF solamente.

Estos datos indican que las microvesículas de hNSC estimulan la excrecencia de neuritas.

Ejemplo 9: Producción de exosomas usando el sistema CELLline de Integra.

Las células CTX0E03 se cultivaron usando el sistema CELLline de Integra y los exosomas se purificaron como se describe en el Ejemplo 7. Se cuantificó la concentración de exosomas se purificó del medio usando el sistema CELLline en el punto de tiempo de 3 semanas, y como control un sistema T175 estándar como el rutinariamente usado en la técnica (usando un ensayo BCA para estimar el contenido de proteína). La Figura 7 muestra que la producción de exosomas usando el sistema CELLline de Integra se incrementa varias veces, en comparación con el uso de cultivo convencional (matraces T175).

Usando el sistema CELLline de Integra, las células CTX0E03 se cultivaron durante un período de 3 semanas y el medio se recolectó en la semana 1, 2 y 3 para la purificación y cuantificación de exosomas, como se describe en el Ejemplo 7. La Figura 8A muestra que la producción de micropartículas aumenta exponencialmente durante el período de cultivo de 3 semanas, lo que permite la producción eficiente y en gran escala de micropartículas. La concentración de exosomas recogidos de un único matraz CELLline de Integra se controló a continuación durante 1 - 6 semanas de cultivo continuo de CTX0E03, con los resultados que se muestran a continuación y se representan en la Figura 8B:

Punto de tiempo Integra	Cantidad total de exosomas (μg)	Exosomas $\mu\text{g/mL}$
Semana 1	12	0,80
Semana 2	112	7,47
Semana 3	88	5,87
Semana 4	148	9,87
Semana 5	240	16,00

Semana 6	440	29,33
----------	-----	-------

Estos resultados muestran que la producción de exosomas se mejora sorprendentemente cuando las células madre se cultivan en un biorreactor de múltiples compartimientos durante semanas, típicamente al menos tres semanas.

Ejemplo 10: Caracterización del fenotipo de células obtenidas a partir del CELLLine de Integra y el sistema de cultivo estándar (T175).

Las células CTX0E03 se cultivaron utilizando el biorreactor CELLLine de Integra y el cultivo estándar, como se describe en el Ejemplo 7. La expresión de los marcadores de proteína DCX y GFAP se confirmó usando anticuerpos específicos del marcador y microscopía de fluorescencia.

La expresión de los marcadores DCX, GALC, GFAP, TUBB3, GDNF e IDO se detectó mediante qRT-PCR en muestras obtenidas de las células. La expresión del marcador se comparó entre micropartículas obtenidas del cultivo estándar (T175) y exosomas obtenidos a partir del sistema CELLLine de Integra cultivado durante 3 semanas, evaluadas frente a una línea base del nivel de expresión en células CTX0E03 en cultivo estándar (T175).

Los inventores observaron una notable diferencia en la expresión del marcador de las células obtenidas a partir del sistema CELLLine de Integra en comparación con las células de control obtenidas a partir del estándar. Los marcadores de células parcialmente diferenciadas se incrementaron varias veces en las células cultivadas en el sistema CELLLine de Integra, en comparación con las células de control obtenidas a partir de cultivos estándar (Figura 9). Cambios particularmente notables son el aumento de la expresión de los marcadores DCX1 (doble cortina - un marcador para la entrada en el linaje neural), GFAP (proteína ácida fibrilar glial - un marcador para la entrada en el linaje astrocítico), GDNF (factor neurotrófico derivado de células gliales) e IDO (indolamina 2,3-dioxigenasa). Esto indica que las células madre neurales cultivadas en un biorreactor de dos compartimientos se diferencian parcialmente en células de linaje neural (DCX+) o astrocítico (GFAP+). La expresión de DCX y GFAP en las células cultivadas de Integra se confirmó mediante microscopía de fluorescencia, demostrando que las células CTX0E03 cultivadas usando el biorreactor CELLLine de Integra tienen un fenotipo neuronal más diferenciado que las células CTX0E03 estándar.

Ejemplo 11: Caracterización de perfiles de expresión de miARN de exosomas obtenidos a partir de cultivos de CELLLine de Integra y micropartículas obtenidas a partir de cultivos estándar (T175).

Se cultivaron células CTX0E03 durante tres semanas usando el cultivo CELLLine de Integra y en el cultivo estándar en matraces T-175 de un solo compartimiento. Los exosomas se purificaron del cultivo Integra y las micropartículas se purificaron del cultivo estándar T-175 como se describe en el Ejemplo 7. Se determinaron los niveles de expresión relativa de varios miARN expresados en los exosomas y micropartículas obtenidos del cultivo estándar o del sistema CELLLine de Integra con una matriz de miARN que utiliza el panel de qRT-PCR (Qiagen) según las instrucciones del fabricante, y se convierte en niveles de sobreexpresión y subregulación en comparación con un grupo de control de línea celular CTX0E03 estándar (véanse la Tabla 3 y la Figura 10). Estos datos muestran un perfil diferencial de expresión de miARN entre exosomas obtenidos del sistema de cultivo CELLLine de Integra durante 3 semanas, micropartículas y células obtenidas a partir del cultivo estándar de un matraz.

Tabla 3: Cuánto se regulan los miARN en micropartículas obtenidas a partir de cultivo estándar o exosomas del sistema CELLLine de Integra, en relación con el control (células CTX0E03).

miARN	Cultivo estándar (micropartículas)	Integra (exosomas)
Cuánto se regula con respecto al control (células CTX0E03)		
hsa-miR-146b-5p	-1,0222	10,5805
hsa-let-7c	-1,6954	4,7678
hsa-miR-99a-5p	-3,5349	3,3714
hsa-miR-132-3p	-1,9163	3,088
hsa-miR-378-3p	1,2731	3,0175
hsa-miR-181a-5p	-1,7431	2,9147
hsa-let-7b-5p	-1,4658	2,7574
hsa-miR-100-5p	-3,208	1,977
hsa-let-7e-5p	-2,7101	1,9274
hsa-miR-23b-3p	-2,3322	1,8834
hsa-miR-185-5p	-1,9119	1,8532
hsa-let-7i-5p	-3,5677	1,8404
hsa-let-7a-5p	-1,851	1,7736
hsa-let-7d-5p	-1,5	1,7654
hsa-let-7g-5p	-2,2527	1,7092
hsa-miR-222-3p	-5,8092	1,6779

hsa-let-7f-5p	-2,8712	1,5948
hsa-miR-218-5p	-1,9611	1,5619
hsa-miR-24-3p	-1,6721	1,5511
hsa-miR-9-5p	-2,2475	1,4109
hsa-miR-126-3p	-2,1263	1,203
hsa-miR-134	-1,6567	1,1783
hsa-miR-128	-3,5842	1,0743
hsa-miR-155-5p	-8,8458	1,0425
hsa-miR-22-3p	-3,4782	-1,0023
hsa-miR-26a-5p	-5,3579	-1,0187
hsa-miR-210	-2,3107	-1,0449
hsa-miR-92a-3p	-1,9885	-1,0693
hsa-miR-93-5p	-3,056	-1,1701
hsa-miR-424-5p	-4,9189	-1,2086
hsa-miR-195-5p	-3,8951	-1,2541
hsa-miR-127-5p	-1,1316	-1,2953
hsa-miR-21-5p	-2,8845	-1,3044
hsa-miR-103a-3p	-2,6482	-1,3287
hsa-miR-16-5p	-3,5267	-1,3692
hsa-miR-125a-5p	-5,1159	-1,434
hsa-miR-10a-5p	-14,4701	-1,434
hsa-miR-10b-5p	-15,1194	-1,4373
hsa-miR-345-5p	-2,5521	-1,4406
hsa-miR-130a-3p	-2,6178	-1,5728
hsa-miR-15b-5p	-4,4025	-1,6058
hsa-miR-20b	-2,1312	-1,6096
hsa-miR-20a-5p	-2,3107	-1,8319
hsa-miR-17-5p	-1,9296	-1,8319
hsa-miR-7-5p	-1,5105	-2,042
hsa-miR-106b-5p	-2,4708	-2,1287
hsa-miR-101-3p	1,4794	-2,4453
hsa-miR-302a-3p	-18,0634	-2,4623
hsa-miR-301a-3p	1,4931	-2,5257
hsa-miR-183-5p	-13,9772	-2,5847
hsa-miR-219-5p	1,6994	-2,7321
hsa-miR-18a-5p	-1,4028	-3,2792
hsa-miR-15a-5p	-2,4766	-3,3714
hsa-miR-182-5p	-12,5099	-4,9588
hsa-miR-33a-5p	2,7927	-9,1472
hsa-miR-96-5p	-7,0047	-18,9396
hsa-miR-18b-5p	-1,3519	-49,18

Los valores se calcularon a partir de datos sin procesar usando las siguientes ecuaciones:

$$\Delta CT \text{ (muestra/control)} = CT \text{ promedio CT (GOI)} - CT \text{ promedio (HKG)}$$

5

$$\text{Cuánta expresión} = (\text{muestra/control}) = 2^{-(\Delta CT \text{ promedio})}$$

$$\text{Cuánto cambia} = \frac{\text{Cuánta expresión (muestra)}}{\text{Cuánta expresión (control)}}$$

10

$$\text{Sí (cuánto cambia)} > 1 \text{ entonces (cuánto se regula)} = (\text{cuánto cambia})$$

$$\text{Sí (cuánto cambia)} < 1 \text{ entonces (cuánto se regula)} = - (1 / \text{cuánto cambia})$$

15 Donde:

CT = umbral del ciclo

GOI = gen de interés (miARN investigado)

HKG = genes de mantenimiento (miARN de referencia utilizados para normalizar los datos)

Ejemplo 12: análisis de miARN total

Las células pueden transportar ARN en micropartículas determinadas para liberación en el espacio extracelular. Esto permite la transmisión de mensajes genéticamente codificados entre las células. Aquí nos referimos colectivamente al ARN extracelular como 'ARN lanzadera'. El objetivo fue analizar de forma exhaustiva las especies de ARN no codificante liberadas por las células madre neuronales (NSC) CTX0E03 mediante la secuenciación de próxima generación.

Los ARN no codificantes se dividen en dos categorías (pequeños y largos). Pequeños biotipos de ARN no codificantes incluyen ARN ribosómico (ARNr), nucleolar pequeño (ARNnup), ARN nuclear pequeño (ARNnp), microARN (miARN), otros ARN misceláneos (ARNc diversos, por ejemplo, RMRP, ARN bóveda, SRP de metazoos y RNY), y biotipos largos de ARN no codificantes incluyen ARN largos no codificantes (ARNlnc) y ARN intergénicos grandes no codificantes (ARNignc).

Aquí, se caracterizaron los ARN de lanzadera, que incluyen ARN pequeños y largos no codificantes, liberados de exosomas y microvesículas derivadas de NSC (MV) y se compararon con los contenidos de ARN de las NSC del productor.

A) Contenido total de ARN en células, exosomas y microvesículas identificados por el bioanalizador de ARN Agilent

El ARN en ambos exosomas y microvesículas consiste principalmente en especies de ARN pequeño como se muestra en la Fig. 14. La mayoría de los nucleótidos (nt) fue ≤ 200 como se muestra contra la escalera molecular.

B) Composición de ARN

Se generaron bibliotecas de secuenciación de ARN pequeño para investigar la composición del ARN lanzadera y celular mediante secuenciación profunda (secuenciación de próxima generación). Los resultados se muestran en la Figura 15.

C) Secuenciación profunda de la expresión de miARN de las células CTX0E03, microvesículas y exosomas a partir de cultivos estándar (T175).

La secuenciación profunda se basa en la preparación de una biblioteca de ADNc seguido por secuenciación y proporciona información con respecto a la secuencia total leída de diferentes miARN en las microvesículas y exosomas. Estos datos de secuencia profunda complementan los datos de la matriz de qRT-PCR mostrados anteriormente y proporcionan un análisis exhaustivo del perfil de miARN de las células y micropartículas. A diferencia del análisis de la matriz qRT-PCR, la secuenciación profunda no se limita a la identificación de las secuencias presentes en la matriz de sonda y, por lo tanto, las secuencias que se van a identificar no necesitan conocerse de antemano. La secuenciación profunda también proporciona lectura directa y la capacidad de secuenciar secuencias muy cortas. Sin embargo, la secuenciación profunda no es adecuada para la detección de transcripciones con baja expresión.

Método

La presencia de una variedad de miARN en células parentales y sus exosomas (30-100 μm) y microvesículas (100-1000 μm), purificadas por centrifugación diferencial, se identificó por secuenciación profunda, después de la construcción de 1 biblioteca de miARN etiquetada para cada muestra.

Además, se diseñaron cebadores específicos para miARN altamente transportados (por ejemplo, hsa-miR-1246) y se usaron en PCR de transcripción inversa en tiempo real (qRT-PCR) para rastrear exosomas/microvesículas después del implante *in vivo*.

Se realizó una secuenciación profunda por GATC Biotech (Alemania) y requirió la preparación de una biblioteca de miARN etiquetada para cada muestra seguida de secuenciación y barrido de miRBase:

- Construcción de bibliotecas de miARN etiquetado (22 a 30 nt)

• Se generaron bibliotecas de secuenciación por ligación del adaptador de ARN específico a los extremos 3' y 5' para cada muestra seguido de transcripción inversa, amplificación y purificación de bibliotecas de ARN pequeño (intervalo de tamaño de fracción contenida de ARN pequeño de 22-30 nt).

- Secuenciación en un HiSeq 2000 de Illumina (lectura única)

◦ La secuenciación se realizó usando HiSeq 2000 de Illumina (lectura única). El análisis de una reserva puede incluir hasta una lectura única de 45.000.000, y cada longitud de lectura es de hasta 50 bases. Se hizo control de calidad de la secuenciación mediante el uso de archivos FastQ (secuencias y puntajes de calidad).

- 5 • La identificación de miARN conocidos se realizó de la siguiente manera:

◦ Los adaptadores de ARN se recortaron de las secuencias resultantes y se limpiaron los datos sin procesar. Los datos sin procesar se agruparon y para cada grupo se proporcionaron varias lecturas. Los miARN fueron identificados por barrido de miRBase (Ssearch).

10 Resultados

Muchos miARN de microvesículas y exosomas se enriquecieron con relación a las células, lo que indica que las células clasifican especialmente los miARN para la liberación extracelular. Además, los contenidos de miARN fueron similares tanto en exosomas como en microvesículas, lo que indica un aparato común de captación selectiva de miARN en microvesículas excretadas. Aunque sin estar limitados por la teoría, esto puede indicar que el contenido de miARN en microvesículas y exosomas secretados se puede usar como huella digital para identificar subtipos de hNSC.

20 Por lo tanto, el análisis de secuenciación profunda identificó un conjunto único de miARN tanto en exosomas de hNSC como en microvesículas no reportadas previamente. El contenido de miARN en las vesículas excretadas es similar, pero mostró una captación de miARN preferencial en comparación con hNSC. Estos hallazgos podrían apoyar los efectos biológicos mediados por miARN lanzadera no descritos previamente para hNSC.

25 Los resultados se detallan en las Tablas 4 a 9, a continuación. Los datos también se representan en la Figura 11, que muestra claramente los perfiles de miARN significativamente diferentes presentes en las microvesículas y los exosomas, en comparación con las células. En resumen, estos datos muestran un aumento masivo en la cantidad (recuentos de lectura) de hsa-miR-1246, hsa-miR-4492, hsa-miR-4488 y hsa-miR-4532 en microvesículas y exosomas en comparación con las células. También se observan grandes aumentos en hsa-miR-4508, hsa-miR-4516, hsa-miR-3676-5p y hsa-miR-4485. Se observan disminuciones masivas en las cantidades (recuentos de lectura) de ciertos miARN, incluidos hsa-let-7a-5p, hsa-miR-92b-3p, hsa-miR-21-5p, hsa-miR-92a-3p, hsa-miR-10a-5p, hsa-100-5p y hsa-99b-5p.

35 La presencia de cada uno de hsa-miR-1246, hsa-miR-4488, hsa-miR-4492, hsa-miR-4508, hsa-miR-4516 y hsa-miR-4532 en los exosomas fue validada por qRT-PCR (datos no mostrados).

40 El gráfico de los resultados de la secuenciación profunda en los exosomas y microvesículas como cuánto cambia en forma relativa en comparación con las células confirma que hsa-miR-1246, hsa-miR-4492, hsa-miR-4488 y hsa-miR-4532 están significativamente sobreexpresados en los exosomas y microvesículas en comparación con las células. Esta comparación también muestra que el miARN hsa-miR-3195 es el miARN que está más sobreexpresado, tanto en exosomas como en microvesículas. Aunque las lecturas absolutas de hsa-miR-3195 están en el intervalo de -40 para exosomas y microvesículas, no hay hsa-miR-3195 presente en las células.

45 Como se observó en el Ejemplo 11 anterior, los contenidos de miARN en exosomas, micropartículas y células parentales también se probaron y validaron usando el análisis de la matriz de PCR. Los siguientes miARN se encontraron presentes por qRT-PCR: hsa-let-7g-5p, hsa-miR-101-3p, hsa-miR-10a-5p, hsa-miR-10b-5p, hsa-miR-125b-5p, hsa-miR-128, hsa-miR-130a-3p, hsa-miR-134, hsa-miR-137, hsa-miR-146b-5p, hsa-miR-15a-5p, hsa-miR-15b-5p, hsa-miR-16-5p, hsa-miR-17-5p, hsa-miR-181a-5p, hsa-miR-182-5p, hsa-miR-185-5p, hsa-miR-18b-5p, hsa-miR-192-5p, hsa-miR-194-5p, hsa-miR-195-5p, hsa-miR-20a-5p, hsa-miR-20b-5p, hsa-miR-210, hsa-miR-21-5p, hsa-miR-218-5p, hsa-miR-219-5p, hsa-miR-222-3p, hsa-miR-22-3p, hsa-miR-23b-3p, hsa-miR-24-3p, hsa-miR-26a-5p, hsa-miR-301a-3p, hsa-miR-302a-3p, hsa-miR-302c-3p, hsa-miR-345-5p, hsa-miR-378a-3p, hsa-miR-7-5p, hsa-miR-92a-3p, hsa-miR-93-5p, hsa-miR-9-5p, hsa-miR-96-5p, y hsa-miR-99a-5p.

Tabla 4: Células EH

Células: CTX0E03 07EH				
miARN	Secuencia de miARN	SEQ ID NO:	Longitud de miARN	Recuentos de lectura
hsa-let-7a-5p	UGAGGUAGUAGGUUGUAUAGUU	1	22	75110
hsa-miR-10a-5p	UACCCUGUAGAUCGAAUUUGUG	2	23	52927
hsa-miR-100-5p	AACCCGUAGAUCGAAUUGUG	3	22	52451
hsa-miR-99b-5p	CACCCGUAGAACCGACCUUGCG	4	22	39457
hsa-miR-486-5p	UCCUGUACUGAGCUGCCCCGAG	5	22	20310
hsa-miR-27b-3p	UUCACAGUGGCUAAGUUCUGC	6	21	16900
hsa-miR-92a-3p	UAUUGCACUUGUCCCGGCCUGU	7	22	14359
hsa-miR-191-5p	CAACGGAUCCCAAAAGCAGCUG	8	23	12591

hsa-miR-21-5p	UAGCUUAUCAGACUGAUGUUGA	9	22	11943
hsa-miR-98	UGAGGUAGUAAGUUGUAUUGUU	10	22	11760
hsa-let-7f-5p	UGAGGUAGUAGAUUGUAUAGUU	11	22	10349
hsa-miR-26a-5p	UUCAAGUAAUCCAGGAUAGGCU	12	22	9900
hsa-miR-92b-3p	UAUUGCACUCGUCCCGGCCUCC	13	22	9794
hsa-miR-127-3p	UCGGAUCCGUCUGAGCUUGGCU	14	22	7064
hsa-miR-181a-5p	AACAUUCAACGCUGUCGGUGAGU	15	23	6956
hsa-miR-182-5p	UUUGGCAAUGGUAGAACUCACACU	16	24	5531
hsa-let-7c	UGAGGUAGUAGGUUGUAUGGUU	17	22	5103
hsa-miR-379-5p	UGGUAGACUAUGGAACGUAGG	18	21	4746
hsa-miR-146b-5p	UGAGAACUGAAUCCAUGGCU	19	22	4552
hsa-miR-21-3p	CAACACCAGUCGAUGGGCUGU	20	21	4089
hsa-miR-1246	AAUGGAUUUUUGGAGCAGG	21	19	3973
hsa-let-7i-5p	UGAGGUAGUAGUUUGUGCUGUU	22	22	3015
hsa-miR-4532	CCCCGGGGAGCCCCGGCG	23	17	2847
hsa-miR-183-5p	UAUGGCACUGGUAGAAUUCACU	24	22	2695
hsa-miR-151a-3p	CUAGACUGAAGCUCCUUGAGG	25	21	2681
hsa-miR-501-3p	AAUGCACCCGGGCAAGGAUUCU	26	22	2649
hsa-let-7e-5p	UGAGGUAGGAGGUUGUAUAGUU	27	22	2449
hsa-let-7b-5p	UGAGGUAGUAGGUUGUGUGGUU	28	22	2435
hsa-miR-16-5p	UAGCAGCACGUAAAUAUUGGCG	29	22	2173
hsa-miR-30a-5p	UGUAAACAUCCUCGACUGGAAG	30	22	2001
hsa-miR-30d-5p	UGUAAACAUCCCCGACUGGAAG	31	22	1977
hsa-miR-409-5p	AGGUUACCCGAGCAACUUUGCAU	32	23	1871
hsa-miR-22-3p	AAGCUGCCAGUUGAAGAACUGU	33	22	1826
hsa-miR-4492	GGGGCUGGGCGCGCGCC	34	17	1754
hsa-miR-125a-5p	UCCCUGAGACCCUUUAACCUGUGA	35	24	1451
hsa-miR-222-3p	AGCUACAUCUGGCUACUGGGU	36	21	1422
hsa-miR-151a-5p	UCGAGGAGCUCACAGUCUAGU	37	21	1386
hsa-miR-181b-5p	AACAUUCAUUGCUGUCGGUGGGU	38	23	1382
hsa-miR-221-5p	ACCUGGCAUACAAUGUAGAUUU	39	22	1363
hsa-miR-186-5p	CAAAGAAUUCUCCUUUUGGGCU	40	22	1225
hsa-miR-423-5p	UGAGGGGCAGAGAGCGAGACUUU	41	23	1080
hsa-miR-125b-5p	UCCCUGAGACCCUAACUUGUGA	42	22	1002
hsa-let-7g-5p	UGAGGUAGUAGUUUGUACAGUU	43	22	959
hsa-miR-500a-3p	AUGCACCUGGGCAAGGAUUCUG	44	22	923
hsa-miR-30e-5p	UGUAAACAUCCUUGACUGGAAG	45	22	911
hsa-miR-27a-3p	UUCACAGUGGCUAAGUUCGCG	46	21	867
hsa-miR-409-3p	GAAUGUUGCUCGGUGAACCCCU	47	22	865
hsa-miR-148b-3p	UCAGUGCAUCACAGAACUUUGU	48	22	856
hsa-miR-125b-1-3p	ACGGGUUAGGCUCUUGGGAGCU	49	22	851
hsa-miR-410	AAUAUAACACAGAUGGCCUGU	50	21	848
hsa-miR-381	UAUACAAGGGCAAGCUCUCUGU	51	22	842
hsa-miR-99a-5p	AACCCGUAGAUCGAUCUUGUG	52	22	773
hsa-let-7d-5p	AGAGGUAGUAGGUUGCAUAGUU	53	22	765
hsa-miR-148a-3p	UCAGUGCACUACAGAACUUUGU	54	22	702
hsa-miR-23a-3p	AUCACAUUGCCAGGGAUUUCC	55	21	654
hsa-miR-28-3p	CACUAGAUUGUGAGCUCCUGGA	56	22	593
hsa-miR-423-3p	AGCUCGGUCUGAGGCCCCUCAGU	57	23	557
hsa-miR-9-5p	UCUUUGGUUAUCUAGCUGUAUGA	58	23	518
hsa-miR-23b-3p	AUCACAUUGCCAGGGAUUACC	59	21	508
hsa-miR-941	CACCCGGCUGUGUGCACAUGUGC	60	23	492
hsa-miR-4488	AGGGGGCGGGCUCCGGCG	61	18	485
hsa-miR-103a-3p	AGCAGCAUUGUACAGGGCUAUGA	62	23	459
hsa-miR-25-3p	CAUUGCACUUGUCUCGGUCUGA	63	22	436

hsa-miR-889	UUAAUAUCGGACAACCAUUGU	64	21	411
hsa-miR-378a-3p	ACUGGACUUGGAGUCAGAAGG	65	21	410
hsa-miR-30c-5p	UGUAAACAUCUACACUCUCAGC	66	23	378
hsa-miR-4485	UAACGGCCGCGGUACCCUAA	67	20	358
hsa-miR-125b-2-3p	UCACAAGUCAGGCUCUUGGGAC	68	22	352
hsa-miR-671-3p	UCCGGUUCUCAGGGCUCCACC	69	21	350
hsa-miR-361-5p	UUAUCAGAAUCUCCAGGGGUAC	70	22	337
hsa-miR-30e-3p	CUUUCAGUCGGAUGUUUACAGC	71	22	294
hsa-miR-1271-5p	CUUGGCACCUAGCAAGCACUCA	72	22	288
hsa-miR-589-5p	UGAGAACCACGUCUGCUCUGAG	73	22	282
hsa-miR-374a-5p	UUAUAAUACAACCUGAUAAAGUG	74	22	275
hsa-miR-769-5p	UGAGACCUCUGGGUUCUGAGCU	75	22	263
hsa-miR-345-5p	GCUGACUCCUAGUCCAGGGCUC	76	22	249
hsa-miR-30a-3p	CUUUCAGUCGGAUGUUUUCAGC	77	22	236
hsa-miR-15b-5p	UAGCAGCAUCAUGGUUUACA	78	22	229
hsa-miR-221-3p	AGCUACAUUGUCUGCUGGGUUUC	79	23	225
hsa-miR-31-5p	AGGCAAGAUGCUGGCAUAGCU	80	21	213
hsa-miR-342-3p	UCUCACACAGAAAUCGCACCCGU	81	23	205
hsa-miR-136-3p	CAUCAUCGUCUCAAUGAGUCU	82	22	203
hsa-miR-493-3p	UGAAGGUCUACUGUGGCCAGG	83	22	192
hsa-miR-720	UCUCGCUGGGGCCUCCA	84	17	154
hsa-miR-7-5p	UGGAAGACUAGUAUUUUGUUGU	85	23	154
hsa-miR-130b-3p	CAGUGCAAUGAUGAAAGGGCAU	86	22	150
hsa-miR-192-5p	CUGACCUAUGAAUUGACAGCC	87	21	138
hsa-miR-493-5p	UUGUACAUGGUAGGCUUUAU	88	22	115
hsa-miR-204-5p	UUCCCUUUGUCAUCCUAGCCU	89	22	113
hsa-miR-26b-5p	UUCAAGUAAUUCAGGAUAGGU	90	21	107
hsa-miR-1307-5p	UCGACCGGACCUCGACCGGCU	91	21	105
hsa-let-7d-3p	CUAUACGACCUGCUGCCUUUCU	92	22	103
hsa-miR-340-5p	UUAUAAAGCAAUGAGACUGAUU	93	22	100
hsa-miR-134	UGUGACUGGUUGACCAGAGGGG	94	22	99
hsa-miR-432-5p	UCUUGGAGUAGGUCAUUGGGUGG	95	23	97
hsa-miR-30b-5p	UGUAAACAUCUACACUCAGCU	96	22	96
hsa-miR-320a	AAAAGCUGGGUUGAGAGGGCGA	97	22	95
hsa-miR-100-3p	CAAGCUUGUAUCUAUAGGUAUG	98	22	94
hsa-miR-744-5p	UGC GG GCUAGGGCUAACAGCA	99	22	89
hsa-miR-181a-3p	ACCAUCGACCGUUGAUUGUACC	100	22	86
hsa-miR-34a-5p	UGGCAGUGUCUAGCUGGUUGU	101	22	85
hsa-miR-181a-2-3p	ACCACUGACCGUUGACUGUACC	102	22	81
hsa-miR-190a	UGAU AUGUUUGAU AUUAGGU	103	22	79
hsa-miR-132-3p	UACAGUCUACAGCCAUGGUCG	104	22	78
hsa-miR-181c-5p	AACAUUCAACCUGUCGGUGAGU	105	22	76
hsa-miR-29a-3p	UAGCACCAUCUGAAUUCGGUUA	106	22	75
hsa-miR-301a-3p	CAGUGCAAUAGUAUUGUCAAGC	107	23	75
hsa-miR-411-5p	UAGUAGACCGUAUAGCGUACG	108	21	75
hsa-miR-128	UCACAGUGAACCGGUCUCUUU	109	21	74
hsa-miR-4516	GGGAGAAGGGUCGGGGC	110	17	74
hsa-miR-425-5p	AAUGACACGAUCACUCCCGUUGA	111	23	72
hsa-miR-130b-5p	ACUCUUUCCUGUUGCACUAC	112	21	71
hsa-miR-130a-3p	CAGUGCAAUGUUAAAAGGGCAU	113	22	67
hsa-miR-30d-3p	CUUUCAGUCAGAUUUUUGCUGC	114	22	65
hsa-miR-654-5p	UGGUGGGCCGCGAGAACAUUGUC	115	22	65
hsa-miR-93-5p	CAAAGUGCUGUUCGUGCAGGUAG	116	23	65
hsa-miR-487b	AAUCGUACAGGGUCAUCCACUU	117	22	63
hsa-miR-484	UCAGGCUCAGUCCCCUCCGAU	118	22	62

hsa-miR-24-3p	UGGCUCAGUUCAGCAGGAACAG	119	22	61
hsa-miR-4677-3p	UCUGUGAGACCAAAGAACUACU	120	22	61
hsa-miR-149-5p	UCUGGCUCGUGUCUUCACUCCC	121	23	56
hsa-miR-197-3p	UUCACCACCUUCUCCACCCAGC	122	22	56
hsa-miR-96-5p	UUUGGCACUAGCACAUUUUUGCU	123	23	56
hsa-miR-1307-3p	ACUCGGCGUGGCGUCGUGCGUG	124	22	55
hsa-miR-34c-5p	AGGCAGUGUAGUUAGCUGAUUGC	125	23	53
hsa-miR-370	GCCUGCUGGGGUGGAACCUGGU	126	22	52
hsa-miR-148b-5p	AAGUUCUGUUAUACACUCAGGC	127	22	51
hsa-miR-335-5p	UCAAGAGCAAUACGAAAAAUGU	128	23	51
hsa-miR-4461	GAUUGAGACUAGUAGGGCUAGGC	129	23	50
hsa-miR-27a-5p	AGGGCUUAGCUGCUUGUGAGCA	130	22	49
hsa-miR-363-3p	AAUUGCACGGUAUCCAUCUGUA	131	22	47
hsa-miR-431-5p	UGUCUUGCAGGCCGUCUAGCA	132	21	47
hsa-miR-877-5p	GUAGAGGAGAUGGCGCAGGG	133	20	46
hsa-miR-550a-5p	AGUGCCUGAGGGAGUAAGAGCCC	134	23	45
hsa-miR-4508	GCGGGGCUGGGCGCGCG	135	17	44
hsa-miR-541-3p	UGGUGGGCACAGAAUCUGGACU	136	22	42
hsa-miR-135b-5p	UAUGGCUUUUCAUUCCUAUGUGA	137	23	40
hsa-miR-140-3p	UACCACAGGGUAGAACCACGG	138	21	39
hsa-miR-362-5p	AAUCCUUGGAACCUAGGUGUGAGU	139	24	37
hsa-miR-455-3p	GCAGUCCAUGGGCAUAUACAC	140	21	37
hsa-miR-758	UUUGUGACCUGGUCCACUAACC	141	22	37
hsa-miR-101-3p	UACAGUACUGUGAUAAACUGAA	142	21	36
hsa-miR-374b-5p	AUAUAAUACAACCUGCUAAGUG	143	22	36
hsa-miR-148a-5p	AAAGUUCUGAGACACUCCGACU	144	22	35
hsa-miR-17-5p	CAAAGUGCUUACAGUGCAGGUAG	145	23	35
hsa-miR-20a-5p	UAAAGUGCUUAUAGUGCAGGUAG	146	23	35
hsa-miR-874	CUGCCCUGGCCCGAGGGACCGA	147	22	35
hsa-miR-193b-3p	AACUGGCCCUCAAAAGUCCCGCU	148	22	34
hsa-miR-548ah-3p	CAAAAACUGCAGUUAUUUUGC	149	22	34
hsa-miR-539-3p	AUCAUACAAGGACAAUUUCUUU	150	22	33
hsa-miR-421	AUCAACAGACAUUAAUUGGGCGC	151	23	31
hsa-miR-28-5p	AAGGAGCUCACAGUCUAUUGAG	152	22	30
hsa-miR-485-3p	GUCAUACACGGCUCUCCUCUCU	153	22	29
hsa-miR-2467-5p	UGAGGCUCUGUUAGCCUUGGCUC	154	23	26
hsa-miR-4449	CGUCCCGGGGCGUGCGCAGGCA	155	22	26
hsa-miR-24-2-5p	UGCCUACUGAGCUGAAACACAG	156	22	25
hsa-miR-181d	AACAUUCAUUGUUGUCGGUGGGU	157	23	24
hsa-miR-323a-3p	CACAUUACACGGUCGACCUCU	158	21	24
hsa-miR-106b-3p	CCGCACUGUGGGUACUUGCUGC	159	22	23
hsa-miR-125a-3p	ACAGGUGAGGUUCUUGGGAGCC	160	22	23
hsa-miR-330-5p	UCUCUGGGCCUGUGUCUAGGC	161	22	23
hsa-miR-1275	GUGGGGGAGAGGCUGUC	162	17	22
hsa-miR-19b-3p	UGUGCAAUCCAUGCAAAACUGA	163	23	22
hsa-miR-301b	CAGUGCAAUGAUUUGUCAAAAGC	164	23	21
hsa-miR-485-5p	AGAGGCUGGCCGUGAUGAAUUC	165	22	21
hsa-miR-29b-3p	UAGCACCAUUUGAAUUCAGUGUU	166	23	20
hsa-miR-3158-3p	AAGGGCUUCCUCUCUGCAGGAC	167	22	20
hsa-miR-431-3p	CAGGUCGUCUUGCAGGGCUUCU	168	22	20
hsa-miR-454-3p	UAGUGCAAUAUUGCUUAUAGGGU	169	23	20
hsa-miR-106b-5p	UAAAGUGCUGACAGUGCAGAU	170	21	19
hsa-miR-1973	ACCGUGCAAAGGUAGCAUA	171	19	19
hsa-miR-31-3p	UGCUAUGCCAACAUAUUGCCAUA	172	22	19
hsa-miR-374a-3p	CUUAUCAGAUUGUAUUGUAAUU	173	22	19

hsa-miR-433	AUCAUGAUGGGCUCCUCGGUGU	174	22	19
hsa-miR-4417	GGUGGGCUUCCCGGAGGG	175	18	19
hsa-miR-143-3p	UGAGAUGAAGCACUGUAGCUC	176	21	18
hsa-miR-19a-3p	UGUGCAAUUCUAUGCAAAACUGA	177	23	18
hsa-miR-532-5p	CAUGCCUUGAGUGUAGGACCGU	178	22	18
hsa-miR-561-5p	AUCAAGGAUCUUAACUUUGCC	179	22	18
hsa-miR-663b	GGUGGCCCCGGCCGUGCCUGAGG	180	22	18
hsa-miR-1301	UUGCAGCUGCCUGGGAGUGACUUC	181	24	17
hsa-miR-299-3p	UAUGUGGGAUGGUAAACCGCUU	182	22	17
hsa-miR-9-3p	AUAAAGCUAGAUAAACGAAAGU	183	22	17
hsa-miR-17-3p	ACUGCAGUGAAGGCACUUGUAG	184	22	15
hsa-miR-376c	AACAUAGAGGAAAUUCCACGU	185	21	15
hsa-miR-424-5p	CAGCAGCAAUUAUGUUUUGAA	186	22	15
hsa-miR-660-5p	UACCCAUUGCAUAUCGGAGUUG	187	22	15
hsa-miR-153	UUGCAUAGUCACAAAAGUGAUC	188	22	14
hsa-miR-3605-5p	UGAGGAUGGAUAGCAAGGAAGCC	189	23	14
hsa-miR-3687	CCCGGACAGGCGUUCGUGCGACGU	190	24	14
hsa-miR-4284	GGGCUACAUACCCCCAU	191	18	14
hsa-miR-455-5p	UAUGUGCCUUGGACUACAUCG	192	22	14
hsa-miR-543	AAACAUUCGCGGUGCACUUCUU	193	22	14
hsa-miR-1276	UAAAGAGCCCUGUGGAGACA	194	20	13
hsa-miR-330-3p	GCAAAGCACACGGCCUGCAGAGA	195	23	13
hsa-miR-369-3p	AAUAAUACAUGGUUGAUCUUU	196	21	13
hsa-miR-4786-5p	UGAGACCAGGACUGGAUGCACC	197	22	13
hsa-miR-548k	AAAAGUACUUGCGGAUUUUGCU	198	22	13
hsa-miR-1226-3p	UCACCAGCCCUGUGUCCCCUAG	199	22	12
hsa-miR-188-3p	CUCCCACAUGCAGGGUUUGCA	200	21	12
hsa-miR-27b-5p	AGAGCUUAGCUGAUUGGUGAAC	201	22	12
hsa-miR-377-5p	AGAGGUUGCCCUUGGUGAAUUC	202	22	12
hsa-miR-487a	AAUCAUACAGGGACAUCAGUU	203	22	12
hsa-miR-92a-1-5p	AGGUUGGGAUCGGUUGCAAUGCU	204	23	12
hsa-miR-135b-3p	AUGUAGGGCUAAAAGCCAUGGG	205	22	11
hsa-miR-218-5p	UUGUGCUUGAUCUAACCAUGU	206	21	11
hsa-miR-3943	UAGCCCCCAGGCUUCACUUGGCG	207	23	11
hsa-miR-92b-5p	AGGGACGGGACGCGGUGCAGUG	208	22	11
hsa-miR-1185-1-3p	AUAUACAGGGGAGACUCUUAU	209	22	10
hsa-miR-1273g-3p	ACCACUGCACUCCAGCCUGAG	210	21	10
hsa-miR-2355-5p	AUCCCCAGAUACAAUGGACAA	211	21	10
hsa-miR-23a-5p	GGGGUUCUGGGGAUGGGAUUU	212	22	10
hsa-miR-30c-1-3p	CUGGGAGAGGGUUGUUUACUCC	213	22	10
hsa-miR-329	AACACACCUGGUUAACCUCUUU	214	22	10
hsa-miR-337-3p	CUCCUAUAUGAUGCCUUUCUUC	215	22	10
hsa-miR-3609	CAAAGUGAUGAGUAAUACUGGCUG	216	24	10
hsa-miR-378a-5p	CUCCUGACUCCAGGUCCUGUGU	217	22	10
hsa-miR-3929	GAGGCUGAUGUGAGUAGACCACU	218	23	10
hsa-miR-4745-5p	UGAGUGGGGCUCCCGGACGGCG	219	23	10
hsa-miR-5096	GUUUCACCAUGUUGGUCAGGC	220	21	10
hsa-miR-656	AAUAUUUAUACAGUCAACCUCU	221	21	10
hsa-let-7a-3p	CUAUACAUCUACUGUCUUUC	222	21	9
hsa-miR-15a-5p	UAGCAGCACAUAAUGGUUUGUG	223	22	9
hsa-miR-185-5p	UGGAGAGAAAGGCAGUUCUGA	224	22	9
hsa-miR-25-5p	AGGCGGAGACUUGGGCAAUUG	225	21	9
hsa-miR-3065-5p	UCAACAAAUCACUGAUGCUGGA	226	23	9
hsa-miR-3176	ACUGGCCUGGGACUACCGG	227	19	9
hsa-miR-339-3p	UGAGCGCCUCGACGACAGAGCCG	228	23	9

ES 2 691 296 T3

hsa-miR-374b-3p	CUUAGCAGGUUGUAUUUAUCAUU	229	22	9
hsa-miR-4435	AUGGCCAGAGCUCACACAGAGG	230	22	9
hsa-miR-4448	GGCUCCUUGGUCUAGGGGUA	231	20	9
hsa-miR-4497	CUCCGGGACGGCUGGGC	232	17	9
hsa-miR-4521	GCUAAGGAAGUCCUGUGCUCAG	233	22	9
hsa-miR-539-5p	GGAGAAUUAUCCUUGGUGUGU	234	22	9
hsa-miR-548ah-5p	AAAAGUGAUUGCAGUGUUUG	235	20	9
hsa-miR-1910	CCAGUCCUGUGCCUGCCGCCU	236	21	8
hsa-miR-376a-3p	AUCAUAGAGGAAAAUCCACGU	237	21	8
hsa-miR-382-5p	GAAGUUGUUCGUGGUGGAUUCG	238	22	8
hsa-miR-3940-3p	CAGCCCGGAUCCCAGCCCACUU	239	22	8
hsa-miR-494	UGAAACAUACACGGGAAACCUC	240	22	8
hsa-miR-495	AAACAAACAUUGUGCACUUCUU	241	22	8
hsa-miR-545-3p	UCAGCAAACAUUUUAUUGUGUGC	242	22	8
hsa-miR-99b-3p	CAAGCUCGUGUCUGUGGGUCCG	243	22	8
hsa-miR-1197	UAGGACACAUGGUCUACUUCU	244	21	7
hsa-miR-181b-3p	CUCACUGAACAUGAAUGCAA	245	21	7
hsa-miR-212-5p	ACCUUGGCUCUAGACUGCUUACU	246	23	7
hsa-miR-3200-3p	CACCUUGCGCUACUCAGGUCUG	247	22	7
hsa-miR-340-3p	UCCGUCUCAGUUACUUUAUAGC	248	22	7
hsa-miR-3607-5p	GCAUGUGAUGAAGCAAUCAGU	249	22	7
hsa-miR-361-3p	UCCCCCAGGUGUGAUUCUGAUUU	250	23	7
hsa-miR-3656	GGCGGGUGCGGGGGUGG	251	17	7
hsa-miR-532-3p	CCUCCCACACCCAAGGCUUGCA	252	22	7
hsa-miR-574-3p	CACGCUCAUGCACACACCCACA	253	22	7
hsa-miR-107	AGCAGCAUUGUACAGGGCUAUCA	254	23	6
hsa-miR-127-5p	CUGAAGCUCAGAGGGCUCUGAU	255	22	6
hsa-miR-18a-5p	UAAGGUGCAUCUAGUGCAGAUAG	256	23	6
hsa-miR-26a-2-3p	CCUAUUCUUGAUUACUUGUUUC	257	22	6
hsa-miR-296-5p	AGGGCCCCCCCUCAAUCCUGU	258	21	6
hsa-miR-3648	AGCCGCGGGGAUCGCCGAGGG	259	21	6
hsa-miR-382-3p	AAUCAUUCACGGACAACACUU	260	21	6
hsa-miR-3939	UACGCGCAGACCACAGGAUGUC	261	22	6
hsa-miR-432-3p	CUGGAUGGCUCCUCCAUGUCU	262	21	6
hsa-miR-4423-5p	AGUUGCCUUUUUGUUCCCAUGC	263	22	6
hsa-miR-4466	GGGUGCGGGCCGGCGGGG	264	18	6
hsa-miR-454-5p	ACCCUAUCAUAUUGUCUCUGC	265	22	6
hsa-miR-4746-5p	CCGGUCCCAGGAGAACCUGCAGA	266	23	6
hsa-miR-496	UGAGUAUUACAUGGCCAAUCUC	267	22	6
hsa-miR-548o-3p	CCAAAACUGCAGUUACUUUUGC	268	22	6
hsa-miR-1248	ACCUUCUUGUAUAAGCACUGUGC meta	269	27	5
hsa-miR-1254	AGCCUGGAAGCUGGAGCCUGCAGU	270	24	5
hsa-miR-1296	UUAGGGCCCUGGCUCCAUCUCC	271	22	5
hsa-miR-136-5p	ACUCCAUUUGUUUUGAUGAUGGA	272	23	5
hsa-miR-199a-5p	CCCAGUGUUCAGACUACCUGUUC	273	23	5
hsa-miR-296-3p	GAGGGUUGGGUGGAGGCUCUCC	274	22	5
hsa-miR-3177-3p	UGCACGGCACUGGGGACACGU	275	21	5
hsa-miR-324-3p	ACUGCCCCAGGUGCUGCUGG	276	20	5
hsa-miR-337-5p	GAACGGCUUCAUACAGGAGUU	277	21	5
hsa-miR-342-5p	AGGGGUGCUAUCUGUGAUUGA	278	21	5
hsa-miR-365b-3p	UAAUGCCCCUAAAAUCCUUAU	279	22	5
hsa-miR-3676-5p	AGGAGAUCCUGGGUU	280	15	5
hsa-miR-502-3p	AAUGCACCUGGGCAAGGAUUCA	281	22	5
hsa-miR-505-3p	CGUCAACACUUGCUGGUUCCU	282	22	5
hsa-miR-550a-3p	UGUCUUACUCCCUCAGGCACAU	283	22	5

ES 2 691 296 T3

hsa-miR-5587-3p	GCCCCGGGCAGUGUGAUCauc	284	21	5
hsa-miR-641	AAAGACAUAGGAUAGAGUcaccuc	285	24	5
hsa-miR-655	AUAAUACAUGGUUAACcUCUUU	286	22	5
hsa-miR-664-3p	UAUUCAUUUUAUCCCCAGCCUACA	287	23	5
hsa-miR-671-5p	AGGAAGCCCUGGAGGGGcUGGAG	288	23	5
hsa-miR-760	CGGCUCUGGGUCUGUGGGGA	289	20	5
hsa-let-7e-3p	CUAUACGGCCUCCUAGCUUucc	290	22	4
hsa-miR-1268a	CGGGCGUGGUGGUGGGGG	291	18	4
hsa-miR-1273f	GGAGAUggAGGUUGcAGUG	292	19	4
hsa-miR-1286	UGCAGGACCAAGAUgAGCCCU	293	21	4
hsa-miR-1291	UGGCCcUGACUGAAGACCAGcAGU	294	24	4
hsa-miR-141-3p	UAAcACUGUCUGGUAAAGAUgg	295	22	4
hsa-miR-1468	CUCCGUUUgCCUGUUUcGCUG	296	21	4
hsa-miR-328	CUGGCCcUCUCUGCCCUUCCGU	297	22	4
hsa-miR-424-3p	CAAAcGUGAGGGCGcUGCUAU	298	21	4
hsa-miR-4454	GGAUCCGAGUCACGGcACCA	299	20	4
hsa-miR-4463	GAGAcUGGGGUGGGGGCC	300	17	4
hsa-miR-4671-3p	UUAGUGCAUAGUCUUUGGUCU	301	21	4
hsa-miR-4775	UUAAUUUUUUGUUUCGGUCACU	302	22	4
hsa-miR-500a-5p	UAAUCCUUGCUACCUGGGUGAGA	303	23	4
hsa-miR-548b-5p	AAAAGUAAUUGUGGUUUUGGCC	304	22	4
hsa-miR-573	CUGAAGUGAUgUGUAACUGAUcAG	305	24	4
hsa-miR-576-5p	AUUCUAAUUUCUCCACGUCUUU	306	22	4
hsa-miR-625-3p	GACUAUAGAACUUUCCCCCUCA	307	22	4
hsa-miR-652-3p	AAUGGCGCCACUAGGGUUGUG	308	21	4
hsa-miR-665	ACCAGGAGGCUGAGGCCCCU	309	20	4
hsa-miR-766-3p	ACUCCAGCCCCACAGCCUCAGC	310	22	4
hsa-miR-935	CCAGUUACCGCUUCCGCUACCGC	311	23	4
hsa-miR-937	AUCCGCGCUCUGACUCUCUGCC	312	22	4
hsa-miR-1180	UUUCCGGCUCGCGUGGGUGUGU	313	22	3
hsa-miR-1185-2-3p	AUAUACAGGGGAGACUCUCAU	314	22	3
hsa-miR-132-5p	ACCGUGGCUUUCGAUUGUUACU	315	22	3
hsa-miR-16-2-3p	CCAUAUUACUGUGCUGCUUUA	316	22	3
hsa-miR-20b-5p	CAAAGUGCUCAUAGUGCAGGUAG	317	23	3
hsa-miR-2116-3p	CCUCCcAUGCCAAGAACUCCC	318	21	3
hsa-miR-299-5p	UGGUUUACCGUCCCAUACAu	319	22	3
hsa-miR-30b-3p	CUGGGAGGUGGAUGUUUACUUC	320	22	3
hsa-miR-30c-2-3p	CUGGGAGAAGGCUGUUUACUCU	321	22	3
hsa-miR-3187-3p	UUGGCCAUGGGGcUGCGCGG	322	20	3
hsa-miR-3615	UCUCUCGGCUCCUCGCGGCUC	323	21	3
hsa-miR-3620	UCACCCUGCAUCCCGCACCCAG	324	22	3
hsa-miR-3654	GACUGGACAAGCUGAGGAA	325	19	3
hsa-miR-3662	GAAAUGAUgAGUAGUGACUGAUg	326	24	3
hsa-miR-3681-5p	UAGUGGAUGAUgCACUCUGUGC	327	22	3
hsa-miR-4286	ACCCcACUCCUGGUACC	328	17	3
hsa-miR-4640-3p	CACCCcUGUUUCCUGGCCcAC	329	22	3
hsa-miR-4717-3p	ACAUUGGGUGGCUGUGGCCU	330	21	3
hsa-miR-542-3p	UGUGACAGAUUGAUAAcUGAAA	331	22	3
hsa-miR-5584-5p	CAGGGAAAUgGGAAGAACUAGA	332	22	3
hsa-miR-570-3p	CGAAACAGCAAUUACCUUUGC	333	22	3
hsa-miR-574-5p	UGAGUGUGUGUGUGUGAGUGUGU	334	23	3
hsa-miR-628-3p	UCUAGUAAGAGUGGCAGUCGA	335	21	3
hsa-miR-654-3p	UAUGUCUGCUGACCAUcACCUU	336	22	3
hsa-miR-769-3p	CUGGGAUcUCCGGGGUCUUGGUU	337	23	3
hsa-miR-943	CUGACUGUUGCCGUCCUCCAG	338	21	3

hsa-let-7b-3p	CUAUACAACCUACUGCCUCCCC	339	22	2
hsa-miR-1244	AAGUAGUUGGUUUUGUAUGAGAUGGUU	340	26	2
hsa-miR-1255a	AGGAUGAGCAAAGAAAGUAUAUU	341	23	2
hsa-miR-1273e	UUGCUUGAACCCAGGAAGUGGA	342	22	2
hsa-miR-1289	UGGAGUCCAGGAUUCUGCAUUUU	343	23	2
hsa-miR-152	UCAGUGCAUGACAGAACUUGG	344	21	2
hsa-miR-194-5p	UGUAAACAGCAACUCCAUGUGGA	345	22	2
hsa-miR-195-5p	UAGCAGCACAGAAAUAUUGGC	346	21	2
hsa-miR-200c-3p	UAAUACUGCCGGGUAAUGAUGGA	347	23	2
hsa-miR-212-3p	UACAGUCUCCAGUCACGGCC	348	21	2
hsa-miR-222-5p	CUCAGUAGCCAGUGUAGAUCU	349	22	2
hsa-miR-3065-3p	UCAGCACCAGGAUAUUGUUGGAG	350	23	2
hsa-miR-3115	AUAUGGGUUUACUAGUUGGU	351	20	2
hsa-miR-3126-5p	UGAGGGACAGAUGCCAGAAGCA	352	22	2
hsa-miR-3174	UAGUGAGUUAGAGAUGCAGAGCC	353	23	2
hsa-miR-324-5p	CGCAUCCCCUAGGGCAUUGGUGU	354	23	2
hsa-miR-33a-5p	GUGCAUUGUAGUUGCAUUGCA	355	21	2
hsa-miR-3677-3p	CUCGUGGGCUCUGGCCACGGCC	356	22	2
hsa-miR-369-5p	AGAUCGACCGUGUUAUUAUUCGC	357	22	2
hsa-miR-425-3p	AUCGGGAUGUCGUGUCCGCC	358	22	2
hsa-miR-4426	GAAGAUGGACGUACUUU	359	17	2
hsa-miR-4467	UGGCGGCGGUAGUUAUGGGCUU	360	22	2
hsa-miR-4482-3p	UUUCUAUUUCUCAGUGGGGCUC	361	22	2
hsa-miR-4515	AGGACUGGACUCCCGGCAGCCC	362	22	2
hsa-miR-4792	CGGUGAGCGCUCGUGGC	363	18	2
hsa-miR-659-5p	AGGACCUUCCUGAACCAAGGA	364	22	2
hsa-miR-663a	AGGCGGGGCGCGCGGGACCGC	365	22	2
hsa-miR-940	AAGGCAGGGCCCCCGCUCCCC	366	21	2
hsa-miR-99a-3p	CAAGCUCGCUUCUAUGGGUCUG	367	22	2
hsa-miR-1185-5p	AGAGGAUACCCUUUGUAUGUU	368	21	1
hsa-miR-1225-3p	UGAGCCCCUGUGCCGCCCCAG	369	22	1
hsa-miR-1237	UCCUUCUGCUCCGUCCCCAG	370	21	1
hsa-miR-1252	AGAAGGAAAUUGAAUUAUUUA	371	22	1
hsa-miR-1257	AGUGAAUGAUGGGUUCUGACC	372	21	1
hsa-miR-1260b	AUCCACCACUGCCACCAU	373	19	1
hsa-miR-1273d	GAACCAUGAGGUUGAGGCUGCAGU	374	25	1
hsa-miR-1290	UGGAUUUUUGGAUCAGGGA	375	19	1
hsa-miR-1306-3p	ACGUUGGCUCUGGUGGUG	376	18	1
hsa-miR-1321	CAGGGAGGUGAAUGUGAU	377	18	1
hsa-miR-1343	CUCCUGGGGCCCGCACUCUCGC	378	22	1
hsa-miR-138-5p	AGCUGGUGUUGUGAAUCAGGCCG	379	23	1
hsa-miR-140-5p	CAGUGGUUUUACCCUAUGGUAG	380	22	1
hsa-miR-146b-3p	UGCCCUGUGGACUCAGUUCUGG	381	22	1
hsa-miR-186-3p	GCCCAAAGGUGAAUUUUUUGGG	382	22	1
hsa-miR-1908	CGGCGGGGACGGCGAUUGGUC	383	21	1
hsa-miR-1915-3p	CCCCAGGGCGACGCGGCGGG	384	20	1
hsa-miR-1915-5p	ACCUUGCCUUGCUGCCCGGGCC	385	22	1
hsa-miR-193a-3p	AACUGGCCUACAAAGUCCCAGU	386	22	1
hsa-miR-19b-1-5p	AGUUUUGCAGGUUUGCAUCCAGC	387	23	1
hsa-miR-208b	AUAAGACGAACAAAAGGUUUGU	388	22	1
hsa-miR-2110	UUGGGGAAACGGCCGCUAGUG	389	22	1
hsa-miR-219-1-3p	AGAGUUGAGUCUGGACGUCCCG	390	22	1
hsa-miR-26b-3p	CCUGUUCUCCAUAUACUUGGCUC	391	22	1
hsa-miR-2964a-3p	AGAAUUGCGUUUGGACAAUCAGU	392	23	1
hsa-miR-29a-5p	ACUGAUUUUUUGGUGUUCAG	393	22	1

hsa-miR-3126-3p	CAUCUGGCAUCCGUCACACAGA	394	22	1
hsa-miR-3130-3p	GCUGCACCGGAGACUGGGUAA	395	21	1
hsa-miR-3130-5p	UACCCAGUCUCCGGUGCAGCC	396	21	1
hsa-miR-3140-5p	ACCUGAAUUACCAAAAGCUUU	397	21	1
hsa-miR-3155a	CCAGGCUCUGCAGUGGGAACU	398	21	1
hsa-miR-3157-3p	CUGCCCUAGUCUAGCUGAAGCU	399	22	1
hsa-miR-3180-3p	UGGGGCGGAGCUUCCGGAGGCC	400	22	1
hsa-miR-323b-5p	AGGUUGUCCGUGGUGAGUUCGCA	401	23	1
hsa-miR-339-5p	UCCUGUCCUCCAGGAGCUCACG	402	23	1
hsa-miR-34a-3p	CAAUCAGCAAGUAUACUGCCCU	403	22	1
hsa-miR-34b-3p	CAAUCACUAACUCCACUGCCAU	404	22	1
hsa-miR-34c-3p	AAUCACUAACCACACGGCCAGG	405	22	1
hsa-miR-3658	UUUAAGAAAACACCAUGGAGAU	406	22	1
hsa-miR-365a-5p	AGGGACUUUUGGGGGCAGAUGUG	407	23	1
hsa-miR-3676-3p	CCGUGUUUCCCCACGCUUU	408	20	1
hsa-miR-3691-5p	AGUGGAUGAUGGAGACUCGGUAC	409	23	1
hsa-miR-376a-5p	GUAGAUUCUCCUUCUAUGAGUA	410	22	1
hsa-miR-378g	ACUGGGCUUGGAGUCAGAAG	411	20	1
hsa-miR-3909	UGUCCUCUAGGGCCUGCAGUCU	412	22	1
hsa-miR-3928	GGAGGAACCUUGGAGCUUCGGC	413	22	1
hsa-miR-3942-3p	UUUCAGAUAAACAGUAUUACAU	414	21	1
hsa-miR-3944-5p	UGUGCAGCAGGCCAACCGAGA	415	21	1
hsa-miR-3960	GGCGGCGGCGGAGGCGGGGG	416	20	1
hsa-miR-4326	UGUUCCUCUGUCUCCAGAC	417	20	1
hsa-miR-4444	CUCGAGUUGGAAGAGGCG	418	18	1
hsa-miR-4450	UGGGGAUUUGGAGAAGUGGUGA	419	22	1
hsa-miR-4642	AUGGCAUCGUCCCCUGGUGGCU	420	22	1
hsa-miR-4668-5p	AGGGAAAAAAAAAAGGAUUUGUC	421	23	1
hsa-miR-4673	UCCAGGCAGGAGCCGGACUGGA	422	22	1
hsa-miR-4688	UAGGGGCAGCAGAGGACCUGGG	423	22	1
hsa-miR-4700-3p	CACAGGACUGACUCCUACCCAGUG	424	26	1
hsa-miR-4731-3p	CACACAAGUGGCCCCCAACACU	425	22	1
hsa-miR-4749-3p	CGCCCCUCCUGCCCCACAG	426	20	1
hsa-miR-4769-5p	GGUGGGAUGGAGAGAAGGUAUGAG	427	24	1
hsa-miR-4800-5p	AGUGGACCGAGGAAGGAAGGA	428	21	1
hsa-miR-491-5p	AGUGGGGAACCCUCCAUGAGG	429	22	1
hsa-miR-501-5p	AAUCCUUUGUCCUUGGGUGAGA	430	22	1
hsa-miR-5092	AAUCCACGCUGAGCUUGGCAUC	431	22	1
hsa-miR-541-5p	AAAGGAUUCUGCUGUCGGUCCACU	432	25	1
hsa-miR-542-5p	UCGGGGAUCAUCAUGUCACGAGA	433	23	1
hsa-miR-551b-3p	GCGACCCAUACUUGGUUUCAG	434	21	1
hsa-miR-5690	UCAGCUACUACCUCUAUUAGG	435	21	1
hsa-miR-577	UAGAUAAAAUAUUGGUACCUG	436	21	1
hsa-miR-584-3p	UCAGUUCAGGCCAACCCAGGCU	437	22	1
hsa-miR-589-3p	UCAGAACAAAUGCCGGUUCCAGGA	438	24	1
hsa-miR-616-5p	ACUCAAAACCCUUCAGUGACUU	439	22	1
hsa-miR-628-5p	AUGCUGACAUUUUACUAGAGG	440	22	1
hsa-miR-629-5p	UGGGUUUACGUUGGGAGAACU	441	21	1
hsa-miR-644b-3p	UUCAUUUGCCUCCAGCCUACA	442	22	1
hsa-miR-664-5p	ACUGGCUAGGGAAAAUGAUUGGAU	443	24	1
hsa-miR-922	GCAGCAGAGAAUAGGACUACGUC	444	23	1

Tabla 5: Células EI

Células: CTX0E03 07EI				
--------------------------	--	--	--	--

miARN	Secuencia de miARN	SEQ ID NO:	Longitud de miARN	Recuentos de lectura
hsa-let-7a-5p	UGAGGUAGUAGGUUGUAUAGUU	1	22	305060
hsa-miR-92b-3p	UAUUGCACUCGUCCCCGCCUCC	13	22	242715
hsa-miR-21-5p	UAGCUUAUCAGACUGAUGUUGA	9	22	154626
hsa-miR-92a-3p	UAUUGCACUUGUCCCCGCCUGU	7	22	137412
hsa-miR-127-3p	UCGGAUCCGUCUGAGCUUGGCU	14	22	110806
hsa-miR-100-5p	AACCCGUAGAUCCGAACUUGUG	3	22	109290
hsa-miR-27b-3p	UUCACAGUGGCUAAGUUCUGC	6	21	91902
hsa-miR-191-5p	CAACGGAAUCCAAAAGCAGCUG	8	23	89150
hsa-miR-26a-5p	UUCAAGUAAUCCAGGAUAGGCU	12	22	88724
hsa-miR-99b-5p	CACCCGUAGAACCGACCUUGCG	4	22	87399
hsa-let-7f-5p	UGAGGUAGUAGAUUGUAUAGUU	11	22	78395
hsa-miR-181a-5p	AACAUUCAACGCUGUCGGUGAGU	15	23	47686
hsa-miR-486-5p	UCCUGUACUGAGCUGCCCCGAG	5	22	41639
hsa-miR-30a-5p	UGUAAACAUCUCCGACUGGAAG	30	22	35465
hsa-miR-98	UGAGGUAGUAAGUUGUAUUGUU	10	22	30440
hsa-miR-151a-3p	CUAGACUGAAGCUCCUUGAGG	25	21	29047
hsa-miR-21-3p	CAACACCAGUCGAUUGGGCUGU	20	21	27733
hsa-miR-30d-5p	UGUAAACAUCCCCCGACUGGAAG	31	22	27307
hsa-let-7c	UGAGGUAGUAGGUUGUAUGGUU	17	22	27224
hsa-miR-10a-5p	UACCCUGUAGAUCCGAAUUGUG	2	23	26908
hsa-miR-22-3p	AAGCUGCCAGUUGAAGAACUGU	33	22	26456
hsa-miR-182-5p	UUUGGCAAUGGUAGAACUCACACU	16	24	25885
hsa-miR-222-3p	AGCUACAUCUGGCUCACUGGU	36	21	22187
hsa-miR-125a-5p	UCCCUGAGACCCUUUAACCUUGUGA	35	24	20960
hsa-miR-16-5p	UAGCAGCACGUAAAUUUGGCG	29	22	19856
hsa-let-7b-5p	UGAGGUAGUAGGUUGUGUGGUU	28	22	19774
hsa-miR-151a-5p	UCGAGGAGCUCACAGUCUAGU	37	21	19773
hsa-let-7e-5p	UGAGGUAGGAGGUUGUAUAGUU	27	22	19035
hsa-miR-125b-5p	UCCCUGAGACCCUAACUUGUGA	42	22	17965
hsa-let-7i-5p	UGAGGUAGUAGUUUGUCUGUU	22	22	17802
hsa-let-7g-5p	UGAGGUAGUAGUUUGUACAGUU	43	22	15467
hsa-miR-409-3p	GAAUGUUGCUCGGUGAACCCCU	47	22	14133
hsa-miR-30e-5p	UGUAAACAUCUUGACUGGAAG	45	22	13889
hsa-miR-181b-5p	AACAUUCAUUGCUGUCGGUGGGU	38	23	12606
hsa-miR-186-5p	CAAAGAAUUCUCCUUUUGGGCU	40	22	12441
hsa-miR-381	UAUACAAGGGCAAGCUCUCUGU	51	22	9851
hsa-miR-423-5p	UGAGGGGCAGAGAGCGAGACUUU	41	23	8893
hsa-miR-30c-5p	UGUAAACAUCUACACUCUCAGC	66	23	8737
hsa-miR-410	AAUAUAACACAGAUGGCCUGU	50	21	8509
hsa-miR-146b-5p	UGAGAACUGAAUUCUAGGCU	19	22	8434
hsa-miR-654-3p	UAUGUCUGCUGACCAUCACCUU	336	22	8392
hsa-miR-9-5p	UCUUUGGUUAUCUAGCUGUAUGA	58	23	7957
hsa-miR-28-3p	CACUAGAUUGUGAGCUCCUGGA	56	22	7767
hsa-miR-148a-3p	UCAGUGCACUACAGAACUUUGU	54	22	6599
hsa-miR-379-5p	UGGUAGACUAUGGAACGUAGG	18	21	6135
hsa-let-7d-5p	AGAGGUAGUAGGUUGCAUAGUU	53	22	5972
hsa-miR-183-5p	UAUGGCACUGGUAGAAUUCACU	24	22	5477
hsa-miR-25-3p	CAUUGCACUUGUCUCGGUCUGA	63	22	5303
hsa-miR-423-3p	AGCUCGGUCUGAGGCCCCUCAGU	57	23	5225
hsa-miR-889	UUAUAUCGGACAACCAUUGU	64	21	4597
hsa-miR-221-5p	ACCUGGCAUACAAGUAGAUUU	39	22	4379
hsa-miR-125b-1-3p	ACGGGUUAGGCUCUUGGGAGCU	49	22	4192
hsa-miR-409-5p	AGGUUACCCGAGCAACUUUGCAU	32	23	3970

hsa-miR-4492	GGGGCUGGGCGCGCGCC	34	17	3864
hsa-miR-148b-3p	UCAGUGCAUCACAGAACUUUGU	48	22	3593
hsa-miR-103a-3p	AGCAGCAUUGUACAGGGCUAUGA	62	23	3518
hsa-miR-1271-5p	CUUGGCACCUAGCAAGCACUCA	72	22	3477
hsa-miR-136-3p	CAUCAUCGUCUCAAUGAGUCU	82	22	3373
hsa-miR-769-5p	UGAGACCUCUGGGUUCUGAGCU	75	22	2957
hsa-miR-4532	CCCCGGGGAGCCCCGGCG	23	17	2915
hsa-miR-378a-3p	ACUGGACUUGGAGUCAGAAGG	65	21	2895
hsa-miR-99a-5p	AACCCGUAGAUCCGAUCUUGUG	52	22	2767
hsa-miR-221-3p	AGCUACAUUGUCUGCUGGGUUUC	79	23	2764
hsa-miR-30e-3p	CUUUCAGUCGGAUGUUUACAGC	71	22	2441
hsa-miR-26b-5p	UUCAAGUAAUUCAGGAUAGGU	90	21	2432
hsa-miR-4488	AGGGGGCGGGCUCCGGCG	61	18	2391
hsa-miR-27a-3p	UUCACAGUGGCUAAGUUCGCG	46	21	2385
hsa-miR-23b-3p	AUCACAUUGCCAGGGAUUACC	59	21	2316
hsa-miR-500a-3p	AUGCACCUGGGCAAGGAUUCUG	44	22	2144
hsa-miR-941	CACCCGGCUGUGUGCACAUGUGC	60	23	2114
hsa-miR-23a-3p	AUCACAUUGCCAGGGAUUUCC	55	21	2086
hsa-miR-30a-3p	CUUUCAGUCGGAUGUUUGCAGC	77	22	2045
hsa-miR-30b-5p	UGUAAACAUCUACACUCAGCU	96	22	1936
hsa-miR-501-3p	AAUGCACCCGGGCAAGGAUUCU	26	22	1895
hsa-miR-130b-3p	CAGUGCAAUGAUGAAAGGGCAU	86	22	1862
hsa-miR-1246	AAUGGAUUUUUGGAGCAGG	21	19	1783
hsa-miR-140-3p	UACCACAGGGUAGAACCACGG	138	21	1735
hsa-miR-31-5p	AGGCAAGAUGCUGGCAUAGCU	80	21	1705
hsa-miR-493-3p	UGAAGGUCUACUGUGGCCAGG	83	22	1698
hsa-miR-181c-5p	AACAUUCAACCUUGUCGGUGAGU	105	22	1554
hsa-miR-93-5p	CAAAGUGCUGUUCGUGCAGGUAG	116	23	1492
hsa-miR-181a-2-3p	ACCACUGACCGUUGACUGUACC	102	22	1491
hsa-miR-15b-5p	UAGCAGCACAUCAUGGUUUACA	78	22	1465
hsa-miR-7-5p	UGGAAGACUAGUGAUUUUGUUGU	85	23	1460
hsa-miR-192-5p	CUGACCUAUGAAUUGACAGCC	87	21	1453
hsa-miR-425-5p	AAUGACACGAUCACUCCGUUGA	111	23	1432
hsa-miR-204-5p	UUCCCUUUGUCAUCCUUGCCU	89	22	1378
hsa-miR-340-5p	UUUAUAAAGCAAUGAGACUGAUU	93	22	1360
hsa-miR-190a	UGAU AUGUUUGAUUAUUAGGU	103	22	1305
hsa-miR-34a-5p	UGGCAGUGUCUAGCUGGUUGU	101	22	1283
hsa-miR-20a-5p	UAAAGUGC UUAGUGCAGGUAG	146	23	1257
hsa-miR-29a-3p	UAGCACCAUCUGAAAUCGGUUA	106	22	1206
hsa-miR-361-5p	UUAUCAGAAUCUCCAGGGGUAC	70	22	1173
hsa-miR-671-3p	UCCGGUUCUCAGGGCUCCACC	69	21	1166
hsa-miR-411-5p	UAGUAGACCGUAUAGCGUACG	108	21	1130
hsa-miR-589-5p	UGAGAACCACGUCUCUCUGAG	73	22	1067
hsa-miR-130a-3p	CAGUGCAAUGUUAAAAGGGCAU	113	22	1020
hsa-miR-320a	AAAAGCUGGGUUGAGAGGGCGA	97	22	994
hsa-miR-149-5p	UCUGGCUCCGUGUCUUCACUCCC	121	23	948
hsa-miR-335-5p	UCAAGAGCAAUAACGAAAAUGU	128	23	945
hsa-miR-134	UGUGACUGGUUGACCAGAGGGG	94	22	941
hsa-miR-17-5p	CAAAGUGC UUACAGUGCAGGUAG	145	23	939
hsa-miR-493-5p	UUGUACAUGGUAGGCUUUCAUU	88	22	876
hsa-miR-34c-5p	AGGCAGUGUAGUUAGCUGAUUGC	125	23	846
hsa-miR-484	UCAGGCUCAGUCCCCUCCGAU	118	22	835
hsa-miR-181a-3p	ACCAUCGACCGUUGAUUGUACC	100	22	803
hsa-miR-24-3p	UGGCUCAGUUCAGCAGGAACAG	119	22	740
hsa-miR-128	UCACAGUGAACCGGUCUCUUU	109	21	707

hsa-miR-342-3p	UCUCACACAGAAAUCGCACCCGU	81	23	698
hsa-miR-454-3p	UAGUGCAAUAUUGCUUAUAGGGU	169	23	690
hsa-miR-1307-5p	UCGACCGGACCUCGACCGGCU	91	21	616
hsa-miR-487b	AAUCGUACAGGGUCAUCCACUU	117	22	590
hsa-miR-130b-5p	ACUCUUUCCUGUUGCACUAC	112	21	568
hsa-miR-197-3p	UUCACCACCUUCCACCCAGC	122	22	544
hsa-miR-432-5p	UCUUGGAGUAGGUCAUUGGGUGG	95	23	542
hsa-miR-374a-5p	UUAUAAUACAACCUGAUAAAGUG	74	22	537
hsa-miR-345-5p	GCUGACUCCUAGUCCAGGGCUC	76	22	527
hsa-miR-744-5p	UGC GG GGC UAGGGCUAACAGCA	99	22	515
hsa-miR-376c	AACAUAGAGGAAAUUCCACGU	185	21	506
hsa-miR-181d	AACAUUCAUUGUUGUCGGUGGGU	157	23	497
hsa-miR-363-3p	AAUUGCACGGUAUCCAUCUGUA	131	22	493
hsa-miR-539-3p	AUCAUACAAGGACAAUUUCUUU	150	22	493
hsa-miR-758	UUUGUGACCUGGUCCACUAACC	141	22	477
hsa-miR-323a-3p	CACAUUACACGGUCGACCUCU	158	21	443
hsa-miR-107	AGCAGCAUUGUACAGGGCUAUCA	254	23	431
hsa-miR-720	UCUCGCUGGGGCCUCCA	84	17	427
hsa-miR-654-5p	UGGUGGGCCCGCAGAACAUUGUC	115	22	409
hsa-miR-370	GCCUGCUGGGGUGGAACCUGGU	126	22	406
hsa-miR-421	AUCAACAGACAUUAAUUGGGCGC	151	23	399
hsa-miR-30d-3p	CUUUCAGUCAGAUGUUUGCUGC	114	22	358
hsa-miR-148b-5p	AAGUUCUGUUAUACACUCAGGC	127	22	354
hsa-miR-1301	UUGCAGCUGCCUGGGAGUGACUUC	181	24	346
hsa-miR-374b-5p	AUAUAAUACAACCUGCUAAGUG	143	22	339
hsa-miR-125b-2-3p	UCACAAGUCAGGCUCUUGGGAC	68	22	333
hsa-miR-28-5p	AAGGAGCUCACAGUCUAUUGAG	152	22	332
hsa-miR-495	AAACAAACAUUGGUGCACUUCUU	241	22	321
hsa-miR-15a-5p	UAGCAGCACAUAAUGGUUUGUG	223	22	320
hsa-miR-100-3p	CAAGCUUGUAUCUAUAGGUAUG	98	22	314
hsa-miR-193b-3p	AACUGGCCCUCAAAGUCCCGCU	148	22	305
hsa-miR-330-5p	UCUCUGGGCCUGUGUCUUAGGC	161	22	303
hsa-miR-376a-3p	AUCAUAGAGGAAAAUCCACGU	237	21	298
hsa-miR-135b-5p	UAUGGCUUUUCAUUCUUAUGUGA	137	23	289
hsa-miR-301a-3p	CAGUGCAAUAGUAUUGUCAAAAGC	107	23	280
hsa-miR-218-5p	UUGUGCUUGAUCUAACCAUGU	206	21	276
hsa-miR-143-3p	UGAGAUGAAGCACUGUAGCUC	176	21	256
hsa-miR-27b-5p	AGAGCUUAGCUGAUUGGUGAAC	201	22	255
hsa-miR-369-3p	AAUAAUACAUGGUUGAUCUUU	196	21	255
hsa-miR-877-5p	GUAGAGGAGAUGGCGCAGGG	133	20	249
hsa-miR-19b-3p	UGUGCAAAUCCAUGCAAAACUGA	163	23	246
hsa-miR-424-5p	CAGCAGCAAUUCAGUUUUUGAA	186	22	245
hsa-miR-660-5p	UACCCAUUGCAUAUCGGAGUUG	187	22	244
hsa-miR-532-5p	CAUGCCUUGAGUGUAGGACCGU	178	22	238
hsa-miR-299-3p	UAUGUGGGAUGGUAACCGCUU	182	22	235
hsa-miR-431-3p	CAGGUCGUCUUGCAGGGCUUCU	168	22	231
hsa-miR-374a-3p	CUUAUCAGAUUGUAUUGUAAUU	173	22	220
hsa-miR-148a-5p	AAAGUUCUGAGACACUCCGACU	144	22	214
hsa-miR-4516	GGGAGAAGGGUCGGGGC	110	17	207
hsa-miR-92b-5p	AGGGACGGGACGCGGUGCAGUG	208	22	206
hsa-miR-16-2-3p	CCAAUAAUACUGUGCUGCUUUA	316	22	202
hsa-miR-101-3p	UACAGUACUGUGAUAAACUGAA	142	21	201
hsa-let-7a-3p	CUAUACAAUCUACUGUCUUUC	222	21	199
hsa-miR-4485	UAACGGCCGCGGUACCCUAA	67	20	195
hsa-miR-455-3p	GCAGUCCAUGGGCAUAUACAC	140	21	192

hsa-miR-185-5p	UGGAGAGAAAGGCAGUUCCUGA	224	22	188
hsa-miR-1185-1-3p	AUAUACAGGGGGAGACUCUUAU	209	22	187
hsa-miR-1197	UAGGACACAUGGUCUACUUCU	244	21	185
hsa-miR-106b-3p	CCGCACUGUGGGUACUUGCUGC	159	22	178
hsa-miR-24-2-5p	UGCCUACUGAGCUGAAACACAG	156	22	178
hsa-miR-4677-3p	UCUGUGAGACCAAAGAACUACU	120	22	177
hsa-miR-380-3p	UAUGUAAUAUGGUCCACAUCUU	445	22	174
hsa-miR-548k	AAAAGUACUUGCGGAUUUUGCU	198	22	171
hsa-miR-1307-3p	ACUCGGCGUGGGCUGCGGUCGUG	124	22	169
hsa-miR-485-3p	GUCAUACACGGCUCUCCUCUCU	153	22	168
hsa-miR-494	UGAAACAUACACGGGAAACCUC	240	22	165
hsa-miR-17-3p	ACUGCAGUGAAGGCACUUGUAG	184	22	163
hsa-miR-561-5p	AUCAAGGAUCUUAACUUUGCC	179	22	160
hsa-miR-27a-5p	AGGGCUUAGCUGCUUGUGAGCA	130	22	158
hsa-miR-874	CUGCCCUGGCCCAGGGACCGA	147	22	151
hsa-miR-9-3p	AUAAAGCUAGAUAAACCGAAAGU	183	22	151
hsa-miR-96-5p	UUUGGCACUAGCACAUUUUUGCU	123	23	151
hsa-miR-656	AAUAUUUAUACAGUCAACCUCU	221	21	147
hsa-miR-379-3p	UAUGUAAACAUUGGUCCACUAAU	446	22	145
hsa-miR-382-5p	GAAGUUGUUCGUGGUGGAUUCG	238	22	144
hsa-miR-541-3p	UGGUGGGCACAGAAUCUGGACU	136	22	141
hsa-miR-337-3p	CUCCUAUAUGAUGCCUUUCUUC	215	22	139
hsa-miR-15b-3p	CGAAUCAUUAUUUGCUGCUCUA	447	22	137
hsa-miR-20b-5p	CAAAGUGCUCUAGUGCAGGUAG	317	23	136
hsa-miR-329	AACACACCUGGUUAACCUCUUU	214	22	136
hsa-miR-3676-5p	AGGAGAUCCUGGGUU	280	15	134
hsa-miR-543	AAACAUUCGCGGUGCACUUCUU	193	22	134
hsa-miR-365b-3p	UAAUGCCCCUAAAAUCCUUAU	279	22	133
hsa-miR-125a-3p	ACAGGUGAGGUUCUUGGGAGCC	160	22	131
hsa-miR-3065-5p	UCAACAAAUCACUGAUGCUGGA	226	23	130
hsa-miR-1296	UUAGGGCCCUGGCUCCAUCUCC	271	22	126
hsa-miR-935	CCAGUUACCGCUUCCGCUACCGC	311	23	118
hsa-miR-132-3p	UACAGUCUACAGCCAUGGUCG	104	22	116
hsa-miR-4284	GGGCUCACAUACCCCCAU	191	18	116
hsa-miR-487a	AAUCAUACAGGGACAUCAGUU	203	22	113
hsa-miR-574-5p	UGAGUGUGUGUGUGUGAGUGUGU	334	23	113
hsa-miR-301b	CAGUGCAAUGAUUUUGCAAAGC	164	23	111
hsa-miR-548o-3p	CCAAAACUGCAGUUACUUUUGC	268	22	105
hsa-miR-18a-5p	UAAGGUGCAUCUAGUGCAGAUAG	256	23	104
hsa-miR-485-5p	AGAGGCUGGCCGUGAUGAAUUC	165	22	104
hsa-miR-548ah-5p	AAAAGUGAUUGCAGUGUUUG	235	20	103
hsa-miR-361-3p	UCCCCCAGGUGUGAUUCUGAUUU	250	23	101
hsa-miR-433	AUCAUGAUGGGCUCUCCGUGU	174	22	101
hsa-miR-337-5p	GAACGGCUUCAUACAGGAGUU	277	21	100
hsa-miR-1276	UAAAGAGCCCUGUGGAGACA	194	20	99
hsa-miR-30c-1-3p	CUGGGAGAGGGUUGUUUACUCC	213	22	99
hsa-miR-31-3p	UGCUAUGCCAACAUUUUGCCAU	172	22	96
hsa-miR-424-3p	CAAAACGUGAGGGCGCUGCUAU	298	21	96
hsa-miR-550a-5p	AGUGCCUGAGGGAGUAAGAGCCC	134	23	95
hsa-miR-4454	GGAUCCGAGUCACGGCACCA	299	20	94
hsa-miR-541-5p	AAAGGAUUCUGCUGUCGGUCCACU	432	25	92
hsa-miR-106b-5p	UAAAGUGCUGACAGUGCAGAU	170	21	89
hsa-miR-153	UUGCAUAGUCACAAAAGUGAUC	188	22	88
hsa-miR-135b-3p	AUGUAGGGCUAAAAGCCAUGGG	205	22	87
hsa-miR-574-3p	CACGCUCAUGCACACACCCACA	253	22	87

hsa-miR-1226-3p	UCACCAGCCCUGUGUUCCCUAG	199	22	85
hsa-miR-576-5p	AUUCUAAUUUCUCCACGUCUUU	306	22	84
hsa-miR-127-5p	CUGAAGCUCAGAGGGCUCUGAU	255	22	83
hsa-miR-155-5p	UUA AUGCUAAUCGUGAUAGGGGU	448	23	83
hsa-miR-3176	ACUGGCCUGGGACUACCGG	227	19	83
hsa-miR-382-3p	AAUCAUUCACGGACAACACUU	260	21	83
hsa-miR-1275	GUGGGGGAGAGGCUGUC	162	17	82
hsa-miR-671-5p	AGGAAGCCUGGAGGGGCUGGAG	288	23	82
hsa-miR-23a-5p	GGGGUUCUGGGGAUGGGAUUU	212	22	81
hsa-miR-25-5p	AGGCGGAGACUUGGGCAAUUG	225	21	80
hsa-miR-641	AAAGACAUAGGAUAGAGUACCCUC	285	24	80
hsa-miR-19a-3p	UGUGCAAAUCUAUGCAAAACUGA	177	23	79
hsa-miR-377-3p	AUCACACAAAGGCAACUUUUGU	449	22	78
hsa-miR-454-5p	ACCCUAUCAAUUUGUCUCUGC	265	22	78
hsa-miR-496	UGAGUAUUACAUGGCCAAUCUC	267	22	78
hsa-miR-29b-3p	UAGCACCAUUUGAAAUACAGUGUU	166	23	77
hsa-miR-26a-2-3p	CCUAUUUUGAUUACUUGUUUC	257	22	76
hsa-miR-1260b	AUCCACCACUGCCACCAU	373	19	74
hsa-miR-2467-5p	UGAGGCUCUGUUAGCCUUGGCUC	154	23	74
hsa-miR-377-5p	AGAGGUUGCCCUUGGUGAAUUC	202	22	74
hsa-miR-330-3p	GCAAAGCACACGGCCUGCAGAGA	195	23	73
hsa-miR-1180	UUUCCGGCUCGCGUGGGUGUGU	313	22	71
hsa-miR-99b-3p	CAAGCUCGUGUCUGUGGGUCCG	243	22	71
hsa-miR-299-5p	UGGUUUACCGUCCCAUAUACA	319	22	69
hsa-miR-374b-3p	CUUAGCAGGUUGUAUUAUCAUU	229	22	69
hsa-miR-4746-5p	CCGGUCCAGGAGAACCUGCAGA	266	23	69
hsa-miR-331-3p	GCCCCUGGGCCUAUCCUAGAA	450	21	68
hsa-miR-340-3p	UCCGUCUCAGUUACUUUAUAGC	248	22	68
hsa-miR-92a-1-5p	AGGUUGGGAUCGGUUGCAAUGCU	204	23	68
hsa-miR-542-3p	UGUGACAGAUUGAUAAACUGAAA	331	22	66
hsa-miR-431-5p	UGUCUUGCAGGCCGUAUGCA	132	21	65
hsa-miR-1254	AGCCUGGAAGCUGGAGCCUGCAGU	270	24	61
hsa-miR-3158-3p	AAGGGCUUCCUCUCUGCAGGAC	167	22	61
hsa-miR-362-5p	AAUCCUUGGAACCUAGGUGUGAGU	139	24	61
hsa-miR-30c-2-3p	CUGGGAGAAGGCUGUUUACUCU	321	22	59
hsa-miR-4461	GAUUGAGACUAGUAGGGCUAGGC	129	23	59
hsa-miR-3200-3p	CACCUUGCGCUACUCAGGUCUG	247	22	57
hsa-miR-215	AUGACCUAUGAAUUGACAGAC	451	21	56
hsa-miR-1185-5p	AGAGGAUACCCUUUGUAUGUU	368	21	55
hsa-miR-328	CUGGCCUCUCUGCCCUUCCGU	297	22	55
hsa-miR-655	AUAAUACAUGGUUAACCUCUUU	286	22	55
hsa-miR-181b-3p	CUCACUGAACAAUGAAUGCAA	245	21	54
hsa-miR-376b	AUCAUAGAGGAAAUAUCCAUUU	452	22	54
hsa-miR-486-3p	CGGGGCAGCUCAGUACAGGAU	453	21	54
hsa-miR-760	CGGCUCUGGGUCUGUGGGGA	289	20	54
hsa-miR-3909	UGUCCUCUAGGGCCUGCAGUCU	412	22	53
hsa-miR-4508	GCGGGGCUGGGCGCGCG	135	17	53
hsa-miR-4521	GCUAAGGAAGUCCUGUGCUCAG	233	22	53
hsa-let-7e-3p	CUAUACGGCCUCCUAGCUUUC	290	22	52
hsa-miR-455-5p	UAUGUGCCUUUGGACUACAUCG	192	22	52
hsa-miR-93-3p	ACUGCUGAGCUAGCACUCCCCG	454	22	51
hsa-miR-151b	UCGAGGAGCUCACAGUCU	455	18	49
hsa-miR-887	GUGAACGGGCGCCAUCCCGAGG	456	22	49
hsa-miR-152	UCAGUGCAUGACAGAAUUGG	344	21	48
hsa-miR-324-3p	ACUGCCCCAGGUGCUGCUGG	276	20	48

hsa-miR-1266	CCUCAGGGCUGUAGAACAGGGCU	457	23	47
hsa-miR-302b-3p	UAAGUGCUUCCAUGUUUAGUAG	458	23	47
hsa-miR-548e	AAAAACUGAGACUACUUUUGCA	459	22	47
hsa-miR-502-3p	AAUGCACCUGGGCAAGGAUUA	281	22	46
hsa-miR-302d-3p	UAAGUGCUUCCAUGUUUAGUGU	460	23	45
hsa-miR-3943	UAGCCCCCAGGCUUCACUUGGCG	207	23	45
hsa-miR-1286	UGCAGGACCAAGAUGAGCCCU	293	21	44
hsa-miR-3605-5p	UGAGGAUGGAUAGCAAGGAAGCC	189	23	44
hsa-miR-505-3p	CGUCAACACUUGCUGGUUCCU	282	22	44
hsa-miR-3615	UCUCUCGGCUCUCGCGGCUC	323	21	43
hsa-miR-4435	AUGGCCAGAGCUCACACAGAGG	230	22	43
hsa-miR-598	UACGUCAUCGUUGUCAUCGUCA	461	22	43
hsa-miR-126-5p	CAUUAUUACUUUUGGUACGCG	462	21	42
hsa-miR-4671-3p	UUAGUGCAUAGUCUUUGGUCU	301	21	41
hsa-miR-652-3p	AAUGGCGCCACUAGGGUUGUG	442	21	41
hsa-miR-3687	CCCGGACAGGCGUUCGUGCGACGU	190	24	40
hsa-miR-4286	ACCCACUCCUGGUACC	328	17	40
hsa-miR-590-3p	UAAUUUUUAUGUAUAAGCUAGU	463	21	40
hsa-miR-1285-3p	UCUGGGCAACAAAGUGAGACCU	464	22	39
hsa-miR-2355-5p	AUCCCCAGAUACAAUGGACAA	593	21	38
hsa-miR-550a-3p	UGUCUUAUCUCCUCAGGCACAU	283	22	38
hsa-let-7d-3p	CUAUACGACCUGCUGCCUUUCU	92	22	37
hsa-miR-136-5p	ACUCCAUUUGUUUUGAUGAUGGA	272	23	37
hsa-miR-1468	CUCCGUUUGCCUGUUUCGCUG	296	21	37
hsa-miR-3609	CAAAGUGAUGAGUAAUACUGGCUG	216	24	37
hsa-miR-548b-5p	AAAAGUAAUUGUGGUUUUGGCC	304	22	37
hsa-miR-664-3p	UAUUCAUUUUAUCCCCAGCCUACA	287	23	37
hsa-miR-99a-3p	CAAGCUCGCUUCUAUGGGUCUG	367	22	37
hsa-miR-532-3p	CCUCCCACACCCAAGGCUUGCA	252	22	36
hsa-miR-10b-5p	UACCCUGUAGAACCGAAUUUGUG	465	23	33
hsa-miR-369-5p	AGAUCGACCGUGUUAUAUUCGC	357	22	33
hsa-miR-3161	CUGAUAAAGAACAGAGGCCCAGAU	466	23	32
hsa-miR-3940-3p	CAGCCCGGAUCCCAGCCCACUU	239	22	32
hsa-miR-663b	GGUGGCCCGGCCGUGCCUGAGG	180	22	32
hsa-miR-219-2-3p	AGAAUUGUGGCUGGACAUCUGU	467	22	31
hsa-miR-2277-5p	AGCGCGGGCUGAGCGCUGCCAGUC	735	24	31
hsa-miR-4448	GGCUCCUUGGUCUAGGGGUA	231	20	31
hsa-miR-339-5p	UCCCUGUCCUCCAGGAGCUCACG	402	23	30
hsa-miR-3613-5p	UGUUGUACUUUUUUUUUUGUUC	469	22	30
hsa-miR-4775	UUAUUUUUUUGUUUCGGUCACU	302	22	30
hsa-miR-212-5p	ACCUUGGCUCUAGACUGCUUACU	246	23	29
hsa-miR-324-5p	CGCAUCCCCUAGGGCAUUGGUGU	354	23	27
hsa-miR-4326	UGUUCCUCUGUCUCCAGAC	417	20	27
hsa-miR-582-3p	UACUGGUUGAACAACUGAACC	470	22	27
hsa-miR-34a-3p	CAAUCAGCAAGUAUACUGCCCU	403	22	26
hsa-miR-106a-5p	AAAAGUGCUUACAGUGCAGGUAG	471	23	25
hsa-miR-4745-5p	UGAGUGGGGCUCCGGGACGGCG	219	23	25
hsa-miR-769-3p	CUGGGAUCUCCGGGGUCUUGGUU	337	23	25
hsa-miR-1268a	CGGGCGUGGUGGUGGGGG	291	18	24
hsa-miR-154-3p	AAUCAUACACGGUUGACCUAUU	472	22	24
hsa-miR-188-3p	CUCCCACAUGCAGGGUUUGCA	200	21	24
hsa-miR-29c-3p	UAGCACCAUUUGAAAUCCGUUA	473	22	24
hsa-miR-539-5p	GGAGAAAUUAUCCUUGGUGUGU	234	22	24
hsa-miR-766-3p	ACUCCAGCCCCACAGCCUCAGC	310	22	24
hsa-miR-30b-3p	CUGGGAGGUGGAUGUUUACUUC	320	22	23

hsa-miR-3177-3p	UGCACGGCACUGGGGACACGU	275	21	23
hsa-miR-191-3p	GCUGCGCUUGGAUUUCGUCCCC	474	22	22
hsa-miR-296-3p	GAGGGUUGGGUGGAGGCUCUCC	274	22	22
hsa-miR-296-5p	AGGGCCCCCCCUCAAUCCUGU	258	21	22
hsa-miR-339-3p	UGAGCGCCUCGACGACAGAGCCG	228	23	22
hsa-miR-501-5p	AAUCCUUUGUCCCUGGGUGAGA	430	22	22
hsa-miR-200b-3p	UAAUACUGCCUGGUAUGAUGA	475	22	21
hsa-miR-212-3p	UACAGUCUCCAGUCACGGCC	348	21	21
hsa-miR-26b-3p	CCUGUUCUCCAUUACUUGGCUC	391	22	21
hsa-miR-665	ACCAGGAGGCUGAGGCCCCU	309	20	21
hsa-miR-668	UGUCACUCGGCUCGGCCCACUAC	476	23	21
hsa-miR-146a-5p	UGAGAACUGAAUUGCAUGGGUU	477	22	20
hsa-miR-1973	ACCGUGCAAAGGUAGCAUA	171	19	20
hsa-miR-210	CUGUGCGUGUGACAGCGGCUGA	478	22	20
hsa-miR-3607-5p	GCAUGUGAUGAAGCAAAUCAGU	249	22	20
hsa-miR-425-3p	AUCGGGAAUGUCGUGUCCGCC	358	22	14
hsa-miR-548ah-3p	CAAAAACUGCAGUUACUUUUGC	149	22	14
hsa-miR-5699	UCCUGUCUUUCCUUGUUGGAGC	488	22	14
hsa-miR-582-5p	UUACAGUUGUUAACCAGUUACU	489	23	14
hsa-miR-1185-2-3p	AUAUACAGGGGGAGACUCUCAU	314	22	13
hsa-miR-1249	ACGCCCUCUCCCCCUUCUUA	490	22	13
hsa-miR-1255a	AGGAUGAGCAAAGAAAGUAGAUU	341	23	13
hsa-miR-1910	CCAGUCCUGUGCCUGCCGCCU	236	21	13
hsa-miR-301a-5p	GCUCUGACUUUAUUGCACUACU	491	22	13
hsa-miR-5001-3p	UUCUGCCUCUGUCCAGGUCCUU	492	22	13
hsa-miR-5094	AAUCAGUGAAUGCCUUGAACCU	493	22	13
hsa-miR-628-5p	AUGCUGACAUUUUACUAGAGG	440	22	13
hsa-miR-629-5p	UGGGUUUACGUUGGGAGAACU	441	21	13
hsa-miR-937	AUCCGCGCUCUGACUCUCUGCC	312	22	13
hsa-miR-940	AAGGCAGGGCCCCCGCUCCCC	366	21	13
hsa-miR-1248	ACCUUCUUGUAUAAGCACUGUCUAAA	269	27	12
hsa-miR-194-5p	UGUAAACAGCAACUCCAUGUGGA	345	22	12
hsa-miR-199b-3p	ACAGUAGUCUGCACAUGGUUA	494	22	12
hsa-miR-22-5p	AGUUCUUCAGUGGCAAGCUUUA	495	22	12
hsa-miR-3605-3p	CCUCCGUGUUACCUGUCCUCUAG	496	23	12
hsa-miR-3654	GACUGGACAAGCUGAGGAA	325	19	12
hsa-miR-504	AGACCCUGGUCUGCACUCUAUC	497	22	12
hsa-miR-1291	UGGCCUGACUGAAGACCAGCAGU	294	24	11
hsa-miR-1299	UUCUGGAAUUCUGUGAGGGGA	498	22	11
hsa-miR-188-5p	CAUCCCUUGCAUGGUGGAGGG	499	21	11
hsa-miR-222-5p	CUCAGUAGCCAGUGUAGAUCU	349	22	11
hsa-miR-331-5p	CUAGGUUUGGUCCAGGGAUCC	500	22	11
hsa-miR-3939	UACGCGCAGACCACAGGAUGUC	261	22	11
hsa-miR-154-5p	UAGGUUAUCCGUGUUGCCUUCG	501	22	10
hsa-miR-18a-3p	ACUGCCCUAAGUGCUCUUCUGG	502	23	10
hsa-miR-1908	CGGCGGGGACGGCGAUUGGUC	383	21	10
hsa-miR-200c-3p	UAAUACUGCCGGGUAAUGAUGGA	347	23	10
hsa-miR-2116-3p	CCUCCCAUGCCAAGAACUCCC	318	21	10
hsa-miR-302a-3p	UAAGUGCUUCCAUGUUUUGGUGA	503	23	10
hsa-miR-3174	UAGUGAGUUAGAGAUGCAGAGCC	353	23	10
hsa-miR-378a-5p	CUCCUGACUCCAGGUCCUGUGU	217	22	20
hsa-miR-4449	CGUCCCGGGGUGCGCGAGGCA	155	22	20
hsa-miR-138-5p	AGCUGGUGUUGUGAAUCAGGCCG	379	23	19
hsa-miR-146b-3p	UGCCUGUGGACUCAGUUCUGG	381	22	18
hsa-miR-3065-3p	UCAGCACCAAGGAUAUUGUUGGAG	350	23	18

hsa-miR-4417	GGUGGGCUUCCCGAGGG	175	18	18
hsa-miR-497-5p	CAGCAGCACACUGUGUUUGU	479	21	18
hsa-miR-500a-5p	UAAUCCUUGCUACCUUGGUGAGA	303	23	18
hsa-miR-625-3p	GACUAUAGAACUUUCCCCUCA	307	22	18
hsa-miR-628-3p	UCUAGUAAGAGUGGCAGUCGA	335	21	18
hsa-miR-1343	CUCCUGGGGCCCCGACUCUCGC	378	22	17
hsa-miR-3648	AGCCGCGGGGAUCGCCGAGGG	259	21	17
hsa-miR-432-3p	CUGGAUGGCUCCUCCAUGUCU	262	21	17
hsa-miR-4482-3p	UUUCUAUUUCUCAGUGGGGCUC	361	22	17
hsa-miR-542-5p	UCGGGGAUCAUCAUGUCACGAGA	433	23	17
hsa-miR-551b-3p	GCGACCCAUAUUGGUUUCAG	434	21	17
hsa-miR-7-1-3p	CAACAAUACAGUCUGCCAUA	480	22	17
hsa-miR-219-1-3p	AGAGUUGAGUCUGGACGUCCCG	390	22	16
hsa-miR-3656	GGCGGGUGCGGGGGUGG	251	17	16
hsa-miR-3661	UGACCUGGGACUCGGACAGCUG	481	22	16
hsa-miR-411-3p	UAUGUAACACGGUCCACUAACC	482	22	16
hsa-miR-5096	GUUUCACCAUGUUGGUCAGGC	220	21	16
hsa-miR-577	UAGAUAAAAUUAUUGGUACCUG	436	21	16
hsa-let-7i-3p	CUGCGCAAGCUACUGCCUUGCU	483	22	15
hsa-miR-132-5p	ACCGUGGCUUUCGAUUGUUACU	315	22	15
hsa-miR-140-5p	CAGUGGUUUUACCCUAUGGUAG	380	22	15
hsa-miR-195-5p	UAGCAGCACAGAAUAUUGGC	346	21	15
hsa-miR-3187-3p	UUGGCCAUGGGGUGCGCGG	322	20	15
hsa-miR-342-5p	AGGGGUGCUAUCUGUGAUUGA	278	21	15
hsa-miR-34b-3p	CAAUCACUAACUCCACUGCCAUA	404	22	15
hsa-miR-4661-5p	AACUAGCUCUGUGGAUCCUGAC	484	22	15
hsa-miR-584-5p	UUAUGGUUUGCCUGGGACUGAG	485	22	15
hsa-miR-744-3p	CUGUUGCCACUAACCUCACCU	486	22	15
hsa-miR-770-5p	UCCAGUACCACGUGUCAGGGCCA	487	23	15
hsa-miR-3677-3p	CUCGUGGGCUCUGGCCACGGCC	356	22	14
hsa-miR-425-3p	AUCGGGAAUGUCGUGUCCGCC	358	22	14
hsa-miR-548ah-3p	CAAAAACUGCAGUUACUUUUGC	149	22	14
hsa-miR-5699	UCCUGUCUUUCCUUGUUGGAGC	488	22	14
hsa-miR-582-5p	UUACAGUUGUUAACCAGUUACU	489	23	14
hsa-miR-1185-2-3p	AUAUACAGGGGGAGACUCUCAU	314	22	13
hsa-miR-1249	ACGCCCUCUCCCCCUUCUUA	490	22	13
hsa-miR-1255a	AGGAUGAGCAAAGAAAGUAGAUU	341	23	13
hsa-miR-1910	CCAGUCCUGUGCCUGCCGCCU	236	21	13
hsa-miR-301a-5p	GCUCUGACUUUAUUGCACUACU	491	22	13
hsa-miR-5001-3p	UUCUGCCUCUGUCCAGGUCCUU	492	22	13
hsa-miR-5094	AAUCAGUGAAUGCCUUGAACCU	493	22	13
hsa-miR-628-5p	AUGCUGACAUUUUACUAGAGG	440	22	13
hsa-miR-629-5p	UGGGUUUACGUUGGGAGAACU	441	21	13
hsa-miR-937	AUCCGCGCUCUGACUCUCUGCC	312	22	13
hsa-miR-940	AAGGCAGGGCCCCCGCUCCCC	366	21	13
hsa-miR-1248	ACCUUCUUGUAUAAGCACUGUGC AAA	269	27	12
hsa-miR-194-5p	UGUACAGCAACUCCAUGUGGA	345	22	12
hsa-miR-199b-3p	ACAGUAGUCUGCACA UUGGUUA	494	22	12
hsa-miR-22-5p	AGUUCUUCAGUGGCAAGCUUUA	495	22	12
hsa-miR-3605-3p	CCUCCGUGUUACCUGUCCUCUAG	496	23	12
hsa-miR-3654	GACUGGACAAGCUGAGGAA	325	19	12
hsa-miR-504	AGACCCUGGUCUGCACUCUAUC	497	22	12
hsa-miR-1291	UGGCCCUGACUGAAGACCAGCAGU	294	24	11
hsa-miR-1299	UUCUGGAAUUCUGUGUGAGGGA	498	22	11
hsa-miR-188-5p	CAUCCCUUGCAUGGUGGAGGG	499	21	11

hsa-miR-222-5p	CUCAGUAGCCAGUGUAGAUCCU	349	22	11
hsa-miR-331-5p	CUAGGUUUGGUCCAGGGAUCC	500	22	11
hsa-miR-3939	UACGCGCAGACCACAGGAUGUC	261	22	11
hsa-miR-154-5p	UAGGUUAUCCGUGUUGCCUUCG	501	22	10
hsa-miR-18a-3p	ACUGCCCUAAGUGCUCUUCUGG	502	23	10
hsa-miR-1908	CGGCGGGGACGGCGAUUGGUC	383	21	10
hsa-miR-200c-3p	UAAUACUGCCGGGUAAUGAUGGA	347	23	10
hsa-miR-2116-3p	CCUCCCAUGCCAAGAACUCCC	318	21	10
hsa-miR-302a-3p	UAAGUGCUUCCAUGUUUUGGUGA	503	23	10
hsa-miR-3174	UAGUGAGUUAGAGAUGCAGAGCC	353	23	10
hsa-miR-326	CCUCUGGGCCCUUCCUCCAG	504	20	10
hsa-let-7g-3p	CUGUACAGGCCACUGCCUUGC	505	21	9
hsa-miR-141-3p	UACACUGUCUGGUAAAGAUGG	295	22	9
hsa-miR-24-1-5p	UGCCUACUGAGCUGAUUUCAGU	506	22	9
hsa-miR-3115	AUAUGGGUUUACUAGUUGGU	351	20	9
hsa-miR-3180-3p	UGGGGCGGAGCUUCCGGAGGCC	400	22	9
hsa-miR-33a-5p	GUGCAUUGUAGUUGCAUUGCA	355	21	9
hsa-miR-34c-3p	AAUCACUAACCACACGGCCAGG	405	22	9
hsa-miR-3929	GAGGCUGAUGUGAGUAGACCACU	218	23	9
hsa-miR-4517	AAAUAUGAUGAAACUCACAGCUGAG	507	25	9
hsa-miR-576-3p	AAGAUGUGGAAAAAUUGGAAUC	508	22	9
hsa-miR-1229	CUCUCACCACUGCCCUCCCACAG	509	23	8
hsa-miR-1289	UGGAGUCCAGGAAUCUGCAUUUU	343	23	8
hsa-miR-1915-5p	ACCUUGCCUUGCUGCCCGGGCC	385	22	8
hsa-miR-23b-5p	UGGGUUCUGGCAUGCUGAUUU	510	22	8
hsa-miR-302a-5p	ACUUAACGUGGAUGUACUUGCU	511	23	8
hsa-miR-3938	AAUUCCCUUGUAGAUAAACCGG	512	22	8
hsa-miR-4466	GGGUGCGGGCCGGCGGGG	264	18	8
hsa-miR-4786-5p	UGAGACCAGGACUGGAUGCACC	197	22	8
hsa-miR-589-3p	UCAGAACAAAUGCCGGUUCCCAGA	438	24	8
hsa-miR-616-5p	ACUCAAACCCUUCAGUGACUU	439	22	8
hsa-miR-943	CUGACUGUUGCCGUCCUCCAG	338	21	8
hsa-miR-1237	UCCUUCUGCUCCGUCCCCCAG	370	21	7
hsa-miR-1915-3p	CCCCAGGGCGACGCGGCGGG	384	20	7
hsa-miR-3620	UCACCCUGCAUCCCGCACCCAG	324	22	7
hsa-miR-3691-5p	AGUGGAUGAUGGAGACUCGGUAC	409	23	7
hsa-miR-4426	GAAGAUGGACGUACUUU	359	17	7
hsa-let-7a-2-3p	CUGUACAGCCUCCUAGCUUUC	513	22	6
hsa-miR-10a-3p	CAAAUUCGUUUCUAGGGGAUA	514	22	6
hsa-miR-1287	UGCUGGAUCAGUGGUUCGAGUC	515	22	6
hsa-miR-145-5p	GUCCAGUUUCCCAGGAAUCCCU	516	23	6
hsa-miR-29b-1-5p	GCUGGUUUAUAUGGUGGUUUAGA	517	24	6
hsa-miR-3128	UCUGGCAAGUAAAAACUCUCAU	518	23	6
hsa-miR-33b-5p	GUGCAUUGCUGUUGCAUUGC	519	20	6
hsa-miR-3681-5p	UAGUGGAUGAUGCACUCUGUGC	327	22	6
hsa-miR-3685	UUUCCUACCCUACCUGAAGACU	520	22	6
hsa-miR-3918	ACAGGGCCGCAGAUGGAGACU	521	21	6
hsa-miR-551b-5p	GAAAUCAAGCGUGGGUGAGACC	522	22	6
hsa-miR-1273f	GGAGAUGGAGGUUGCAGUG	292	19	5
hsa-miR-1273g-3p	ACCACUGCACUCCAGCCUGAG	210	21	5
hsa-miR-1304-5p	UUUGAGGCUACAGUGAGAUGUG	523	22	5
hsa-miR-1538	CGGCCCCGGGCGUCUGCUGUCCU	524	23	5
hsa-miR-181c-3p	AACCAUCGACCGUUGAGUGGAC	525	22	5
hsa-miR-193a-5p	UGGGUCUUUGCGGGCGAGAUGA	526	22	5
hsa-miR-208b	AUAAGACGAACAAAAGGUUUGU	388	22	5

hsa-miR-219-5p	UGAUUGUCCAAACGCAAUUCU	527	21	5
hsa-miR-3159	UAGGAUUACAAGUGUCGGCCAC	528	22	5
hsa-miR-3173-5p	UGCCCUGCCUGUUUUCUCCUUU	529	22	5
hsa-miR-3175	CGGGGAGAGAACGCAGUGACGU	530	22	5
hsa-miR-3200-5p	AAUCUGAGAAGGCGCACAAGGU	531	22	5
hsa-miR-3662	GAAAAUGAUGAGUAGUGACUGAUG	326	24	5
hsa-miR-3928	GGAGGAACCUUGGAGCUUCGGC	413	22	5
hsa-miR-4709-3p	UUGAAGAGGAGGUGCUCUGUAGC	532	23	5
hsa-miR-4787-3p	GAUGCGCCGCCACUGCCCCGCGC	533	24	5
hsa-miR-499a-5p	UUAAGACUUGCAGUGAUGUUU	534	21	5
hsa-miR-545-3p	UCAGCAAACAUUUUUUGUGUGC	242	22	5
hsa-miR-548u	CAAAGACUGCAAUUACUUUUGCG	535	23	5
hsa-miR-659-5p	AGGACCUUCCCUGAACCAAGGA	364	22	5
hsa-miR-1257	AGUGAAUGAUGGGUUCUGACC	372	21	4
hsa-miR-1292	UGGGAACGGGUUCCGGCAGACGCUG	536	25	4
hsa-miR-1914-5p	CCCUGUGCCCCGGCCCACUUCUG	537	22	4
hsa-miR-195-3p	CCAUAUUGGCUGUGCUGCUCC	538	22	4
hsa-miR-2110	UUGGGGAAACGGCCGCUGAGUG	389	22	4
hsa-miR-302c-5p	UUUAACAUGGGGUUACCUGCUG	539	22	4
hsa-miR-3126-3p	CAUCUGGCAUCCGUCACACAGA	394	22	4
hsa-miR-3126-5p	UGAGGGACAGAUGCCAGAAGCA	352	22	4
hsa-miR-3150a-5p	CAACCUCGACGAUCUCCUCAGC	540	22	4
hsa-miR-3157-3p	CUGCCCUAGUCUAGCUGAAGCU	399	22	4
hsa-miR-323b-3p	CCCAAUACACGGUCGACCUCUU	541	22	4
hsa-miR-335-3p	UUUUUCAUUAUUGCUCCUGACC	542	22	4
hsa-miR-3607-3p	ACUGUAAACGCUUUCUGAUG	543	20	4
hsa-miR-3653	CUAAGAAGUUGACUGAAG	544	18	4
hsa-miR-3663-3p	UGAGCACACACAGGCCGGGCGC	545	23	4
hsa-miR-376a-5p	GUAGAUUCUCCUUCUAUGAGUA	410	22	4
hsa-miR-4423-3p	AUAGGCACCAAAAAGCAACAA	662	21	4
hsa-miR-4423-5p	AGUUGCCUUUUUGUUCCEAUGC	263	22	4
hsa-miR-4463	GAGACUGGGGUGGGGGCC	300	17	4
hsa-miR-449a	UGGCAGUGUAUUGUUAGCUGGU	547	22	4
hsa-miR-4511	GAAGAACUGUUGCAUUUGCCCU	548	22	4
hsa-miR-4640-3p	CACCCCCUGUUUCCUGGCCAC	329	22	4
hsa-miR-4800-3p	CAUCCGUCCGUCUGUCCAC	549	19	4
hsa-miR-505-5p	GGGAGCCAGGAAGUAUUGAUGU	550	22	4
hsa-miR-548a-3p	CAAAACUGGCAAUUACUUUUGC	551	22	4
hsa-miR-570-3p	CGAAAACAGCAAUUACCUUUGC	333	22	4
hsa-miR-663a	AGGCGGGGCGCCGCGGGACCGC	365	22	4
hsa-miR-877-3p	UCCUCUUCUCCCUCCUCCAG	552	21	4
hsa-miR-103a-2-5p	AGCUUCUUUACAGUCUGCCUUG	553	23	3
hsa-miR-1268b	CGGGCGUGGUGGUGGGGGUG	554	20	3
hsa-miR-1270	CUGGAGAUUUGGAAGAGCUGUGU	555	23	3
hsa-miR-1293	UGGGUGGUCUGGAGAUUUGUGC	556	22	3
hsa-miR-1322	GAUGAUGCUGCUGAUGCUG	557	19	3
hsa-miR-150-5p	UCUCCCAACCCUUGUACCAGUG	558	22	3
hsa-miR-190b	UGAUUUGUUUGAUUUUGGGUU	559	21	3
hsa-miR-193a-3p	AACUGGCCUACAAAGUCCAGU	386	22	3
hsa-miR-193b-5p	CGGGGUUUUGAGGGCGAGAUGA	560	22	3
hsa-miR-199a-5p	CCCAGUGUUCAGACUACCUGUUC	273	23	3
hsa-miR-20a-3p	ACUGCAUUAUGAGCACUAAAAG	561	22	3
hsa-miR-216a	UAAUCUCAGCUGGCAACUGUGA	562	22	3
hsa-miR-2682-5p	CAGGCAGUGACUGUUCAGACGUC	563	23	3
hsa-miR-2964a-5p	AGAUGUCCAGCCACAAUUCUCG	564	22	3

hsa-miR-3177-5p	UGUGUACACACGUGCCAGGCGCU	565	23	3
hsa-miR-320c	AAAAGCUGGGUUGAGAGGGU	566	20	3
hsa-miR-323a-5p	AGGUGGUCCGUGGCGCGUUCGC	567	22	3
hsa-miR-3622a-5p	CAGGCACGGGAGCUCAGGUGAG	568	22	3
hsa-miR-3912	UAACGCAUAAUAUGGACAUGU	569	21	3
hsa-miR-3934	UCAGGUGUGGAAACUGAGGCAG	570	22	3
hsa-miR-3942-3p	UUUCAGAUACAGUAUUACAU	414	21	3
hsa-miR-3942-5p	AAGCAAUACUGUUACCUGAAAU	571	22	3
hsa-miR-4523	GACCGAGAGGGCCUCGGCUGU	572	21	3
hsa-miR-4640-5p	UGGGCCAGGGAGCAGCUGGUGGG	573	23	3
hsa-miR-4671-5p	ACCGAAGACUGUGCGCUAAUCU	574	22	3
hsa-miR-4709-5p	ACAACAGUGACUUGCUCUCCAA	575	22	3
hsa-miR-4731-3p	CACACAAGUGGCCCCCAACACU	425	22	3
hsa-miR-4731-5p	UGCUGGGGGCCACAUGAGUGUG	576	22	3
hsa-miR-4762-5p	CCAAAUUCUUGAUCAGAAGCCU	577	21	3
hsa-miR-5010-5p	AGGGGGAUGGCAGAGCAAAAUU	578	22	3
hsa-miR-502-5p	AUCCUUGCUAUCUGGGUGCUA	579	21	3
hsa-miR-548d-5p	AAAAGUAAUUGUGGUUUUUGCC	580	22	3
hsa-miR-548i	AAAAGUAAUUGCGGAUUUUGCC	581	22	3
hsa-miR-548j	AAAAGUAAUUGCGGUCUUUGGU	582	22	3
hsa-miR-5587-3p	GCCCCGGGCAGUGUGAUAUC	284	21	3
hsa-miR-1225-3p	UGAGCCCCUGUGCCGCCCCAG	369	22	2
hsa-miR-1227	CGUGCCACCCUUUCCCCAG	583	20	2
hsa-miR-1252	AGAAGGAAAUUGAAUUAUUUA	371	22	2
hsa-miR-1280	UCCCACCGCUGCCACCC	584	17	2
hsa-miR-1288	UGGACUGCCCUGAUCUGGAGA	585	21	2
hsa-miR-1303	UUUAGAGACGGGGUCUUGCUCU	586	22	2
hsa-miR-1306-3p	ACGUUGGCUCUGGUGGUG	376	18	2
hsa-miR-139-5p	UCUACAGUGCACGUGUCUCCAG	587	22	2
hsa-miR-149-3p	AGGGAGGGACGGGGGCUGUGC	588	21	2
hsa-miR-16-1-3p	CCAGUAUUAACUGUGCUGCUGA	589	22	2
hsa-miR-1909-5p	UGAGUGCCGGUGCCUGCCUG	590	21	2
hsa-miR-224-5p	CAAGUCACUAGUGGUUCCGUU	591	21	2
hsa-miR-2276	UCUGCAAGUGUCAGAGGCGAGG	592	22	2
hsa-miR-2355-3p	AUUGUCCUUGCUGUUUGGAGAU	468	22	2
hsa-miR-2964a-3p	AGAAUUGCGUUUGGACAAUCAGU	392	23	2
hsa-miR-29c-5p	UGACCGAUUUCUCCUGGUGUUC	594	22	2
hsa-miR-3074-3p	GAUAUCAGCUCAGUAGGCACCG	595	22	2
hsa-miR-3120-3p	CACAGCAAGUGUAGACAGGCA	596	21	2
hsa-miR-3130-5p	UACCCAGUCUCCGGUGCAGCC	396	21	2
hsa-miR-3140-3p	AGCUUUUGGGAUUCAGGUAGU	597	22	2
hsa-miR-3155a	CCAGGCUCUGCAGUGGGAACU	398	21	2
hsa-miR-3163	UAUAAAAUGAGGGCAGUAAGAC	598	22	2
hsa-miR-3167	AGGAUUUCAGAAAUACUGGUGU	599	22	2
hsa-miR-363-5p	CGGGUGGAUCACGAUGCAAUUU	600	22	2
hsa-miR-3676-3p	CCGUGUUUCCCCACGCUUU	408	20	2
hsa-miR-378g	ACUGGGCUUGGAGUCAGAAG	411	20	2
hsa-miR-4467	UGGCGGCGGUAGUUUUGGGCUU	360	22	2
hsa-miR-4498	UGGGCUGGCAGGGCAAGUGCUG	601	22	2
hsa-miR-4654	UGUGGGAUCUGGAGGCAUCUGG	420	22	2
hsa-miR-4659a-3p	UUUCUUCUUAGACAUGGCAACG	603	22	2
hsa-miR-4662a-5p	UUAGCCAAUUGUCCAUCUUUAG	604	22	2
hsa-miR-4683	UGGAGAUCCAGUGCUCGCCCGAU	605	23	2
hsa-miR-4738-3p	UGAAACUGGAGCGCCUGGAGGA	606	22	2
hsa-miR-4746-3p	AGCGGUGCUCUGCGGGCCGA	607	21	2

hsa-miR-4748	GAGGUUUUGGGGAGGAUUUUGCU	608	21	2
hsa-miR-4792	CGGUGAGCGCUCGCUGGC	363	18	2
hsa-miR-491-5p	AGUGGGGAACCCUUCCAUGAGG	429	22	2
hsa-miR-5000-3p	UCAGGACACUUCUGAACUUGGA	609	22	2
hsa-miR-503	UAGCAGCGGGAACAGUUCUGCAG	610	23	2
hsa-miR-5189	UCUGGGCACAGGCGGAUGGACAGG	611	24	2
hsa-miR-548aq-3p	CAAAAACUGCAAUUACUUUUGC	612	22	2
hsa-miR-548av-3p	AAAACUGCAGUUACUUUUGC	613	20	2
hsa-miR-5584-5p	CAGGGAAAUGGGAAGAACUAGA	332	22	2
hsa-miR-5690	UCAGCUACUACCUCUAUUAGG	435	21	2
hsa-miR-573	CUGAAGUGAUGUGUAACUGAUCAG	305	24	2
hsa-miR-597	UGUGUCACUCGAUGACCACUGU	614	22	2
hsa-miR-622	ACAGUCUGCUGAGGUUGGAGC	615	21	2
hsa-miR-636	UGUGCUUGCUCGUCCCGCCCGCA	616	23	2
hsa-miR-1193	GGGAUGGUAGACCGGUGACGUGC	617	23	1
hsa-miR-1224-3p	CCCCACCUCUCUCUCCUCAG	618	21	1
hsa-miR-122-5p	UGGAGUGUGACAAUGGUGUUUG	720	22	1
hsa-miR-1228-5p	GUGGGCGGGGGCAGGUGUGUG	620	21	1
hsa-miR-1244	AAGUAGUUGGUUUUGUAUGAGAUGGUU	340	26	1
hsa-miR-1247-5p	ACCCGUCCCGUUCGUCCCCGGA	621	22	1
hsa-miR-1255b-5p	CGGAUGAGCAAAGAAAGUGGUU	622	22	1
hsa-miR-1269b	CUGGACUGAGCCAUGCUACUGG	623	22	1
hsa-miR-1272	GAUGAUGAUGGCAGCAAAUUCUGAAA	624	26	1
hsa-miR-1273c	GGCGACAAAACGAGACCCUGUC	625	22	1
hsa-miR-1273e	UUGCUUGAACCCAGGAAGUGGA	342	22	1
hsa-miR-1282	UCGUUUGCCUUUUUCUGCUU	626	20	1
hsa-miR-1290	UGGAUUUUUGGAUCAGGGA	375	19	1
hsa-miR-1294	UGUGAGGUUGGCAUUGUUGUCU	627	22	1
hsa-miR-1306-5p	CCACCUCCCCUGCAAACGUCCA	628	22	1
hsa-miR-1321	CAGGGAGGUGAAUGUGAU	377	18	1
hsa-miR-135a-5p	UAUGGCUUUUUUAUCCUAUGUGA	629	23	1
hsa-miR-137	UUAUUGCUIAAGAAUACGCGUAG	630	23	1
hsa-miR-142-5p	CAUAAAGUAGAAAGCACUACU	631	21	1
hsa-miR-143-5p	GGUGCAGUGCUGCAUCUCUGGU	632	22	1
hsa-miR-15a-3p	CAGGCCAUAUUGUGCUGCCUCA	633	22	1
hsa-miR-186-3p	GCCCAAAGGUGAAUUUUUUGGG	382	22	1
hsa-miR-192-3p	CUGCCAAUCCAUGGUCACAG	634	22	1
hsa-miR-19b-1-5p	AGUUUUGCAGGUUUGCAUCCAGC	387	23	1
hsa-miR-200a-3p	UAACACUGUCUGGUAACGAUGU	635	22	1
hsa-miR-204-3p	GCUGGGAAGGCAAAGGGACGU	636	21	1
hsa-miR-214-3p	ACAGCAGGCACAGACAGGCAGU	637	22	1
hsa-miR-29a-5p	ACUGAUUUUUUGGUGUUCAG	393	22	1
hsa-miR-3064-5p	UCUGGCUGUUGUGGUGUGCAA	638	21	1
hsa-miR-3116	UGCCUGGAACAUAGUAGGGACU	639	22	1
hsa-miR-3125	UAGAGGAAGCUGUGGAGAGA	640	20	1
hsa-miR-3127-3p	UCCCCUUCUGCAGGCCUGCUGG	641	22	1
hsa-miR-3130-3p	GCUGCACCGGAGACUGGGUAA	395	21	1
hsa-miR-3140-5p	ACCUGAAUUACCAAAAGCUUU	397	21	1
hsa-miR-3157-5p	UUCAGCCAGGCUAGUGCAGUCU	642	22	1
hsa-miR-3179	AGAAGGGGUGAAAUUUAAACGU	643	22	1
hsa-miR-3181	AUCGGGCCCUCGGCGCCGG	644	19	1
hsa-miR-3187-5p	CCUGGGCAGCGUGUGGCUGAAGG	645	23	1
hsa-miR-3190-5p	UCUGGCCAGCUACGUCCCCA	646	20	1
hsa-miR-3198	GUGGAGUCCUGGGGAUUGGAGA	647	22	1
hsa-miR-320b	AAAAGCUGGGUUGAGAGGGCAA	648	22	1

hsa-miR-1255b-5p	CGGAUGAGCAAAGAAAGUGGUU	622	22	1
hsa-miR-1269b	CUGGACUGAGCCAUGCUCUGG	623	22	1
hsa-miR-1272	GAUGAUGAUGGCAGCAAAUUCUGAAA	624	26	1
hsa-miR-1273c	GGCGACAAAACGAGACCCUGUC	625	22	1
hsa-miR-1273e	UUGCUUGAACCCAGGAAGUGGA	342	22	1
hsa-miR-1282	UCGUUUGCCUUUUUCUGCUU	626	20	1
hsa-miR-1290	UGGAUUUUUGGAUCAGGGA	375	19	1
hsa-miR-1294	UGUGAGGUUGGCAUUGUUGUCU	627	22	1
hsa-miR-1306-5p	CCACCUCCCCUGCAAACGUCCA	628	22	1
hsa-miR-1321	CAGGGAGGUGAAUGUGAU	377	18	1
hsa-miR-135a-5p	UAUGGCUUUUUUAUCCUAUGUGA	629	23	1
hsa-miR-137	UUAUUGCUUAAGAAUACGCGUAG	630	23	1
hsa-miR-142-5p	CAUAAAGUAGAAAGCACUACU	631	21	1
hsa-miR-143-5p	GGUGCAGUGCUGCAUCUCUGGU	632	22	1
hsa-miR-15a-3p	CAGGCCAUUUGUGCUGCCUCA	633	22	1
hsa-miR-186-3p	GCCCCAAAGGUGAAUUUUUUGGG	382	22	1
hsa-miR-192-3p	CUGCCAAUCCAUAAGGUCACAG	634	22	1
hsa-miR-19b-1-5p	AGUUUUGCAGGUUUGCAUCCAGC	387	23	1
hsa-miR-200a-3p	UAACACUGUCUGGUAACGAUGU	635	22	1
hsa-miR-204-3p	GCUGGGAAGGCAAAGGGACGU	636	21	1
hsa-miR-214-3p	ACAGCAGGCACAGACAGGCAGU	637	22	1
hsa-miR-29a-5p	ACUGAUUUUCUUUUGGUGUUCAG	393	22	1
hsa-miR-3064-5p	UCUGGCUGUUGUGGUGUGCAA	638	21	1
hsa-miR-3116	UGCCUGGAACAUAGUAGGGACU	639	22	1
hsa-miR-3125	UAGAGGAAGCUGUGGAGAGA	640	20	1
hsa-miR-3127-3p	UCCCCUUCUGCAGGCCUGCUGG	641	22	1
hsa-miR-3130-3p	GCUGCACCGGAGACUGGGUAA	395	21	1
hsa-miR-3140-5p	ACCUGAAUUACCAAAGCUUU	397	21	1
hsa-miR-3157-5p	UUCAGCCAGGCUAGUGCAGUCU	642	22	1
hsa-miR-3179	AGAAGGGGUGAAAUUUAAACGU	643	22	1
hsa-miR-3181	AUCGGGCCUCGGCGCCGG	644	19	1
hsa-miR-3187-5p	CCUGGGCAGCGUGUGGCUGAAGG	645	23	1
hsa-miR-3190-5p	UCUGGCCAGCUACGUCCCCA	646	20	1
hsa-miR-3198	GUGGAGUCCUGGGGAUUGGAGA	647	22	1
hsa-miR-320b	AAAAGCUGGGUUGAGAGGGCAA	648	22	1
hsa-miR-323b-5p	AGGUUGUCCGUGGUGAGUUCGCA	401	23	1
hsa-miR-3591-5p	UUUAGUGUGAUAAUGGCGUUUGA	649	23	1
hsa-miR-3619-5p	UCAGCAGGCAGGCUGGUGCAGC	650	22	1
hsa-miR-3659	UGAGUGUUGUCUACGAGGGCA	651	21	1
hsa-miR-3674	AUUGUAGAACCUAAGAUUGGCC	652	22	1
hsa-miR-3679-3p	CUCCCCCAGUAAUCUUCAUC	653	22	1
hsa-miR-375	UUUGUUCGUUCGGCUCGCGUGA	654	22	1
hsa-miR-378b	ACUGGACUUGGAGGCAGAA	655	19	1
hsa-miR-3908	GAGCAAUGUAGGUAGACUGUUU	656	22	1
hsa-miR-3911	UGUGUGGAUCCUGGAGGAGGCA	657	22	1
hsa-miR-3913-5p	UUUGGGACUGAUCUUGAUGUCU	658	22	1
hsa-miR-3917	GCUCGGACUGAGCAGGUGGG	659	20	1
hsa-miR-3944-3p	UUCGGGCUGGCCUGCUGCUCGGG	660	23	1
hsa-miR-429	UAAUACUGUCUGGUAAAACCGU	661	22	1
hsa-miR-4421	ACCUGUCUGUGGAAAGGAGCUA	718	22	1
hsa-miR-4443	UUGGAGGCGUGGGUUUUU	663	17	1
hsa-miR-4459	CCAGGAGGCGGAGGAGGUGGAG	664	22	1
hsa-miR-4473	CUAGUGCUCUCCGUUACAAGUA	665	22	1
hsa-miR-4479	CGCGCGGCCGUGCUCGGAGCAG	666	22	1
hsa-miR-4497	CUCCGGGACGGCUGGGC	232	17	1

hsa-miR-4504	UGUGACAAUAGAGAUGAACAU	667	22	1
hsa-miR-4520b-3p	UUUGGACAGAAAACACGCAGGU	668	22	1
hsa-miR-452-5p	AACUGUUUGCAGAGGAAACUGA	669	22	1
hsa-miR-4636	AACUCGUGUUCAAAGCCUUUAG	670	22	1
hsa-miR-4659b-3p	UUUCUUCUUAGACAUGGCAGCU	671	22	1
hsa-miR-4664-3p	CUUCCGGUCUGUGAGCCCCGUC	672	22	1
hsa-miR-4665-5p	CUGGGGGACGCGUGAGCGCGAGC	673	23	1
hsa-miR-4666a-5p	AUACAUGUCAGAUUGUAUGCC	674	21	1
hsa-miR-4673	UCCAGGCAGGAGCCGGACUGGA	422	22	1
hsa-miR-4681	AACGGGAAUGCAGGCUGUAUCU	675	22	1
hsa-miR-4682	UCUGAGUUCUGGAGCCUGGUCU	676	23	1
hsa-miR-4690-5p	GAGCAGGCGAGGCUGGGCUGAA	677	22	1
hsa-miR-4699-5p	AGAAGAUUGCAGAGUAAGUUC	678	22	1
hsa-miR-4700-3p	CACAGGACUGACUCCUCACCCCAGUG	424	26	1
hsa-miR-4706	AGCGGGGAGGAAGUGGGCGCUGCUU	679	25	1
hsa-miR-4721	UGAGGGCUCAGGUGACGGUGG	680	22	1
hsa-miR-4728-3p	CAUGCUGACCUCUCCUGCCCCAG	681	25	1
hsa-miR-4742-5p	UCAGGCAAAGGGAUUAUUACAGA	682	23	1
hsa-miR-4747-3p	AAGGCCCGGGCUUUCUCCUCCAG	683	22	1
hsa-miR-4749-5p	UGC GG GACAGGCCAGGGCAUC	684	22	1
hsa-miR-4755-3p	AGCCAGGCUCUGAAGGGAAAGU	685	22	1
hsa-miR-4763-5p	CGCCUGCCCAGCCUCCUGCU	686	21	1
hsa-miR-4766-3p	AUAGCAAUUGCUCUUUUGGAA	687	21	1
hsa-miR-4781-3p	AAUGUUGGAAUCCUCGCUAGAG	688	22	1
hsa-miR-4793-3p	UCUGCACUGUGAGUUGGCUGGCU	689	23	1
hsa-miR-488-3p	UUGAAAGGCUAUUUCUUGGUC	690	21	1
hsa-miR-4999-5p	UGCUGUAUUGUCAGGUAGUGA	691	21	1
hsa-miR-5001-5p	AGGGCUGGACUCAGCGGCGGAGCU	692	24	1
hsa-miR-5002-5p	AAUUUGGUUUCUGAGGCACUUAGU	693	24	1
hsa-miR-5004-5p	UGAGGACAGGGCAAUUCACGA	694	22	1
hsa-miR-5006-3p	UUUCCCUUCCAUCUGGCAG	695	21	1
hsa-miR-5088	CAGGGCUCAGGGAUUGGAUGGAG	696	23	1
hsa-miR-544a	AUUCUGCAUUUUUAGCAAGUUC	697	22	1
hsa-miR-548a	AACGGCAAUGACUUUUGUACCA	698	22	1
hsa-miR-548aq-5p	GAAAGUAAUUGCUGUUUUUGCC	699	22	1
hsa-miR-548at-5p	AAAAGUUAUUGCUGUUUUUGGCU	700	22	1
hsa-miR-548au-5p	AAAAGUAAUUGCUGUUUUUGC	701	21	1
hsa-miR-548b-3p	CAAGAACCUCAGUUGCUUUUGU	702	22	1
hsa-miR-556-3p	AUAUUACCAUAGCUCAUCUUU	703	22	1
hsa-miR-5582-3p	UAAAACUUUAAGUGUGCCUAGG	704	22	1
hsa-miR-5586-3p	CAGAGUGACAAGCUGGUUAAAG	705	22	1
hsa-miR-5588-5p	ACUGGCAUUGUGGGACUUUU	706	21	1
hsa-miR-5683	UACAGAUGCAGAUUCUCUGACUUC	707	24	1
hsa-miR-5696	CUCAUUUAAGUAGUCUGAUGCC	708	22	1
hsa-miR-5701	UUAUUGUCACGUUCUGAUU	709	19	1
hsa-miR-5706	UUCUGGAUAAACUGCUGAAGCU	710	22	1
hsa-miR-592	UUGUGUCAAUUGCGAUGAUGU	711	22	1
hsa-miR-603	CACACACUGCAAUACUUUUGC	712	22	1
hsa-miR-624-3p	CACAAGGUAAUUGGUUUACCU	713	21	1
hsa-miR-885-5p	UCCAUAACACUACCCUGCCUCU	714	22	1
hsa-miR-933	UGUGCGCAGGGAGACCUCUCCC	715	22	1

Tabla 6: Microvesículas EI

Microvesículas CTX0E03 07EI				
--------------------------------	--	--	--	--

miARN	Secuencia de miARN	SEQ ID NO:	Longitud de miARN	Recuentos de lectura
hsa-miR-1246	AAUGGAUUUUUGGAGCAGG	21	19	32723
hsa-miR-4492	GGGGCUGGGCGCGCGCC	34	17	16225
hsa-miR-4488	AGGGGGCGGGCUCCGGCG	61	18	12878
hsa-miR-4532	CCCCGGGGAGCCCCGGCG	23	17	6746
hsa-miR-4508	GCGGGGCUGGGCGCGCG	135	17	531
hsa-miR-4516	GGGAGAAGGGUCGGGGC	110	17	500
hsa-miR-3676-5p	AGGAGAUCCUGGGUU	280	15	357
hsa-miR-4485	UAACGGCCGCGGUACCCUAA	67	20	44
hsa-miR-4497	CUCCGGGACGGCUGGGC	232	17	43
hsa-miR-21-5p	UAGCUUAUCAGACUGAUUUGA	9	22	33
hsa-miR-3195	CGCGCCGGGCCCGGGUU	716	17	28
hsa-miR-3648	AGCCGCGGGGAUCGCCGAGGG	259	21	26
hsa-miR-663b	GGUGGCCCCGGCCUGCCUGAGG	180	22	24
hsa-miR-3656	GGCGGGUGCGGGGGUGG	251	17	19
hsa-miR-3687	CCCGGACAGGCGUUCGUGCGACGU	190	24	19
hsa-miR-4466	GGGUGCGGGCCGGCGGGG	264	18	19
hsa-miR-4792	CGGUGAGCGCUCGCUGGC	363	18	19
hsa-miR-99b-5p	CACCCGUAGAACCAGCCUUGCG	4	22	18
hsa-let-7a-5p	UGAGGUAGUAGGUUGUAUAGUU	1	22	15
hsa-miR-1290	UGGAUUUUUGGAUCAGGGA	375	19	7
hsa-miR-1291	UGGCCCUGACUGAAGACCAGCAGU	294	24	7
hsa-miR-182-5p	UUUGGCAAUGGUAGAACUCACACU	16	24	7
hsa-miR-5096	GUUUCACCAUGUUGGUCAGGC	220	21	7
hsa-miR-1273f	GGAGAUGGAGGUUGCAGUG	292	19	5
hsa-miR-26a-5p	UUCAAGUAAUCCAGGAUAGGCU	12	22	5
hsa-miR-4284	GGGCUCACAUCACCCCAU	191	18	5
hsa-miR-92b-3p	UAUUGCACUCGUCCCCGGCCUCC	13	22	5
hsa-let-7b-5p	UGAGGUAGUAGGUUGUGUGGUU	28	22	4
hsa-let-7c	UGAGGUAGUAGGUUGUAUGGUU	17	22	4
hsa-let-7f-5p	UGAGGUAGUAGAUUGUAUAGUU	11	22	4
hsa-miR-100-5p	AACCCGUAGAUCCGAACUUGUG	3	22	4
hsa-miR-1248	ACCUUCUUGUAUAAGCACUGUGCUAAA	269	27	4
hsa-miR-1973	ACCGUGCAAAGGUAGCAUA	171	19	4
hsa-miR-21-3p	CAACACCAGUCGAUGGGCUGU	20	21	4
hsa-miR-3654	GACUGGACAAGCUGAGGAA	325	19	4
hsa-miR-92a-3p	UAUUGCACUUGUCCCCGGCCUGU	7	22	4
hsa-miR-1273g-3p	ACCACUGCACUCCAGCCUGAG	210	21	3
hsa-miR-23b-3p	AUCACAUUGCCAGGGAUUACC	59	21	3
hsa-miR-3609	CAAAGUGAUGAGUAAUACUGGCUG	216	24	3
hsa-miR-3615	UCUCUCGGCUCCUCGCGGCUC	323	21	3
hsa-miR-3653	CUAAGAAGUUGACUGAAG	544	18	3
hsa-miR-3960	GGCGGCGGCGGAGGCGGGGG	416	20	3
hsa-miR-4448	GGCUCCUUGGUCUAGGGGUA	231	20	3
hsa-let-7d-5p	AGAGGUAGUAGGUUGCAUAGUU	92	22	2
hsa-miR-16-5p	UAGCAGCACGUAAAUAUUGGCG	29	22	2
hsa-miR-181a-5p	AACAUUCAACGCUGUCGGUGAGU	15	23	2
hsa-miR-181b-5p	AACAUUCAUUGCUGUCGGUGGGU	38	23	2
hsa-miR-222-3p	AGCUACAUCUGGCUACUGGGU	36	21	2
hsa-miR-24-3p	UGGCUAGUUCAGCAGGAACAG	119	22	2
hsa-miR-3196	CGGGGCGGCAGGGGCCUC	717	18	2
hsa-miR-4419b	GAGGCUGAAGGAAGAUGG	718	18	2
hsa-miR-4461	GAUUGAGACUAGUAGGGCUAGGC	129	23	2
hsa-miR-4486	GCUGGGCGAGGCUGGCA	719	17	2

hsa-miR-663a	AGGCGGGGCGCCGCGGGACCGC	365	22	2
hsa-miR-9-5p	UCUUUGGUUAUCUAGCUGUAUGA	58	23	2
hsa-let-7i-3p	CUGCGCAAGCUACUGCCUUGCU	483	22	1
hsa-let-7i-5p	UGAGGUAGUAGUUUGUGCUGUU	22	22	1
hsa-miR-1225-5p	GUGGGUACGGCCCAGUGGGGGG	720	22	1
hsa-miR-1244	AAGUAGUUUGGUUUGUAUGAGAUGGUU	340	26	1
hsa-miR-125b-5p	UCCCUGAGACCCUAACUUGUGA	42	22	1
hsa-miR-1275	GUGGGGGAGAGGCUGUC	162	17	1
hsa-miR-1280	UCCCACCGCUGCCACCC	584	17	1
hsa-miR-134	UGUGACUGGUUGACCAGAGGGG	94	22	1
hsa-miR-149-5p	UCUGGCUCGUGUCUUCACUCCC	121	23	1
hsa-miR-191-5p	CAACGGAAUCCCAAAGCAGCUG	8	23	1
hsa-miR-221-3p	AGCUACAUUGUCUGCUGGGUUUC	79	23	1
hsa-miR-22-3p	AAGCUGCCAGUUGAAGAACUGU	33	22	1
hsa-miR-26b-5p	UUCAAGUAAUUCAGGAUAGGU	90	21	1
hsa-miR-30c-5p	UGUAAACAUCUACACUCUCAGC	66	23	1
hsa-miR-30d-5p	UGUAAACAUCCCCGACUGGAAG	31	22	1
hsa-miR-3182	GCUUCUGUAGUGUAGUC	721	17	1
hsa-miR-320a	AAAAGCUGGGUUGAGAGGGCGA	97	22	1
hsa-miR-34a-5p	UGGCAGUGUCUAGCUGGUUGU	101	22	1
hsa-miR-3607-3p	ACUGUAAACGCUUUCUGAUG	543	20	1
hsa-miR-361-5p	UUAUCAGAAUCUCCAGGGGUAC	70	22	1
hsa-miR-3652	CGGCUGGAGGUGUGAGGA	722	18	1
hsa-miR-409-3p	GAAUGUUGCUCGGUGAACCCCU	47	22	1
hsa-miR-423-3p	AGCUCGGUCUGAGGCCCCUCAGU	57	23	1
hsa-miR-423-5p	UGAGGGGCAGAGAGCGAGACUUU	41	23	1
hsa-miR-432-5p	UCUUGGAGUAGGUCAUUGGGUGG	95	23	1
hsa-miR-4417	GGUGGGCUUCCCGGAGGG	175	18	1
hsa-miR-4426	GAAGAUGGACGUACUUU	359	17	1
hsa-miR-4449	CGUCCCGGGCUGCGCGAGGCA	155	22	1
hsa-miR-4800-3p	CAUCCGUCCGUCUGUCCAC	549	19	1
hsa-miR-484	UCAGGCUCAGUCCCCUCCGAU	118	22	1
hsa-miR-486-5p	UCCUGUACUGAGCUGCCCCGAG	5	22	1
hsa-miR-493-3p	UGAAGGUCUACUGUGUGCCAGG	83	22	1
hsa-miR-5095	UUACAGGCGUGAACCAACCGCG	723	21	1
hsa-miR-556-3p	AUAUUACCAUUAGCUCAUCUUU	703	22	1
hsa-miR-644b-5p	UGGGCUAAGGGAGAUGAUUGGGUA	724	24	1
hsa-miR-664-5p	ACUGGCUAGGGAAAAUGAUUGGAU	443	24	1
hsa-miR-760	CGGCUCUGGGUCUGUGGGGA	289	20	1
hsa-miR-941	CACCCGGCUGUGGCACAUGUGC	60	23	1
hsa-miR-98	UGAGGUAGUAAGUUGUAUUGUU	10	22	1
hsa-miR-99a-5p	AACCCGUAGAUCGGAUCUUGUG	52	22	1

Tabla 7: Exosomas EI

Exosomas CTX0E03 07EI				
miARN	Secuencia de miARN	SEQ ID NO:	Longitud de miARN	Recuentos de lectura
hsa-miR-1246	AAUGGAUUUUUGGAGCAGG	21	19	83958
hsa-miR-4492	GGGGCUGGGCGCGCGCC	34	17	22482
hsa-miR-4488	AGGGGGCGGGCUCGGCG	61	18	20618
hsa-miR-4532	CCCCGGGGAGCCCGGCG	23	17	6419
hsa-miR-4516	GGGAGAAGGGUCGGGGC	110	17	904
hsa-miR-4508	GCGGGGCUGGGCGCGCG	135	17	723
hsa-miR-3676-5p	AGGAGAUCCUGGGUU	280	15	174
hsa-miR-4485	UAACGGCCGCGGUACCCUAA	67	20	43

hsa-miR-21-5p	UAGCUUAUCAGACUGAUGUUGA	9	22	41
hsa-miR-4497	CUCCGGGACGGCUGGGC	232	17	28
hsa-miR-663b	GGUGGCCCGGCCGUGCCUGAGG	180	22	26
hsa-miR-4792	CGGUGAGCGCUCGCGUGGC	363	18	24
hsa-miR-4454	GGAUCCGAGUCACGGCACCA	299	20	22
hsa-miR-1291	UGGCCUGACUGAAGACCAGCAGU	294	24	17
hsa-miR-26a-5p	UUCAAGUAAUCCAGGAUAGGCU	12	22	17
hsa-miR-3195	CGCGCCGGGCCCGGGUU	716	17	17
hsa-let-7a-5p	UGAGGUAGUAGGUUGUAUAGUU	1	22	15
hsa-miR-182-5p	UUUGGCAAUGGUAGAACUCACACU	16	24	15
hsa-miR-99b-5p	CACCCGUAGAACCGACCUUGCG	4	22	15
hsa-miR-5096	GUUUCACCAUGUUGGUCAGGC	220	21	14
hsa-miR-3648	AGCCGCGGGGAUCGCCGAGGG	259	21	13
hsa-miR-3654	GACUGGACAAGCUGAGGAA	325	19	13
hsa-miR-4466	GGGUGCGGGCCGGCGGGG	264	18	12
hsa-miR-3687	CCCGGACAGGCGUUCGUGCGACGU	190	24	11
hsa-miR-4284	GGGCUCACAUCACCCCAU	191	18	11
hsa-miR-3656	GGCGGGUGCGGGGGUGG	251	17	10
hsa-miR-3609	CAAAGUGAUGAGUAAUACUGGCUG	216	24	8
hsa-miR-644b-5p	UGGGCUAAGGGAGAUGAUUGGGUA	724	24	8
hsa-miR-664-5p	ACUGGCUAGGGAAAUGAUUGGAU	443	24	8
hsa-miR-92a-3p	UAUUGCACUUGUCCCGGCCUGU	7	22	7
hsa-miR-92b-3p	UAUUGCACUCGUCCCGGCCUCC	13	22	7
hsa-let-7b-5p	UGAGGUAGUAGGUUGUGUGGUU	28	22	6
hsa-let-7f-5p	UGAGGUAGUAGAUUGUAUAGUU	11	22	6
hsa-miR-127-3p	UCGGAUCCGUCUGAGCUUGGCU	14	22	6
hsa-miR-1290	UGGAUUUUUGGAUCAGGGA	375	19	6
hsa-miR-4449	CGUCCCGGGGCGUGCGCGAGGCA	155	22	6
hsa-miR-4461	GAUUGAGACUAGUAGGGCUAGGC	129	23	6
hsa-miR-100-5p	AACCCGUAGAUCCGAACUUGUG	3	22	5
hsa-miR-1248	ACCUUCUUGUAUAAGCACUGUGCUGAAA	269	27	5
hsa-miR-1973	ACCGUGCAAAGGUAGCAUA	171	19	5
hsa-miR-3653	CUAAGAAGUUGACUGAAG	544	18	5
hsa-miR-4417	GGUGGGCUUCCCGGAGGG	175	18	5
hsa-miR-125b-5p	UCCCUGAGACCCUAACUUGUGA	42	22	4
hsa-miR-151a-3p	CUAGACUGAAGCUCCUUGAGG	25	21	4
hsa-miR-16-5p	UAGCAGCACGUAUAUUGGCG	29	22	4
hsa-miR-21-3p	CAACACCAGUCGAUGGGCUGU	20	21	4
hsa-miR-23a-3p	AUCACAUUGCCAGGGAUUUCC	55	21	4
hsa-miR-4419b	GAGGCUGAAGGAAGAUGG	718	18	4
hsa-miR-1273f	GGAGUUGGAGGUUGCAGUG	292	19	3
hsa-miR-1273g-3p	ACCACUGCACUCCAGCCUGAG	210	21	3
hsa-miR-181b-5p	AACAUUCAUUGCUGUCGGUGGGU	38	23	3
hsa-miR-221-3p	AGCUACAUUGUCUGCGGGUUUC	79	23	3
hsa-miR-3615	UCUCUCGGCUCUCGCGGCUC	323	21	3
hsa-miR-9-5p	UCUUUGGUUAUCUAGCUGUAUGA	58	23	3
hsa-let-7c	UGAGGUAGUAGGUUGUAUGGUU	17	22	2
hsa-let-7e-5p	UGAGGUAGGAGGUUGUAUAGUU	27	22	2
hsa-let-7i-5p	UGAGGUAGUAGUUUGUGCUGUU	22	22	2
hsa-miR-103a-3p	AGCAGCAUUGUACAGGGCUAUGA	62	23	2
hsa-miR-106b-5p	UAAAGUGCUGACAGUGCAGAU	170	21	2
hsa-miR-1273e	UUGCUUGAACCCAGGAAGUGGA	342	22	2
hsa-miR-221-5p	ACCUGGCAUACAAUGUAGAUUU	39	22	2
hsa-miR-222-3p	AGCUACAUCUGGCUACUGGGU	36	21	2
hsa-miR-30d-5p	UGUAAACAUCCCCGACUGGAAG	31	22	2

hsa-miR-3960	GGCGGCGGCGGAGGCGGGGG	416	20	2
hsa-let-7d-3p	CUAUACGACCUGCUGCCUUUCU	92	22	1
hsa-let-7d-5p	AGAGGUAGUAGGUUGCAUAGUU	53	22	1
hsa-let-7g-5p	UGAGGUAGUAGUUUGUACAGUU	43	22	1
hsa-let-7i-3p	CUGCGCAAGCUACUGCCUUGCU	483	22	1
hsa-miR-10a-5p	UACCCUGUAGAUCCGAAUUUGUG	2	23	1
hsa-miR-1181	CCGUCGCCGCCACCCGAGCCG	725	21	1
hsa-miR-1225-3p	UGAGCCCCUGUGCCGCCCCCAG	369	22	1
hsa-miR-1244	AAGUAGUUUGUUUGUAUGAGAUGGUU	340	26	1
hsa-miR-125a-5p	UCCCUGAGACCCUUUAACCUUGUGA	35	24	1
hsa-miR-1296	UUAGGGCCCUGGCUCCAUCUCC	271	22	1
hsa-miR-1307-5p	UCGACCGGACCUCGACCGGCU	91	21	1
hsa-miR-146b-5p	UGAGAACUGAAUUCCAUAGGCU	19	22	1
hsa-miR-149-5p	UCUGGCUCUGUGUCUUCACUCCC	121	23	1
hsa-miR-151a-5p	UCGAGGAGCUCACAGUCUAGU	37	21	1
hsa-miR-15b-5p	UAGCAGCACAUCAUGGUUUACA	78	22	1
hsa-miR-181a-2-3p	ACCACUGACCGUUGACUGUACC	102	22	1
hsa-miR-181a-5p	AACAUUCAACGCUGUCGGUGAGU	15	23	1
hsa-miR-191-5p	CAACGGAAUCCAAAAGCAGCUG	8	23	1
hsa-miR-198	GGUCCAGAGGGGAGAUAGGUUC	726	22	1
hsa-miR-204-5p	UUCCCUUUGUCAUCCUAGCCU	89	22	1
hsa-miR-20a-5p	UAAAGUGCUUUAUAGUGCAGGUAG	146	23	1
hsa-miR-219-5p	UGAUUGUCCAAACGCAAUUCU	527	21	1
hsa-miR-22-3p	AAGCUGCCAGUUGAAGAACUGU	33	22	1
hsa-miR-23b-3p	AUCACAUUGCCAGGGAUUACC	59	21	1
hsa-miR-26b-3p	CCUGUUCUCCAUUACUUGGCUC	391	22	1
hsa-miR-299-5p	UGGUUUACCGUCCACAUACA	319	22	1
hsa-miR-29a-3p	UAGCACCAUCUGAAAUCGGUUA	106	22	1
hsa-miR-30e-3p	CUUUCAGUCGGAUGUUUACAGC	71	22	1
hsa-miR-31-3p	UGCUAUGCCAACAUAUUGCCAU	172	22	1
hsa-miR-3198	GUGGAGUCCUGGGGAUUGGAGA	647	22	1
hsa-miR-323a-3p	CACAUUACACGGUCGACCUCU	158	21	1
hsa-miR-342-3p	UCUCACACAGAAUUCGCACCCGU	81	23	1
hsa-miR-3607-3p	ACUGUAAACGCUUUCUGAUG	543	20	1
hsa-miR-3651	CAUAGCCCCGGUCGCUUGUACAUGA	727	24	1
hsa-miR-378a-3p	ACUGGACUUGGAGUCAGAAGG	65	21	1
hsa-miR-379-5p	UGGUAGACUAUGGAACGUAGG	18	21	1
hsa-miR-423-3p	AGCUCGGUCUGAGGCCCCUCAGU	57	23	1
hsa-miR-423-5p	UGAGGGGCAGAGAGCGAGACUUU	41	23	1
hsa-miR-425-5p	AAUGACACGAUCACUCCCGUUGA	111	23	1
hsa-miR-4258	CCCCGCCACCGCCUUGG	728	17	1
hsa-miR-4426	GAAGAUGGACGUACUUU	359	17	1
hsa-miR-4443	UUGGAGGCGUGGGUUUU	663	17	1
hsa-miR-4448	GGCUCCUUGGUCUAGGGGUA	231	20	1
hsa-miR-4697-3p	UGUCAGUGACUCCUGCCCCUUGGU	729	24	1
hsa-miR-4700-3p	CACAGGACUGACUCCUCACCCCAGUG	424	26	1
hsa-miR-4700-5p	UCUGGGGAUGAGGACAGUGUGU	730	22	1
hsa-miR-4797-3p	UCUCAGUAAGUGGCACUCUGU	731	21	1
hsa-miR-484	UCAGGCUCAGUCCCCUCCGAU	118	22	1
hsa-miR-486-5p	UCCUGUACUGAGCUGCCCCGAG	5	22	1
hsa-miR-494	UGAAACAUAACACGGGAAACCUC	240	22	1
hsa-miR-500a-5p	UAAUCCUUGCUACCUGGGUGAGA	303	23	1
hsa-miR-644b-3p	UUCAUUUGCCUCCAGCCUACA	442	22	1
hsa-miR-663a	AGGCGGGGCGCCGCGGGACCGC	365	22	1

Tabla 8: Microvesículas EH

Microvesículas CTX0E03 07EH				
miARN	Secuencia de miARN	SEQ ID NO:	Longitud de miARN	Recuentos de lectura
hsa-miR-1246	AAUGGAUUUUUGGAGCAGG	21	19	78791
hsa-miR-4492	GGGGCUGGGCGCGCGCC	34	17	6012
hsa-miR-4532	CCCCGGGGAGCCCGGCG	23	17	3410
hsa-miR-4488	AGGGGGCGGGCUCCGGCG	61	18	1737
hsa-miR-4485	UAACGGCCGCGGUACCCUAA	67	20	319
hsa-miR-4508	GCGGGGCUGGGCGCGCG	135	17	221
hsa-miR-4516	GGGAGAAGGGUCGGGGC	110	17	114
hsa-miR-4466	GGGUGCGGGCCGGCGGGG	264	18	61
hsa-miR-4497	CUCCGGGACGGCUGGGC	232	17	51
hsa-miR-3195	CGCGCCGGGCCCGGGUU	716	17	41
hsa-miR-1973	ACCGUGCAAAGGUAGCAUA	171	19	30
hsa-miR-21-5p	UAGCUUAUCAGACUGAUGUUA	9	22	22
hsa-miR-4284	GGGCUCACAUACCCCAU	191	18	20
hsa-miR-4792	CGGUGAGCGCUCGCGGCG	363	18	12
hsa-miR-92a-3p	UAUUGCACUUGUCCCGGCCUGU	7	22	12
hsa-miR-1291	UGGCCCUGACUGAAGACCAGCAGU	294	24	11
hsa-miR-3676-5p	AGGAGAUCCUGGGUU	280	15	10
hsa-miR-100-5p	AACCCGUAGAUCCGAACUUGUG	3	22	8
hsa-miR-3656	GGCGGGUGCGGGGGUGG	251	17	8
hsa-miR-663b	GGUGGCCCGGCCGUGCCUGAGG	180	22	8
hsa-let-7a-5p	UGAGGUAGUAGGUUGUAUAGUU	1	22	7
hsa-miR-1290	UGGAUUUUUGGAUCAGGGA	375	19	7
hsa-miR-3687	CCCGGACAGGCGUUCGUGCGACGU	190	24	7
hsa-miR-4461	GAUUGAGACUAGUAGGGCUAGGC	52	23	6
hsa-miR-664-5p	ACUGGCUAGGGAAAUGAUUGGAU	91	24	6
hsa-miR-92b-3p	UAUUGCACUCGUCCCGGCCUCC	13	22	6
hsa-miR-125b-5p	UCCCUGAGACCCUAACUUGUGA	42	22	5
hsa-miR-3653	CUAAGAAGUUGACUGAAG	544	18	5
hsa-let-7f-5p	UGAGGUAGUAGAUUGUAUAGUU	11	22	4
hsa-miR-16-5p	UAGCAGCACGUAAAUUUGGCG	29	22	4
hsa-miR-181a-5p	AACAUUCAACGCUGUCGGUGAGU	15	23	4
hsa-miR-3609	CAAAGUGAUGAGUAAUACUGGCUG	216	24	4
hsa-miR-9-5p	UCUUUGGUUAUCUAGCUGUAUGA	58	23	4
hsa-let-7c	UGAGGUAGUAGGUUGUAUGGUU	17	22	3
hsa-miR-1244	AAGUAGUUGGUUUGUAUGAGAUGGUU	59	26	3
hsa-miR-127-3p	UCGGAUCCGUCUGAGCUUGGCU	14	22	3
hsa-miR-181b-5p	AACAUUCAUUGCUGUCGGUGGGU	38	23	3
hsa-miR-21-3p	CAACACCAGUCGAUGGGCUGU	20	21	3
hsa-miR-26a-5p	UUCAAGUAAUCCAGGAUAGGCU	12	22	3
hsa-miR-30c-5p	UGUAAACAUCCUACACUCUCAGC	66	23	3
hsa-miR-3960	GGCGGCGGCGGAGGCGGGGG	416	20	3
hsa-miR-485-3p	GUCAUACACGGCUCUCCUCUCU	153	22	3
hsa-let-7b-5p	UGAGGUAGUAGGUUGUGUGGUU	28	22	2
hsa-let-7g-5p	UGAGGUAGUAGUUUGUACAGUU	43	22	2
hsa-miR-1273f	GGAGAUGGAGGUUGCAGUG	292	19	2
hsa-miR-151a-3p	CUAGACUGAAGCUCCUUGAGG	25	21	2
hsa-miR-182-5p	UUUGGCAUUGGUAGAACUCACACU	16	24	2
hsa-miR-191-5p	CAACGGAAUCCCAAAGCAGCUG	8	23	2
hsa-miR-197-3p	UUCACCACCUUCUCCACCCAGC	122	22	2
hsa-miR-423-5p	UGAGGGGCAGAGAGCGAGACUUU	41	23	2

hsa-miR-4468	AGAGCAGAAGGAUGAGAU	732	18	2
hsa-miR-644b-5p	UGGGCUAAGGGAGAUAUUGGGUA	724	24	2
hsa-miR-93-5p	CAAAGUGCUGUUCGUGCAGGUAG	116	23	2
hsa-let-7d-5p	AGAGGUAGUAGGUUGCAUAGUU	92	22	1
hsa-miR-1225-3p	UGAGCCCCUGUGCCGCCCCCAG	369	22	1
hsa-miR-1254	AGCCUGGAAGCUGGAGCCUGCAGU	270	24	1
hsa-miR-1273g-3p	ACCACUGCACUCCAGCCUGAG	210	21	1
hsa-miR-1275	GUGGGGGAGAGGCUGUC	162	17	1
hsa-miR-1296	UUAGGGCCCUGGCUCCAUCUCC	271	22	1
hsa-miR-1307-5p	UCGACCGGACCUCGACCGGCU	91	21	1
hsa-miR-134	UGUGACUGGUUGACCAGAGGGG	94	22	1
hsa-miR-15b-5p	UAGCAGCACAUCAUGGUUUACA	78	22	1
hsa-miR-17-5p	CAAAGUGCUIACAGUGCAGGUAG	145	23	1
hsa-miR-1972	UCAGGCCAGGCACAGUGGCUCA	733	22	1
hsa-miR-22-3p	AAGCUGCCAGUUGAAGAACUGU	33	22	1
hsa-miR-25-3p	CAUUGCACUUGUCUCGGUCUGA	63	22	1
hsa-miR-27b-3p	UUCACAGUGGCUAAGUUCUGC	6	21	1
hsa-miR-3065-5p	UCAACAAAAUCACUGAUGCUGGA	226	23	1
hsa-miR-30d-5p	UGUAAACAUCCCCGACUGGAAG	31	22	1
hsa-miR-320a	AAAAGCUGGGUUGAGAGGGCGA	97	22	1
hsa-miR-342-3p	UCUCACACAGAAAUCGCACCCGU	81	23	1
hsa-miR-3648	AGCCGCGGGGAUCGCCGAGGG	259	21	1
hsa-miR-3652	CGGCUGGAGGUGUGAGGA	722	18	1
hsa-miR-376c	AACAUAGAGGAAAUUCCACGU	185	21	1
hsa-miR-378a-3p	ACUGGACUUGGAGUCAGAAGG	65	21	1
hsa-miR-409-3p	GAAUGUUGCUCGGUGAACCCCU	47	22	1
hsa-miR-433	AUCAUGAUGGGCUCUCGGUGU	174	22	1
hsa-miR-4417	GGUGGGCUUCCCGGAGGG	175	18	1
hsa-miR-4448	GGCUCCUUGGUCUAGGGGUA	231	20	1
hsa-miR-4454	GGAUCCGAGUCACGGCACCA	299	20	1
hsa-miR-454-3p	UAGUGCAAUAUUGCUUAUAGGGU	169	23	1
hsa-miR-4800-3p	CAUCCGUCCGUCUGUCCAC	549	19	1
hsa-miR-493-3p	UGAAGGUCUACUGUGUGCCAGG	83	22	1
hsa-miR-5095	UUACAGGCGUGAACCACCGCG	723	21	1
hsa-miR-574-3p	CACGCUCAUGCACACACCCACA	253	22	1
hsa-miR-665	ACCAGGAGGCUGAGGCCCCU	309	20	1
hsa-miR-720	UCUCGCUGGGGCCUCCA	84	17	1
hsa-miR-99a-5p	AACCCGUAGAUCGGAUCUUGUG	52	22	1
hsa-miR-99b-5p	CACCCGUAGAACCGACCUUGCG	4	22	1

Tabla 9: Exosomas EH

Exosomas CTX0E03 07EH				
miARN	Secuencia de miARN	SEQ ID NO:	Longitud de miARN	Recuentos de lectura
hsa-miR-1246	AAUGGAUUUUUGGAGCAGG	21	19	111092
hsa-miR-4492	GGGGCUGGGCGCGCGCC	34	17	5188
hsa-miR-4532	CCCCGGGGAGCCCGGCG	23	17	3368
hsa-miR-4488	AGGGGGCGGGCUCGGCG	61	18	1389
hsa-miR-4485	UAACGGCCGCGGUACCCUAA	67	20	386
hsa-miR-4508	GCGGGGCUGGGCGCGCG	135	17	188
hsa-miR-4516	GGGAGAAGGGUCGGGGC	110	17	135
hsa-miR-4497	CUCCGGGACGGCUGGGC	232	17	73
hsa-miR-1973	ACCGUGCAAAGGUAGCAUA	171	19	50
hsa-miR-3195	CGCGCCGGGCCCGGGUU	716	17	48
hsa-miR-4466	GGGUGCGGGCCGGCGGGG	264	18	43

hsa-let-7a-5p	UGAGGUAGUAGGUUGUAUAGUU	1	22	20
hsa-miR-99b-5p	CACCCGUAGAACCGACCUUGCG	4	22	19
hsa-miR-21-5p	UAGCUUAUCAGACUGAUGUUGA	9	22	18
hsa-miR-92a-3p	UAUUGCACUUGUCCCGGCCUGU	7	22	18
hsa-miR-3676-5p	AGGAGAUCCUGGGUU	280	15	17
hsa-miR-4792	CGGUGAGCGCUCGCUGGC	363	18	15
hsa-miR-664-5p	ACUGGCUAGGGAAAAUGAUUGGAU	443	24	13
hsa-miR-100-5p	AACCCGUAGAUCCGAACUUGUG	3	22	11
hsa-miR-1291	UGGCCUGACUGAAGACCAGCAGU	294	24	10
hsa-miR-16-5p	UAGCAGCACGUAAAUUUGGCG	29	22	10
hsa-miR-4284	GGGCUCACAUACCCCAU	191	18	10
hsa-miR-663b	GGUGGCCCGGCCGUGCCUGAGG	180	22	9
hsa-miR-25-3p	CAUUGCACUUGUCUCGGUCUGA	63	22	8
hsa-miR-3656	GGCGGGUGCGGGGGUGG	251	17	8
hsa-miR-181a-5p	AACAUUCAACGCUGUCGGUGAGU	15	23	7
hsa-miR-26a-5p	UUCAAGUAAUCCAGGAUAGGCU	12	22	6
hsa-miR-3654	GACUGGACAAGCUGAGGAA	325	19	6
hsa-miR-644b-5p	UGGGCUAAGGGAGAUGAUUGGGUA	724	24	6
hsa-let-7b-5p	UGAGGUAGUAGGUUGUGUGGUU	28	22	5
hsa-let-7f-5p	UGAGGUAGUAGAUUGUAUAGUU	11	22	5
hsa-miR-1290	UGGAUUUUUGGAUCAGGGA	375	19	5
hsa-miR-4426	GAAGAUGGACGUACUUU	359	17	5
hsa-miR-5096	GUUUCACCAUGUUGGUCAGGC	220	21	5
hsa-miR-125b-5p	UCCCUGAGACCCUAACUUGUGA	42	22	4
hsa-miR-1273f	GGAGAUGGAGGUUGCAGUG	292	19	4
hsa-miR-191-5p	CAACGGAAUCCCAAAGCAGCUG	8	23	4
hsa-miR-22-3p	AAGCUGCCAGUUGAAGAACUGU	33	22	4
hsa-miR-3609	CAAAGUGAUGAGUAAUACUGGCUG	216	24	4
hsa-miR-3687	CCCGGACAGGCGUUCGUGCGACGU	190	24	4
hsa-miR-93-5p	CAAAGUGCUGUUCGUGCAGGUAG	116	23	4
hsa-miR-1248	ACCUUCUUGUAUAAGCACUGUGCUAAA	269	27	3
hsa-miR-1273g-3p	ACCACUGCACUCCAGCCUGAG	210	21	3
hsa-miR-151a-3p	CUAGACUGAAGCUCCUUGAGG	25	21	3
hsa-miR-182-5p	UUUGGCAAUGGUAGAACUCACACU	16	24	3
hsa-miR-221-3p	AGCUACAUUGUCUGCUGGGUUUC	79	23	3
hsa-miR-222-3p	AGCUACAUCUGGCUACUGGGU	36	21	3
hsa-miR-29a-3p	UAGCACCAUCUGAAAUCGGUUA	106	22	3
hsa-miR-4461	GAUUGAGACUAGUAGGGCUAGGC	129	23	3
hsa-miR-486-5p	UCCUGUACUGAGCUGCCCCGAG	5	22	3
hsa-miR-92b-3p	UAUUGCACUCGUCCCGGCCUCC	13	22	3
hsa-miR-9-5p	UCUUUGGUUAUCUAGCUGUAUGA	58	23	3
hsa-miR-98	UGAGGUAGUAAGUUGUAUUGUU	10	22	3
hsa-let-7d-5p	AGAGGUAGUAGGUUGCAUAGUU	53	22	2
hsa-miR-134	UGUGACUGGUUGACCAGAGGGG	94	22	2
hsa-miR-151a-5p	UCGAGGAGCUCACAGUCUAGU	37	21	2
hsa-miR-15b-5p	UAGCAGCAUCAUGGUUUACA	78	22	2
hsa-miR-30a-5p	UGUAAACAUCUCGACUGGAAG	30	22	2
hsa-miR-3124-3p	ACUUUCCUCACUCCCGUGAAGU	734	22	2
hsa-miR-3653	CUAAGAAGUUGACUGAAG	544	18	2
hsa-let-7c	UGAGGUAGUAGGUUGUAUGGUU	17	22	1
hsa-let-7d-3p	CUAUACGACCUGCUGCCUUUCU	92	22	1
hsa-let-7g-5p	UGAGGUAGUAGUUUGUACAGUU	43	22	1
hsa-let-7i-5p	UGAGGUAGUAGUUUGUGCUGUU	22	22	1
hsa-miR-103a-3p	AGCAGCAUUGUACAGGGCUAUGA	62	23	1
hsa-miR-106b-5p	UAAAGUGCUGACAGUGCAGAU	170	21	1

hsa-miR-1244	AAGUAGUUGGUUUUGUAUGAGAUGGUU	340	26	1
hsa-miR-128	UCACAGUGAACCGGUCUCUUU	109	21	1
hsa-miR-1285-3p	UCUGGGCAACAAAGUGAGACCU	464	22	1
hsa-miR-1307-3p	ACUCGGCGUGGGGUCGGUCGUG	124	22	1
hsa-miR-140-3p	UACCACAGGGUAGAACCACGG	138	21	1
hsa-miR-148b-3p	UCAGUGCAUCACAGAACUUUGU	48	22	1
hsa-miR-181b-5p	AACAUUCAUUGCUGUCGGUGGGU	38	23	1
hsa-miR-193a-3p	AACUGGCCUACAAAGUCCCAGU	386	22	1
hsa-miR-1972	UCAGGCCAGGCACAGUGGCUCA	733	22	1
hsa-miR-21-3p	CAACACCAGUCGAUGGGCUGU	20	21	1
hsa-miR-2277-3p	UGACAGCGCCCUGCCUGGCUC	735	21	1
hsa-miR-23a-3p	AUCACAUUGCCAGGGAUUUCC	55	21	1
hsa-miR-23b-3p	AUCACAUUGCCAGGGAUUACC	59	21	1
hsa-miR-24-3p	UGGCUCAGUUCAGCAGGAACAG	119	22	1
hsa-miR-27a-3p	UUCACAGUGGCUAAGUUCGCG	46	21	1
hsa-miR-27b-3p	UUCACAGUGGCUAAGUUCUGC	6	21	1
hsa-miR-299-3p	UAUGUGGGAUGGUAAACCGCUU	182	22	1
hsa-miR-30b-5p	UGUAAACAUCUACACUCAGCU	96	22	1
hsa-miR-30c-5p	UGUAAACAUCUACACUCUCAGC	66	23	1
hsa-miR-31-3p	UGCUAUGCCAACAUUUGCCAUC	172	22	1
hsa-miR-3196	CGGGGCGGCAGGGGCCUC	717	18	1
hsa-miR-3198	GUGGAGUCCUGGGGAUUGGAGA	647	22	1
hsa-miR-320a	AAAAGCUGGGUUGAGAGGGCGA	97	22	1
hsa-miR-329	AACACACCUGGUUAACCUCUUU	214	22	1
hsa-miR-339-5p	UCCCUGUCCUCCAGGAGCUCACG	402	23	1
hsa-miR-34a-5p	UGGCAGUGUCUAGCUGGUUGU	101	22	1
hsa-miR-3607-5p	GCAUGUGAUGAAGCAAUUCAGU	249	22	1
hsa-miR-3648	AGCCGCGGGGAUCGCCGAGGG	259	21	1
hsa-miR-376c	AACAUAGAGGAAAUUCCACGU	185	21	1
hsa-miR-3960	GGCGGCGGCGGAGGCGGGGG	416	20	1
hsa-miR-411-3p	UAUGUAAACACGGUCCACUAACC	482	22	1
hsa-miR-423-3p	AGCUCGGUCUGAGGCCCCUCAGU	57	23	1
hsa-miR-423-5p	UGAGGGGCAGAGAGCGAGACUUU	41	23	1
hsa-miR-4417	GGUGGGCUUCCCGGAGGG	175	18	1
hsa-miR-4444	CUCGAGUUGGAAGAGGCG	418	18	1
hsa-miR-4499	AAGACUGAGAGGAGGGA	736	17	1
hsa-miR-4521	GCUAAGGAAGUCCUGUGCUCAG	233	22	1
hsa-miR-4680-5p	AGAACUCUUGCAGUCUUGAUGU	737	23	1
hsa-miR-4709-5p	ACAACAGUGACUUGCUCUCCAA	575	22	1
hsa-miR-501-3p	AAUGCACCCGGGCAAGGAUUCU	26	22	1
hsa-miR-644b-3p	UUCAUUUGCCUCCAGCCUACA	442	22	1
hsa-miR-654-3p	UAUGUCUGCUGACCAUCACCUU	336	22	1
hsa-miR-9-3p	AUAAAGCUAGAUAAACCGAAAGU	183	22	1
hsa-miR-940	AAGGCAGGGCCCCCGCUCCCC	366	21	1
hsa-miR-99a-5p	AACCCGUAGAUCGGAUCUUGUG	52	22	1

D) Identificación de los principales ARN codificantes y no codificantes mediante el análisis GENCODE realizado en exosomas, MV y células productoras

5 Tabla 10: Número total de lecturas de secuencia identificadas mediante el uso de GENCODE en cada muestra analizada

CTX0E0307EH	CTX0E0307EH	CTX0E0307EH	CTX0E0307EI	CTX0E0307EIE	CTX0E0307EI
Célula	EXO	MV	Célula	XO	MV
18741941	12678688	10876797	22116110	16311289	835970

Usando el análisis de la base de datos GENCODE de los resultados de la secuencia, se identificaron siete secuencias putativas nuevas de miARN en exosomas (EXO), microvesículas (MV) y células productoras, como se

muestra en la Tabla 11. (las lecturas de nb CTX0E03 07EI de MV están tergiversadas debido a la menor cantidad de material de partida - véase la Tabla 10). Estos datos se muestran gráficamente en la Figura 16, que muestra que estas secuencias se transportan preferentemente en exosomas y microvesículas en comparación con las células.

Símbolo del gen	ID del transcrito	Longitud	Tipo de ARN	Células CTX0E0307EH	EXO CTX0E0307EH	MV CTX0E0307EHE	Células CTX0E0307EI	EXO CTX0E0307EI	MV CTX0E0307EI
AC079949.1	AC079949.1-201	57	Nuevo miARN	2629	27006	14873	2425	11433	848
AP000318.1	AP000318.1-201	64	Nuevo miARN	1353	9379	11002	7469	2963	419
AL161626.1	AL161626.1-201	57	Nuevo miARN	471	4450	3712	291	1263	129
AC004943.1	AC004943.1-201	81	Nuevo miARN	24	81	43	23	94	5
AL121897.1	AL121897.1-201	89	Nuevo miARN	6	22	14	2	30	3

Tabla 11: Identificación de secuencias putativas nuevas de miARN usando GENCODE en exosomas (EXO), microvesículas (MV) y células productoras. Las lecturas de MV CTX0E03 07EI están tergiversadas debido a la baja cantidad de materia de partida (tabla 1). Las ID de los transcritos fueron tomadas a partir de la base de datos Ensembl (www.ensembl.org).

Validación y de nuevos miARN

AC079949.1-201 (SEQ ID NO: 738)

Gen: AC079949.1 ENSG00000239776

> 12 adn:cromosoma cromosoma:GRCh37:12:127650616:127650672:1
GGCCGCGCCCCGTTTCCAGGACAAAGGGCACTCCGCACCGGACCCTGGTCCCAGCG

Para el miARN maduro putativo AC079949.1-201, se identificó el gaccaggguccggugcggagug (SEQ ID NO: 745) como el posible miARN madurado en el tallo 5' usando <http://mirna.imbb.forth.gr/MatureBayes.html>, una herramienta para encontrar miARN maduro dentro de una secuencia precursora de miARN utilizando un clasificador Naive Bays. Su validación de presencia se realizó usando la secuencia de cebador AGGGTCCGGTGCGGAGT (SEC ID NO: 746). Esta secuencia se introdujo en mirbase (<http://www.mirbase.org/>) y se encontró el siguiente miARN con una secuencia similar: *Bos taurus* miR-2887-1 (No. de acceso MIMAT0013845).

bta-miR-2887: 9-20 (SEQ ID NO: 747)

```

AC079949 (5)          2  ggguccggugcg  13
                        |||||
bta-miR-2887          9  ggguccggugcg  20

```

La presencia de este nuevo miARN se probó mediante qRT-PCR en miARN retrotranscrito de exosomas purificados.

Se realizó el mismo análisis usando el tallo 3' de AC079949, secuencia TGCGGAGTGCCCTTTGTCTT (SEQ ID NO: 748), pero en este caso no se identificó ningún miARN similar en mirbase.

AP000318.1-201 (SEQ ID NO: 739)

Gen: AP000318.1 ENSG00000266007

> 21 adn: cromosoma cromosoma: GRCh37:21:35677430:35677493:1
CCCACTCCCTGGCGCCGCTTGTGGAGGGCCCAAGTCCTTCTGATTGAGGCCCAACCCGTGGAAG

Para el miARN maduro putativo AP000318.1-201, se identificó ggagggcccaaguccuucugau (SEQ ID NO: 744) como el posible miARN maduro del tallo 5'. Su validación de presencia se realizó utilizando la secuencia del cebador GGAGGGCCCAAGTCCTTCTGAT (SEC ID NO: 749). Se identificó el tallo-bucle del miR-55 de *Caenorhabditis remanei* como un miARN similar. La validación del cebador se llevó a cabo nuevamente mediante qRT-PCR.

crm-miR-55-5p: 4-17 (SEQ ID NO: 750)

```

AP000318.1          20  cccaaguccuucug  7
                        |||||
crm-miR-55-5p        4  cccaagugcuucug  17

```

AL161626.1-201 (SEQ ID NO: 740)

Gen: AL161626.1 ENSG00000241781

> 9 adn:cromosoma cromosoma:GRCh37:9:79186731:79186787:1

CGCCGGGACCGGGGTCCGGGGCGGAGTGCCCTTCCTCTGGGAAACGGGGTGCGGC

- 5 Para el miARN maduro putativo AL161626.1-201, se identificó ggcggagugccuuccuuccg (SEQ ID NO: 743) como el posible miARN madurado del tallo 5'. Su validación de presencia se realizó usando la secuencia del cebador CGGAGTGCCCTTCCTCTCCT (SEQ ID NO: 751). Se identificaron el tallo-bucle del miR164c de *Zea mays* y el tallo-bucle del miR164f de *Achypodium distachyon* como miARN similar. La validación del cebador se llevó a cabo nuevamente mediante qRT-PCR.

10 zma-miR164c-3p: 4-15 (SEQ ID NO: 752)

```

AL161626.1          5  ggcggagugccuuccuuccg  16
                      |||||
zma-miR164c-3p      4  ggcggagugccuuccuuccg  15

```

AC004943.1 (SEQIDNO: 741)

15

Gen: AC004943.1 ENSG00000265573

> 16 adn:cromosoma cromosoma:GRCh37:16:72821592:72821672:-1

```

GCTTCACGTCCCCACCGGCGGCGGCGGCGGTGGCAGTGGCGGCGGCGGCGGCGGTGGCGG
CGGCGGCGGCGGCGGCGGCGGCTC

```

20

AL121897.1 (SEQIDNO: 742)

Gen: AL121897.1 ENSG00000264308

> 20 adn:cromosoma cromosoma:GRCh37:20:30865503:30865591:1

25

```

GCCGCCCGCCGCCGCCGCCGCCGCCGCCGCCGCCGCCGCCGCCGCCGCCGCCGCTTTCGGCTCGGG
CCTCAGGTGAGTCGGAGGGGCCGGGCGCC

```

ARN misceláneo (ARN_misc), incluido putativo nuevo

- 30 ARN_misc es la abreviatura de ARN misceláneo, un término general para una serie de ARN pequeño misceláneo. La característica del transcrito misceláneo no está definida por otras claves de ARN.

Lista de ARN_misc conocidos y nuevos de clasificación superior identificados usando el conjunto de datos de secuencia GENCODE:

35

Símbolo del gen	ID del transcrito	Longitud	Tipo de ARN	Células CTX0E03 07EH	EXO CTX0E0307EH	MV CTX0E0307EH	Células CTX0E03 07EI	EXO CTX0E0307EI	MV CTX0E0307EI
RPPH1	RPPH1-201	333	ARN misc	76	2229	1785	0	1077	197
RMRP	RMRP-201	264	ARN misc	139	1803	1443	191	659	87
RPPH1	RPPH1-001	638	ARN misc	182	931	1372	795	2017	157
VTARN1-1	VTARN1-1-201	99	ARN misc	43	720	52	247	210	9
Y_ARN	Y_ARN.321-201	93	ARN misc nuevo	159	196	661	960	903	217
Y_ARN	Y_ARN.725-201	95	ARN misc nuevo	1092	18	74	1005	39	11
Y_ARN	Y_ARN.125-201	96	ARN misc nuevo	1079	15	58	906	27	12
Y_ARN	Y_ARN.118-201	99	ARN misc nuevo	134	12	9	156	45	7
Y_ARN	Y_ARN.394-201	109	ARN misc nuevo	9	9	7	33	13	1
Y_ARN	Y_ARN.687-201	111	ARN misc nuevo	36	6	15	103	41	10
Y_ARN	Y_ARN.144-201	102	ARN misc nuevo	129	5	21	187	84	5
Y_ARN	Y_ARN.337-201	105	ARN misc nuevo	7	4	0	15	4	0
Y_ARN	Y_ARN.413-201	97	ARN misc nuevo	136	4	8	125	46	3
Y_ARN	Y_ARN.30-201	103	ARN misc nuevo	74	3	3	62	21	2

Tabla 12: Identificación de secuencias de ARN misc, incluyendo ARN misc putativo nuevo, usando GENCODE en exosomas (EXO), microvesículas (MV) y células productoras. (las lecturas de MV CTX0E03 07EI están mal representadas debido a la baja cantidad de material de partida - Tabla 10). Las ID de los transcritos se tomaron de la base de datos Ensembl (www.ensembl.org).

40

Entre los ARN_misc las siguientes secuencias se encontraron preferentemente sub y sobretransportadas en exosomas y MV: RPPH1, RMRP y VTARN1-1 sobretransportados y Y_ARN.725-201, y Y_ARN.125-201 subtransportados, respectivamente. RPPH1 es un componente H1 de ARN ribonucleasa P. El gen RMRP codifica el componente de ARN del ARN mitocondrial que procesa la endorribonucleasa, que escinde el ARN mitocondrial en un sitio de cebado de la replicación del ADN mitocondrial. Este ARN también interactúa con la subunidad catalítica de la transcriptasa inversa de telomerasa para formar un complejo de ribonucleoproteína distinto que tiene actividad

45

de ARN polimerasa dependiente del ARN y produce ARN de cadena doble que pueden procesarse en ARN pequeño de interferencia. VTARN1-1 es el componente 1 del ARN bóveda. Las bóvedas son ribonucleoproteínas citoplásmicas grandes y están compuestas por una proteína principal de la bóveda, MVP, 2 proteínas menores de la bóveda, TEP1 y PARP4, y un componente de ARN no traducido, VTARN1-1. Y_ARN.725-201, y Y_ARN.125-201 son nuevos ARN_misc y su función no está definida.

ARN misceláneo de Metazoarios

El ARN de la partícula de reconocimiento de señal, también conocido como ARN 7SL, 6S, ffs o 4.5S, es el componente de ARN del complejo de ribonucleoproteína de la partícula de reconocimiento de señal (SRP). SRP es una ribonucleoproteína universalmente conservada que dirige el tráfico de proteínas dentro de la célula y permite que sean secretadas. El ARN de SRP, junto con una o más proteínas de SRP, contribuye a la unión y liberación del péptido señal. Los componentes del ARN y la proteína de este complejo están altamente conservados, pero varían entre los diferentes reinos de la vida.

Lista de los principales ARN_miscs de Metazoarios identificados usando el conjunto de datos de secuencia GENCODE:

Símbolo del gen	ID del transcrito	Longitud	Tipo de ARN	Células CTX0E0307EH	EXO CTX0E0307EH	MV CTX0E0307EH	Células CTX0E0307EI	EXO CTX0E0307EI	MV CTX0E0307EI
SRP de Metazoarios	SRP.791-201 de Metazoarios	288	Reconocimiento de señal Metozoario	679	2324	2058	771	2698	465
SRP de Metazoarios	SRP.561-201 de Metazoarios	294	Reconocimiento de señal Metozoario	634	2006	1683	744	2147	432
SRP de Metazoarios	SRP.864-201 de Metazoarios	297	Reconocimiento de señal Metozoario	252	1884	1544	78	170	148
SRP de Metazoarios	SRP.824-201 de Metazoarios	297	Reconocimiento de señal Metozoario	438	881	958	505	1860	342
SRP de Metazoarios	SRP.72-201 de Metazoarios	278	Reconocimiento de señal Metozoario	441	630	631	494	2184	349
SRP de Metazoarios	SRP.151-201 de Metazoarios	307	Reconocimiento de señal Metozoario	377	464	470	432	1431	265
SRP de Metazoarios	SRP.208-201 de Metazoarios	277	Reconocimiento de señal Metozoario	382	410	431	422	1104	242
SRP de Metazoarios	SRP.501-201 de Metazoarios	280	Reconocimiento de señal Metozoario	265	272	266	236	434	44
SRP de Metazoarios	SRP.682-201 de Metazoarios	298	Reconocimiento de señal Metozoario	12	52	21	10	13	2

Tabla 13: Identificación de secuencias de ARN (ARN misc), usando GENCODE en exosomas (EXO), microvesículas (MV) y células productoras. Las ID de los transcritos se tomaron de la base de datos Ensembl (www.ensembl.org).

RRNA (ARN ribosomal)

El ARN ribosomal (ARNr) forma parte del orgánulo que sintetiza proteínas conocido como ribosoma y que se exporta al citoplasma para ayudar a traducir la información en ARN mensajero (ARNm) en proteína. Los componentes de ARNr de ribosoma eucariótico (80S) son: unidad grande (ARNr 5S, 5.8S y 28S) unidad pequeña (ARNr 18S). Tanto el ARNr 28S como el 5.8S se sobretransportan selectivamente en exosomas y MV.

Lista de los principales ARNr identificados usando el conjunto de datos de secuencia GENCODE:

Símbolo del gen	ID del transcrito	Longitud	Tipo de ARN	Células CTX0E0307EH	EXO CTX0E0307EH	MV CTX0E0307EH	Células CTX0E0307EI	EXO CTX0E0307EI	MV CTX0E0307EI
ARN5-8SP6	ARN5-8SP6-201	152	ARNr	205.008	1.148.190	706.558	213.187	135.909	14.732
ARN26S5	ARN26S5-001	432	ARNr	86.111	458.585	516.754	62.829	390.237	47.483
ARN18S5	ARN18S5-001	599	ARNr	74.634	52.055	61.639	116.874	138.484	14.616
ARN5-8SP2	ARN5-8SP2-201	152	ARNr	6.488	1.719	1.540	9.231	3.112	149
ARN5-8SP5	ARN5-8SP5-201	152	ARNr	2.794	7.393	3.924	7.314	3.579	232

Tabla 14: Identificación de secuencias de ARNr, usando GENCODE en exosomas (EXO), microvesículas (MV) y células productoras. Las ID de los transcritos se tomaron de la base de datos Ensembl (www.ensembl.org).

ARN nucleolar pequeño: ARNnup

Los ARN nucleolares pequeños (ARNnup) son una clase de moléculas de ARN pequeño que guían principalmente modificaciones químicas de otros ARN, principalmente ARN ribosómicos, ARN de transferencia y ARN nucleares pequeños. Hay dos clases principales de ARNnup, los ARNnup de la caja C/D que están asociados con la metilación, y los ARNnup de la caja H/ACA que están asociados con la pseudouridilación.

Lista de los principales ARNnup identificados usando el conjunto de datos de secuencia GENCODE:

Símbolo del gen	ID del transcrito	Longitud	Tipo de ARN	Células CTX0E0307EH	EXO CTX0E0307EH	MV CTX0E0307EH	Células CTX0E0307EI	EXO CTX0E0307EI	MV CTX0E0307EI
SNORD3A	SNORD3A-201	216	ARNnup	1.433	2.085	1.621	906	1.732	120
SNORD3C	SNORD3C-201	216	ARNnup	1.169	1.702	1.220	639	1.176	86
SNORD29	SNORD29-201	65	ARNnup	28.130	1.633	1.070	36.677	1.752	45
SNORD83B	SNORD83B-201	93	ARNnup	1.835	675	487	638	575	29
SNORD30	SNORD30-201	70	ARNnup	29.743	254	244	29.071	283	24

Tabla 15: Identificación de secuencias de ARNnup, usando GENCODE en exosomas (EXO), microvesículas (MV) y células productoras. Las ID de los transcritos se tomaron de la base de datos Ensembl (www.ensembl.org).

ARN nuclear pequeño (ARNnp)

El ácido ribonucleico nuclear pequeño (ARNnp), también conocido comúnmente como U-ARN, es una clase de moléculas de ARN pequeño que componen el espliceosoma principal que se denominan U1, U2, U4, U5 y U6, y participan en varias interacciones ARN-ARN y ARN-proteína. Su función principal es en el procesamiento de pre-ARNm (ARNhn) en el núcleo. También se ha demostrado que ayudan en la regulación de los factores de transcripción (ARN 7SK) o la ARN polimerasa II (ARN B2) y el mantenimiento de los telómeros.

Lista de los principales ARNnp identificados usando el conjunto de datos de secuencia GENCODE:

Símbolo del gen	ID del transcrito	Longitud	Tipo de ARN	Células CTX0E0307EH	EXO CTX0E0307EH	MV CTX0E0307EH	Células CTX0E0307EI	EXO CTX0E0307EI	MV CTX0E0307EI
U2	U2.38-201	191	ARNnp	1.354	71.596	49.223	751	35.290	1.919
U2	U2.6-201	192	ARNnp	834	15.561	13.594	303	8.146	272
U1	U1.81-201	164	ARNnp	584	10.901	7.307	91	3.197	121
U1	U1.190-201	167	ARNnp	533	9.927	6.689	48	2.187	84
U2	U2.7-201	191	ARNnp	201	9.267	3.109	288	6.736	262

Tabla 16A: Identificación de secuencias de ARNnp, usando GENCODE en exosomas (EXO), microvesículas (MV) y células productoras. Las ID de los transcritos se tomaron de la base de datos Ensembl (www.ensembl.org).

ARNncig y nuevo ARNncig

Los ARN no codificantes intergénicos grandes (ARNncig) están emergiendo como reguladores clave de diversos procesos celulares. La determinación de la función de los ARNncig individuales sigue siendo un desafío. Los ARN no codificantes largos (ARNnc largos, ARNncl) son transcritos de codificación no proteica de más de 200 nucleótidos.

Lista de los principales ARNncig previamente conocidos y nuevos identificados usando el conjunto de datos de secuencia GENCODE:

Símbolo del gen	ID del transcrito	Longitud	Tipo de ARN	Células CTX0E0307EH	EXO CTX0E0307EH	MV CTX0E0307EH	Células CTX0E0307EI	EXO CTX0E0307EI	MV CTX0E0307EI
RP11-108M9.3	RP11-108M9.3-001	1.761	ARNncig nuevo	244	159	240	539	324	45
RP11-329L6.1	RP11-329L6.1-001	507	ARNncig nuevo	19	70	41	29	84	2
RP11-160E2.6	RP11-160E2.6-001	637	ARNncig nuevo	228	67	115	489	74	
AC004528.3	AC004528.3-001	107	ARNncig nuevo	16	58	46	14	55	4
MALAT1	MALAT1-201	4.585	ARNncig	150	308	234	26	182	12
GAS5	GAS5-007	2.743	ARNncig	12.024	215	120	46.501	875	13

Tabla 16B: Identificación de secuencias de ARNncig y ARNncig putativo nuevo, usando GENCODE en exosomas (EXO), microvesículas (MV) y células productoras. Las ID de los transcritos se tomaron de la base de datos Ensembl (www.ensembl.org).

El ARNncig de GAS5 se expresa mucho en el productor de células en comparación con, en exosomas y microvesículas (menos transportados tanto en exosomas como en MV).

ARNm

También se identificaron los ARNm de secuenciación codificante.

Símbolo del gen	ID del transcrito	Longitud	Tipo de ARN	Células CTX0E0307EH	EXO CTX0E0307EH	MV CTX0E0307EH	Células CTX0E0307EI	EXO CTX0E0307EI	MV CTX0E0307EI
EEF2	EEF2-201	9.407	ARN m	710	578	449	1.155	471	33
MTRNR2L8	MTRNR2L8-201	1.290	ARN m	1.383	548	642	1.323	258	15
NES	NES-001	8.635	ARN m	668	406	234	1.448	267	20
VIM	VIM-001	8.316	ARN m	563	911	501	1.500	618	36

Tabla 17: Identificación de secuencias de ARNm usando GENCODE en exosomas (EXO), microvesículas (MV) y células productoras. Las ID de los transcritos se tomaron de la base de datos Ensembl (www.ensembl.org).

Ejemplo 12: Conclusión

El alcance principal del análisis de secuencia profunda fue identificar sus componentes de miARN en vesículas derivadas de células madre neurales (exosomas y microvesículas). Este análisis identificó un nuevo conjunto de miARN conocidos y novedosos que se transportan preferentemente tanto en exosomas como en MV. Entre los miARN identificados ya incluidos en la base de datos mirbase se encuentran hsa-miR-1246, hsa-miR-4488, hsa-miR-4492, hsa-miR-4508, hsa-miR-4516, hsa-miR-4532, y entre los miARN nuevos estaban AC079949.1, AP000318.1, AL161626.1, AC004943.1, AL121897.1. Los principales miARN transportados, incluidos los nuevos, fueron validados por qRT-PCR en exosomas.

La distribución de tamaño del ARN lanzadera, como se muestra en la presente memoria, está principalmente en el intervalo de 20 a 200 nt y otras especies de ARN son liberadas por las células en el espacio extracelular. Mediante la secuenciación profunda y el análisis del conjunto de secuencias GENCODE, se encontró una mayor complejidad y diversidad de transcritos de ARN no codificantes. Se extendió este análisis con una evaluación detallada y esto condujo al descubrimiento de una transferencia preferencial mayor (definida como $\log_2$ de cuánto cambia ≥ 2) y menor (definida como $\log_2$ de cuánto cambia ≤ -2) de otros ARN no codificantes tanto en exosomas como en microvesículas. Los ARN no codificantes diferencialmente transportados se encontraron en casi todos los subtipos de ARN no codificante, ARN ribosomal (ARNr), nucleolar pequeño (ARNnup), ARN nuclear pequeño (ARNnp), microARN (miARN), otros ARN misceláneos (ARNc_misc, por ejemplo RMRP, ARN de la bóveda, SRP de metazoarios y RNY), y ARN no codificantes intergénicos grandes (ARNncig).

La distribución desigual de las especies de ARN detectadas sobre el ARN celular y lanzadera, combinada con una evidencia creciente de su papel en la regulación génica, sugiere fuertemente que las células liberan específicamente estos ARN para modificar la función de las células objetivo.

Ejemplo 13: Análisis proteómico

Métodos

5 Se prepararon exosomas y fracciones de microvesículas a partir de un cultivo Integra de células CTX0E03 (semana 2), usando ultracentrifugación diferencial. Los exosomas y microvesículas se rompieron en regulador RIPA modificado (Tris HCl 50 mM, pH 8,0, NaCl 150 mM, SDS al 1%, Triton X100 al 0,1%, DTT 10 mM, 1x inhibidor de proteasa completo (Roche) y 1x inhibidor de fosfatasa PhosStop (Roche)) y se sometieron a corte manual utilizando una jeringa de tuberculina de 1 mL y una aguja de calibre 25. Se cuantificaron nuevamente las muestras después del rompimiento mediante el fluorómetro Qubit (Invitrogen). Se cargaron 20 µg de cada muestra en un gel SDS-PAGE al 4-12% (Novex, Invitrogen). El gel se cortó en cuarenta segmentos por línea y las secciones de gel se procesaron utilizando un robot (ProGest, DigiLab) con el siguiente protocolo:

- a) lavar con bicarbonato de amonio 25 mM seguido de acetonitrilo;
- 15 b) reducir con ditiotreitól 10 mM a 60°C seguido de alquilación con yodoacetamida 50 mM a temperatura ambiente;
- c) digerir con tripsina (Promega) a 37°C durante 4 h;
- d) inactivación con ácido fórmico;
- e) el sobrenadante se analizó por espectrometría de masas directamente sin procesamiento adicional.

20 Espectrometría de masas

Cada digestión en gel se analizó mediante nano LC/MS/MS con un sistema de HPLC NanoAcquity de Waters interconectado a un ThermoFisher Q Exactive. Los péptidos se cargaron en una columna de captura y se eluyeron en una columna analítica de 75 µm a razón de 350 nL/min; ambas columnas fueron empacadas con resina Jupiter Proteo (Phenomenex). El espectrómetro de masas fue operado en modo dependiente de los datos, con MS y MS/MS realizados en el Orbitrap a 70.000 FWHM y 17.500 FWHM de resolución, respectivamente.

Exosomas

30 Se identificaron 2.572 proteínas por espectrometría de masas en exosomas purificados por ultracentrifugación. Los exosomas se aislaron de las etapas iniciales de un cultivo Integra (semana 2). Los nombres de los genes y los números de acceso correspondientes del SWISSPROT (entre paréntesis) de todas las 2.572 proteínas se enumeran en la Tabla 18 (en orden alfabético por el nombre del gen) y las 100 proteínas más abundantes se enumeran en la Tabla 19, en orden de abundancia decreciente. Los marcadores característicos de exosomas CD9, CD81 y Alix (también conocidos como PDCD6IP) están presentes en las 100 proteínas más abundantes.

Tabla 18: Nombres de los genes y números de acceso del SWISSPROT de todas las 2.572 proteínas identificadas en los exosomas CTX0E03 (enumeradas en orden alfabético del nombre del gen).

A1BG (P04217), A2M (P01023), AACS (Q86V21), AAMP (Q13685), AARS (P49588), AARSD1 (Q9BTE6), AASDHPPT (Q9NRN7), ABCA3 (Q99758), ABCE1 (P61221), ABCF1 (Q8NE71), ABCF3 (Q9NUQ8), ABHD10 (Q9NUJ1), ABHD14B (Q96IU4), ABI1 (Q8IZP0), ABR (Q12979), ACAA2 (P42765), ACACA (Q13085), ACADVL (P49748), ACAP2 (Q15057), ACAT1 (P24752), ACAT2 (Q9BWD1), ACBD7 (Q8N6N7), ACLY (P53396), ACO1 (P21399), ACO2 (Q99798), ACOT1 (Q86TX2), ACOT13 (Q9NPJ3), ACOT7 (O00154), ACP1 (P24666), ACSL1 (P33121), ACSL3 (Q95573), ACSL4 (Q60488), ACSS2 (Q9NR19), ACTC1 (P68032), ACTG1 (P63261), ACTL6A (Q96019), ACTN1 (P12814), ACTN4 (Q43707), ACTR10 (Q9NZ32), ACTR1A (P61163), ACTR1B (P42025), ACTR2 (P61160), ACTR3 (P61158), ADAM10 (Q14672), ADAM12 (Q43184), ADAMTS15 (Q8TE58), ADAMTS16 (Q8TE57), ADAR (P55265), ADAT2 (Q7Z6V5), ADH5 (P11766), ADI1 (Q9BV57), ADK (P55263), ADRBK1 (P25098), ADRM1 (Q16186), ADSL (P30566), ADSS (P30520), AEBP1 (Q8IUX7), AFM (P43652), AGL (P35573), AGRN (O00468), AGT (P01019), AHCY (P23526), AHCYL1 (Q43865), AHNK (Q09666), AHS1 (Q95433), AHS2 (P02765), AIDA (Q96BJ3), AIFM1 (Q95831), AIMP1 (Q12904), AIMP2 (Q13155), AIP (O00170), AK1 (P00568), AK3 (Q9UIJ7), AK4 (P27144), AKAP12 (Q02952), AKAP9 (Q99996), AKR1A1 (P14550), AKR1B1 (P15121), AKR1C1 (Q04828), AKR7A2 (Q43488), AKR7A3 (Q95154), AKT1 (P31749), ALCAM (Q13740), ALDH16A1 (Q8IZ83), ALDH3A1 (P30838), ALDH7A1 (P49419), ALDH9A1 (P49189), ALDOA (P04075), ALDOC (P09972), ALKBH2 (Q6NS38), ALKBH4 (Q9NXW9), AMBP (P02760), AMDHD2 (Q9Y303), AMPD2 (Q01433), AMZ2 (Q86W34), ANAPC1 (Q9H1A4), ANAPC4 (Q9UJX5), ANAPC5 (Q9UJX4), ANAPC7 (Q9UJX3), ANKFY1 (Q9P2R3), ANKRD28 (Q15084), ANP32A (P39687), ANP32B (Q92688), ANP32E (Q9BTT0), ANXA1 (P04083), ANXA2 (P07355), ANXA4 (P09525), ANXA5 (P08758), ANXA6 (P08133), ANXA7 (P20073), AP1B1 (Q10567), AP1G1 (Q43747), AP1M1 (Q9BXS5), AP1S1 (P61966), AP1S2 (P56377), AP2A1 (Q95782), AP2A2 (Q94973), AP2B1 (P63010), AP2M1 (Q96CW1), AP2S1 (P53680), AP3B1 (Q00203), AP3D1 (Q14617), AP3M1 (Q9Y2T2), AP3S1 (Q92572), AP3S2 (P59780), AP4S1 (Q9Y587), APEH (P13798), APEX1 (P27695), API5 (Q9BZZ5), APIP (Q96GX9), APOA1 (P02647), APOA1BP (Q8NCW5), APOA2 (P02652), APOBEC3C (Q9NRW3), APOC2 (P02655), APOD (P05090), APOH (P02749), APOM (Q95445), APPL1 (Q9UKG1), APRT (P07741), AQR (Q60306), ARCN1 (P48444), ARF1 (P84077), ARF4 (P18085), ARF5 (P84085), ARF6 (P62330), ARFIP1 (P53367), ARFIP2 (P53365), ARHGAP1 (Q07960), ARHGAP12 (Q8IWW6), ARHGAP13 (P52565), ARHGEF1 (Q92888), ARHGEF10 (Q15013), ARHGEF7 (Q14155), ARIH1 (Q9Y4X5), ARIH2 (Q95376), ARL1 (P40616), ARL2 (P36404), ARL3 (P36405), ARL6IP1 (Q15041), ARL8B (Q9NVJ2), ARMC10 (Q8N2F6), ARMC6 (Q6NXXE), ARMC8 (Q8IUR7), ARMC9 (Q7Z3E5), ARMCX3 (Q9UH62),

ARPC1A (Q92747), ARPC1B (015143), ARPC2 (015144), ARPC3 (015145), ARPC4 (P59998), ARPC5 (015511), ARPC5L (Q9BPX5), ARDC1 (Q8N5I2), ASB6 (Q9NWX5), ASCC1 (Q8N9N2), ASCC2 (Q9H1I8), ASCC3 (Q8N3CO), ASF1A (Q9Y294), ASH2L (Q9UBL3), ASMTL (095671), ASNA1 (043681), ASNS (P08243), ASS1 (P00966), ATG16L1 (Q676U5), ATG3 (Q9NT62), ATG4B (Q9Y4P1), ATG7 (Q95352), ATIC (P31939), ATL3 (Q6DD88), ATM (Q13315), ATOX1 (O00244), ATP1A1 (P05023), ATP1B1 (P05026), ATP1B3 (P54709), ATP2B1 (P20020), ATP2B4 (P23634), ATP5B (P06576), ATP5E (P56381), ATP5I (P56385), ATP6AP2 (O75787), ATP6V0D1 (P61421), ATP6V1A (P38606), ATP6V1B2 (P21281), ATP6V1C1 (P21283), ATP6V1D (Q9Y5K8), ATP6V1E1 (P36543), ATP6V1G1 (O75348), ATP6V1H (Q9UI12), ATR (Q13535), ATRN (O75882), ATXN10 (Q9UBB4), B2M (P61769), B3GAT3 (Q94766), B3GNT1 (O43505), B4GALT7 (Q9UBV7), BAG2 (095816), BAIAP2 (Q9UQB8), BANF1 (075531), BAT1 (Q13838), BAT3 (P46379), BBOX1 (O75936), BCAS2 (O75934), BCAT1 (P54687), BCCIP (Q9P287), BCL2L13 (Q9BXX5), BCLAF1 (Q9NYF8), BDH2 (Q9BUT1), BICD2 (Q8TD16), BLOC1S1 (P78537), BLVRA (P53004), BLVRB (P30043), BMP1 (P13497), BOLA2 (Q9H3K6), BPGM (P07738), BPHL (Q86WA6), BPNT1 (095861), BRCC3 (P46736), BRE (Q9NXR7), BROX (Q5VW32), BRP16L (POCB43), BSG (P35613), BST1 (Q10588), BTAF1 (014981), BUB3 (O43684), BUD31 (P41223), BYSL (Q13895), BZW1 (Q7L1Q6), BZW2 (Q9Y6E2), C10orf119 (Q9BTE3), C10orf58 (Q9BRX8), C10orf76 (Q5T2E6), C11orf54 (Q9H0W9), C11orf68 (Q9H3H3), C12orf10 (Q9HB07), C14orf149 (Q96EM0), C14orf166 (Q9Y224), C15orf58 (Q6ZNW5), C16orf13 (Q96S19), C16orf80 (Q9Y6A4), C1D (Q13901), C1orf123 (Q9NWW4), C1orf50 (Q9BV19), C1orf57 (Q9BSD7), C1RL (Q9NZP8), C20orf11 (Q9NWU2), C20orf27 (Q9GZN8), C20orf4 (Q9Y312), C21orf59 (P57076), C22orf25 (Q6ICL3), C22orf28 (Q9Y3I0), C2orf29 (Q9UKZ1), C2orf79 (Q6GMV3), C3orf10 (Q8WUW1), C3orf26 (Q9BQ75), C3orf75 (Q0PNE2), C4orf27 (Q9NWW4), C4orf41 (Q7Z392), C5orf32 (Q9H1C7), C6orf130 (Q9Y530), C6orf211 (Q9H993), C7orf25 (Q9BPX7), C7orf28B (P86790), C7orf41 (Q8N3F0), C7orf59 (Q0VGL1), C9orf142 (Q9BUH6), C9orf23 (Q8N5L8), C9orf41 (Q8N4J0), C9orf64 (Q5T6V5), CA11 (O75493), CAB39 (Q9Y376), CACNA2D1 (P54289), CACYBP (Q9HB71), CAD (P27708), CADM1 (Q9BY67), CADM4 (Q8NFZ8), CALB1 (P05937), CALD1 (Q05682), CALM1 (P62158), CAMK2D (Q13557), CAND1 (Q86VP6), CAP1 (Q01518), CAPN1 (P07384), CAPN2 (P17655), CAPN5 (015484), CAPNS1 (P04632), CAPS (Q13938), CAPZA1 (P52907), CAPZA2 (P47755), CAPZB (P47756), CARHSP1 (Q9Y2V2), CARKD (Q8IW45), CARM1 (Q86X55), CARS (P49589), CASK (014936), CASP3 (P42574), CASP6 (P55212), CAT (P04040), CBF3 (Q13951), CBR1 (P16152), CBR3 (O75828), CBS (P35520), CBWD2 (Q8IUF1), CBX1 (P83916), CBX3 (Q13185), CBX5 (P45973), CC2D1A (Q6P1N0), CC2D1B (Q5T0F9), CCAR1 (Q8IX12), CCL1 (Q16773), CCL2 (Q6YP21), CCDC22 (O60826), CCDC25 (Q86WR0), CCDC53 (Q9Y3C0), CCDC56 (Q9Y2R0), CCDC93 (Q567U6), CCNC (P24863), CCND2 (P30279), CCNH (P51946), CCT2 (P78371), CCT3 (P49368), CCT4 (P50991), CCT5 (P48643), CCT6A (P40227), CCT7 (Q99832), CCT8 (P50990), CD109 (Q6YHK3), CD151 (P48509), CD276 (Q5ZPR3), CD44 (P16070), CD47 (Q08722), CD59 (P13987), CD63 (P08962), CD81 (P60033), CD9 (P21926), CD99 (P14209), CDC16 (Q13042), CDC23 (Q9UJX2), CDC27 (P30260), CDC34 (P49427), CDC37 (Q16543), CDC40 (Q60508), CDC42 (P60953), CDC5L (Q99459), CDCP1 (Q9H5V8), CDH2 (P19022), CDK1 (P06493), CDK2 (P24941), CDK2AP2 (O75956), CDK4 (P11802), CDK5 (Q00535), CDK5RAP3 (Q96JB5), CDK7 (P06613), CDKN2A (P42771), CDKN2AIP (Q9NXV6), CELSR1 (Q9NYQ6), CELSR2 (Q9HCU4), CEP57 (Q86XR8), CFL1 (P23528), CFL2 (Q9Y281), CHAC2 (Q8WUX2), CHAF1B (Q13112), CHD4 (Q14839), CHEK2 (096017), CHERP (Q8IWX8), CHID1 (Q9BWS9), CHML (P26374), CHMP1B (Q7LBR1), CHMP2A (O43633), CHMP4A (Q9BY43), CHMP4B (Q9H444), CHMP6 (Q96FZ7), CHORDC1 (Q9UHD1), CHP (Q99653), CHRAC1 (Q9NRG0), CHST14 (Q8NCH0), CHST3 (Q7LGC8), CHURC1 (Q8WUH1), CIAO1 (O76071), CIAPIN1 (Q6F181), CIRH1A (Q969X6), CKAP5 (Q14008), CKB (P12277), CLASP1 (Q7Z460), CLDN3 (015551), CLEC18B (Q6UXF7), CLIC1 (O00299), CLIC4 (Q9Y696), CLLD6 (Q5W111), CLNS1A (P54105), CLP1 (Q92989), CLPB (Q9H078), CLTA (P09496), CLTC (Q00610), CLU (P10909), CMAS (Q8NFW8), CMBL (Q96DG6), CMPK1 (P30085), CNBP (P62633), CNDP2 (Q96KP4), CNN2 (Q99439), CNN3 (Q15417), CNOT1 (A5YKK6), CNOT10 (Q9H9A5), CNOT6L (Q96LI5), CNOT7 (Q9UIV1), CNP (P09543), COASY (Q13057), COBRA1 (Q8WX92), COG1 (Q8WTW3), COG2 (Q14746), COG3 (Q96JB2), COG4 (Q9H9E3), COG5 (Q9UP83), COG6 (Q9Y2V7), COG7 (P83436), COG8 (Q96MW5), COL11A1 (P12107), COL14A1 (Q05707), COL6A1 (P12109), COMMD1 (Q8N668), COMMD10 (Q9Y6G5), COMMD2 (Q86X83), COMMD3 (Q9UBI1), COMMD4 (Q9H0A8), COMMD5 (Q9GZQ3), COMMD6 (Q7Z4G1), COMMD7 (Q86VX2), COMMD8 (Q9NX08), COMMD9 (Q9P000), COMT (P21964), COPA (P53621), COPB1 (P53618), COPB2 (P35606), COPE (O14579), COPG (Q9Y678), COPG2 (Q9UBF2), COPS2 (P61201), COPS3 (Q9UNS2), COPS4 (Q9BT78), COPS5 (Q92905), COPS6 (Q7L5N1), COPS7A (Q9UBW8), COPS7B (Q9H9Q2), COPS8 (Q99627), COPZ1 (P61923), CORO1A (P31146), CORO1B (Q9BR76), CORO1C (Q9ULV4), CORO2B (Q9UQ03), CORO7 (P57737), COTL1 (Q14019), COX5A (P20674), COX5B (P10606), COX6C (P09669), COX7A2 (P14406), CP (P00450), CPD (O75976), CPN2 (P22792), CPNE1 (Q99829), CPNE3 (O75131), CPNE7 (Q9UBL6), CPSF1 (Q10570), CPSF2 (Q9P2I0), CPSF3 (Q9UKF6), CPSF7 (Q8N684), CPXM1 (Q96SM3), CRIP2 (P52943), CRK (P46108), CRLF3 (Q8IUI8), CRTAP (O75718), CRYAB (P02511), CRYM (Q14894), CRYZ (Q08257), CRYZL1 (O95825), CS (O75390), CSDE1 (O75534), CSE1L (P55060), CSK (P41240), CSNK1A1 (P48729), CSNK2A1 (P68400), CSNK2B (P67870), CSRP1 (P21291), CSRP2 (Q16527), CSTB (P04080), CSTF1 (Q05048), CSTF2T (Q9H0L4), CSTF3 (Q12996), CTBP1 (Q13363), CTBP2 (P56545), CTNNA1 (P35221), CTNNB1 (P35222), CTNNB1 (Q8WYA6), CTNND1 (O60716), CTPS (P17812), CTPS2 (Q9NRF8), CTR9 (Q6PD62), CTSC (P53634), CTSD (P07339), CTSF (Q9UBX1), CTS2L2 (O60911), CTU1 (Q7Z7A3), CTU2 (Q2VPK5), CUL1 (Q13616), CUL2 (Q13617), CUL3 (Q13618), CUL4A (Q13619), CUL4B (Q13620), CUL5 (Q93034), CWF19L1 (Q69YN2), CXADR (P78310), CXorf26 (Q9BVG4), CYB5A (P00167), CYCS (P99999), CYFIP1 (Q7L576), CYFIP2 (Q96F07), CYR61 (O00622), DAG1 (Q14118), DAK (Q3LXA3), DARS (P14868), DAZAP1 (Q96EP5), DBI (P07108), DBN1 (Q16643), DBNL (Q9UJU6), DBR1 (Q9UK59), DCAF7 (P61962), DCAF8 (Q5TAQ9), DCD (P81605), DCK (P27707), DCLK1 (O15075), DCPS (Q96C86), DCTD (P32321), DCTN1 (Q14203), DCTN2 (Q13561), DCTN3 (O75935), DCTN4

(Q9UJWO), DCTN5 (Q9BTE1), DCTN6 (O00399), DCUN1D1 (Q96GG9), DCUN1D5 (Q9BTE7), DCXR (Q7Z4W1), DDA1 (Q9BW61), DDAH2 (O95865), DDB1 (Q16531), DDB2 (Q92466), DDI2 (Q5TDHO), DDR1 (Q08345), DDT (P30046), DDX1 (Q92499), DDX17 (Q92841), DDX19A (Q9NUU7), DDX21 (Q9NR30), DDX23 (Q9BUQ8), DDX39 (O00148), DDX3X (O00571), DDX5 (P17844), DDX51 (Q8N8A6), DDX6 (P26196), DECR1 (Q16698), DEF (Q68CQ4), DEFA1 (P59665), DENR (O43583), DERA (Q9Y315), DFFA (O00273), DHFR (P00374), DHPS (P49366), DHRS1 (Q96LJ7), DHRS11 (Q6UWP2), DHRS4 (Q9BTZ2), DHX15 (O43143), DHX16 (O60231), DHX29 (Q7Z478), DHX36 (Q9H2U1), DHX9 (Q08211), DIAPH1 (O60610), DIAPH2 (O60879), DIMT1L (Q9UNQ2), DIP2B (Q9P265), DIP2C (Q9Y2E4), DIS3 (Q9Y2L1), DIS3L2 (Q8IYB7), DKC1 (O60832), DLG1 (Q12959), DNAH17 (Q9UFH2), DNAJA1 (P31689), DNAJA2 (O60884), DNAJB1 (P25685), DNAJB4 (Q9UDY4), DNAJC13 (O75165), DNAJC3 (Q13217), DNAJC7 (Q99615), DNASE1 L1 (P49184), DNM1 (Q05193), DNM1L (O00429), DNM2 (P50570), DNPEP (Q9ULAO), DOCK1 (Q14185), DOCK4 (Q8N1I0), DOCK5 (Q9H7DO), DOCK7 (Q96N67), DOHH (Q9BU89), DOM3Z (O77932), DPCD (Q9BVM2), DPH1 (Q9BZG8), DPH2 (Q9BQC3), DPH5 (Q9H2P9), DPM1 (O60762), DPP3 (Q9NY33), DPP9 (Q86T12), DPY30 (Q9C005), DPYSL2 (Q16555), DPYSL3 (Q14195), DPYSL4 (Q14531), DPYSL5 (Q9BPU6), DRG1 (Q9Y295), DRG2 (P55039), DSG1 (Q02413), DSP (P15924), DST (Q03001), DSTN (P60981), DTD1 (Q8TEA8), DTYMK (P23919), DUS2L (Q9NX74), DUSP12 (Q9UNI6), DUSP23 (Q9BVJ7), DUSP3 (P51452), DYM (Q7RTS9), DYNC1H1 (Q14204), DYNC1I2 (Q13409), DYNC1LI1 (Q9Y6G9), DYNC1LI2 (O43237), DYNC2H1 (Q8NCM8), DYNLL1 (P63167), DYNLL2 (Q96FJ2), DYNLRB1 (Q9NP97), DYNLT1 (P63172), ECHDC1 (Q9NTX5), ECHDC3 (Q96DC8), ECHS1 (P30084), ECM29 (Q5VYK3), EDC4 (Q6P2E9), EEA1 (Q15075), EEF1A1 (P68104), EEF1B2 (P24534), EEF1D (P29692), EEF1E1 (O43324), EEF1G (P26641), EEF2 (P13639), EEFSEC (P57772), EFEMP2 (O95967), EFHD2 (Q96C19), EFN2B (P52799), EFTUD1 (Q7Z2Z2), EFTUD2 (Q15029), EGFR (P00533), EHD1 (Q9H4M9), EHD2 (Q9NZN4), EHD4 (Q9H223), EIF1 (P41567), EIF1AX (P47813), EIF2A (Q9BY44), EIF2AK2 (P19525), EIF2B1 (Q14232), EIF2B2 (P49770), EIF2B3 (Q9NR50), EIF2B4 (Q9UI10), EIF2B5 (Q13144), EIF2C2 (Q9UKV8), EIF2S1 (P05198), EIF2S2 (P20042), EIF2S3 (P41091), EIF3A (Q14152), EIF3B (P55884), EIF3C (Q99613), EIF3D (O15371), EIF3E (P60228), EIF3F (O00303), EIF3G (O75821), EIF3H (O15372), EIF3I (Q13347), EIF3J (O75822), EIF3K (Q9UBQ5), EIF3L (Q9Y262), EIF3M (Q7L2H7), EIF4A1 (P60842), EIF4A2 (Q14240), EIF4A3 (P38919), EIF4E (P06730), EIF4E2 (O60573), EIF4G1 (Q04637), EIF4G2 (P78344), EIF4G3 (O43432), EIF4H (Q15056), EIF5 (P55010), EIF5A (P63241), EIF5B (O60841), EIF6 (P56537), ELAC2 (Q9BQ52), ELAVL1 (Q15717), ELMO2 (Q96JJ3), ELP2 (Q6IA86), ELP3 (Q9H9T3), EMG1 (Q92979), EMLIN1 (Q9Y6C2), EML1 (O00423), EML2 (O95834), EML3 (Q32P44), EML4 (Q9HC35), ENAH (Q8N8S7), ENO1 (P06733), ENO2 (P09104), ENOPH1 (Q9UHY7), ENY2 (Q9NPA8), EPB41L2 (O43491), EPB41L3 (Q9Y2J2), EPHA2 (P29317), EPHB3 (P54753), EPHX1 (P07099), EPM2AIP1 (Q7L775), EPRS (P07814), ERH (P84090), ERI1 (Q8IV48), ERI3 (O43414), ERP44 (Q9BS26), ESD (P10768), ESYT1 (Q9BSJ8), ETF1 (P62495), ETFA (P13804), ETFB (P38117), EXOC1 (Q9NV70), EXOC2 (Q96KP1), EXOC3 (O60645), EXOC4 (Q96A65), EXOC5 (O00471), EXOC6 (Q8TAG9), EXOC7 (Q9UPT5), EXOC8 (Q8IYI6), EXOSC1 (Q9Y3B2), EXOSC2 (Q13868), EXOSC3 (Q9NQ75), EXOSC4 (Q9NPD3), EXOSC5 (Q9NQ74), EXOSC6 (Q5RKV6), EXOSC7 (Q15024), EXOSC8 (Q96B26), EXOSC9 (Q60265), EXTL3 (O43909), EYA3 (Q95904), EZR (P15311), F3 (P13726), F8 (P00451), F8A1 (P23610), FABP5 (Q01469), FABP7 (O15540), FADD (Q13158), FAF1 (Q9UNN5), FAH (P16930), FAHD2A (Q96GK7), FAM114A2 (Q9NRY5), FAM115A (Q9Y4C2), FAM120A (Q9NZB2), FAM125A (Q96EY5), FAM127A (A6ZKI3), FAM129B (Q96TA1), FAM136A (Q96C01), FAM168A (Q92567), FAM175B (Q15018), FAM188A (Q9H8M7), FAM3A (P98173), FAM3C (Q92520), FAM45B (Q6NSW5), FAM49B (Q9NUQ9), FAM82B (Q96DB5), FAM84B (Q96KN1), FAM98A (Q8NCA5), FAM98B (Q52LJ0), FARP1 (Q9Y4F1), FARP2 (O94887), FARSA (Q9Y285), FARSB (Q9NSD9), FASN (P49327), FAT1 (Q14517), FBL (P22087), FBLN2 (P98095), FBN1 (P35555), FBN2 (P35556), FBXL18 (Q96ME1), FBXO21 (O94952), FBXO22 (Q8NEZ5), FDF1 (P37268), FDPS (P14324), FEN1 (P39748), FERMT1 (Q9BQL6), FERMT2 (Q96AC1), FGF1 (P05230), FGFRL1 (Q8N441), FGGY (Q96C11), FH (P07954), FHL1 (Q13642), FHL2 (Q14192), FHL3 (Q13643), FIS1 (Q9Y3D6), FKBP1A (P62942), FKBP3 (Q00688), FKBP4 (Q02790), FKBP5 (Q13451), FLII (Q13045), FLNA (P21333), FLNB (O75369), FLNC (Q14315), FLOT1 (O75955), FMNL2 (Q96PY5), FN3K (Q9H479), FN3KRP (Q9HA64), FNTA (P49354), FNTB (P49356), FOLR1 (P15328), FREM2 (Q5SZK8), FRMD8 (Q9BZ67), FSCN1 (Q16658), FSD1 (Q9BTV5), FTH1 (P02794), FTL (P02792), FTO (Q9COB1), FTSJD2 (Q8N1G2), FUBP1 (Q96AE4), FUCA2 (Q9BTY2), FUK (Q8N0W3), FXR1 (P51114), G3BP1 (Q13283), G3BP2 (Q9UN86), G6PD (P11413), GAA (P10253), GALK1 (P51570), GALK2 (Q01415), GALNT1 (Q10472), GALNT2 (Q10471), GANAB (Q14697), GAP43 (P17677), GAPDH (P04406), GAPVD1 (Q14C86), GAR1 (Q9NY12), GARS (P41250), GART (P22102), GATSL2 (A6NHXO), GBA (P04062), GBE1 (Q04446), GCLM (P48507), GCN1L1 (Q92616), GDI1 (P31150), GDI2 (P50395), GEMIN5 (Q8TEQ6), GEMIN6 (Q8WXD5), GET4 (Q7L5D6), GFAP (P14136), GFPT1 (Q06210), GFPT2 (O94808), GGCT (O75223), GGPS1 (O95749), GINS1 (Q14691), GINS4 (Q9BRT9), GIPC1 (O14908), GIT1 (Q9Y2X7), GLA (P06280), GLB1 (P16278), GLB1L2 (Q8IW92), GLG1 (Q92896), GLIPR2 (Q9H4G4), GLMN (Q92990), GLO1 (Q04760), GLOD4 (Q9HC38), GLRX (P35754), GLRX3 (O76003), GLT25D1 (Q8NB5), GLTP (Q9NZD2), GLTPD1 (Q5TA50), GLUD1 (P00367), GLUL (P15104), GMD5 (O60547), GMFB (P60983), GMPPA (Q96IJ6), GMPPB (Q9Y5P6), GMPR (P36959), GMPR2 (Q9P2T1), GMPS (P49915), GNA11 (P29992), GNA13 (Q14344), GNAI2 (P04899), GNAI3 (P08754), GNAQ (P50148), GNAS (Q5JWF2), GNB1 (P62873), GNB2 (P62879), GNB2L1 (P63244), GNB4 (Q9HAV0), GNE (Q9Y223), GNG12 (Q9UBI6), GNG4 (P50150), GNG5 (P63218), GNPDA1 (P46926), GNPAT1 (Q96EK6), GOLGA7 (Q7Z5G4), GOLGB1 (Q14789), GOLIM4 (O00461), GOLM1 (Q8NB5), GOLPH3 (Q9H4A6), GORASP2 (Q9H8Y8), GPC1 (P35052), GPC4 (O75487), GPC6 (Q9Y625), GPD1L (Q8N335), GPI (P06744), GPLD1 (P80108), GPM6A (P51674), GPM6B (Q13491), GPN1 (Q9HCN4), GPR56 (Q9Y653), GPS1 (Q13098), GPX1 (P07203), GPX4 (P36969), GRB2 (P62993), GRHPR (Q9UBQ7), GRP (Q3ZCW2), GREP1 (Q9HAV7), GRWD1 (Q9BQ67), GSK3A (P49840), GSK3B (P49841), GSN (P06396), GSPT1 (P15170), GSS (P48637), GSTK1 (Q9Y2Q3), GSTM2 (P28161), GSTM3

(P12166), GSTM4 (Q03013), GSTO1 (P78417), GSTP1 (P09211), GSTT2 (POCG29), GSTZ1 (Q43708), GTF2F2 (P13984), GTF2H2 (Q13888), GTF2I (P78347), GTF3C1 (Q12789), GTF3C2 (Q8WUA4), GTF3C4 (Q9UKN8), GTPBP1 (000178), GUK1 (Q16774), GYG1 (P46976), GYS1 (P13807), H2AFY (O75367), H2AFZ (P0C0S5), HADH (Q16836), HAGH (Q16775), HARS (P12081), HAT1 (O14929), HAUS3 (Q68CZ6), HAUS4 (Q9H6D7), HBA1 (P69905), HBB (P68871), HCFC1 (P51610), HDAC1 (Q13547), HDAC2 (Q92769), HDAC3 (O15379), HDHD2 (Q9H0R4), HDLBP (Q00341), HEATR1 (Q9H583), HEATR2 (Q86Y56), HEBP1 (Q9NRV9), HECTD3 (Q5T447), HEG1 (Q9ULI3), HELZ (P42694), HERC4 (Q5GLZ8), HEXB (P07686), HGS (O14964), HHIP (Q96QV1), HIBCH (Q6NVY1), HIF1AN (Q9NWT6), HINT1 (P49773), HIP1R (Q75146), HIST1H1B (P16401), HIST1H1C (P16403), HIST1H2BM (Q99879), HIST1H2BO (P23527), HIST1H4A (P62805), HIST2H2AA3 (Q6FI13), HIST2H3A (Q71 DI3), HK1 (P19367), HK2 (P52789), HLA-A (P30443), HLA-A (P01892), HLCS (P50747), HMGA1 (P17096), HMGB1 (P09429), HMGCL (P35914), HMGCS1 (Q01581), HMG2 (P05204), HNRNPA1 (P09651), HNRNPA2B1 (P22626), HNRNPA3 (P51991), HNRNPAB (Q99729), HNRNPC (P07910), HNRNPD (Q14103), HNRNPF (P52597), HNRNPH1 (P31943), HNRNPH2 (P55795), HNRNPH3 (P31942), HNRNPK (P61978), HNRNPL (P14866), HNRNPM (P52272), HNRNPR (O43390), HNRNPU (Q00839), HNRNPUL2 (Q1KMD3), HNRPDL (O14979), HNRPLL (Q8NVV9), HOOK3 (Q86VS8), HP (P00738), HP1BP3 (Q5SSJ5), HPCAL1 (P37235), HPRT1 (P00492), HPX (P02790), HRAS (P01112), HS6ST2 (Q96MM7), HSD17B10 (Q99714), HSD17B4 (P51659), HSP90AA1 (P07900), HSP90AB1 (P08238), HSP90B1 (P14625), HSPA12A (O43301), HSPA14 (Q0VDF9), HSPA1A (P08107), HSPA2 (P54652), HSPA4 (P34932), HSPA4L (O95757), HSPA5 (P11021), HSPA8 (P11142), HSPA9 (P38646), HSPB1 (P04792), HSPB11 (Q9Y547), HSPBP1 (Q9NZL4), HSPD1 (P10809), HSPE1 (P61604), HSPG2 (P98160), HSPH1 (Q92598), HTATIP2 (Q9BUP3), HTRA1 (Q92743), HTT (P42858), HUWE1 (Q7Z6Z7), HYOU1 (Q9Y4L1), IARS (P41252), ICAM1 (P05362), IDE (P14735), IDH1 (O75874), IDH2 (P48735), IDI1 (Q13907), IDUA (P35475), IFI16 (Q16666), IFI35 (P80217), IFIT5 (Q13325), IFITM3 (Q01628), IGF1R (P08069), IGF2BP2 (Q9Y6M1), IGF2BP3 (O00425), IGF2R (P11717), IGFBP3 (P17936), IGSF3 (O75054), IGSF8 (Q969PO), IKBKAP (O95163), IL1RAP (Q9NPH3), ILF2 (Q12905), ILF3 (Q12906), ILK (Q13418), ILKAP (Q9H0C8), IMP4 (Q96G21), IMPA1 (P29218), IMPA2 (O14732), IMPAD1 (Q9NX62), IMPDH2 (P12268), INF2 (Q27J81), INPP1 (P49441), INPPL1 (O15357), INTS1 (Q8N201), INTS10 (Q9NVR2), INTS3 (Q68E01), INTS5 (Q6P9B9), IPO11 (Q9UI26), IPO13 (Q94829), IPO4 (Q8TEX9), IPO5 (O00410), IPO7 (O95373), IPO8 (O15397), IPO9 (Q96P70), IQGAP1 (P46940), IRF2BP2 (Q7Z5L9), IRF3 (Q14653), IRGQ (Q8WZA9), ISG15 (P05161), ISOC1 (Q96CN7), ISPD (A4D126), ISYNA1 (Q9NPH2), ITFG3 (Q9H0X4), ITGA2 (P17301), ITGA3 (P26006), ITGA4 (P13612), ITGA5 (P08648), ITGA6 (P23229), ITGA7 (Q13683), ITGAV (P06756), ITGB1 (P05556), ITGB4 (P16144), ITGB8 (P26012), ITPA (Q9BY32), JAM3 (Q9BX67), JUP (P14923), KARS (Q15046), KBTBD4 (Q9NVX7), KBTBD6 (Q86V97), KCTD12 (Q96CX2), KDM1A (O60341), KEAP1 (Q14145), KHDRBS1 (Q07666), KHSRP (Q92945), KIAA0174 (P53990), KIAA0196 (Q12768), KIAA0319L (Q8IZA0), KIAA0664 (O75153), KIAA0776 (Q94874), KIAA1033 (Q2M389), KIAA1279 (Q96EK5), KIAA1468 (Q9P260), KIAA1598 (A0MZ66), KIAA1797 (Q5VW36), KIAA1967 (Q8N163), KIF1A (Q12756), KIF3A (Q9Y496), KIF5B (P33176), KIF5C (O60282), KLC1 (Q07866), KLC2 (Q9H0B6), KLC4 (Q9NSK0), KLHDC3 (Q9BQ90), KLHL13 (Q9P2N7), KNG1 (P01042), KNTC1 (P50748), KPNA1 (P52294), KPNA2 (P52292), KPNA3 (O00505), KPNA4 (O00629), KPNA6 (O60684), KPNB1 (Q14974), KPRP (Q5T749), KRAS (P01116), KRIT1 (O00522), KRT13 (P13646), KRT14 (P02533), KRT71 (Q3SY84), KTN1 (Q86UP2), L1CAM (P32004), LAGE3 (Q14657), LAMA4 (Q16363), LAMA5 (O15230), LAMB1 (P07942), LAMC1 (P11047), LAMP1 (P11279), LAMP2 (P13473), LANCL1 (O43813), LANCL2 (Q9NS86), LAP3 (P28838), LARP1 (Q6PKG0), LARS (Q9P2J5), LASP1 (Q14847), LCAT (P04180), LCMT1 (Q9UIC8), LDHA (P00338), LDHB (P07195), LDLR (P01130), LEFTY2 (O00292), LEPRE1 (Q32P28), LFNG (Q8NES3), LGALS1 (P09382), LGALS3 (P17931), LGALS3BP (Q08380), LHFP (Q9Y693), LIMA1 (Q9UHB6), LIMS1 (P48059), LIN7C (Q9NUP9), LIPG (Q9Y5X9), LLGL1 (Q15334), LMCD1 (Q9NZU5), LMNA (P02545), LMNB1 (P20700), LOXL4 (Q96JB6), LPL (P06858), LRBA (P50851), LRCH3 (Q96I18), LRG1 (P02750), LRP1 (Q07954), LRRC20 (Q8TCA0), LRRC40 (Q9H9A6), LRRC47 (Q8N1G4), LRRC57 (Q8N9N7), LRSAM1 (Q6UWE0), LRWD1 (Q9UFC0), LSM1 (O15116), LSM12 (Q3MHD2), LSM2 (Q9Y333), LSM3 (P62310), LSM4 (Q9Y4Z0), LSM6 (P62312), LSM7 (Q9UK45), LSS (P48449), LTA4H (P09960), LTBP2 (Q14767), LTBP3 (Q9NS15), LUM (P51884), LYPLA1 (O75608), LYPLA2 (O95372), LYPLAL1 (Q5VWZ2), M6PR (P20645), MACF1 (Q9UPN3), MAD1L1 (Q9Y6D9), MAD2L1 (Q13257), MAEA (Q7L5Y9), MAGEE1 (Q9HCI5), MAGOHB (Q96A72), MALT1 (Q9UDY8), MAN1B1 (Q9UKM7), MAN2A1 (Q16706), MANBA (O00462), MAP1B (P46821), MAP1S (Q66K74), MAP2K1 (Q02750), MAP2K2 (P36507), MAP2K3 (P46734), MAP3K4 (Q9Y6R4), MAP4 (P27816), MAP4K4 (O95819), MAPK1 (P28482), MAPK12 (P53778), MAPK3 (P27361), MAPK9 (P45984), MAPKAPK2 (P49137), MAPKSP1 (Q9UHA4), MAPRE1 (Q15691), MAPRE3 (Q9UPY8), MARCKS (P29966), MARCKSL1 (P49006), MARK2 (Q7KZ17), MARS (P56192), MAT2A (P31153), MAT2B (Q9NZL9), MATR3 (P43243), MBD3 (O95983), MBNL1 (Q9NR56), MCAM (P43121), MCAT (Q8IVS2), MCM2 (P49736), MCM3 (P25205), MCM4 (P33991), MCM5 (P33992), MCM6 (Q14566), MCM7 (P33993), MCTS1 (Q9ULC4), MDH1 (P40925), MDH2 (P40926), MDK (P21741), MDN1 (Q9NU22), ME1 (P48163), ME2 (P23368), MED1 (Q15648), MED16 (Q9Y2X0), MED17 (Q9NVC6), MED18 (Q9BUEO), MED20 (Q9H944), MED22 (Q15528), MED23 (Q9ULK4), MED27 (Q6P2C8), MED30 (Q96HR3), MED31 (Q9Y3C7), MEMO1 (Q9Y316), MERIT40 (Q9NWW8), METAP1 (P53582), METAP2 (P50579), METT10D (Q86W50), METTL1 (Q9UBP6), METTL11A (Q9BV86), METTL13 (Q8N6R0), METTL2B (Q6P1Q9), METTL5 (Q9NRN9), MFAP2 (P55001), MFAP4 (P55083), MFGE8 (Q08431), MFI2 (P08582), MGAT4B (Q9UQ53), MGAT5 (Q09328), MGEA5 (O60502), MICAL1 (Q8TDZ2), MIF (P14174), MIF4GD (A9UHW6), MINA (Q8IUF8), MINK1 (Q8N4C8), MIOS (Q9NXC5), MIS12 (Q9H081), MKLN1 (Q9UL63), MLTK (Q9NYL2), MMP14 (P50281), MMS19 (Q96T76), MOB2 (Q70IA6), MOBKL1B (Q9H8S9), MOBKL2A (Q96BX8), MOBKL3 (Q9Y3A3), MOCS2 (O96033), MON2 (Q7Z3U7), MORC2 (Q9Y6X9), MOV10 (Q9HCE1), MOXD1 (Q6UVY6), MPI (P34949), MPP6 (Q9NZW5), MPRIIP (Q6WCQ1), MPST (P25325), MPZL1 (O95297), MRC2 (Q9UBGO), MRI1 (Q9BV20), MRTO4 (Q9UKD2), MSH2

(P43246), MSN (P26038), MSTO1 (Q9BUK6), MTA1 (Q13330), MTA2 (O94776), MTAP (Q13126), MTHFD1 (P11586), MTHFS (P49914), MTM1 (Q13496), MTMR1 (Q13613), MTMR6 (Q9Y217), MTMR9 (Q96QG7), MTOR (P42345), MTPN (P58546), MTR (Q99707), MVD (P53602), MVK (Q03426), MVP (Q14764), MYADM (Q96S97), MYBBP1A (Q9BQG0), MYCBP (Q99417), MYD88 (Q99836), MYH10 (P35580), MYH9 (P35579), MYL12B (O14950), MYL6 (P60660), MYO18A (Q92614), MYO1B (O43795), MYO1C (O00159), MYO1E (Q12965), MYO6 (Q9UM54), MYOF (Q9NZM1), MZT1 (Q08AG7), NAA10 (P41227), NAA15 (Q9BXJ9), NAA16 (Q6N069), NAA20 (P61599), NAA30 (Q147X3), NAA38 (O95777), NAA50 (Q9GZZ1), NACA (Q13765), NADSYN1 (Q6IA69), NAE1 (Q13564), NAGK (Q9UJ70), NAGLU (P54802), NAMPT (P43490), NANS (Q9NR45), NAP1L1 (P55209), NAP1L4 (Q99733), NAPA (P54920), NAPG (Q99747), NAPRT1 (Q6XQN6), NARS (O43776), NASP (P49321), NCAM1 (P13591), NCAPD2 (Q15021), NCAPG (Q9BPX3), NCBP1 (Q09161), NCBP2 (P52298), NCDN (Q9UBB6), NCKAP1 (Q9Y2A7), NCKIPSD (Q9NZQ3), NCL (P19338), NCS1 (P62166), NCSTN (Q92542), NDRG3 (Q9UGV2), NDRG4 (Q9ULP0), NDUFA2 (O43678), NDUFA3 (O95167), NDUFA5 (Q16718), NDUFAB1 (O14561), NDUFS6 (O75380), NEDD4L (Q96PU5), NEFL (P07196), NEK9 (Q8TD19), NES (Q48681), NF1 (P21359), NFIC (P08651), NFIX (Q14938), NFKB2 (Q00653), NHLRC2 (Q8NBF2), NHP2L1 (P55769), NID1 (P14543), NIP7 (Q9Y221), NIT1 (Q86X76), NIT2 (Q9NVX4), NLE1 (Q9NVX2), NLGN4X (Q8N0W4), NLN (Q9BYT8), NMD3 (Q96D46), NME1 (P15531), NME2 (P22392), NME3 (Q13232), NME7 (Q9Y5B8), NMT1 (P30419), NNMT (P40261), NOB1 (Q9ULX3), NOL11 (Q9H8H0), NOL6 (Q9H6R4), NOMO2 (Q5JPE7), NONO (Q15233), NOP10 (Q9NPE3), NOP2 (P46087), NOTCH1 (P46531), NOTCH3 (Q9UM47), NOVA2 (Q9UNW9), NPEPPS (P55786), NPLOC4 (Q8TAT6), NPM1 (P06748), NPM3 (O75607), NPTN (Q9Y639), NPW (Q8N729), NQO1 (P15559), NQO2 (P16083), NR2C2AP (Q86WQ0), NRAS (P01111), NRBP1 (Q9UHY1), NRBP2 (Q9NSY0), NRD1 (O43847), NRP2 (O60462), NSF (P46459), NSMAF (Q92636), NSMCE1 (Q8WV22), NSUN2 (Q08J23), NT5C (Q8TCD5), NT5DC1 (Q5TFE4), NTN1 (O95631), NUBP1 (P53384), NUBP2 (Q9Y5Y2), NUCB1 (Q02818), NUDC (Q9Y266), NUDCD1 (Q96RS6), NUDCD2 (Q8WVJ2), NUDT1 (P36639), NUDT10 (Q8NFP7), NUDT12 (Q9BQG2), NUDT16 (Q96DE0), NUDT16L1 (Q9BRJ7), NUDT2 (P50583), NUDT21 (O43809), NUDT4 (Q9NZJ9), NUDT5 (Q9UKK9), NUMA1 (Q14980), NUP188 (Q5SRE5), NUP37 (Q8NFH4), NUP43 (Q8NFH3), NUP54 (Q7Z3B4), NUP88 (Q99567), NUP93 (Q8N1F7), NUTF2 (P61970), NXN (Q6DKJ4), OBFC2B (Q9BQ15), OCRL (Q01968), ODZ2 (Q9NT68), ODZ3 (Q9P273), OGFOD1 (Q8N543), OGT (O15294), OLA1 (Q9NTK5), OLFML3 (Q9NRN5), OPA1 (O60313), OPLAH (O14841), OSBP (P22059), OSBPL1A (Q9BXW6), OSGEP (Q9NPF4), OTUB1 (Q96FW1), OVCA2 (Q8WZ82), OXCT1 (P55809), OXSR1 (O95747), P4HB (P07237), PA2G4 (Q9UQ80), PAAF1 (Q9BRP4), PABPC1 (P11940), PABPC4 (Q13310), PABPN1 (Q86U42), PACSIN2 (Q9UNFO), PACSIN3 (Q9UKS6), PAF1 (Q8N7H5), PAFAH1B1 (P43034), PAFAH1B2 (P68402), PAFAH1B3 (Q15102), PAICS (P22234), PAIP1 (Q9H074), PAK2 (Q13177), PALD (Q9ULE6), PALLD (Q8WX93), PANK4 (Q9NVE7), PAPOLA (P51003), PAPSS1 (O43252), PARF (Q3YEC7), PARK7 (Q99497), PARN (O95453), PARP1 (P09874), PARP4 (Q9UKK3), PARVA (Q9NVD7), PBK (Q96KB5), PBLD (P30039), PCBP1 (Q15365), PCBP2 (Q15366), PCDHB2 (Q9Y5E7), PCDHGB4 (Q9UN71), PCDHGC3 (Q9UN70), PCID2 (Q5JVF3), PCMT1 (P22061), PCNA (P12004), PCOLCE2 (Q9UKZ9), PCYT2 (Q99447), PDCD10 (Q9BUL8), PDCD2L (Q9BRP1), PDCD4 (Q5SEL6), PDCD5 (O14737), PDCD6 (Q9Y5340), PDCD6IP (Q8WUM4), PDCL3 (Q9H2J4), PDDC1 (Q8NB37), PDE12 (Q6L8Q7), PDE6D (O43924), PDGFC (Q9NRA1), PDIA3 (P30101), PDIA6 (Q15084), PDLIM1 (O00151), PDLIM4 (P50479), PDLIM5 (Q96HC4), PDLIM7 (Q9NR12), PDRG1 (Q9NUG6), PDRO (Q6IAA8), PDS5A (Q29RF7), PDXK (O00764), PDXP (Q96GDO), PEA15 (Q15121), PEBP1 (P30086), PEF1 (Q9UBV8), PELO (Q9BRX2), PELP1 (Q8IZL8), PEPD (P12955), PFAS (O15067), PFDN2 (Q9UHV9), PFDN5 (Q99471), PFDN6 (O15212), PFKL (P17858), PFKM (P08237), PFKP (Q01813), PFN1 (P07737), PFN2 (P35080), PGAM1 (P18669), PGAM5 (Q96HS1), PGD (P52209), PGGT1B (P53609), PGK1 (P00558), PGLS (O95336), PGLYRP2 (Q96PD5), PGM1 (P36871), PGM2L1 (Q6PCE3), PGM3 (O95394), PGP (A6NDG6), PGRMC1 (O00264), PGRMC2 (O15173), PHF5A (Q9RTVO), PHGDH (O43175), PHKB (Q93100), PHLDA3 (Q9Y5J5), PHPT1 (Q9NRX4), PIK3CB (P42338), PIK3R4 (Q99570), PIN1 (Q13526), PIP4K2A (P48426), PIPOX (Q9P0Z9), PITPNB (P48739), PKM2 (P14618), PKP1 (Q13835), PLAA (Q9Y263), PLCD3 (Q8N3E9), PLCG1 (P19174), PLD3 (Q8IV08), PLEC (Q15149), PLEKHB2 (Q96CS7), PLIN3 (O60664), PLOD1 (Q02809), PLOD2 (O00469), PLOD3 (O60568), PLRG1 (O43660), PLS1 (Q14651), PLS3 (P13797), PLSCR3 (Q9NRY6), PLTP (P55058), PLXNA1 (Q9UIW2), PLXNB2 (O15031), PLXND1 (Q9Y4D7), PM20D2 (Q8IYS1), PML (P29590), PMM2 (O15305), PMPCA (Q10713), PMPCB (O75439), PMVK (Q15126), PNMA2 (Q9UL42), PNO1 (Q9NRX1), PNP (P00491), PODXL (O00592), POLA1 (P09884), POLD1 (P28340), POLD2 (P49005), POLE3 (Q9NRF9), POLR1A (Q95602), POLR1B (Q9H9Y6), POLR1C (O15160), POLR1D (Q9Y2SO), POLR1E (Q9GZS1), POLR2A (P24928), POLR2B (P30876), POLR2C (P19387), POLR2E (P19388), POLR2G (P62487), POLR2H (P52434), POLR2J (P52435), POLR2L (P62875), POLR3A (O14802), POLR3B (Q9NW08), POLR3C (Q9BUI4), POLR3F (Q9H1D9), POP1 (Q99575), POP4 (O95707), POP5 (Q969H6), POP7 (O75817), PPA1 (Q15181), PPA2 (Q9H2U2), PPAT (Q06203), PPCS (Q9HAB8), PPIA (P62937), PPIB (P23284), PPID (Q08752), PPIF (P30405), PPIH (O43447), PPIL1 (Q9Y3C6), PPM1A (P35813), PPM1F (P49593), PPM1G (O15355), PPME1 (Q9Y570), PPP1CA (P62136), PPP1CB (P62140), PPP1CC (P36873), PPP1R7 (Q15435), PPP1R8 (Q12972), PPP2CA (P67775), PPP2CB (P62714), PPP2R1A (P30153), PPP2R2A (P63151), PPP2R4 (Q15257), PPP2R5C (Q13362), PPP2R5D (Q14738), PPP2R5E (Q16537), PPP3CA (Q08209), PPP4C (P60510), PPP4R1 (Q8TF05), PPP5C (P53041), PPP6C (O00743), PPP6R3 (Q5H9R7), PPPDE2 (Q6ICB0), PPT1 (P50897), PPWD1 (Q96BP3), PRCP (P42785), PRDX1 (Q06830), PRDX2 (P32119), PRDX3 (P30048), PRDX5 (P30044), PRDX6 (P30041), PREP (P48147), PREPL (Q4J6C6), PRIM1 (P49642), PRIM2 (P49643), PRKACA (P17612), PRKACB (P22694), PRKAG1 (P54619), PRKAR1A (P10644), PRKAR2A (P13861), PRKAR2B (P13123), PRKDC (P78527), PRMT1 (Q99873), PRMT3 (O60678), PRMT5 (O14744), PROM1 (O43490), PROSC (O94903), PRPF19 (Q9UMS4), PRPF31 (Q8WWY3), PRPF4 (O43172), PRPF4B (Q13523), PRPF8 (Q6P2Q9), PRPS1 (P60891), PRPS2 (P11908), PRPSAP1 (Q14558), PRPSAP2 (O60256), PRSS23 (O95084), PRTFDC1 (Q9NRG1),

PSAT1 (Q9Y617), PSMA1 (P25786), PSMA2 (P25787), PSMA3 (P25788), PSMA4 (P25789), PSMA5 (P28066),
 PSMA6 (P60900), PSMA7 (O14818), PSMB1 (P20618), PSMB2 (P49721), PSMB3 (P49720), PSMB4 (P28070),
 PSMB5 (P28074), PSMB6 (P28072), PSMB7 (Q99436), PSMB8 (P28062), PSMC1 (P62191), PSMC2 (P35998),
 PSMC3 (P17980), PSMC4 (P43686), PSMC5 (P62195), PSMC6 (P62333), PSMD1 (Q99460), PSMD10 (O75832),
 PSMD11 (O00231), PSMD12 (O00232), PSMD13 (Q9UNM6), PSMD14 (O00487), PSMD2 (Q13200), PSMD3
 (O43242), PSMD4 (P55036), PSMD5 (Q16401), PSMD6 (Q15008), PSMD7 (P51665), PSMD8 (P48556), PSMD9
 (O00233), PSME1 (Q06323), PSME2 (Q9UL46), PSME3 (P61289), PSME4 (Q14997), PSMF1 (Q92530), PSMG1
 (O95456), PSMG2 (Q969U7), PSMG3 (Q9BT73), PSPC1 (Q8WXF1), PSPH (P78330), PTBP1 (P26599), PTGES3
 (Q15185), PTGFRN (Q9P2B2), PTGR1 (Q14914), PTGR2 (Q8N8N7), PTK2 (Q05397), PTK7 (Q13308), PTN
 (P21246), PTP4A1 (Q93096), PTPN1 (P18031), PTPN11 (Q06124), PTPN23 (Q9H3S7), PTPRA (P18433), PTPRG
 (P23470), PTPRZ1 (P23471), PUF60 (Q9UHX1), PUM1 (Q14671), PURB (Q96QR8), PUS7 (Q96PZ0), PVR
 (P15151), PWP1 (Q13610), PXDN (Q92626), PXK (Q7Z7A4), PYCR1 (P32322), PYCRL (Q53H96), PYGB (P11216),
 PYGL (P06737), QARS (P47897), QDPR (P09417), QKI (Q96PU8), QRICHI (Q2TAL8), QSOX2 (Q6ZRP7), QTRT1
 (Q9BXR0), RAB10 (P61026), RAB11A (P62491), RAB11FIP1 (Q6WKZ4), RAB12 (Q6IQ22), RAB13 (P51153),
 RAB14 (P61106), RAB18 (Q9NP72), RAB1A (P62820), RAB1B (Q9H0U4), RAB21 (Q9UL25), RAB22A (Q9UL26),
 RAB23 (Q9ULC3), RAB27A (P51159), RAB2A (P61019), RAB34 (Q9BZG1), RAB35 (Q15286), RAB3A (P20336),
 RAB3GAP1 (Q15042), RAB3GAP2 (Q9H2M9), RAB4A (P20338), RAB5A (P20339), RAB5B (P61020), RAB5C
 (P51148), RAB6A (P20340), RAB6B (Q9NRW1), RAB7A (P51149), RAB8A (P61006), RAB8B (Q92930), RABAC1
 (Q9UI14), RABGAP1 (Q9Y3P9), RABGGTA (Q92696), RABGGTB (P53611), RABIF (P47224), RAC1 (P63000),
 RAD1 (O60671), RAD50 (Q92878), RAE1 (P78406), RAI14 (Q9P0K7), RALA (P11233), RALB (P11234), RALY
 (Q9UKM9), RAN (P62826), RANBP1 (P43487), RANBP2 (P49792), RANBP6 (O60518), RANBP9 (Q96S59),
 RANGAP1 (P46060), RAP1A (P62834), RAP1B (P61224), RAP1GDS1 (P52306), RAP2B (P61225), RARS
 (P54136), RASA1 (P20936), RBBP4 (Q09028), RBBP5 (Q15291), RBBP7 (Q16576), RBBP9 (O75884), RBM12
 (Q9NTZ6), RBM15 (Q96T37), RBM17 (Q96I25), RBM22 (Q9NW64), RBM4 (Q9BWF3), RBMX (P38159), RBP1
 (P09455), RBPJ (Q06330), RBX1 (P62877), RCC1 (P18754), RCC2 (Q9P258), RCL (O43598), RDX (P35241),
 RECQL (P46063), REEP5 (Q00765), REEP6 (Q96HR9), REPS1 (Q96D71), RFC4 (P35249), RFC5 (P40937),
 RFTN1 (Q14699), RHEB (Q15382), RHOA (P61586), RHOB (P62745), RHOC (P08134), RHOF (Q9HBH0), RHOG
 (P84095), RIC8A (Q9NPQ8), RMND5A (Q9H871), ARNSEH2A (O75792), ARNSEH2C (Q8TDP1), RNF123
 (Q5XPI4), RNF20 (P78527), PRMT1 (Q99873), PRMT3 (O60678), PRMT5 (O14744), PROM1 (O43490), PROSC
 (O94903), PRPF19 (Q9UMS4), PRPF31 (Q8WWY3), PRPF4 (O43172), PRPF4B (Q13523), PRPF8 (Q6P2Q9),
 PRPS1 (P60891), PRPS2 (P11908), PRPSAP1 (Q14558), PRPSAP2 (O60256), PRSS23 (O95084), PRTFDC1
 (Q9NRG1), PSAT1 (Q9Y617), PSMA1 (P25786), PSMA2 (P25787), PSMA3 (P25788), PSMA4 (P25789), PSMA5
 (P28066), PSMA6 (P60900), PSMA7 (O14818), PSMB1 (P20618), PSMB2 (P49721), PSMB3 (P49720), PSMB4
 (P28070), PSMB5 (P28074), PSMB6 (P28072), PSMB7 (Q99436), PSMB8 (P28062), PSMC1 (P62191), PSMC2
 (P35998), PSMC3 (P17980), PSMC4 (P43686), PSMC5 (P62195), PSMC6 (P62333), PSMD1 (Q99460), PSMD10
 (O75832), PSMD11 (O00231), PSMD12 (O00232), PSMD13 (Q9UNM6), PSMD14 (O00487), PSMD2 (Q13200),
 PSMD3 (O43242), PSMD4 (P55036), PSMD5 (Q16401), PSMD6 (Q15008), PSMD7 (P51665), PSMD8 (P48556),
 PSMD9 (O00233), PSME1 (Q06323), PSME2 (Q9UL46), PSME3 (P61289), PSME4 (Q14997), PSMF1 (Q92530),
 PSMG1 (O95456), PSMG2 (Q969U7), PSMG3 (Q9BT73), PSPC1 (Q8WXF1), PSPH (P78330), PTBP1 (P26599),
 PTGES3 (Q15185), PTGFRN (Q9P2B2), PTGR1 (Q14914), PTGR2 (Q8N8N7), PTK2 (Q05397), PTK7 (Q13308),
 PTN (P21246), PTP4A1 (Q93096), PTPN1 (P18031), PTPN11 (Q06124), PTPN23 (Q9H3S7), PTPRA (P18433),
 PTPRG (P23470), PTPRZ1 (P23471), PUF60 (Q9UHX1), PUM1 (Q14671), PURB (Q96QR8), PUS7 (Q96PZ0), PVR
 (P15151), PWP1 (Q13610), PXDN (Q92626), PXK (Q7Z7A4), PYCR1 (P32322), PYCRL (Q53H96), PYGB (P11216),
 PYGL (P06737), QARS (P47897), QDPR (P09417), QKI (Q96PU8), QRICHI (Q2TAL8), QSOX2 (Q6ZRP7), QTRT1
 (Q9BXR0), RAB10 (P61026), RAB11A (P62491), RAB11FIP1 (Q6WKZ4), RAB12 (Q6IQ22), RAB13 (P51153),
 RAB14 (P61106), RAB18 (Q9NP72), RAB1A (P62820), RAB1B (Q9H0U4), RAB21 (Q9UL25), RAB22A (Q9UL26),
 RAB23 (Q9ULC3), RAB27A (P51159), RAB2A (P61019), RAB34 (Q9BZG1), RAB35 (Q15286), RAB3A (P20336),
 RAB3GAP1 (Q15042), RAB3GAP2 (Q9H2M9), RAB4A (P20338), RAB5A (P20339), RAB5B (P61020), RAB5C
 (P51148), RAB6A (P20340), RAB6B (Q9NRW1), RAB7A (P51149), RAB8A (P61006), RAB8B (Q92930), RABAC1
 (Q9UI14), RABGAP1 (Q9Y3P9), RABGGTA (Q92696), RABGGTB (P53611), RABIF (P47224), RAC1 (P63000),
 RAD1 (O60671), RAD50 (Q92878), RAE1 (P78406), RAI14 (Q9P0K7), RALA (P11233), RALB (P11234), RALY
 (Q9UKM9), RAN (P62826), RANBP1 (P43487), RANBP2 (P49792), RANBP6 (O60518), RANBP9 (Q96S59),
 RANGAP1 (P46060), RAP1A (P62834), RAP1B (P61224), RAP1GDS1 (P52306), RAP2B (P61225), RARS
 (P54136), RASA1 (P20936), RBBP4 (Q09028), RBBP5 (Q15291), RBBP7 (Q16576), RBBP9 (O75884), RBM12
 (Q9NTZ6), RBM15 (Q96T37), RBM17 (Q96I25), RBM22 (Q9NW64), RBM4 (Q9BWF3), RBMX (P38159), RBP1
 (P09455), RBPJ (Q06330), RBX1 (P62877), RCC1 (P18754), RCC2 (Q9P258), RCL (O43598), RDX (P35241),
 RECQL (P46063), REEP5 (Q00765), REEP6 (Q96HR9), REPS1 (Q96D71), RFC4 (P35249), RFC5 (P40937),
 RFTN1 (Q14699), RHEB (Q15382), RHOA (P61586), RHOB (P62745), RHOC (P08134), RHOF (Q9HBH0), RHOG
 (P84095), RIC8A (Q9NPQ8), RMND5A (Q9H871), ARNSEH2A (O75792), ARNSEH2C (Q8TDP1), RNF123
 (Q5XPI4), RNF20 (Q5VTR2), RNF213 (Q63HN8), RNF7 (Q9UBF6), RNGTT (O60942), RNH1 (P13489), RNMT
 (O43148), RNPEP (Q9H4A4), ROBLD3 (Q9Y2Q5), ROCK1 (Q13464), ROCK2 (O75116), ROR1 (Q01973), RP2
 (O75695), RPA1 (P27694), RPA2 (P15927), RPA3 (P35244), RPE (Q96AT9), RPF2 (Q9H7B2), RPL10 (P27635),
 RPL10A (P62906), RPL11 (P62913), RPL12 (P30050), RPL13 (P26373), RPL13A (P40429), RPL14 (P50914),
 RPL15 (P61313), RPL17 (P18621), RPL18 (Q07020), RPL18A (Q02543), RPL19 (P84098), RPL21 (P46778),
 RPL22 (P35268), RPL22L1 (Q6P5R6), RPL23 (P62829), RPL23A (P62750), RPL24 (P63731), RPL26 (P61254),
 RPL27 (P61353), RPL27A (P46776), RPL28 (P46779), RPL3 (P39023), RPL30 (P62888), RPL31 (P62899), RPL32

(P62910), RPL34 (P49207), RPL35 (P42766), RPL35A (P18077), RPL36 (Q9Y3U8), RPL36A (P83881), RPL36AL (Q969Q0), RPL37A (P61513), RPL38 (P63173), RPL4 (P36578), RPL5 (P46777), RPL6 (Q02878), RPL7 (P18124), RPL7A (P62424), RPL8 (P62917), RPL9 (P32969), RPLP0 (P05388), RPLP1 (P05386), RPLP2 (P05387), RPP30 (P78346), RPP40 (Q75818), RPRD1A (Q96P16), RPS10 (P46783), RPS11 (P62280), RPS12 (P25398), RPS13 (P62277), RPS14 (P62263), RPS15 (P62841), RPS15A (P62244), RPS16 (P62249), RPS17 (P08708), RPS18 (P62269), RPS19 (P39019), RPS2 (P15880), RPS20 (P60866), RPS21 (P63220), RPS23 (P62266), RPS24 (P62847), RPS25 (P62851), RPS26 (P62854), RPS27 (P42677), RPS27A (P62979), RPS27L (Q71UM5), RPS28 (P62857), RPS29 (P62273), RPS3 (P23396), RPS3A (P61247), RPS4X (P62701), RPS4Y1 (P22090), RPS5 (P46782), RPS6 (P62753), RPS6KA3 (P51812), RPS7 (P62081), RPS8 (P62241), RPS9 (P46781), RPSA (P08865), RQCD1 (Q92600), RRAGA (Q7L523), RRAS (P10301), RRAS2 (P62070), RRB1 (Q9P2E9), RRM1 (P23921), RRM2 (P31350), RRM2B (Q7LG56), RRP12 (Q5JTH9), RRP9 (Q43818), RSL1D1 (Q76021), RSU1 (Q15404), RTCD1 (Q00442), RTN3 (Q95197), RTN4 (Q9NQC3), RUVBL1 (Q9Y265), RUVBL2 (Q9Y230), RWDD2B (P57060), S100A10 (P60903), S100A11 (P31949), S100A13 (Q99584), S100A16 (Q96FQ6), S100A4 (P26447), S100A6 (P06703), S100A8 (P05109), SAAL1 (Q96ER3), SACS (Q9NZJ4), SAE1 (Q9UBE0), SAFB2 (Q14151), SAMHD1 (Q9Y3Z3), SAR18 (Q00422), SAR1A (Q9NR31), SARM1 (Q6SZW1), SARS (P49591), SART3 (Q15020), SBDS (Q9Y3A5), SBF1 (Q95248), SCARB1 (Q8WTV0), SCARB2 (Q14108), SCFD1 (Q8WVM8), SCLY (Q96115), SCP2 (P22307), SCPEP1 (Q9HB40), SCRG1 (Q75711), SCRIB (Q14160), SCRNI (Q12765), SCRNI2 (Q96FV2), SCYL1 (Q96KG9), SCYL2 (Q6P3W7), SDC1 (P18827), SDC2 (P34741), SDCBP (Q00560), SDF4 (Q9BRK5), SDHA (P31040), SDK1 (Q7Z5N4), SDSL (Q96GA7), SEC11A (P67812), SEC13 (P55735), SEC22B (Q75396), SEC23A (Q15436), SEC23B (Q15437), SEC23IP (Q9Y6Y8), SEC24A (Q95486), SEC24B (Q95487), SEC24C (P53992), SEC24D (Q94855), SEC31A (Q94979), SEH1L (Q96EE3), SELH (Q8IZQ5), SEMA3A (Q14563), SEPSECS (Q9HD40), 40787 (Q9NVA2), 37500 (Q15019), 38596 (Q99719), 39326 (Q16181), 39692 (Q92599), 40057 (Q9UHD8), SERBP1 (Q8NC51), SERPINA1 (P01009), SERPINA3 (P01011), SERPINA7 (P05543), SERPINB6 (P35237), SERPINB8 (P50452), SERPINE1 (P05121), SERPINE2 (P07093), SERPING1 (P05155), SERPINH1 (P50454), SETD3 (Q86TU7), SETD7 (Q8WTS6), SF3A1 (Q15459), SF3A2 (Q15428), SF3A3 (Q12874), SF3B1 (Q75533), SF3B14 (Q9Y3B4), SF3B2 (Q13435), SF3B3 (Q15393), SF3B4 (Q15427), SF3B5 (Q9BWJ5), SFPQ (P23246), SFRP4 (Q6FHJ7), SGTA (Q43765), SH3BP4 (Q9P0V3), SH3GL1 (Q99961), SH3GLB1 (Q9Y371), SHBG (P04278), SHC1 (P29353), SHMT1 (P34896), SHMT2 (P34897), SHOC2 (Q9UQ13), SHPK (Q9UHH6), SKIV2L (Q15477), SKIV2L2 (P42285), SKP1 (P63208), SLC16A1 (P53985), SLC1A3 (P43003), SLC1A5 (Q15758), SLC29A1 (Q99808), SLC2A1 (P11166), SLC31A1 (Q15431), SLC3A2 (P08195), SLC44A2 (Q8IWA5), SLC5A3 (P53794), SLC7A5 (Q01650), SLC9A3R1 (Q14745), SLC9A3R2 (Q15599), SLIRP (Q9GZT3), SMAD4 (Q13485), SMARCA4 (P51532), SMARCA5 (Q60264), SMARCC1 (Q92922), SMARCC2 (Q8TAQ2), SMARCD1 (Q96GM5), SMARCD2 (Q92925), SMARCE1 (Q969G3), SMC1A (Q14683), SMC2 (Q95347), SMC3 (Q9UQE7), SMC4 (Q9NTJ3), SMC5 (Q8IY18), SMC6 (Q96SB8), SMCHD1 (A6NHR9), SMEK1 (Q6IN85), SMS (P52788), SMU1 (Q2TAY7), SMYD5 (Q6GMV2), SNAP23 (Q00161), SNAPIN (Q95295), SND1 (Q7KZF4), SNF8 (Q96H20), SNRNP200 (Q75643), SNRNP40 (Q96DI7), SNRPA1 (P09661), SNRPB (P14678), SNRPD1 (P62314), SNRPD2 (P62316), SNRPD3 (P62318), SNRPE (P62304), SNRPF (P62306), SNRPG (P62308), SNTB1 (Q13884), SNUPN (Q95149), SNX1 (Q13596), SNX12 (Q9UMY4), SNX17 (Q15036), SNX18 (Q96RFO), SNX2 (Q60749), SNX27 (Q96L92), SNX3 (Q60493), SNX5 (Q9Y5X3), SNX6 (Q9UNH7), SNX8 (Q9Y5X2), SNX9 (Q9Y5X1), SOD1 (P00441), SORD (Q00796), SORT1 (Q99523), SPAG9 (Q60271), SPC24 (Q8NBT2), SPC25 (Q9HBM1), SPG21 (Q9NZD8), SPR (P35270), SPRYD4 (Q8WW59), SPTAN1 (Q13813), SPTBN1 (Q01082), SPTBN2 (Q15020), SRGAP2 (Q75044), SRI (P30626), SRM (P19623), SRP14 (P37108), SRP19 (P09132), SRP54 (P61011), SRP68 (Q9UHB9), SRP72 (Q76094), SRP9 (P49458), SRPX (P78539), SRPX2 (Q60687), SRR (Q9GZT4), SRR1 (Q9BXP5), SRSF1 (Q07955), SRSF11 (Q05519), SRSF2 (Q01130), SRSF3 (P84103), SRSF6 (Q13247), SRSF7 (Q16629), SRSF9 (Q13242), SRXN1 (Q9BYN0), SSB (P05455), SSBP1 (Q04837), SSRP1 (Q08945), SSSCA1 (Q60232), ST13 (P50502), STAG2 (Q8N3U4), STAM (Q92783), STAMPB (Q95630), STAT1 (P42224), STAT3 (P40763), STIP1 (P31948), STK24 (Q9Y6E0), STK25 (Q00506), STK38L (Q9Y2H1), STOM (P27105), STON2 (Q8WXE9), STRAP (Q9Y3F4), STUB1 (Q9UNE7), STX12 (Q86Y82), STX4 (Q12846), STX5 (Q13190), STX7 (Q15400), STXBP1 (P61764), STXBP3 (Q00186), STYX (Q8WUJ0), SUB1 (P53999), SUDS3 (Q9H7L9), SUGT1 (Q9Y2Z0), SUMO1 (P63165), SUPT16H (Q9Y5B9), SUPT4H1 (P63272), SUPT5H (Q00267), SUPT6H (Q7KZ85), SVEP1 (Q4LDE5), SWAP70 (Q9UH65), SYMPK (Q92797), SYNCRIP (Q60506), SYNE1 (Q8NF91), SYNE2 (Q8WXH0), SYNGR2 (Q43760), SYNJ2BP (P57105), TAB1 (Q15750), TAF9 (Q9Y3D8), TAF9 (Q16594), TAGLN (Q01995), TAGLN2 (P37802), TALDO1 (P37837), TARDBP (Q13148), TARS (P26639), TATDN1 (Q6P1N9), TAX1BP3 (Q14907), TBC1D13 (Q9NVG8), TBC1D15 (Q8TC07), TBC1D23 (Q9NUY8), TBC1D24 (Q9ULP9), TBC1D4 (Q60343), TBC1D9B (Q66K14), TBCA (Q75347), TBCB (Q99426), TBCD (Q9BTW9), TBCE (Q15813), TBL1XR1 (Q9BZK7), TCEA1 (P23193), TCEB1 (Q15369), TCEB2 (Q15370), TCEG1 (Q14776), TCP1 (P17987), TDP2 (Q95551), TEP1 (Q99973), TEX10 (Q9NXF1), TF (P02787), TFCP2 (Q12800), TFG (Q92734), TFRC (P02786), TGFBI (P01137), TGFBI2 (P61812), TGFBI (Q15582), TGM1 (P22735), TH1L (Q8IXH7), THBS1 (P07996), THBS3 (P49746), THG1L (Q9NWX6), THOC2 (Q8NI27), THOC3 (Q96J01), THOC5 (Q13769), THOC6 (Q86W42), THOC7 (Q6I9Y2), THOP1 (P52888), THUMP1 (Q9NXG2), THY1 (P04216), THYN1 (Q9P016), TIA1 (P31483), TIGAR (Q9NQ88), TIMM13 (Q9Y5L4), TIMM50 (Q3ZCQ8), TIMM8B (Q9Y5J9), TIMM9 (Q9Y5J7), TIMP1 (P01033), TIPRL (Q75663), TKT (P29401), TLN1 (Q9Y490), TLN2 (Q9Y4G6), TM9SF2 (Q99805), TM9SF3 (Q9HD45), TMED10 (P49755), TMED2 (Q15363), TMED7 (Q9Y3B3), TMED9 (Q9BVK6), TMEM167A (Q8TBQ9), TMEM2 (Q9UHN6), TMEM50B (P56557), TMEM87A (Q8NBN3), TMOD3 (Q9NYL9), TNC (P24821), TNPO1 (Q92973), TNPO2 (Q14787), TNPO3 (Q9Y5L0), TOLLIP (Q9H0E2), TOMM20 (Q15388), TOMM22 (Q9NS69), TOMM34 (Q15785), TOMM5 (Q8N4H5), TOMM70A (Q94826), TOP1 (P11387), TOP2B (Q02880), TOR1B (Q14657), TP53BP1 (Q12888), TP53RK (Q96S44), TPI1

(P60174), TPM3 (P06753), TPM3L (A6NL28), TPM4 (P67936), TPMT (P51580), TPP1 (014773), TPP2 (P29144), TPR (P12270), TPRG1L (Q5T0D9), TPRKB (Q9Y3C4), TPT1 (P13693), TRAF2 (Q12933), TRAP1 (Q12931), TRAPPC1 (Q9Y5R8), TRAPPC2L (Q9UL33), TRAPPC3 (Q43617), TRAPPC4 (Q9Y296), TRAPPC5 (Q8IU00), TRAPPC6A (O75865), TRAPPC6B (Q86S22), TRIM22 (Q8IYM9), TRIM25 (Q14258), TRIM28 (Q13263), TRIP12 (Q14669), TRIP13 (Q15645), TRIP6 (Q15654), TRMT1 (Q9NXH9), TRMT112 (Q9UI30), TRMT5 (Q32P41), TRMT6 (Q9UJA5), TRMT61A (Q96FX7), TRNT1 (Q96Q11), TROVE2 (P10155), TRRAP (Q9Y4A5), TSG101 (Q99816), TSKU (Q8WUA8), TSPAN14 (Q8NG11), TSPAN4 (014817), TSPAN5 (P62079), TSPAN6 (O43657), TSPAN9 (O75954), TSSC1 (Q53HC9), TSTA3 (Q13630), TTC1 (Q99614), TTC37 (Q6PGP7), TTC38 (Q5R3I4), TTC5 (Q8N0Z6), TTC9C (Q8N5M4), TTL (Q8NG68), TTLL12 (Q14166), TTN (Q8WZ42), TTR (P02766), TTYH1 (Q9H313), TTYH2 (Q9BSA4), TTYH3 (Q9C0H2), TUBA1B (P68363), TUBA1C (Q9BQE3), TUBB (P07437), TUBB2A (Q13885), TUBB2B (Q9BVA1), TUBB2C (P68371), TUBB3 (Q13509), TUBB4 (P04350), TUBB6 (Q9BUF5), TUBG1 (P23258), TUBGCP2 (Q9BSJ2), TUBGCP3 (Q96CW5), TWF1 (Q12792), TWF2 (Q6IBS0), TXN (P10599), TXNDC17 (Q9BRA2), TXNDC9 (014530), TXNL1 (O43396), TXNL4B (Q9NX01), TXNRD1 (Q16881), TYMS (P04818), U2AF1 (Q01081), U2AF2 (P26368), UAP1 (Q16222), UBA1 (P22314), UBA2 (Q9UBT2), UBA3 (Q8TBC4), UBA5 (Q9GZZ9), UBA6 (A0AVT1), UBE2D1 (P51668), UBE2D3 (P61077), UBE2E1 (P51965), UBE2G2 (P60604), UBE2I (P63279), UBE2J2 (Q8N2K1), UBE2K (P61086), UBE2L3 (P68036), UBE2M (P61081), UBE2N (P61088), UBE2O (Q9C0C9), UBE2V1 (Q13404), UBE2V2 (Q15819), UBE2Z (Q9H832), UBE3A (Q05086), UBE4A (Q14139), UBE4B (O95155), UBL3 (O95164), UBL4A (P11441), UBL5 (Q9BZL1), UBR1 (Q8IWW7), UBR4 (Q5T4S7), UBTD1 (Q9HAC8), UBXN1 (Q04323), UCHL1 (P09936), UCHL3 (P15374), UCHL5 (Q9Y5K5), UCK2 (Q9BZX2), UFC1 (Q9Y3C8), UFD1L (Q92890), UFSP2 (Q9NUQ7), UGDH (O60701), UGP2 (Q16851), UMPS (P11172), UNC119B (A6NIH7), UNC45A (Q9H3U1), UPF1 (Q92900), UPP1 (Q16831), UROD (P06132), UROS (P10746), USO1 (O60763), USP10 (Q14694), USP11 (P51784), USP14 (P54578), USP15 (Q9Y4E8), USP24 (Q9UPU5), USP39 (Q53GS9), USP5 (P45974), USP7 (Q93009), USP9X (Q93008), UTP15 (Q8TED0), UXS1 (Q8NBZ7), UXT (Q9UBK9), VAC14 (Q08AM6), VAMP3 (Q15836), VAMP5 (O95183), VAPA (Q9P0L0), VAPB (O95292), VARS (P26640), VASN (Q6EMK4), VASP (P50552), VAT1 (Q99536), VAV2 (P52735), VBP1 (P61758), VCAN (P13611), VCL (P18206), VCP (P55072), VIM (P08670), VPRBP (Q9Y4B6), VPS11 (Q9H270), VPS13C (Q709C8), VPS16 (Q9H269), VPS18 (Q9P253), VPS24 (Q9Y3E7), VPS25 (Q9BRG1), VPS26A (O75436), VPS26B (Q4G0F5), VPS28 (Q9UK41), VPS29 (Q9UBQ0), VPS33A (Q96AX1), VPS33B (Q9H267), VPS35 (Q96QK1), VPS36 (Q86VN1), VPS37B (Q9H9H4), VPS39 (Q96JC1), VPS45 (Q9NRW7), VPS4A (Q9UN37), VPS4B (O75351), VPS53 (Q5VIR6), VRK1 (Q99986), VTA1 (Q9NP79), VWA1 (Q6PCB0), VWA5A (O00534), WARS (P23381), WASF1 (Q92558), WASL (O00401), WDFY1 (Q8IWB7), WDR1 (O75083), WDR11 (Q9BZH6), WDR12 (Q9GZL7), WDR18 (Q9BV38), WDR26 (Q9H7D7), WDR33 (Q9C0J8), WDR4 (P57081), WDR43 (Q15061), WDR45L (Q5MNZ6), WDR48 (Q8TAF3), WDR5 (P61964), WDR54 (Q9H977), WDR55 (Q9H6Y2), WDR59 (Q6PJ9), WDR6 (Q9NNW5), WDR61 (Q9GZS3), WDR73 (Q6P4I2), WDR77 (Q9BQA1), WDR82 (Q6UXN9), WDR91 (A4D1P6), WDR92 (Q96MX6), WNK1 (Q9H4A3), XPNPEP1 (Q9NQW7), XPO1 (014980), XPO4 (Q9C0E2), XPO5 (Q9HAV4), XPO6 (Q96QU8), XPO7 (Q9UIA9), XPOT (O43592), XRCC1 (P18887), XRCC5 (P13010), XRCC6 (P12956), XRN2 (Q9H0D6), YARS (P54577), YBX1 (P67809), YEATS4 (O95619), YES1 (P07947), YIPF4 (Q9BSR8), YKT6 (O15498), YPEL5 (P62699), YRDC (Q86U90), YTHDF2 (Q9Y5A9), YWHAB (P31946), YWHAE (P62258), YWHAG (P61981), YWHAH (Q04917), YWHAQ (P27348), YWHAZ (P63104), ZC3HAV1L (Q96H79), ZCCHC3 (Q9NUD5), ZER1 (Q7Z7L7), ZFPL1 (O95159), ZFR (Q96KR1), ZMAT2 (Q96NC0), ZNF259 (O75312), ZW10 (O43264), ZWILCH (Q9H900), ZYG11B (Q9C0D3), ZYX (Q15942), ZZEF1 (O43149).

Tabla 19: Las 100 proteínas más abundantes (nombre y número de acceso del SwissProt) observadas en los exosomas CTX0E03

Proteínas identificadas	Número de Acceso
Actina, citoplasmática 2	P63261
Gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa	P04406
Histona H4	P62805
Isozimas piruvato quinasa M1/M2	P14618
Alfa-enolasa	P06733
Proteína HSP 90-beta de choque térmico	P08238
Proteína ribosomal S27a de ubiquitina-40S	P62979
Proteína afín de 71 kDa de choque térmico	P11142
Haptoglobina	P00738
Proteína HSP 90-alfa de choque térmico	P07900
Fosfoglicerato quinasa 1	P00558
Actina, alfa 1 de músculo cardíaco	P68032
Proteína S3 40S ribosomal	P23396
Factor 1-alfa 1 de alargamiento	P68104
Proteína nuclear Ran de unión a GTP	P62826
Histona H2B tipo 1-M	Q99879
Peptidil-prolil cis-trans isomerasa A	P62937
Profilina-1	P07737

Factor 2 de alargamiento	P13639
Ácido graso sintasa	P49327
Cadena de tubulina beta-2C	P68371
Cadena de tubulina alfa-1B	P68363
Cadena de tubulina beta	P07437
Proteína S11 ribosomal 40S	P62280
Factor eucariota de iniciación 4A-I	P60842
Subunidad theta de la proteína 1 del complejo T	P50990
Proteína theta 14-3-3	P27348
Proteína S 18 ribosomal 40S	P62269
Cadena tubulina beta-3	Q13509
Subunidad beta de la proteína 1 del complejo T	P78371
Proteína S16 ribosomal 40S	P62249
Proteína 1A/1 B de 70 kDa de choque térmico	P08107
Histona H3.2	Q71DI3
Transcetolasa	P29401
Proteína Sa ribosomal 40S	P08865
Clusterina	P10909
Proteína de unión a ácido graso, cerebro	O15540
Hemopexina	P02790
Subunidad gamma de la proteína 1 del complejo T	P49368
Cadena de tubulina beta-2B	Q9BVA1
Adenosilhomocisteinasa	P23526
Subunidad beta de la proteína 1 del complejo T	Q99832
Proteína S15a ribosomal 40S	P62244
Subunidad delta de la proteína 1 del complejo T	P50991
Vimentina	P08670
Subunidad beta-2-tipo 1 de la proteína de unión al nucleótido guanina	P63244
Proteína 3 relacionada con dihidropirimidinasa	Q14195
Factor 1-gamma de alargamiento	P26641
Fascina	Q16658
Creatina quinasa tipo B	P12277
Proteína 5 que complementa la reparación cruzada causada por rayos X	P13010
Proteína S2 ribosomal 40S	P15880
Histona H2A tipo 2-A	Q6FI13
Proteína S4 ribosomal 40S, isoforma X	P62701
Proteína zeta/delta 14-3-3	P63104
Ribonucleoproteína A1 nuclear homogénea	P09651
Antígeno CD81	P60033
Queratina, tipo I citoesquelética 14	P02533
ATP-citrato sintasa	P53396
Proteína S9 ribosomal 40S	P46781
Transgelina-2	P37802
Fructosa-bisfosfato aldolasa A	P04075
Enzima 1 que activa el modificador tipo ubiquitina	P22314
Peroxiirredoxina-1	Q06830
Proteína S5 ribosomal 40S	P46782
Subunidad épsilon de la proteína 1 del complejo T	P48643
Proteína L30 ribosomal 60S	P62888
Subunidad alfa de la proteína 1 del complejo T	P17987
Proteína L12 ribosomal 60S	P30050
Cofilina-1	P23528
Ribonucleoproteínas A2/B1 nucleares heterogeneas	P22626
Factor 5A-1 de inicio de la traducción en eucariotas	P63241
Fosfoglicerato mutasa 1	P18669

Cadena pesada 1 de clatrina	Q00610
Proteína 2 relacionada con dihidropirimidinas	Q16555
Proteína L35a ribosomal 60S	P18077
Subunidad zeta de la proteína 1 del complejo T	P40227
Carbonil reductasa [NADPH] 1	P16152
Proteína S3a ribosomal 40S	P61247
Cadena pesada de ferritina	P02794
Anexina A2	P07355
Polipéptido ligero 6 de miosina	P60660
Proteína principal de la bóveda	Q14764
Ribonucleoproteína D0 nuclear heterogénea	Q14103
Proteína P0 ribosomal ácida 60S	P05388
Proteína 6 que complementa la reparación cruzada causada por rayos X	P12956
Proteína S20 ribosomal 40S	P60866
Proteína arginina N-metiltransferasa 1	Q99873
Proteína S10 ribosomal 40S	P46783
Transaldolasa	P37837
Histona H2B tipo 1	P23527
Triosafosfato isomerasa	P60174
Proteína S100-A6	P06703
Proteína S17 ribosomal 40S	P08708
Antígeno CD9	P21926
Filamina-A	P21333
Peptidil-prolil cis-trans isomerasa FKBP4	Q02790
Proteína de interacción 6 de muerte celular programada	Q8WUM4
Glutación S-transferasa P	P09211
Proteína épsilon 14-3-3	P62258

Microvesículas

Las proteínas 2940 se identificaron mediante espectrometría de masas en microvesículas aisladas de las etapas iniciales de un cultivo de Integra (semana 2) y se purificaron mediante centrifugación a 10.000 x g. Los nombres de los genes y los números de acceso correspondientes de SWISSPROT (entre paréntesis) de todas las 2.940 proteínas se enumeran en la Tabla 20 (en orden alfabético del nombre del gen) y las 100 proteínas más abundantes se enumeran en la Tabla 21, en orden de abundancia decreciente.

- 10 Tabla 20: Nombres de genes y números de acceso del SWISSPROT de todas las 2.940 proteínas identificadas en microvesículas CTX0E03 (enumeradas en orden alfabético del nombre del gen).

A1BG (P04217), AACS (Q86V21), AAMP (Q13685), AARS (P49588), AARSD1 (Q9BTE6), AASDHPPT (Q9NRN7), ABCA3 (Q99758), ABCC1 (P33527), ABCC4 (O15439), ABCE1 (P61221), ABCF1 (Q8NE71), ABCF2 (Q9UG63), ABCF3 (Q9NUQ8), ABHD14B (Q96IU4), ABI1 (Q8IZP0), ABR (Q12979), ACAA1 (P09110), ACAA2 (P42765), ACACA (Q13085), ACADM (P11310), ACADVL (P49748), ACAT1 (P24752), ACAT2 (Q9BWD1), ACBD6 (Q9BR61), ACBD7 (Q8N6N7), ACLY (P53396), ACO1 (P21399), ACO2 (Q99798), ACOT1 (Q86TX2), ACOT13 (Q9NPJ3), ACOT7 (O00154), ACOX1 (Q15067), ACOX3 (O15254), ACP1 (P24666), ACSL1 (P33121), ACSL3 (Q95573), ACSL4 (O60488), ACSS2 (Q9NR19), ACTC1 (P68032), ACTG1 (P63261), ACTL6A (O96019), ACTN1 (P12814), ACTN4 (O43707), ACTR10 (Q9NZ32), ACTR1A (P61163), ACTR1B (P42025), ACTR2 (P61160), ACTR3 (P61158), ACY1 (Q03154), ADAM10 (O14672), ADAM9 (Q13443), ADAMTS15 (Q8TE58), ADAMTS16 (Q8TE57), ADAR (P55265), ADD1 (P35611), ADD3 (Q9UEY8), ADH5 (P11766), ADK (P55263), ADO (Q96SZ5), ADPRH (P54922), ADRBK1 (P25098), ADRM1 (Q16186), ADSL (P30566), ADSS (P30520), AEBP1 (Q8IUX7), AFM (P43652), AGL (P35573), AGPS (O00116), AGRN (O00468), AHCY (P23526), AHCYL1 (O43865), AHNAK (Q09666), AHNAK2 (Q8IVF2), AHSA1 (Q95433), AHSG (P02765), AIDA (Q96BJ3), AIFM1 (O95831), AIMP1 (Q12904), AIMP2 (Q13155), AIP (O00170), AK1 (P00568), AK2 (P54819), AK3 (Q9UIJ7), AK4 (P27144), AKAP12 (Q02952), AKAP9 (Q99996), AKR1A1 (P14550), AKR1B1 (P15121), AKR1C1 (Q04828), AKR7A2 (O43488), AKR7A3 (O95154), AKT1 (P31749), ALCAM (Q13740), ALDH16A1 (Q8IZ83), ALDH18A1 (P54886), ALDH2 (P05091), ALDH3A1 (P30838), ALDH7A1 (P49419), ALDH9A1 (P49189), ALDOA (P04075), ALDOC (P09972), ALKBH2 (Q6NS38), ALOX12B (O75342), AMDHD2 (Q9Y303), AMPD2 (Q01433), ANAPC1 (Q9H1A4), ANAPC4 (Q9UJX5), ANAPC5 (Q9UJX4), ANAPC7 (Q9UJX3), ANKFY1 (Q9P2R3), ANKRD17 (O75179), ANKRD28 (O15084), ANKRD52 (Q8NB46), ANP32A (P39687), ANP32B (Q92688), ANP32E (Q9BTT0), ANXA1 (P04083), ANXA11 (P50995), ANXA2 (P07355), ANXA3 (P12429), ANXA4 (P09525), ANXA5 (P08758), ANXA6 (P08133), ANXA7 (P20073), AP1B1 (Q10567), AP1G1 (O43747), AP1M1 (Q9BXS5), AP1S2 (P56377), AP2A1 (O95782), AP2A2 (O94973), AP2B1 (P63010), AP2M1 (Q96CW1),
--

AP2S1 (P53680), AP3B1 (O00203), AP3D1 (014617), AP3M1 (Q9Y2T2), AP3S1 (Q92572), AP4S1 (Q9Y587), APEH (P13798), APEX1 (P27695), API5 (Q9BZZ5), APIP (Q96GX9), APMAP (Q9HDC9), APOA2 (P02652), APOBEC3C (Q9NRW3), APOH (P02749), APOL2 (Q9BQE5), APPL1 (Q9UKG1), APRT (P07741), AQR (O60306), ARAF (P10398), ARCN1 (P48444), ARF1 (P84077), ARF4 (P18085), ARF6 (P62330), ARFGAP2 (Q8N6H7), ARFIP1 (P53367), ARFIP2 (P53365), ARG1 (P05089), ARHGAP1 (Q07960), ARHGAP5 (Q13017), ARHGDIA (P52565), ARHGEF1 (Q92888), ARHGEF10 (O15013), ARHGEF6 (Q15052), ARHGEF7 (Q14155), ARIH1 (Q9Y4X5), ARIH2 (Q95376), ARL1 (P40616), ARL2 (P36404), ARL3 (P36405), ARL6IP1 (Q15041), ARL8A (Q96BM9), ARL8B (Q9NVJ2), ARMC10 (Q8N2F6), ARMC6 (Q6NXE6), ARMC8 (Q8IUR7), ARMC9 (Q7Z3E5), ARPC1A (Q92747), ARPC1B (O15143), ARPC2 (O15144), ARPC3 (O15145), ARPC4 (P59998), ARPC5 (O15511), ARPC5L (Q9BPX5), ASAH1 (Q13510), ASCC1 (Q8N9N2), ASCC3 (Q8N3C0), ASMTL (O95671), ASNA1 (O43681), ASNS (P08243), ASPSCR1 (Q9BZE9), ASS1 (P00966), ATAD3A (Q9NVI7), ATE1 (O95260), ATG101 (Q9BSB4), ATG16L1 (Q676U5), ATG3 (Q9NT62), ATG4B (Q9Y4P1), ATG7 (O95352), ATIC (P31939), ATL3 (Q6DD88), ATM (Q13315), ATOX1 (O00244), ATP1A1 (P05023), ATP1B1 (P05026), ATP1B3 (P54709), ATP2A2 (P16615), ATP2B1 (P20020), ATP2B4 (P23634), ATP5A1 (P25705), ATP5B (P06576), ATP5C1 (P36542), ATP5E (P56381), ATP5F1 (P24539), ATP5H (O75947), ATP5L (P56385), ATP5L (O75964), ATP5O (P48047), ATP6AP1 (Q15904), ATP6AP2 (O75787), ATP6V0A1 (Q93050), ATP6V0D1 (P61421), ATP6V1A (P38606), ATP6V1B2 (P21281), ATP6V1C1 (P21283), ATP6V1D (Q9Y5K8), ATP6V1E1 (P36543), ATP6V1G1 (O75348), ATP6V1H (Q9UI12), ATR (Q13535), ATRN (O75882), ATXN10 (Q9UBB4), B2M (P61769), B3GAT3 (O94766), B3GNT1 (O43505), BAG2 (O95816), BAG5 (Q9UL15), BAIAP2 (Q9UQB8), BANF1 (O75531), BAT1 (Q13838), BAT3 (P46379), BCAM (P50895), BCAS2 (O75934), BCAT1 (P54687), BCCIP (Q9P287), BCL2L12 (Q9HB09), BDH2 (Q9BUT1), BICD2 (Q8TD16), BLMH (Q13867), BLVRA (P53004), BLVRB (P30043), BMP1 (P13497), BOLA2 (Q9H3K6), BOP1 (Q14137), BPGM (P07738), BPNT1 (O95861), BRCC3 (P46736), BRE (Q9NXR7), BRIX1 (Q8TDN6), BROX (Q5VW32), BRP16L (POCB43), BSG (P35613), BST1 (Q10588), BTAF1 (O14981), BUB3 (O43684), BUD31 (P41223), BYSL (Q13895), BZW1 (Q7L1Q6), BZW2 (Q9Y6E2), C10orf119 (Q9BTE3), C10orf58 (Q9BRX8), C10orf76 (Q5T2E6), C11orf54 (Q9HOW9), C11orf68 (Q9H3H3), C12orf10 (Q9HB07), C12orf57 (Q99622), C14orf149 (Q96EM0), C14orf166 (Q9Y224), C14orf21 (Q86U38), C15orf58 (Q6ZNW5), C16orf13 (Q96S19), C16orf61 (Q9NRP2), C16orf80 (Q9Y6A4), C18orf21 (Q32NC0), C18orf8 (Q96DM3), C1orf123 (Q9NWW4), C1orf128 (Q9GZP4), C1orf57 (Q9BSD7), C20orf11 (Q9NWU2), C20orf4 (Q9Y312), C21orf33 (P30042), C21orf59 (P57076), C22orf28 (Q9Y3I0), C3orf10 (Q8WUW1), C3orf26 (Q9BQ75), C3orf75 (Q0PNE2), C4orf27 (Q9NWW4), C4orf41 (Q7Z392), C4orf43 (Q96EY4), C5orf33 (Q4G0N4), C6orf211 (Q9H993), C7orf28B (P86790), C7orf50 (Q9BRJ6), C7orf59 (Q0VGL1), C8orf33 (Q9H7E9), C9orf142 (Q9BUH6), C9orf23 (Q8N5L8), C9orf41 (Q8N4J0), C9orf64 (Q5T6V5), CA11 (O75493), CA12 (O43570), CA2 (P00918), CAB39 (Q9Y376), CACNA2D1 (P54289), CACYBP (Q9HB71), CAD (P27708), CADM1 (Q9BY67), CADM4 (Q8NFX8), CALB1 (P05937), CALD1 (Q05682), CALM1 (P62158), CALR (P27797), CALU (O43852), CAMK1 (Q14012), CAMK2D (Q13557), CAMKV (Q8NCB2), CAND1 (Q86VP6), CANX (P27824), CAP1 (Q01518), CAPN1 (P07384), CAPN2 (P17655), CAPN5 (O15484), CAPN7 (Q9Y6W3), CAPNS1 (P04632), CAPRIN1 (Q14444), CAPS (Q13938), CAPZA1 (P52907), CAPZA2 (P47755), CAPZB (P47756), CARHSP1 (Q9Y2V2), CARKD (Q8IW45), CARM1 (Q86X55), CARS (P49589), CASK (O14936), CASP14 (P31944), CASP3 (P42574), CASP7 (P55210), CAT (P04040), CBF1 (Q13951), CBR1 (P16152), CBR3 (O75828), CBS (P35520), CBX1 (P83916), CBX3 (Q13185), CBX5 (P45973), CC2D1A (Q6P1N0), CCAR1 (Q8IX12), CCBL2 (Q6YP21), CCDC102B (Q68D86), CCDC22 (O60826), CCDC25 (Q86WR0), CCDC93 (Q567U6), CCND2 (P30279), CCNY (Q8ND76), CCT2 (P78371), CCT3 (P49368), CCT4 (P50991), CCT5 (P48643), CCT6A (P40227), CCT7 (Q99832), CCT8 (P50990), CD109 (Q6YHK3), CD151 (P48509), CD276 (Q5ZPR3), CD44 (P16070), CD46 (P15529), CD47 (Q08722), CD58 (P19256), CD59 (P13987), CD63 (P08962), CD81 (P60033), CD9 (P21926), CD97 (P48960), CD99 (P14209), CDC123 (Q75794), CDC16 (Q13042), CDC23 (Q9UJX2), CDC34 (P49427), CDC37 (Q16543), CDC40 (O60508), CDC42 (P60953), CDC42BPB (Q9Y5S2), CDC5L (Q99459), CDCP1 (Q9H5V8), CDH2 (P19022), CDK1 (P06493), CDK2 (P24941), CDK4 (P11802), CDK5 (Q00535), CDK5RAP3 (Q96JB5), CDK7 (P50613), CDKN2A (P42771), CDKN2AIP (Q9NXV6), CECR5 (Q9BXW7), CELF1 (Q92879), CELSR1 (Q9NYQ6), CELSR2 (Q9HCU4), CFL1 (P23528), CFL2 (Q9Y281), CHCHD3 (Q9NX63), CHD4 (Q14839), CHEK2 (O96017), CHERP (Q8IWX8), CHID1 (Q9BWS9), CHMP1A (Q9HD42), CHMP1B (Q7LBR1), CHMP2A (O43633), CHMP4A (Q9BY43), CHMP4B (Q9H444), CHMP5 (Q9NZZ3), CHMP6 (Q96FZ7), CHN1 (P15882), CHORDC1 (Q9UHD1), CHP (Q99653), CHRAC1 (Q9NRG0), CHST3 (Q7LGC8), CIAO1 (O76071), CIAPIN1 (Q6FI81), CIRBP (Q14011), CIRH1A (Q969X6), CISD2 (Q8N5K1), CKAP4 (Q07065), CKAP5 (Q14008), CKB (P12277), CLASP1 (Q7Z460), CLIC1 (O00299), CLIC4 (Q9Y696), CLLD6 (Q5W111), CLNS1A (P54105), CLPB (Q9H078), CLTA (P09496), CLTC (Q00610), CLTCL1 (P53675), CLU (P10909), CMBL (Q96DG6), CMC1 (Q7Z7KO), CMPK1 (P30085), CMTM6 (Q9NX76), CNBP (P62633), CNDP2 (Q96KP4), CNN2 (Q99439), CNN3 (Q15417), CNNM3 (Q8NE01), CNOT1 (A5YKK6), CNOT10 (Q9H9A5), CNOT6L (Q96LI5), CNP (P09543), COASY (Q13057), COBRA1 (Q8WX92), COG1 (Q8WTW3), COG3 (Q96JB2), COG4 (Q9H9E3), COG5 (Q9UP83), COG6 (Q9Y2V7), COL11A1 (P12107), COL14A1 (Q05707), COL18A1 (P30060), COL6A1 (P12109), COMMD10 (Q9Y6G5), COMMD2 (Q86X83), COMMD3 (Q9UBI1), COMMD5 (Q9GZQ3), COMMD8 (Q9NX08), COMMD9 (Q9P000), COMT (P21964), COPA (P53621), COPB1 (P53618), COPB2 (P35606), COPE (O14579), COPG (Q9Y678), COPG2 (Q9UBF2), COPS2 (P61201), COPS3 (Q9UNS2), COPS4 (Q9BT78), COPS5 (Q92905), COPS6 (Q7L5N1), COPS7A (Q9UBW8), COPS7B (Q9H9Q2), COPS8 (Q99627), CORO1B (Q9BR76), CORO1C (Q9ULV4), CORO2B (Q9UQ03), CORO7 (P57737), COTL1 (Q14019), COX4NB (O43402), COX5A (P20674), COX5B (P10606), COX6C (P09669), CP (P00450), CPD (O75976), CPNE1 (Q99829), CPNE2 (Q96FN4), CPNE3 (O75131), CPNE4 (Q96A23), CPNE7 (Q9UBL6), CPOX (P36551), CPSF1 (Q10570), CPSF2 (Q9P2I0), CPSF3 (Q9UKF6), CPSF3L (Q5TA45), CPSF6 (Q16630), CPSF7 (Q8N684), CPXM1 (Q96SM3), CRABP2 (P29373), CRIP2 (P52943), CRK (P46108), CRLF3 (Q8IUI8), CRNKL1

(Q9BZJ0), CRTAP (075718), CRYAB (P02511), CRYM (Q14894), CRYZ (Q08257), CRYZL1 (Q95825), CS (O75390), CSDE1 (O75534), CSE1L (P55060), CSK (P41240), CSNK1A1 (P48729), CSNK2A1 (P68400), CSNK2A2 (P19784), CSNK2B (P67870), CSRP1 (P21291), CSRP2 (Q16527), CSTB (P04080), CSTF1 (Q05048), CSTF2T (Q9H0L4), CSTF3 (Q12996), CTBP1 (Q13363), CTBP2 (P56545), CTNNA1 (P35221), CTNNAL1 (Q9UBT7), CTNNB1 (P35222), CTNNBL1 (Q8WYA6), CTNND1 (O60716), CTPS (P17812), CTPS2 (Q9NRF8), CTR9 (Q6PD62), CTSC (P53634), CTSD (P07339), CTSE (Q9UBX1), CTSL2 (O60911), CTTN (Q14247), CTU1 (Q7Z7A3), CUL1 (Q13616), CUL2 (Q13617), CUL3 (Q13618), CUL4A (Q13619), CUL4B (Q13620), CUL5 (Q93034), CUL7 (Q14999), CXADR (P78310), CXCL14 (O95715), CXorf26 (Q9BVG4), CXorf38 (Q8TB03), CYB5R3 (P00387), CYC1 (P08574), CYCS (P99999), CYFIP1 (Q7L576), CYFIP2 (Q96F07), CYR61 (O00622), DAB1 (O75553), DAD1 (P61803), DAG1 (Q14118), DAK (Q3LXA3), DAPK3 (O43293), DARS (P14868), DAZAP1 (Q96EP5), DBI (P07108), DBN1 (Q16643), DBNL (Q9UJU6), DCAF7 (P61962), DCAF8 (Q5TAQ9), DCBLD2 (Q96PD2), DCK (P27707), DCLK1 (O15075), DCPS (Q96C86), DCTD (P32321), DCTN1 (Q14203), DCTN2 (Q13561), DCTN3 (O75935), DCTN4 (Q9UJW0), DCTN5 (Q9BTE1), DCTN6 (O00399), DCUN1D1 (Q96GG9), DCUN1D3 (Q8IWE4), DCUN1D5 (Q9BTE7), DCXR (Q7Z4W1), DDA1 (Q9BW61), DDAH1 (O94760), DDAH2 (O95865), DDB1 (Q16531), DDB2 (Q92466), DD12 (Q5TDH0), DDOST (P39656), DDR1 (Q08345), DDT (P30046), DDX1 (Q92499), DDX17 (Q92841), DDX18 (Q9NVP1), DDX19A (Q9NUU7), DDX20 (Q9UHI6), DDX21 (Q9NR30), DDX23 (Q9BUQ8), DDX24 (Q9GZR7), DDX27 (Q96GQ7), DDX39 (O00148), DDX3X (O00571), DDX46 (Q7L014), DDX47 (Q9H0S4), DDX49 (Q9Y6V7), DDX5 (P17844), DDX50 (Q9BQ39), DDX51 (Q8N8A6), DDX52 (Q9Y2R4), DDX54 (Q8TDD1), DDX55 (Q8NHQ9), DDX56 (Q9NY93), DDX6 (P26196), DECR1 (Q16698), DECR2 (Q9NUI1), DEF (Q68CQ4), DEK (P35659), DENR (O43583), DERA (Q9Y315), DFFA (O00273), DFFB (O76075), DHCR24 (Q15392), DHCR7 (Q9UBM7), DHFR (P00374), DHPS (P49366), DHRS11 (Q6UWP2), DHRS4 (Q9BTZ2), DHX15 (O43143), DHX16 (O60231), DHX29 (Q7Z478), DHX30 (Q7L2E3), DHX32 (Q7LV11), DHX36 (Q9H2U1), DHX37 (Q8IY37), DHX38 (Q92620), DHX9 (Q08211), DIAPH1 (O60610), DIAPH2 (O60879), DIMT1L (Q9UNQ2), DIP2A (Q14689), DIP2B (Q9P265), DIP2C (Q9Y2E4), DIS3 (Q9Y2L1), DIS3L2 (Q8IYB7), DKC1 (O60832), DLAT (P10515), DLD (P09622), DLG1 (Q12959), DLGAP4 (Q9Y2H0), DLST (P36957), DMD (P11532), DNAJA1 (P31689), DNAJA2 (O60884), DNAJB1 (P25685), DNAJB11 (Q9UBS4), DNAJB4 (Q9UDY4), DNAJB6 (O75190), DNAJC13 (O75165), DNAJC2 (Q99543), DNAJC3 (Q13217), DNAJC7 (Q99615), DNASE1L1 (P49184), DNM1 (Q05193), DNM1L (O00429), DNMT2 (P50570), DNMT1 (P26358), DNPEP (Q9ULA0), DOCK1 (Q14185), DOCK4 (Q8N110), DOCK5 (Q9H7D0), DOCK7 (Q96N67), DOCK9 (Q9BZ29), DOHH (Q9BU89), DPCD (Q9BVM2), DPH2 (Q9BQC3), DPH5 (Q9H2P9), DPM1 (O60762), DPM3 (Q9P2X0), DPP3 (Q9NY33), DPP9 (Q86TI2), DPY30 (Q9C005), DPYSL2 (Q16555), DPYSL3 (Q14195), DPYSL4 (O14531), DPYSL5 (Q9BPU6), DRG1 (Q9Y295), DRG2 (P55039), DSC1 (Q08554), DSG1 (Q02413), DSP (P15924), DST (Q03001), DSTN (P60981), DTD1 (Q8TEA8), DTNA (Q9Y4J8), DTYMK (P23919), DUS2L (Q9NX74), DUS3L (Q96G46), DUSP12 (Q9UNI6), DUSP3 (P51452), DYM (Q7RTS9), DYNC1H1 (Q14204), DYNC1I2 (Q13409), DYNC1LI1 (Q9Y6G9), DYNC1LI2 (O43237), DYNC2H1 (Q8NCM8), DYNLL1 (P63167), DYNLL2 (Q96FJ2), DYNLRB1 (Q9NP97), DYNLT1 (P63172), EBNA1BP2 (Q99848), ECE1 (P42892), ECHDC1 (Q9NTX5), ECHJ2 (P30084), ECM29 (Q5VYK3), EDC3 (Q96F86), EDC4 (Q6P2E9), EEA1 (Q15075), EEF1A1 (P68104), EEF1B2 (P24534), EEF1D (P29692), EEF1E1 (O43324), EEF1G (P26641), EEF2 (P13639), EEF2K (O00418), EEFSEC (P57772), EFEMP2 (O95967), EFHD2 (Q96C19), EFTUD1 (Q7Z2Z2), EFTUD2 (Q15029), EGFR (P00533), EHD1 (Q9H4M9), EHD2 (Q9NZN4), EHD3 (Q9NZN3), EHD4 (Q9H223), EIF1AX (P47813), EIF2A (Q9BY44), EIF2AK2 (P19525), EIF2AK4 (Q9P2K8), EIF2B1 (Q14232), EIF2B2 (P49770), EIF2B3 (Q9NR50), EIF2B4 (Q9UI10), EIF2B5 (Q13144), EIF2C1 (Q9UL18), EIF2C2 (Q9UKV8), EIF2S1 (P05198), EIF2S2 (P20042), EIF2S3 (P41091), EIF3A (Q14152), EIF3B (P55884), EIF3C (Q99613), EIF3D (O15371), EIF3E (P60228), EIF3F (O00303), EIF3G (O75821), EIF3H (O15372), EIF3I (Q13347), EIF3J (O75822), EIF3K (Q9UBQ5), EIF3L (Q9Y262), EIF3M (Q7L2H7), EIF4A1 (P60842), EIF4A2 (Q14240), EIF4A3 (P38919), EIF4E (P06730), EIF4G1 (Q04637), EIF4G2 (P78344), EIF4H (Q15056), EIF5 (P55010), EIF5A (P63241), EIF5B (O60841), EIF6 (P56537), ELAC2 (Q9BQ52), ELAVL1 (Q15717), ELMO2 (Q96JJ3), ELP2 (Q6IA86), ELP3 (Q9H9T3), EMD (P50402), EMG1 (Q92979), EML1 (O00423), EML2 (O95834), EML3 (Q32P44), EML4 (Q9HC35), ENAH (Q8N8S7), ENC1 (O14682), ENO1 (P06733), ENO2 (P09104), ENOPH1 (Q9UHY7), ENY2 (Q9NPA8), EPB41L2 (O43491), EPB41L3 (Q9Y2J2), EPDR1 (Q9UM22), EPHA2 (P29317), EPHB2 (P29323), EPHB3 (P54753), EPHB4 (P54760), EPHX1 (P07099), EPM2AIP1 (Q7L775), EPN1 (Q9Y6I3), EPRS (P07814), ERBB21P (Q96RT1), ERGIC1 (Q969X5), ERH (P84090), ERI1 (Q8IV48), ERI3 (O43414), ERLIN2 (O94905), ERO1L (Q96HE7), ERP29 (P30040), ERP44 (Q9BS26), ESD (P10768), ESYT1 (Q9BSJ8), ETF1 (P62495), ETFA (P13804), ETFB (P38117), EXOC1 (Q9NV70), EXOC2 (Q96KP1), EXOC3 (O60645), EXOC4 (Q96A65), EXOC5 (O00471), EXOC6 (Q8TAG9), EXOC6B (Q9Y2D4), EXOC7 (Q9UPT5), EXOC8 (Q8IYI6), EXOSC1 (Q9Y3B2), EXOSC10 (Q01780), EXOSC2 (Q13868), EXOSC3 (Q9NQ75), EXOSC4 (Q9NPD3), EXOSC5 (Q9NQ74), EXOSC6 (Q5RKV6), EXOSC7 (Q15024), EXOSC8 (Q96B26), EXOSC9 (Q06265), EZR (P15311), F11R (Q9Y624), F8 (P00451), F8A1 (P23610), FAPB5 (Q01469), FAPB7 (O15540), FADD (Q13158), FAH (P16930), FAHD1 (Q6P587), FAHD2A (Q96GK7), FAM115A (Q9Y4C2), FAM120A (Q9NZB2), FAM125A (Q96EY5), FAM127A (A6ZKI3), FAM129A (Q9BZQ8), FAM129B (Q96TA1), FAM136A (Q96C01), FAM175B (Q15018), FAM3C (Q92520), FAM45B (Q6NSW5), FAM49B (Q9NUQ9), FAM82B (Q96DB5), FAM84B (Q96KN1), FAM96B (Q9Y3D0), FAM98A (Q8NCA5), FAM98B (Q52LJ0), FANCI (Q9NVI1), FAR1 (Q8WVX9), FARP1 (Q9Y4F1), FARP2 (O94887), FARSA (Q9Y285), FARSB (Q9NSD9), FAS (P25445), FASN (P49327), FAT1 (Q14517), FAU (P62861), FBL (P22087), FBLN2 (P98095), FBN1 (P35555), FBN2 (P35556), FBXL18 (Q96ME1), FBXO21 (O94952), FBXO22 (Q8NEZ5), FBXW11 (Q9UKB1), FCF1 (Q9Y324), FDFT1 (P37268), FDPS (P14324), FDXR (P22570), FEN1 (P39748), FERMT1 (Q9BQL6), FERMT2 (Q96AC1), FFR (Q9UID3), FGFBP3 (Q8TAT2), FH (P07954), FHL1 (Q13642), FHL2 (Q14192), FHL3 (Q13643), FIBP (O43427), FKBP10 (Q96AY3), FKBP1A (P62942), FKBP2 (P26885), FKBP3 (Q00688), FKBP4 (Q02790), FKBP5 (Q13451), FLG (P20930), FLG2 (Q5D862), FLII

(Q13045), FLNA (P21333), FLNB (O75369), FLNC (Q14315), FLOT1 (O75955), FLOT2 (Q14254), FMNL2 (Q96PY5), FN3K (Q9H479), FN3KRP (Q9HA64), FNTA (P49354), FNTB (P49356), FOLR1 (P15328), FREM2 (Q5SZK8), FRG1 (Q14331), FRMD5 (Q7Z6J6), FRMD8 (Q9BZ67), FRYL (O94915), FSCN1 (Q16658), FSD1 (Q9BTV5), FTH1 (P02794), FTL (P02792), FTO (Q9C0B1), FTSJD2 (Q8N1G2), FUBP1 (Q96AE4), FUBP3 (Q96I24), FUCA2 (Q9BTY2), FUK (Q8N0W3), FUS (P35637), FXR1 (P51114), FXR2 (P51116), FYCO1 (Q9BQS8), FYN (P06241), G3BP1 (Q13283), G3BP2 (Q9UN86), G6PD (P11413), GAA (P10253), GALK1 (P51570), GALK2 (Q01415), GALNT1 (Q10472), GALNT2 (Q10471), GALNT7 (Q86SF2), GAN (Q9H2C0), GANAB (Q14697), GAP43 (P17677), GAPDH (P04406), GAPVD1 (Q14C86), GAR1 (Q9NY12), GARS (P41250), GART (P22102), GATSL2 (A6NHX0), GBA (P04062), GBE1 (Q04446), GBF1 (Q92538), GCDH (Q92947), GCLC (P48506), GCLM (P48507), GCN1L1 (Q92616), GDI1 (P31150), GDI2 (P50395), GEMIN4 (P57678), GEMIN5 (Q8TEQ6), GEMIN6 (Q8WDX5), GET4 (Q7L5D6), GFAP (P14136), GFM1 (Q96RP9), GFPT1 (Q06210), GFPT2 (O94808), GGCT (O75223), GGPS1 (O95749), GINS1 (Q14691), GINS2 (Q9Y248), GINS4 (Q9BRT9), GIPC1 (O14908), GIT1 (Q9Y2X7), GLA (P06280), GLB1L2 (Q8IW92), GLE1 (Q53GS7), GLG1 (Q92896), GLIPR2 (Q9H4G4), GLMN (Q92990), GLO1 (Q04760), GLOD4 (Q9HC38), GLRX (P35754), GLRX3 (O76003), GLT25D1 (Q8NB5J), GLT25D2 (Q8IYK4), GLTP (Q9NZD2), GLUD1 (P00367), GLUL (P15104), GMDS (O60547), GMFB (P60983), GMPPA (Q96IJ6), GMPBP (Q9Y5P6), GMPR (P36959), GMPR2 (Q9P2T1), GMPS (P49915), GNA11 (P29992), GNA12 (Q03113), GNA13 (Q14344), GNAI1 (P63096), GNAI2 (P04899), GNAI3 (P08754), GNAQ (P50148), GNAS (Q5JWF2), GNB1 (P62873), GNB1L (Q9BYB4), GNB2 (P62879), GNB2L1 (P63244), GNB4 (Q9HAV0), GNE (Q9Y223), GNG10 (P50151), GNG12 (Q9UBI6), GNG4 (P50150), GNG5 (P63218), GNL3 (Q9BVP2), GNPDA1 (P46926), GNPAT1 (Q96EK6), GOLGA7 (Q7Z5G4), GOLM1 (Q8NB4J), GOLPH3 (Q9H4A6), GORASP2 (Q9H8Y8), GOT1 (P17174), GOT2 (P00505), GPC1 (P35052), GPC4 (O75487), GPC6 (Q9Y625), GPD1L (Q8N335), GPHN (Q9NQX3), GPI (P06744), GPM6A (P51674), GPN1 (Q9HCN4), GPR50 (Q13585), GPR56 (Q9Y653), GPS1 (Q13098), GPSP1 (Q86YR5), GPX1 (P07203), GPX4 (P36969), GRB2 (P62993), GRHRP (Q9UBQ7), GRP (Q3ZCW2), GRWD1 (Q9BQ67), GSDMA (Q96QA5), GSK3A (P49840), GSK3B (P49841), GSN (P06396), GSPT1 (P15170), GSR (P00390), GSS (P48637), GSTK1 (Q9Y2Q3), GSTM2 (P28161), GSTM3 (P21266), GSTM4 (Q03013), GSTO1 (P78417), GSTP1 (P09211), GSTT2 (POCG29), GSTZ1 (Q43708), GTF2E2 (P29084), GTF2F2 (P13984), GTF2H3 (Q13889), GTF2I (P78347), GTF3C2 (Q8WUA4), GTF3C3 (Q9Y5Q9), GTF3C4 (Q9UKN8), GTPBP1 (O00178), GTPBP4 (Q9BZE4), GUK1 (Q16774), GYG1 (P46976), GYS1 (P13807), H1FO (P07305), H1FX (Q92522), H2AFX (P16104), H2AFY (O75367), H2AFZ (P0C0S5), HADH (Q16836), HADHA (P40939), HARS (P12081), HAT1 (O14929), HAUS3 (Q68CZ6), HAUS4 (Q9H6D7), HBA1 (P69905), HBB (P68871), HBS1L (Q9Y450), HBXIP (Q43504), HCFC1 (P51610), HDAC1 (Q13547), HDAC2 (Q92769), HDDC2 (Q7Z4H3), HDGF (P51858), HDGFRP2 (Q7Z4V5), HDHD2 (Q9H0R4), HDLBP (Q00341), HEATR1 (Q9H583), HEATR2 (Q86Y56), HEBP1 (Q9NRV9), HECTD3 (Q5T447), HERC4 (Q5GLZ8), HEXB (P07686), HGS (O14964), HHIP (Q96QV1), HINT1 (P49773), HINT2 (Q9BX68), HINT3 (Q9NQE9), HIP1R (O75146), HIST1H1B (P16401), HIST1H1C (P16403), HIST1H1D (P16402), HIST1H1E (P10412), HIST1H2AD (P20671), HIST1H2BJ (P06899), HIST1H2BM (Q99879), HIST1H2BO (P23527), HIST1H4A (P62805), HIST2H2AA3 (Q6F113), HIST2H2AB (Q8IUE6), HIST2H2BE (Q16778), HIST2H3A (Q71DI3), HIST3H2BB (Q8N257), HK1 (P19367), HK2 (P52789), HLA-A (P30443), HLA-A (P01892), HLA-B (P03989), HMGA1 (P17096), HMGB1 (P09429), HMGB2 (P26583), HMGCL (P35914), HMGCS1 (Q01581), HMGNI (P05114), HMGNI2 (P05204), HMGNI4 (O00479), HNRNPA0 (Q13151), HNRNPA1 (P09651), HNRNPA2B1 (P22626), HNRNPA3 (P51991), HNRNPAB (Q99729), HNRNPC (P07910), HNRNPD (Q14103), HNRNPF (P52597), HNRNPH1 (P31943), HNRNPH2 (P55795), HNRNPH3 (P31942), HNRNPK (P61978), HNRNPL (P14866), HNRNPM (P52272), HNRNPR (Q43390), HNRNPU (Q00839), HNRNPUL1 (Q9BUJ2), HNRNPUL2 (Q1KMD3), HNRPL (O14979), HNRPLL (Q8WVV9), HOOK3 (Q86VS8), HP (P00738), HP1BP3 (Q5SSJ5), HPCAL1 (P37235), HPR1 (P00492), HPX (P02790), HRAS (P01112), HRNR (Q86Y23), HSD17B10 (Q99714), HSD17B12 (Q53GQ0), HSD17B4 (P51659), HSDL2 (Q6YN16), HSP90AA1 (P07900), HSP90AB1 (P08238), HSP90B1 (P14625), HSPA12A (Q43301), HSPA14 (Q0VDF9), HSPA1A (P08107), HSPA4 (P34932), HSPA4L (O95757), HSPA5 (P11021), HSPA8 (P11142), HSPA9 (P38646), HSPB1 (P04792), HSPBP1 (Q9NZL4), HSPD1 (P10809), HSPE1 (P61604), HSPG2 (P98160), HSPH1 (Q92598), HTRA1 (Q92743), HTT (P42858), HUWE1 (Q7Z6Z7), HYOU1 (Q9Y4L1), IARS (P41252), ICAM1 (P05362), IDE (P14735), IDH1 (O75874), IDH2 (P48735), IDH3A (P50213), IDI1 (Q13907), IFI16 (Q16666), IFIT5 (Q13325), IFITM3 (Q01628), IFRD2 (Q12894), IFT172 (Q9UG01), IGF1R (P08069), IGF2BP2 (Q9Y6M1), IGF2BP3 (O00425), IGF2R (P11717), IGFBP3 (P17936), IGFBP5 (P24593), IGHG1 (P01857), IGHG2 (P01859), IGSF3 (O75054), IGSF8 (Q969P0), IKBKAP (O95163), IKBKB (O14920), IL1RAP (Q9NPH3), ILF2 (Q12905), ILF3 (Q12906), ILK (Q13418), ILKAP (Q9H0C8), IMMT (Q16891), IMP3 (Q9NV31), IMPA1 (P29218), IMPA2 (O14732), IMPAD1 (Q9NX62), IMPDH1 (P20839), IMPDH2 (P12268), INA (Q16352), INF2 (Q27J81), INPP1 (P49441), INPPL1 (O15357), INTS10 (Q9NVR2), INTS3 (Q68E01), INTS7 (Q9NVH2), INTS8 (Q75QN2), IPO11 (Q9UI26), IPO4 (Q8TEX9), IPO5 (O00410), IPO7 (O95373), IPO8 (O15397), IPO9 (Q96P70), IQGAP1 (P46940), IRF2BP2 (Q7Z5L9), IRF3 (Q14653), IRGQ (Q8WZA9), ISOC1 (Q96CN7), ISYNA1 (Q9NPH2), ITFG3 (Q9H0X4), ITGA2 (P17301), ITGA3 (P26006), ITGA4 (P31612), ITGA5 (P08648), ITGA6 (P23229), ITGA7 (Q13683), ITGAV (P06756), ITGB1 (P05556), ITGB1BP1 (O14713), ITGB3 (P05106), ITGB4 (P16144), ITGB5 (P18084), ITGB8 (P26012), ITPA (Q9BY32), JAM3 (Q9BX67), JUP (P14923), KARS (Q15046), KATNB1 (Q9BVA0), KBTBD6 (Q86V97), KCTD21 (Q4G0X4), KDM1A (O60341), KEAP1 (Q14145), KHDRBS1 (Q07666), KHSRP (Q92945), KIAA0020 (Q15397), KIAA0090 (Q8N766), KIAA0174 (P53990), KIAA0196 (Q12768), KIAA0664 (O75153), KIAA0776 (O94874), KIAA1033 (Q2M389), KIAA1279 (Q96EK5), KIAA1598 (A0MZ66), KIAA1797 (Q5VW36), KIAA1949 (Q6NYC8), KIAA1967 (Q8N163), KIDINS220 (Q9ULH0), KIF1A (Q12756), KIF2A (O00139), KIF5B (P33176), KIF5C (O60282), KLC1 (Q07866), KLHDC4 (Q8TBB5), KLHL13 (Q9P2N7), KLHL22 (Q53GT1), KLHL26 (Q53HC5), KNTC1 (P0748), KPNA1 (P52294), KPNA2 (P52292), KPNA3 (O00505), KPNA4 (O00629), KPNA6 (O60684), KPNB1 (Q14974), KPRP

(Q5T749), KRAS (P01116), KRIT1 (O00522), KRT13 (P13646), KRT14 (P02533), KRT71 (Q3SY84), KTN1 (Q86UP2), L1CAM (P32004), LACTB2 (Q53H82), LAMA1 (P25391), LAMA4 (Q16363), LAMA5 (O15230), LAMB1 (P07942), LAMB2 (P55268), LAMC1 (P11047), LAMP1 (P11279), LAMP2 (P13473), LANCL1 (O43813), LANCL2 (Q9NS86), LAP3 (P28838), LARP1 (Q6PKG0), LARS (Q9P2J5), LAS1L (Q9Y4W2), LASP1 (Q14847), LBR (Q14739), LCMT1 (Q9UIC8), LDHA (P00338), LDHB (P07195), LDLR (P01130), LEFTY2 (O00292), LEPRE1 (Q32P28), LGALS1 (P09382), LGALS3 (P17931), LGALS3BP (Q08380), LGALS7 (P47929), LIMA1 (Q9UHB6), LIMS1 (P48059), LIN7C (Q9NUP9), LIPG (Q9Y5X9), LLGL1 (Q15334), LMAN1 (P49257), LMAN2 (Q12907), LMCD1 (Q9NZU5), LMNA (P02545), LMNB1 (P20700), LMNB2 (Q03252), LNPEP (Q9UIQ6), LOH12CR1 (Q969J3), LONP1 (P36776), LOR (P23490), LOXL4 (Q96JB6), LPHN2 (Q95490), LPL (P06858), LRBA (P50851), LRG1 (P02750), LRP1 (Q07954), LRPPRC (P42704), LRRC1 (Q9BTT6), LRRC40 (Q9H9A6), LRRC47 (Q8N1G4), LRRC57 (Q8N9N7), LRRC59 (Q96AG4), LRRC8A (Q8IWT6), LRSAM1 (Q6UWE0), LSM1 (O15116), LSM12 (Q3MHD2), LSM2 (Q9Y333), LSM4 (Q9Y4Z0), LSM6 (P62312), LSM7 (Q9UK45), LSS (P48449), LTA4H (P09960), LTBP2 (Q14767), LTBP3 (Q9NS15), LTN1 (O94822), LUC7L (Q9NQ29), LUC7L2 (Q9Y383), LUC7L3 (O95232), LYAR (Q9NX58), LYPLA1 (O75608), LYPLA2 (O95372), LYPLAL1 (Q5VWZ2), LZTR1 (Q8N653), M6PR (P20645), MACF1 (Q9NPU5), MACF1 (Q96PK2), MACROD1 (Q9BQ69), MAD1L1 (Q9Y6D9), MAD2L1 (Q13257), MAGEE1 (Q9HC15), MAK16 (Q9BXY0), MALT1 (Q9UDY8), MAN1A2 (O60476), MAN1B1 (Q9UKM7), MAN2C1 (Q9NTJ4), MAP1B (P46821), MAP1LC3A (Q9H492), MAP1LC3B2 (A6NCE7), MAP2K1 (Q02750), MAP2K2 (P36507), MAP2K3 (P46734), MAP2K4 (P45985), MAP2K7 (O14733), MAP4 (P27816), MAP4K4 (O95819), MAPK1 (P28482), MAPK14 (Q16539), MAPK3 (P27361), MAPKSP1 (Q9UHA4), MAPRE1 (Q15691), MAPRE3 (Q9UPY8), MARCKS (P29966), MARCKSL1 (P49006), MARK2 (Q7KZI7), MARS (P56192), MAT2A (P31153), MAT2B (Q9NZL9), MATR3 (P43243), MBD3 (O95983), MBLAC2 (Q68D91), MBNL1 (Q9NR56), MBNL2 (Q5VZF2), MCAM (P43121), MCM2 (P49736), MCM3 (P25205), MCM4 (P33991), MCM5 (P33992), MCM6 (Q14566), MCM7 (P33993), MCTS1 (Q9ULC4), MDH1 (P40925), MDH2 (P40926), MDK (P21741), MDN1 (Q9NU22), ME1 (P48163), ME2 (P23368), MED1 (Q15648), MED10 (Q9BTT4), MED11 (Q9P086), MED17 (Q9NVC6), MED18 (Q9BUE0), MED20 (Q9H944), MED23 (Q9ULK4), MED24 (O75448), MED28 (Q9H204), MED31 (Q9Y3C7), MEMO1 (Q9Y316), MEN1 (O00255), MERIT40 (Q9NWW8), METAP1 (P53582), METAP2 (P50579), METT10D (Q86W50), METTL1 (Q9UBP6), METTL11A (Q9BV86), METTL13 (Q8N6R0), METTL2B (Q6P1Q9), METTL5 (Q9NRN9), METTL9 (Q9H1A3), MFAP2 (P55001), MFAP4 (P55083), MFGE8 (Q08431), MFI2 (P08582), MGEA5 (O60502), MICA (Q29983), MICAL1 (Q8TDZ2), MIF (P14174), MINA (Q8IUF8), MIOS (Q9NXC5), MKI67IP (Q9BYG3), MLEC (Q14165), MLLT4 (P55196), MLST8 (Q9BVC4), MLTK (Q9NYL2), MMP14 (P50281), MMP2 (P08253), MMS19 (Q96T76), MOB2 (Q70IA6), MOBKL1B (Q9H8S9), MOBKL2A (Q96BX8), MOBKL3 (Q9Y3A3), MOCS2 (O96033), MOGS (Q13724), MON2 (Q7Z3U7), MORC2 (Q9Y6X9), MOV10 (Q9HCE1), MOXD1 (Q6UVY6), MPG (P29372), MPI (P34949), MPP6 (Q9NZW5), MPRIP (Q6WCQ1), MPST (P25325), MPZL1 (O95297), MRC2 (Q9UBG0), MRE11A (P49959), MR1 (Q9BV20), MRPS27 (Q92552), MRPS28 (Q9Y2Q9), MRPS33 (Q9Y291), MRPS34 (P82930), MRPS6 (P82932), MRTO4 (Q9UKD2), MSH2 (P43246), MSH3 (P20585), MSH6 (P52701), MSN (P26038), MSTO1 (Q9BUK6), MTA1 (Q13330), MTA2 (O94776), MTAP (Q13126), MTHFD1 (P11586), MTHFS (P49914), MTM1 (Q13496), MTMR1 (Q13613), MTMR2 (Q13614), MTMR6 (Q9Y217), MTMR9 (Q96QG7), MTOR (P42345), MTPN (P58546), MTR (Q99707), MTRR (Q9UBK8), MVD (P53602), MVK (Q03426), MVP (Q14764), MX1 (P20591), MYADM (Q96S97), MYBBP1A (Q9BQG0), MYCBP (Q99417), MYD88 (Q99836), MYH10 (P35580), MYH14 (Q7Z406), MYH9 (P35579), MYL12B (O14950), MYL6 (P60660), MYO18A (Q92614), MYO1B (Q43795), MYO1C (O00159), MYO1E (Q12965), MYO5A (Q9Y4I1), MYO6 (Q9UM54), MYOF (Q9NZM1), NAA10 (P41227), NAA15 (Q9BXJ9), NAA16 (Q6N069), NAA25 (Q14CX7), NAA38 (O95777), NAA50 (Q9GZZ1), NACA (Q13765), NAE1 (Q13564), NAGK (Q9UJ70), NAGLU (P54802), NAMPT (P43490), NANS (Q9NR45), NAP1L1 (P55209), NAP1L4 (Q99733), NAPA (P54920), NAPG (Q99747), NAPRT1 (Q6XQN6), NARFL (Q9H6Q4), NARS (Q43776), NASP (P49321), NAT10 (Q9H0A0), NAT9 (Q9BTE0), NCAM1 (P13591), NCAN (O14594), NCAPD2 (Q15021), NCAPG (Q9BPX3), NCBP1 (Q09161), NCCRP1 (Q6ZVX7), NCDN (Q9UBB6), NCKAP1 (Q9Y2A7), NCKIPSD (Q9NZQ3), NCL (P19338), NCLN (Q969V3), NCS1 (P62166), NCSTN (Q92542), NDOR1 (Q9UHB4), NDRG3 (Q9UGV2), NDRG4 (Q9ULP0), NDUFA2 (O43678), NDUFA7 (O95182), NDUFAB1 (O14561), NDUFB4 (O95168), NDUFC2 (O95298), NDUFS5 (O43920), NDUFS6 (O75380), NEDD8 (Q15843), NEFL (P07196), NEFM (P07197), NEK6 (Q9HC98), NEK9 (Q8TD19), NES (P48681), NF1 (P21359), NF2 (P35240), NFIX (Q14938), NHLRC2 (Q8NBF2), NHP2L1 (P55769), NID1 (P14543), NIP7 (Q9Y221), NIPSNAP1 (Q9BPW8), NIT1 (Q86X76), NIT2 (Q9NQR4), NKRF (O15226), NLE1 (Q9NVX2), NLGN4X (Q8N0W4), NLN (Q9BYT8), NMD3 (Q96D46), NME2 (P22392), NME3 (Q13232), NME7 (Q9Y5B8), NMT1 (P30419), NNMT (P40261), NOB1 (Q9ULX3), NOC2L (Q9Y3T9), NOC3L (Q8WTT2), NOC4L (Q9BVI4), NOG (Q13253), NOL11 (Q9H8H0), NOL6 (Q9H6R4), NOL9 (Q5SY16), NOMO2 (Q5JPE7), NONO (Q15233), NOP10 (Q9NPE3), NOP16 (Q9Y3C1), NOP2 (P46087), NOP56 (O00567), NOP58 (Q9Y2X3), NOS1AP (O75052), NOSIP (Q9Y314), NOTCH2 (Q04721), NOVA2 (Q9UNW9), NPC1 (O15118), NPC2 (P61916), NPEPPS (P55786), NPLOC4 (Q8TAT6), NPM1 (P06748), NPTN (Q9Y639), NPW (Q8N729), NQO1 (P15559), NQO2 (P16083), NRAS (P01111), NRBP1 (Q9UHY1), NRD1 (O43847), NRP1 (O14786), NRP2 (O60462), NSDHL (Q15738), NSF (P46459), NSUN2 (Q08J23), NSUN5 (Q96P11), NSUN6 (Q8TEA1), NT5C (Q8TCD5), NT5C2 (P49902), NT5C3L (Q969T7), NT5E (P21589), NTN1 (O95631), NUBP1 (P53384), NUBP2 (Q9Y5Y2), NUCB1 (Q02818), NUCKS1 (Q9H1E3), NUDC (Q9Y266), NUDCD1 (Q96RS6), NUDCD2 (Q8WVJ2), NUDT1 (P36639), NUDT10 (Q8NFP7), NUDT16 (Q96DE0), NUDT16L1 (Q9BRJ7), NUDT21 (O43809), NUDT4 (Q9NZJ9), NUDT5 (Q9UKK9), NUMA1 (Q14980), NUP188 (Q5SRE5), NUP210 (Q8TEM1), NUP37 (Q8NFH4), NUP43 (Q8NFH3), NUP54 (Q7Z3B4), NUP62 (P37198), NUP85 (Q9BW27), NUP88 (Q99567), NUP93 (Q8N1F7), NUTF2 (P61970), NXF1 (Q9UBU9), NXN (Q6DKJ4), NXT1 (Q9UKK6), OAT (P04181), OBSL1 (O75147), OCRL (Q01968), ODR4 (Q5SWX8), ODZ2 (Q9NT68), ODZ3 (Q9P273), OGFOD1 (Q8N543), OGT (O15294), OLA1 (Q9NTK5), OLFML3 (Q9NRN5), OPA1 (O60313), ORC3 (Q9UBD5), OSBP

(P22059), OSBPL6 (Q9BZF3), OSGEP (Q9NPF4), OTUB1 (Q96FW1), OVCA2 (Q8WZ82), OXCT1 (P55809), OXSR1 (Q95747), P4HA1 (P13674), P4HB (P07237), PA2G4 (Q9UQ80), PAAF1 (Q9BRP4), PABPC1 (P11940), PABPC4 (Q13310), PABPN1 (Q86U42), PACSIN2 (Q9UNF0), PACSIN3 (Q9UKS6), PAF1 (Q8N7H5), PAFAH1B1 (P43034), PAFAH1B2 (P68402), PAFAH1B3 (Q15102), PAICS (P22234), PAIP1 (Q9H074), PAK1IP1 (Q9NWT1), PAK2 (Q13177), PALD (Q9ULE6), PALLD (Q8WX93), PANK4 (Q9NVE7), PAPOLA (P51003), PAPSS1 (Q43252), PARK7 (Q99497), PARN (Q95453), PARP1 (P09874), PARP4 (Q9UKK3), PARVA (Q9NVD7), PBLD (P30039), PCBD1 (P61457), PCBP1 (Q15365), PCBP2 (Q15366), PCDHB2 (Q9Y5E7), PCDHGC3 (Q9UN70), PCID2 (Q5JVF3), PCMT1 (P22061), PCNA (P12004), PCOLCE2 (Q9UKZ9), PCYOX1 (Q9UHG3), PCYOX1L (Q8NBM8), PCYT2 (Q99447), PDCD10 (Q9BUL8), PDCD11 (Q14690), PDCD4 (Q53EL6), PDCD5 (Q14737), PDCD6 (Q75340), PDCD6IP (Q8WUM4), PDCL3 (Q9H2J4), PDDC1 (Q8NB37), PDE12 (Q6L8Q7), PDGFRA (P16234), PDIA3 (P30101), PDIA4 (P13667), PDIA5 (Q14554), PDIA6 (Q15084), PDLIM1 (Q00151), PDLIM4 (P50479), PDLIM5 (Q96HC4), PDLIM7 (Q9NR12), PDRO (Q6IAA8), PDS5A (Q29RF7), PDS5B (Q9NTI5), PDXK (Q00764), PDXP (Q96GD0), PEA15 (Q15121), PEBP1 (P30086), Peci (Q75521), PEF1 (Q9UBV8), PELO (Q9BRX2), PELP1 (Q8IZL8), PEPD (P12955), PES1 (Q00541), PFAS (Q15067), PFDN1 (Q60925), PFDN2 (Q9UHV9), PFDN4 (Q9NQP4), PFDN5 (Q99471), PFDN6 (Q15212), PFKL (P17858), PFKM (P08237), PFKP (Q81813), PFN1 (P07737), PFN2 (P35080), PGAM1 (P18669), PGAM5 (Q96HS1), PGD (P52209), PGGT1B (P53609), PGK1 (P00558), PGLS (Q95336), PGLYRP2 (Q96PD5), PGM1 (P36871), PGM2L1 (Q6PCE3), PGM3 (Q95394), PGP (A6NDG6), PGRMC1 (Q00264), PGRMC2 (Q15173), PHB (P35232), PHB2 (Q99623), PHF5A (Q7RTV0), PHF6 (Q8IWS0), PHGDH (Q43175), PHKB (Q93100), PHLDA1 (Q8WV24), PHLDA3 (Q9Y5J5), PHLDB1 (Q86UU1), PHPT1 (Q9NRR4), PI15 (Q43692), PI4KA (P42356), PICALM (Q13492), PIGT (Q969N2), PIK3CA (P42336), PIK3R4 (Q99570), PIN1 (Q13526), PIP4K2A (P48426), PIP4K2B (P78356), PIP4K2C (Q8TBX8), PIPOX (Q9P0Z9), PIPSL (A2A3N6), PITPNB (P48739), PKM2 (P14618), PKP1 (Q13835), PLAA (Q9Y263), PLCB3 (Q01970), PLCD1 (P51178), PLCD3 (Q8N3E9), PLCG1 (P19174), PLCG2 (P16885), PLD3 (Q8IV08), PLEC (Q15149), PLIN2 (Q99541), PLIN3 (Q06664), PLK1 (P53350), PLOD1 (Q02809), PLOD2 (Q00469), PLOD3 (Q60568), PLRG1 (Q43660), PLS1 (Q14651), PLS3 (P13797), PLSCR3 (Q9NRY6), PLTP (P55058), PLXNA1 (Q9UIW2), PLXNB2 (Q15031), PLXND1 (Q9Y4D7), PMM2 (Q15305), PMPCA (Q10713), PMPCB (Q75439), PMVK (Q15126), PNMA2 (Q9UL42), PNN (Q9H307), PNO1 (Q9NRR1), PNP (P00491), PNPLA2 (Q96AD5), PODXL (Q00592), POLD1 (P28340), POLD2 (P49005), POLE3 (Q9NRF9), POLR1A (Q95602), POLR1B (Q9H9Y6), POLR1C (Q15160), POLR1D (Q9Y2S0), POLR2A (P24928), POLR2B (P30876), POLR2C (P19387), POLR2E (P19388), POLR2G (P62487), POLR2H (P52434), POLR2J (P52435), POLR2K (P53803), POLR3A (Q14802), POLR3B (Q9NW08), POLR3C (Q9BUI4), POP1 (Q99575), POP4 (Q95707), POP7 (Q75817), POR (P16435), PPA1 (Q15181), PPA2 (Q9H2U2), PPAN (Q9NQ55), PPAP2A (Q14494), PPAT (Q06203), PPCS (Q9HAB8), PPFIBP1 (Q86W92), PPIA (P62937), PPIB (P23284), PPIC (P45877), PPID (Q08752), PPIF (P30405), PPIH (Q43447), PPIL1 (Q9Y3C6), PPM1F (P49593), PPM1G (Q15355), PPME1 (Q9Y570), PPP1CA (P62136), PPP1CB (P62140), PPP1CC (P36873), PPP1R14B (Q96C90), PPP1R7 (Q15435), PPP1R8 (Q12972), PPP2CA (P67775), PPP2CB (P62714), PPP2R1A (P30153), PPP2R2A (P63151), PPP2R2D (Q66LE6), PPP2R4 (Q15257), PPP2R5D (Q14738), PPP2R5E (Q16537), PPP3CA (Q08209), PPP4C (P60510), PPP4R1 (Q8TF05), PPP5C (P53041), PPP6C (Q00743), PPP6R3 (Q5H9R7), PPPDE2 (Q6ICB0), PPT1 (P50897), PPWD1 (Q96BP3), PRCP (P42785), PRDX1 (Q06830), PRDX2 (P32119), PRDX3 (P30048), PRDX4 (Q13162), PRDX6 (P30041), PREP (P48147), PREPL (Q4J6C6), PRIM1 (P49642), PRIM2 (P49643), PRKAA1 (Q13131), PRKACA (P17612), PRKACB (P22694), PRKAG1 (P54619), PRKAR1A (P10644), PRKAR2A (P13861), PRKCA (P17252), PRKCI (P41743), PRKCSH (P14314), PRKDC (P78527), PRKRA (Q75569), PRMT1 (Q99873), PRMT10 (Q6P2P2), PRMT3 (Q06078), PRMT5 (Q14744), PRMT7 (Q9NVM4), PROSC (Q94903), PRPF19 (Q9UMS4), PRPF3 (Q43395), PRPF31 (Q8WWY3), PRPF4 (Q43172), PRPF40A (Q75400), PRPF4B (Q13523), PRPF6 (Q94906), PRPF8 (Q6P2Q9), PRPS1 (P60891), PRPS2 (P11908), PRPSAP2 (Q60256), PRRC1 (Q96M27), PRSS23 (Q95084), PRTFDC1 (Q9NRG1), PSAP (P07602), PSAT1 (Q9Y617), PSD3 (Q9NYI0), PSENEN (Q9NZ42), PSIP1 (Q75475), PSMA1 (P25786), PSMA2 (P25787), PSMA3 (P25788), PSMA4 (P25789), PSMA5 (P28066), PSMA6 (P60900), PSMA7 (Q14818), PSMB1 (P20618), PSMB2 (P49721), PSMB3 (P49720), PSMB4 (P28070), PSMB5 (P28074), PSMB6 (P28072), PSMB7 (Q99436), PSMC1 (P62191), PSMC2 (P35998), PSMC3 (P17980), PSMC4 (P43686), PSMC5 (P62195), PSMC6 (P62333), PSMD1 (Q99460), PSMD10 (Q75832), PSMD11 (Q00231), PSMD12 (Q00232), PSMD13 (Q9UNM6), PSMD14 (Q00487), PSMD2 (Q13200), PSMD3 (Q43242), PSMD4 (P55036), PSMD5 (Q16401), PSMD6 (Q15008), PSMD7 (P51665), PSMD8 (P48556), PSMD9 (Q00233), PSME1 (Q06323), PSME2 (Q9UL46), PSME3 (P61289), PSME4 (Q14997), PSMG1 (Q95456), PSMG2 (Q969U7), PSPC1 (Q8WXF1), PSPH (P78330), PTBP1 (P26599), PTGES2 (Q9H7Z7), PTGES3 (Q15185), PTGFRN (Q9P2B2), PTGR1 (Q14914), PTHLH (P12272), PTK2 (Q05397), PTK7 (Q13308), PTMA (P06454), PTN (P21246), PTP4A1 (Q93096), PTPN1 (P18031), PTPN11 (Q06124), PTPN23 (Q9H3S7), PTPRA (P18433), PTPRE (P23469), PTPRG (P23470), PTPRJ (Q12913), PTPRZ1 (P23471), PUF60 (Q9UHX1), PURA (Q00577), PURB (Q96QR8), PUS1 (Q9Y606), PUS7 (Q96PZ0), PVR (P15151), PVRL2 (Q92692), PWP1 (Q13610), PWP2 (Q15269), PXDN (Q92626), PKX (Q7Z7A4), PXN (P49023), PYCRL1 (P32322), PYCRL (Q53H96), PYGB (P11216), PYGL (P06737), QARS (P47897), QDPR (P09417), QKI (Q96PU8), QTRT1 (Q9BXR0), RAB10 (P61026), RAB11A (P62491), RAB11FIP1 (Q6WKZ4), RAB12 (Q6IQ22), RAB13 (P51153), RAB14 (P61106), RAB18 (Q9NP72), RAB1A (P62820), RAB1B (Q9H0U4), RAB21 (Q9UL25), RAB22A (Q9UL26), RAB23 (Q9ULC3), RAB27A (P51159), RAB2A (P61019), RAB2B (Q8WUD1), RAB32 (Q13637), RAB34 (Q9BZG1), RAB35 (Q15286), RAB3A (P20336), RAB3GAP1 (Q15042), RAB3GAP2 (Q9H2M9), RAB4A (P20338), RAB5A (P20339), RAB5B (P61020), RAB5C (P51148), RAB6A (P20340), RAB7A (P51149), RAB8A (P61006), RAB8B (Q92930), RABAC1 (Q9UI14), RABGAP1 (Q9Y3P9), RABGGTA (Q92696), RABGGTB (P53611), RABL2A (Q9UBK7), RABL3 (Q5HYI8), RAC1 (P63000), RAC3 (P60763), RAD23B (P54727), RAD50 (Q92878), RAE1 (P78406), RAF1 (P04049), RALA (P11233), RALB (P11234), RALY (Q9UKM9), RAN (P62826),

RANBP1 (P43487), RANBP2 (P49792), RANGAP1 (P46060), RAP1A (P62834), RAP1B (P61224), RAP1GDS1 (P52306), RAP2B (P61225), RAPH1 (Q70E73), RARS (P54136), RASA1 (P20936), RASA3 (Q14644), RBBP4 (Q09028), RBBP5 (Q15291), RBBP7 (Q16576), RBM12 (Q9NTZ6), RBM14 (Q96PK6), RBM15 (Q96T37), RBM22 (Q9NW64), RBM25 (P49756), RBM26 (Q5T8P6), RBM28 (Q9NW13), RBM39 (Q14498), RBM4 (Q9BWF3), RBM8A (Q9Y5S9), RBMX (P38159), RBP1 (P09455), RBPJ (Q06330), RBX1 (P62877), RCC1 (P18754), RCC2 (Q9P258), RCL (Q43598), RCL1 (Q9Y2P8), RCN1 (Q15293), RDH11 (Q8TC12), RDH13 (Q8NBN7), RDX (P35241), RECQL (P46063), RELA (Q04206), REPS1 (Q96D71), RETSAT (Q6NUM9), RFC2 (P35250), RFC3 (P40938), RFC4 (P35249), RFC5 (P40937), RFFL (Q8WZ73), RFTN1 (Q14699), RHEB (Q15382), RHOA (P61586), RHOB (P62745), RHOC (P08134), RHOF (Q9HBH0), RHOG (P84095), RHOT2 (Q8IXI1), RIC8A (Q9NPQ8), RNASEH2C (Q8TDP1), RNF114 (Q9Y508), RNF20 (Q5VTR2), RNF213 (Q63HN8), RNF7 (Q9UBF6), RNGTT (O60942), RNH1 (P13489), RNMT (Q43148), RNPEP (Q9H4A4), ROBLD3 (Q9Y2Q5), ROCK1 (Q13464), ROCK2 (O75116), RP2 (O75695), RPA1 (P27694), RPA2 (P15927), RPA3 (P35244), RPE (Q96AT9), RPF2 (Q9H7B2), RPIA (P49247), RPL10 (P27635), RPL10A (P62906), RPL11 (P62913), RPL12 (P30050), RPL13 (P26373), RPL13A (P40429), RPL14 (P50914), RPL15 (P61313), RPL17 (P18621), RPL18 (Q07020), RPL18A (Q02543), RPL19 (P84098), RPL21 (P46778), RPL22 (P35268), RPL22L1 (Q6P5R6), RPL23 (P62829), RPL23A (P62750), RPL24 (P83731), RPL26 (P61254), RPL26L1 (Q9UNX3), RPL27 (P61353), RPL27A (P46776), RPL28 (P46779), RPL29 (P47914), RPL3 (P39023), RPL30 (P62888), RPL31 (P62899), RPL32 (P62910), RPL34 (P49207), RPL35 (P42766), RPL35A (P18077), RPL36 (Q9Y3U8), RPL36A (P83881), RPL36AL (Q969Q0), RPL37 (P61927), RPL37A (P61513), RPL38 (P63173), RPL4 (P36578), RPL5 (P46777), RPL6 (Q02878), RPL7 (P18124), RPL7A (P62424), RPL7L1 (Q6DKI1), RPL8 (P62917), RPL9 (P32969), RPLP0 (P05388), RPLP1 (P05386), RPLP2 (P05387), RPN1 (P04843), RPN2 (P04844), RPP30 (P78346), RPP38 (P78345), RPRD1A (Q96P16), RPRD1B (Q9NQG5), RPS10 (P46783), RPS11 (P62280), RPS12 (P25398), RPS13 (P62277), RPS14 (P62263), RPS15 (P62841), RPS15A (P62244), RPS16 (P62249), RPS17 (P08708), RPS18 (P62269), RPS19 (P39019), RPS2 (P15880), RPS20 (P60866), RPS21 (P63220), RPS23 (P62266), RPS24 (P62847), RPS25 (P62851), RPS26 (P62854), RPS27 (P42677), RPS27A (P62979), RPS27L (Q71UM5), RPS28 (P62857), RPS29 (P62273), RPS3 (P23396), RPS3A (P61247), RPS4X (P62701), RPS4Y1 (P22090), RPS5 (P46782), RPS6 (P62753), RPS6KA1 (Q15418), RPS6KA3 (P51812), RPS7 (P62081), RPS8 (P62241), RPS9 (P46781), RPSA (P08865), RQCD1 (Q92600), RRAGC (Q9HB90), RRAS2 (P62070), RRBP1 (Q9P2E9), RRM1 (P23921), RRM2 (P13350), RRM2B (Q7LG56), RRP1 (P56182), RRP12 (Q5JTH9), RRP1B (Q14684), RRP7A (Q9Y3A4), RRP9 (O43818), RRS1 (Q15050), RSL1D1 (O76021), RSL24D1 (Q9UHA3), RSPRY1 (Q96DX4), RSU1 (Q15404), RTCD1 (O00442), RTKN (Q9BST9), RTN3 (Q95197), RTN4 (Q9NQC3), RUVBL1 (Q9Y265), RUVBL2 (Q9Y230), RWDD2B (P57060), S100A10 (P60903), S100A11 (P31949), S100A13 (Q99584), S100A16 (Q96FQ6), S100A2 (P29034), S100A4 (P26447), S100A6 (P06703), S100A7 (P31151), S100A8 (P05109), S100A9 (P06702), SAAL1 (Q96ER3), SACS (Q9NZJ4), SAE1 (Q9UBE0), SAMHD1 (Q9Y3Z3), SAP18 (O00422), SAR1A (Q9NR31), SARM1 (Q6SZW1), SNARP (P82979), SARS (P49591), SARS2 (Q9NP81), SART3 (Q15020), SBDS (Q9Y3A5), SBF1 (Q95248), SCARB1 (Q8WTV0), SCARB2 (Q14108), SCCPDH (Q8NBX0), SCFD1 (Q8WVM8), SCFD2 (Q8WU76), SCP2 (P22307), SCEPE1 (Q9HB40), SCRG1 (O75711), SCRIB (Q14160), SCRNI (Q12765), SCRNI2 (Q96FV2), SCYL1 (Q96KG9), SDC2 (P34741), SDC4 (P31431), SDCBP (O00560), SDCCAG1 (O60524), SDCCAG3 (Q96C92), SDHA (P31040), SDHB (P21912), SDK1 (Q7Z5N4), SDSL (Q96GA7), SEC13 (P55735), SEC14L2 (O76054), SEC22B (O75396), SEC23A (Q15436), SEC23B (Q15437), SEC23IP (Q9Y6Y8), SEC24A (Q95486), SEC24B (Q95487), SEC24C (P53992), SEC24D (Q94855), SEC31A (Q94979), SEC61B (P60468), SEC61G (P60059), SEH1L (Q96EE3), SELH (Q8IZQ5), SELO (Q9BVL4), SEMA3A (Q14563), SENP3 (Q9H4L4), SEPSECS (Q9HD40), 40422 (Q9P0V9), 40787 (Q9NVA2), 37500 (Q15019), 38596 (Q99719), 39326 (Q16181), 40057 (Q9UHD8), SERBP1 (Q8NC51), SERPINB12 (Q96P63), SERPINB3 (P29508), SERPINB6 (P35237), SERPINH1 (P50454), SESN2 (P58004), SET (Q01105), SETD3 (Q86TU7), SF3A1 (Q15459), SF3A2 (Q15428), SF3A3 (Q12874), SF3B1 (O75533), SF3B14 (Q9Y3B4), SF3B2 (Q13435), SF3B3 (Q15393), SF3B4 (Q15427), SF3B5 (Q9BWJ5), SFN (P31947), SFPQ (P23246), SFRP4 (Q6FHJ7), SFXN3 (Q9BWM7), SGTA (O43765), SH3BGL3 (Q9H299), SH3BP4 (Q9P0V3), SH3GL1 (Q99961), SH3GLB1 (Q9Y371), SHC1 (P29353), SHMT1 (P34896), SHMT2 (P34897), SHOC2 (Q9UQ13), SHPK (Q9UJH6), SIRT5 (Q9NXA8), SKIV2L (Q15477), SKIV2L2 (P42285), SKP1 (P63208), SLC12A2 (P55011), SLC12A4 (Q9UP95), SLC16A1 (P53985), SLC1A3 (P43003), SLC1A5 (Q15758), SLC25A10 (Q9UBX3), SLC25A11 (Q02978), SLC25A13 (Q9UJS0), SLC25A22 (Q9H936), SLC25A3 (Q00325), SLC25A5 (P05141), SLC25A6 (P12236), SLC26A2 (P50443), SLC29A1 (Q99808), SLC29A2 (Q14542), SLC2A1 (P11166), SLC30A1 (Q9Y6M5), SLC38A1 (Q9H2H9), SLC3A2 (P08195), SLC44A2 (Q8IWA5), SLC4A2 (P04920), SLC4A7 (Q9Y6M7), SLC5A3 (P53794), SLC5A6 (Q9Y289), SLC6A8 (P48029), SLC7A1 (P30825), SLC7A5 (Q01650), SLC9A3R1 (O14745), SLC9A3R2 (Q15599), SLIRP (Q9GZT3), SLK (Q9H2G2), SMAD1 (Q15797), SMAD2 (Q15796), SMARCA4 (P51532), SMARCA5 (O60264), SMARCB1 (Q12824), SMARCC1 (Q92922), SMARCC2 (Q8TAQ2), SMARCD2 (Q92925), SMC1A (Q14683), SMC2 (Q95347), SMC3 (Q9UQE7), SMC4 (Q9NTJ3), SMC5 (Q8IY18), SMCHD1 (A6NHR9), SMEK1 (Q6IN85), SMG1 (Q96Q15), SMN1 (Q16637), SMS (P52788), SMU1 (Q2TAY7), SMYD3 (Q9H7B4), SMYD5 (Q6GMV2), SNAP23 (Q00161), SND1 (Q7KZF4), SNF8 (Q96H20), SNRNP200 (O75643), SNRNP40 (Q96DI7), SNRNP70 (P08621), SNRPA1 (P09661), SNRPB (P14678), SNRPB2 (P08579), SNRPD1 (P62314), SNRPD2 (P62316), SNRPD3 (P62318), SNRPE (P62304), SNRPF (P62306), SNRPG (P62308), SNTB1 (Q13884), SNTB2 (Q13425), SNX1 (Q13596), SNX12 (Q9UMY4), SNX17 (Q15036), SNX18 (Q96RF0), SNX2 (O60749), SNX27 (Q96L92), SNX3 (O60493), SNX5 (Q9Y5X3), SNX6 (Q9UNH7), SNX9 (Q9Y5X1), SOD1 (P00441), SOD2 (P04179), SORD (Q00796), SORT1 (Q99523), SPATS2L (Q9NUQ6), SPC24 (Q8NBT2), SPCS2 (Q15005), SPCS3 (P61009), SPG21 (Q9NZD8), SPIN1 (Q9Y657), SPR (P35270), SPRR1B (P22528), SPRR2E (P22531), SPTAN1 (Q13813), SPTBN1 (Q01082), SPTBN2 (Q15020), SR140 (O15042), SRBD1 (Q8N5C6), SRCRL (A1L4H1), SRGAP2 (O75044), SRI (P30626), SRM

(P19623), SRP14 (P37108), SRP19 (P09132), SRP54 (P61011), SRP68 (Q9UHB9), SRP72 (O76094), SRP9 (P49458), SRPK1 (Q96SB4), SRPR (P08240), SRPRB (Q9Y5M8), SRPX (P78539), SRPX2 (O60687), SRR (Q9GZT4), SRRM1 (Q8IYB3), SRRM2 (Q9UQ35), SRRT (Q9BXP5), SRSF1 (Q07955), SRSF10 (O75494), SRSF11 (Q05519), SRSF2 (Q01130), SRSF3 (P84103), SRSF5 (Q13243), SRSF6 (Q13247), SRSF7 (Q16629), SRSF9 (Q13242), SRXN1 (Q9BYN0), SSB (P05455), SSBP1 (Q04837), SSR1 (P43307), SSR3 (Q9UNL2), SSRP1 (Q08945), SSSCA1 (O60232), SSU72 (Q9NP77), ST13 (P50502), STAG1 (Q8WVM7), STAM (Q92783), STAMBP (Q95630), STAT1 (P42224), STAT2 (P52630), STAT3 (P40763), STAU1 (O95793), STIP1 (P31948), STK10 (Q94804), STK24 (Q9Y6E0), STK25 (O00506), STK38 (Q15208), STK38L (Q9Y2H1), STOM (P27105), STOML2 (Q9UJZ1), STON2 (Q8WXE9), STRAP (Q9Y3F4), STT3A (P46977), STUB1 (Q9UNE7), STX12 (Q86Y82), STX4 (Q12846), STX5 (Q13190), STXBP1 (P61764), STXBP3 (O00186), STYX (Q8WUJ0), SUB1 (P53999), SUCLA2 (Q9P2R7), SUCLG2 (Q96I99), SUGT1 (Q9Y2Z0), SULF2 (Q8IWU5), SUMO1 (P63165), SUPT16H (Q9Y5B9), SUPT4H1 (P63272), SUPT5H (O00267), SUPT6H (Q7KZ85), SUSD5 (O60279), SVEP1 (Q4LDE5), SVIL (Q95425), SWAP70 (Q9UH65), SYMPK (Q92797), SYNCRIIP (O60506), SYNGR2 (O43760), SYNJ2BP (P57105), SYNM (O15061), SYPL1 (Q16563), TAB1 (Q15750), TAF9 (Q9Y3D8), TAGLN (Q01995), TAGLN2 (P37802), TALDO1 (P3837), TAOK1 (Q7L7X3), TARDBP (Q13148), TARS (P26639), TATDN1 (Q6P1N9), TAX1BP3 (O14907), TBC1D13 (Q9NVG8), TBC1D15 (Q8TC07), TBC1D23 (Q9NUY8), TBC1D24 (Q9ULP9), TBC1D4 (O60343), TBC1D9B (Q66K14), TBCA (O75347), TBCB (Q99426), TBCC (Q15814), TBCD (Q9BTW9), TBCE (Q15813), TBK1 (Q9UHD2), TBL1XR1 (Q9BZK7), TBL2 (Q9Y4P3), TBL3 (Q12788), TBPL1 (P62380), TCEA1 (P23193), TCEB1 (Q15369), TCEB2 (Q15370), TCERG1 (O14776), TCF25 (Q9BQ70), TCP1 (P17987), TEO2 (Q9Y4R8), TEX10 (Q9NXF1), TEX15 (Q9BXT5), TF (P02787), TFCP2 (Q12800), TFG (Q92734), TFRC (P02786), TGFB1 (P01137), TGFB2 (P61812), TGFB1 (Q15582), TGFBRAP1 (Q8WUH2), TGM1 (P22735), TGM3 (Q08188), TH1L (Q8IXH7), THBS1 (P07996), THBS3 (P49746), THG1L (Q9NWX6), THOC2 (Q8NI27), THOC3 (Q96J01), THOC5 (Q13769), THOC6 (Q86W42), THOC7 (Q6I9Y2), THOP1 (P52888), THTPA (Q9BU02), THUMPD1 (Q9NXG2), THUMPD3 (Q9BV44), THY1 (P04216), THYN1 (Q9P016), TIA1 (P31483), TIAL1 (Q01085), TIGAR (Q9NQ88), TIMM13 (Q9Y5L4), TIMM44 (O43615), TIMM50 (Q3ZCQ8), TIMM8A (O60220), TIMM8B (Q9Y5J9), TIMM9 (Q9Y5J7), TIMP2 (P16035), TIPRL (O75663), TJP1 (Q07157), TKT (P29401), TLN1 (Q9Y490), TLN2 (Q9Y4G6), TM9SF3 (Q9HD45), TMED10 (P49755), TMED2 (Q15363), TMED5 (Q9Y3A6), TMED7 (Q9Y3B3), TMED9 (Q9BVK6), TMEFF2 (Q9UIK5), TMEM132A (Q24JP5), TMEM2 (Q9UHN6), TMEM30A (Q9NV96), TMEM33 (P57088), TMOD3 (Q9NYL9), TMPO (P42166), TMX1 (Q9H3N1), TNC (P24821), TNKS1BP1 (Q9C0C2), TNPO1 (Q92973), TNPO2 (O14787), TNPO3 (Q9Y5L0), TOM1L2 (Q6ZVM7), TOMM20 (Q15388), TOMM34 (Q15785), TOMM5 (Q8N4H5), TOMM70A (O94826), TOP1 (P11387), TOP2A (P11388), TOP2B (Q02880), TP53I3 (Q53FA7), TP53RK (Q96S44), TPBG (Q13641), TPD52 (P55327), TPI1 (P60174), TPM1 (P09493), TPM2 (P07951), TPM3 (P06753), TPM3L (A6NL28), TPM4 (P67936), TPP2 (P29144), TPT1 (P13693), TRA2A (Q13595), TRA2B (P62995), TRAF2 (Q12933), TRAP1 (Q12931), TRAPPC1 (Q9Y5R8), TRAPPC2L (Q9UL33), TRAPPC3 (O43617), TRAPPC4 (Q9Y296), TRAPPC5 (Q8IUR0), TRIM16 (O95361), TRIM22 (Q8IYM9), TRIM25 (Q14258), TRIM26 (Q12899), TRIM28 (Q13263), TRIM47 (Q96LD4), TRIM5 (Q9C035), TRIO (O75962), TRIP13 (Q15645), TRIP6 (Q15654), TRMT1 (Q9NXH9), TRMT112 (Q9UI30), TRMT5 (Q32P41), TRMT6 (Q9UJA5), TRMT61A (Q96FX7), TRNT1 (Q96Q11), TROVE2 (P10155), TRRAP (Q9Y4A5), TSG101 (Q99816), TSKU (Q8WUA8), TSN (Q15631), TSPAN14 (Q8NG11), TSPAN6 (O43657), TSR1 (Q2NL82), TSSC1 (Q53HC9), TSTA3 (Q13630), TTC1 (Q99614), TTC15 (Q8WVT3), TTC27 (Q6P3X3), TTC37 (Q6PGP7), TTC38 (Q5R3I4), TTC7B (Q86TV6), TTC9C (Q8N5M4), TTL (Q8NG68), TTL12 (Q14166), TTN (Q8WZ42), TTYH1 (Q9H313), TTYH3 (Q9C0H2), TUBA1B (P68363), TUBA4A (P68366), TUBB (P07437), TUBB2B (Q9BVA1), TUBB2C (P68371), TUBB3 (Q13509), TUBB6 (Q9BUBF5), TUBG1 (P23258), TUBGCP2 (Q9BSJ2), TUBGCP3 (Q96CW5), TUFM (P49411), TWF1 (Q12792), TWF2 (Q6IBS0), TXN (P10599), TXNDC17 (Q9BRA2), TXNDC5 (Q8NBS9), TXNDC9 (O14530), TXNL1 (Q43396), TXNRD1 (Q16881), TYK2 (P29597), TYMS (P04818), U2AF1 (Q01081), U2AF2 (P26368), UAP1 (Q16222), UBA1 (P22314), UBA2 (Q9UBT2), UBA3 (Q8TBC4), UBA52 (P62987), UBA6 (A0AVT1), UBE2D1 (P51668), UBE2D3 (P61077), UBE2E1 (P51965), UBE2G2 (P60604), UBE2I (P63279), UBE2J2 (Q8N2K1), UBE2K (P61086), UBE2L3 (P68036), UBE2M (P61081), UBE2N (P61088), UBE2O (Q9C0C9), UBE2S (Q16763), UBE2V1 (Q13404), UBE2V2 (Q15819), UBE3A (Q05086), UBE3C (Q15386), UBE4A (Q14139), UBE4B (O95155), UBF1 (O14562), UBL3 (O95164), UBL4A (P11441), UBL5 (Q9BZL1), UBLCP1 (Q8WVY7), UBP1 (Q9NZI7), UBQLN2 (Q9UHD9), UBR1 (Q8IUV7), UBR4 (Q5T4S7), UBDT1 (Q9HAC8), UBXN1 (Q04323), UBXN6 (Q9BZV1), UCHL1 (P09936), UCHL3 (P15374), UCHL5 (Q9Y5K5), UCK2 (Q9BZX2), UFC1 (Q9Y3C8), UFD1L (Q92890), UGDH (O60701), UGGT1 (Q9NYU2), UGP2 (Q16851), ULK3 (Q6PHR2), UMPS (P11172), UNC119B (A6NIH7), UNC45A (Q9H3U1), UPF1 (Q92900), UPP1 (Q16831), UQCRC1 (P31930), UQCRC2 (P22695), UQCRC3 (P47985), URB1 (O60287), URB2 (Q14146), UROD (P06132), UROS (P10746), USO1 (O60763), USP10 (Q14694), USP11 (P51784), USP13 (Q92995), USP14 (P54578), USP15 (Q9Y4E8), USP24 (Q9UPU5), USP39 (Q53GS9), USP5 (P45974), USP7 (Q93009), USP9X (Q93008), UTP15 (Q8TED0), UTP18 (Q9Y5J1), UTP20 (O75691), UTP6 (Q9NYH9), UTRN (P46939), UXS1 (Q8NBZ7), UXT (Q9UBK9), VAC14 (Q08AM6), VAMP3 (Q15836), VAMP5 (O95183), VAPA (Q9P0L0), VAPB (O95292), VARS (P26640), VASP (P50552), VAT1 (Q99536), VAV2 (P52735), VBP1 (P61758), VCAN (P13611), VCL (P18206), VCP (P55072), VDAC1 (P21796), VDAC2 (P45880), VDAC3 (Q9Y277), VIM (P08670), VPRBP (Q9Y4B6), VPS11 (Q9H270), VPS13A (Q96RL7), VPS13C (Q709C8), VPS16 (Q9H269), VPS18 (Q9P253), VPS24 (Q9Y3E7), VPS25 (Q9BRG1), VPS26A (O75436), VPS26B (Q4G0F5), VPS28 (Q9UK41), VPS29 (Q9UBQ0), VPS33A (Q96AX1), VPS33B (Q9H267), VPS35 (Q96QK1), VPS36 (Q86VN1), VPS37B (Q9H9H4), VPS39 (Q96JC1), VPS41 (P49754), VPS45 (Q9NRW7), VPS4A (Q9UN37), VPS4B (O75351), VPS53 (Q5VIR6), VPS8 (Q8N3P4), VRK1 (Q99986), VTA1 (Q9NP79), VWA1 (Q6PCB0), VWA5A (O00534), WARS (P23381), WASF2 (Q9Y6W5), WASL (O00401), WBSR22 (O43709), WDFY1 (Q8IWB7), WDR1 (O75083), WDR11 (Q9BZH6), WDR12 (Q9GZL7), WDR18 (Q9BV38), WDR26

(Q9H7D7), WDR3 (Q9UNX4), WDR36 (Q8NI36), WDR4 (P57081), WDR43 (Q15061), WDR45L (Q5MNZ6), WDR48 (Q8TAF3), WDR5 (P61964), WDR54 (Q9H977), WDR6 (Q9NNW5), WDR61 (Q9GZS3), WDR73 (Q6P4I2), WDR74 (Q6RFH5), WDR75 (Q8IWA0), WDR77 (Q9BQA1), WDR82 (Q6UXN9), WDR92 (Q96MX6), WHSC2 (Q9H3P2), WRNIP1 (Q96S55), XP32 (Q5T750), XPC (Q01831), XPNPEP1 (Q9NQW7), XPO1 (O14980), XPO4 (Q9C0E2), XPO5 (Q9HAV4), XPO6 (Q96QU8), XPO7 (Q9UIA9), XPOT (O43592), XRCC1 (P18887), XRCC5 (P13010), XRCC6 (P12956), XRN2 (Q9H0D6), YARS (P54577), YBX1 (P67809), YES1 (P07947), YKT6 (O15498), YRDC (Q86U90), YTHDC1 (Q96MU7), YTHDF2 (Q9Y5A9), YWHAB (P31946), YWHAE (P62258), YWHAG (P61981), YWHAH (Q04917), YWHAQ (P27348), YWHAZ (P63104), ZC3H15 (Q8WU90), ZC3HAV1 (Q7Z2W4), ZC3HAV1L (Q96H79), ZCCHC3 (Q9NUD5), ZFAND1 (Q8TCF1), ZFR (Q96KR1), ZMAT2 (Q96NC0), ZNF259 (O75312), ZNF326 (Q5BKZ1), ZNF330 (Q9Y3S2), ZNF622 (Q969S3), ZNF765 (Q7L2R6), ZNFX1 (Q9P2E3), ZW10 (O43264), ZWILCH (Q9H900), ZYG11B (Q9C0D3), ZYX (Q15942).

Tabla 21: Las 100 proteínas más abundantes (nombre y número de acceso del SwissProt) en microvesículas CTX0E03

Proteínas identificadas	Número de acceso
Actina, citoplasmática 2	P63261
Histona H4	P62805
Histona H2B	Q99879
Histona H3.2	Q71DI3
Histona H2B tipo 1	P23527
Gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa	P04406
Histona H2A tipo 2-A	Q6FI13
Proteína S27a ribosomal de ubiquitina-40S	P62979
Anexina A2	P07355
Alfa-enolasa	P06733
Isozimas piruvato quinasa M1/M2	P14618
Proteína L6 ribosomal 60S	Q02878
Histona H2B tipo 2-E	Q16778
Proteína afin de 71 kDa de choque térmico	P11142
Actina 1, alpha de músculo cardíaco	P68032
Proteína HSP 90-beta de choque térmico	P08238
Histona H2B tipo 1-J	P06899
Factor 1-alfa 1 de alargamiento	P68104
Cadena de tubulina beta-2C	P68371
Proteína L18 ribosomal 60S	Q07020
Cadena de tubulina beta	P07437
Proteína S2 ribosomal 40S	P15880
Proteína S11 ribosomal 40S	P62280
Histona H2B tipo 3-B	Q8N257
Cadena de tubulina alfa-1B	P68363
Proteína S3 ribosomal 40S	P23396
Proteína S3a ribosomal 40S	P61247
Histona H2A tipo 1-D	P20671
Factor 2 de alargamiento	P13639
Proteína HSP 90-alfa de choque térmico	P07900
Proteína nuclear Ran de unión a GTP	P62826
Proteína L4 ribosomal 60S	P36578
Proteína S9 ribosomal 40S	P46781
Profilina-1	P07737
Proteína L13a ribosomal 60S	P40429
Fosfoglicerato quinasa 1	P00558
Ácido graso sintasa	P49327
Anexina A1	P04083
Histona H2A.Z	P0C0S5
Vimentina	P08670
Proteína S6 ribosomal 40S	P62753
Moesina	P26038

Peptidil-prolil cis-trans isomerasa70 A	P62937
Proteína L26 ribosomal 60S	P61254
Proteína L3 ribosomal 60S	P39023
Proteína S8 ribosomal 40S	P62241
Proteína L28 ribosomal 60S	P46779
Ezrina	P15311
Proteína S4 ribosomal 40S, isoforma X	P62701
Proteína L7a ribosomal 60S	P62424
Proteína L13 ribosomal 60S	P26373
Proteína L7 ribosomal 60S	P18124
Proteína S23 ribosomal 40S	P62266
Proteína L5 ribosomal 60S	P46777
Factor 4A-I de iniciación eucariota	P60842
Proteína S24 ribosomal 40S	P62847
Cadena de tubulina beta-2B	Q9BVA1
Proteína L8 ribosomal 60S	P62917
Proteína L15 ribosomal 60S	P61313
Proteína L10 ribosomal 60S	P27635
Peroxirredoxina-1	Q06830
Queratina, tipo I citoesquelética 14	P02533
Proteína theta 14-3-3	P27348
Proteína S18 ribosomal 40S	P62269
Transcetolasa	P29401
Proteína L24 ribosomal 60S	P83731
Histona H1.5	P16401
Cofilina-1	P23528
Proteína 3 relacionada con dihidropirimidinasa	Q14195
Proteína L21 ribosomal 60S	P46778
Proteína L36 ribosomal 60S	Q9Y3U8
Subunidad alfa 1 de ATPasa que transporta sodio/potasio	P05023
Proteína S16 ribosomal 40S	P62249
Subunidad gamma de la proteína 1 del complejo T	P49368
Ribonucleoproteína nuclear A1 heterogénea	P09651
Proteína L14 ribosomal 60S	P50914
Proteína 1A/1B de 70 kDa de choque térmico	P08107
Subunidad theta de la proteína 1 del complejo T	P50990
Proteína L30 ribosomal 60S	P62888
Proteína S100-A6	P06703
Proteína SA ribosomal 40S	P08865
Antígeno CD44	P16070
Proteína L35a ribosomal 60S	P18077
Cadena de tubulina beta-3	Q13509
Subunidad delta de la proteína 1 del complejo T	P50991
Cadena pesada del antígeno de la superficie celular 4F2	P08195
Subunidad beta de la proteína 1 del complejo T	P78371
Miosina-9	P35579
Adenosilhomocisteinasa	P23526
Filamina-A	P21333
Proteína de unión de ácido graso, cerebro	O15540
Sustrato quinasa C rico en alanina miristoilada	P29966
Subunidad eta de la proteína 1 del complejo T	Q99832
Fascina	Q16658
Fructosa-bisfosfato aldolasa A	P04075
Proteína L27 ribosomal 60S	P61353
Proteína L17 ribosomal 60S	P18621

Ribonucleoproteínas A2/B1 nucleares heterogéneas	P22626
Proteína L10a ribosomal 60S	P62906
Proteína L35 ribosomal 60S	P42766

Discusión de datos proteómicos

- 5 CD63 (también conocida como MLA1 y TSPAN30), TSG101 (también conocida como subunidad TSG101 del complejo ESCRT-I), CD109 (también conocida como proteína de unión TGF-beta-1 de 150 kDa) y thy-1 (también conocida como CD90) tanto en exosomas como microvesículas.
- 10 También se detectaron otras tetraspaninas: Tetraspanina-4, 5, 6, 9 y 14 se detectaron en la fracción del exosoma; las tetraspaninas-6 y 14 se detectaron en las microvesículas.
- 15 CD133 (también conocida como AC133, Prominina-1, PROM1, PROML1 y MSTP061) se detectó en los exosomas pero no en las microvesículas.
- 20 CD53 (también conocida como MOX44 y TSPAN25), CD82 (también conocida como KAI1, SAR2, ST6 y TSPAN27), CD37 (también conocida como TSPAN26) y ligando CD40 (también conocido como CD40LG, CD40L y TNFSF5) no fueron detectados en los exosomas o las microvesículas.
- Se detectaron Nestin, GFAP y cadena de tubulina beta-3 (también conocida como TUBB3) tanto en la fracción de exosoma como en la de microvesícula, siendo la cadena de tubulina beta-3 particularmente prominente dentro de las 100 proteínas principales en ambas fracciones. No se detectaron Sox2, DCX, GALC, GDNF e IDO.
- 25 No se detectaron las selectinas y TNFRI (también conocidas como receptor 1 de TNF, TNFRSF1A, TNFAR y TNFR1).
- Se detectaron integrina alfa-2, 3, 4, 5, 6, 7, V e integrina beta-1, 4 y 8 en ambas fracciones de exosoma y microvesícula. Integrina beta-3 y 5 se detectaron solo en las microvesículas.
- 30 Se detectaron antígenos del MHC de Clase I (por ejemplo, HLA_A1, HLA-A2 y HLA-B27) tanto en los exosomas como en las microvesículas.
- Se detectaron moléculas de adhesión celular (por ejemplo, CADM1, CADM4, ICAM1, JAM3, L1CAM, NCAM) tanto en los exosomas como en las microvesículas.
- 35 Se detectaron proteínas citoesqueléticas (egactina, vimentina, queratinas, cateninas, distroflucano, polipéptido del neurofilamento, proteína asociada a microtúbulos, tubulina, desmoplaquina, plectina, placofilina, septina, espectrina, talina, vinculina y zixina) tanto en el exosoma como en las fracciones de microvesículas.
- 40 Se detectaron GTPasas, clatrina, chaperonas, proteínas de choque térmico (por ejemplo, Hsp90, Hsp70), factores de empalme, factores de traducción, anexinas y factores de crecimiento (por ejemplo, TGF-beta) tanto en los exosomas como en las microvesículas.
- Se detectaron Galectina-3, TIMP-1, trombospondina-1, receptor de EGF y CSK tanto en los exosomas como en las microvesículas.
- 45 La Figura 18 compara los datos proteómicos de los exosomas y las microvesículas. La Figura 18A ilustra el número de proteínas únicas dentro de cada población de micropartículas, aisladas de la semana 2 del sistema de cultivo Integra. La Figura 18B compara los procesos biológicos asociados con las proteínas identificadas dentro de cada población de micropartículas, aislada de la semana 2 del sistema Integra. Las proteínas identificadas dentro de exosomas y microvesículas se asocian con procesos biológicos muy similares.
- 50 Las proteínas asociadas con el metabolismo de biotina solo se encontraron en exosomas y las proteínas implicadas en la biosíntesis de triptófano y el metabolismo de taurina/ácido alfa-linolénico solo se identificaron en microvesículas.
- 55 La Figura 18C compara el proteoma CTX0E03 con el proteoma del exosoma de células madre mesenquimales descrito en Lai et al. 2012, en el que se identificaron un total de 857 proteínas en exosomas liberados de células madre mesenquimales.
- 60 La Figura 18D compara los procesos biológicos asociados con las proteínas identificadas dentro de los exosomas derivados de MSC (Lim 2012) con los exosomas derivados de células madre neurales de la invención. Los tres procesos biológicos que se encuentran asociados con los exosomas derivados de MSC solo son (en orden decreciente de importancia): Asma; biosíntesis de fenilalanina, tirosina y triptófano; e inmunodeficiencia primaria. Los

treinta procesos biológicos que se encontraron asociados solo con los exosomas de células madre neurales se muestran en la Figura 19; la función biológica identificada más importante se relaciona con la ARN polimerasa.

Una comparación adicional de los 197 procesos biológicos compartidos por exosomas derivados de MSC y exosomas derivados de NSC muestra que los exosomas de NSC contienen notablemente más procesos implicados en la degradación de ARN, el ribosoma y los espliceosomas, en comparación con los exosomas de MSC.

La comparación anterior indica una serie de diferencias significativas entre los exosomas derivados de NSC y los exosomas derivados de MSC (como se caracteriza por Lim et al. 2012). Las 4 diferencias biológicas más significativas identificadas como presentes en los exosomas de NSC en comparación con las que están muy bajas/ausentes en las identificadas por el grupo de Lim, todas involucran proteínas asociadas con la producción, empaquetamiento, función y degradación del material genético, es decir, ARN polimerasa, degradación del ARN, Ribosomas y espliceosomas.

Ejemplo 14: Distribución por tamaño de las micropartículas

Se realizó un análisis de NanoSight para determinar el tamaño de partícula y la concentración de microvesículas ("mv1" a "mv6") y exosomas ("exo1" a "exo6") aisladas de las células CTX0E03 cultivadas en el sistema CELLLine de Integra durante 1, 2, 3, 4, 5 y 6 semanas. Todos los resultados se basan en 5 mediciones repetidas.

La distribución del tamaño de partícula se midió usando análisis de seguimiento de nanopartículas (NTA). NTA detecta el movimiento de partículas en solución y lo relaciona con el tamaño de partícula. Se calculó el tamaño de partícula modo y mediano para todas las muestras. Las muestras de exosomas se analizaron usando los ajustes de cámara más sensibles para capturar las vesículas más pequeñas. Las muestras de microvesículas se analizaron utilizando ajustes de cámara menos sensibles para evitar la sobreexposición de las vesículas más grandes. Como resultado, algunas vesículas más pequeñas no se detectaron en las muestras. Aunque las vesículas más pequeñas estuvieron presentes en las muestras de MV, éstas representan un porcentaje pequeño de la muestra en términos de masa.

Se marcó una proporción de Exo1 con un colorante específico de membrana fluorescente (CellMask^{MR}) y una combinación de análisis de NTA con la marcación con CellMask^{MR} confirmó que los eventos detectados por NTA corresponden a vesículas de membrana (datos no mostrados).

Los resultados se muestran en la Tabla 22 a continuación, y en la Figura 17.

Los exosomas muestran un descenso en el tamaño en la semana seis, desde un modo de aproximadamente 110 nm hasta aproximadamente 70 nm, o desde una media de aproximadamente 130 nm a aproximadamente 75 nm. El intervalo total de tamaño, desde 70 nm hasta 150 nm, es consistente con el tamaño de los exosomas de otros tipos de células, descritos en la técnica. La reducción observada en el tamaño de los exosomas a alrededor de 70 nm de diámetro después de cultivar las células durante 6 semanas se correlaciona con la eficacia aumentada de los exosomas aislados de células CTX0E03 que se han cultivado en un biorreactor de múltiples compartimientos durante 6 semanas, como se reporta en el Ejemplo 8 y la Figura 6.

También se observa que la concentración de microvesículas y exosomas disminuye durante el período de seis semanas de la Figura 17, lo que refleja ampliamente la eficacia mejorada observada a lo largo del tiempo.

Las microvesículas son, como se esperaba, más grandes, con un diámetro de modo de aproximadamente 150 nm a 200 nm, o un diámetro medio de aproximadamente 180 nm a 350 nm.

Tabla 22: Distribución de tamaño de microvesículas y exosomas de CTX0E03.

Muestra	Recuento	Dilución	Concentración x10 ¹² /mL	Modo (nm)	Mediana (nm)
Exo1 (1)	5,204	10000	32,26	107	151
Exo1 (2)	1,734	10000	10,75	135	164
Exo1 (3)	6,55	10000	40,61	108	128
Exo2	14,33	10000	88,85	118	153
Exo3 (1)*	2,52	10000	15,62	89	115
Exo3 (2)	10,06	10000	62,37	115	146
Exo3 (3)	8,98	10000	55,68	128	147
Exo4 (1)	3,04	10000	18,85	111	136
Exo4 (2)	2,89	10000	17,92	110	120
Exo4 (3)	2,77	10000	17,17	116	134
Exo5 (1)	2,34	100	0,15	99	117
Exo5 (2)	2,02	100	0,13	102	124

Exo 5 (3)	2,08	100	0,13	116	127
Exo6 (1)	1,45	100	0,09	68	74
Exo6 (2)	1,19	100	0,07	69	75
MV1 (1)	9,314	200	1,15	183	212
MV1 (2)	10,76	200	1,33	161	214
MV1 (3)	10,738	200	1,33	173	198
MV2	5,89	1000	3,65	177	194
MV3 (1)*	5,68	2000	7,04	150	186
MV3 (2)	11,5	2000	14,26	221	351
MV3 (3)	9,57	2000	11,87	214	270
MV4 (1)	4,894	400	1,21	209	240
MV4 (2)	2,934	1000	1,82	195	212
MV4 (3)	2,55	1000	1,58	184	221
MV5 (1)	1,086	200	0,13	164	237
MV5 (2)	1,458	200	0,18	205	205
MV 5 (3)	1,3	200	0,16	219	210
MV6 (1)	0,346	200	0,04	171	186
MV6 (2)	0,37	200	0,05	168	212
Media	0,14	10	0,00	100	149
* Agregados grandes					

Referencias

- Ambros et al., RNA 2003. 9: 277-279
- 5 Banerjee, S., Williamson, D., Habib, N., Gordon, M., Chataway, J. (2011) Age and Ageing 40:7-13
- Chung et al., Cell Stem Cell, 2, 113-117, 2008
- Ding, D. C., Shyu, W. C., Lin S. Z. (2011) Cell Transplant 20: 5-14
- Einstein, O., Ben-Hur, T. (2008) Arch Neurol 65: 452-456
- Gennaro (2000) Remington: The Science and Practice of Pharmacy. 20a edición, ISBN: 0683306472
- 10 Hassani Z, O'Reilly J, Pearse Y, Stroemer P, Tang E, Sinden J, Price J, Thuret S. "Human neural progenitor cell engraftment increases neurogenesis and microglial recruitment in the brain of rats with stroke." PLoS One. 2012; 7(11): e50444. doi: 10.1371/journal.pone.0050444. Epub Nov 21 de 2012.
- Hodges et al. Cell ransplant. 2007; 16(2): 101-15.
- Horie, N., Pereira, N.P., Niizuma, K. Sun, G. et al. (2011) Stem Cells 29: 274-285.
- 15 Katsuda, Kosaka, Takeshita, Ochiya. Proteomics 2013, 00, 1-17.
- Katsuda, Tsuchiya, Kosaka, Yoshioka, Takagaki, Oki, Takeshita, Sakai, Kuroda, Ochiya. Scientific Reports 2013, 3: 1197, paginas 1-11.
- Klimanskaya et al., 2006, Nature 444: 481-485.
- Kornblum, Stroke 2007, 38: 810-816.
- 20 Lai et al "Proteolytic Potential of the MSC Exosome Proteome: Implications for an Exosome-Mediated Delivery of Therapeutic Proteasome". International Journal of Proteomics (2012) ID del artículo 971907, 14 pages.
- Littlewood, T. D., Hancock, D. C., Danielian, P. S. et al. (1995) Nucleic Acid Research 23: 1686-1690.
- Miljan, E.A. & Sinden, J.D. (2009) Current Opinion in Molecular Therapeutics 4: 394-403.
- Miljan EA, Hines SJ, Pande P, Corteling RL, Hicks C, Zbarsky V, Umachandran, M, Sowinski P, Richardson S, Tang E, Wieruszew M, Patel S, Stroemer P, Sinden JD. Implantation of c-mycER TAM immortalized human mesencephalic-derived clonal cell lines ameliorates behavior dysfunction in a rat model of Parkinson's disease. Stem Cells Dev. 2009 Mar;18(2): 307-19.
- 25 Mitchell et al Journal of Immunological Methods 335 (2008) 98-105.
- Pollock et al, Exp Neurol. Mayo de 2006; 199(1): 143-55.
- 30 Mark F Pittenger; Alastair M Mackay; Stephen C Beck; Rama K Jaiswal; et al Science; Abril 2, 1999; 284, 5411.
- Smith, E. J., Stroemer, R.P., Gorenkova, N., Nakajima, M. et al. (2012) Stem Cells 30: 785-796.
- Stevenato, L., Corteling, R., Stroemer, P., Hope, A. et al. (2009) BMC Neuroscience 10: 86.
- Stroemer, P., Patel, S., Hope, A., Oliveira, C., Pollock, K., Sinden, J. (2009) Neurorehabil Neural Repair 23: 895-909.
- Théry, C., Ostrowski, M., Segura, E. et al. (2009) Nature Reviews Immunology 9: 581-593.
- 35 Their et al, "Direct Conversion of Fibroblasts into Stably Expandable Neural Stem Cells". Cell Stem Cell. Marzo 20 de 2012.
- Timmers, L., Lim, S. K., Arslan, F., Armstrong, J. S. et al. (2007) Stem Cell Res 1: 129-137
- Yuan, S.J., Martin, J, Elia, J., Flippin, J. et al. (2011) PLoS ONE 6: e17540.

Listado de secuencias

<110> Reneuron Limited

<120> Micropartículas de Células Madre

5 <130> P059388WO

<140> PCT/GB 2013/050 879

<141> 2013-04-03

10 <150> GB 1205972.1

<151> 2012-04-03

<150> GB 1212848.4

<151> 2012-09-19

15 <150> GB 1302468.2

<151> 2013-02-12

<160> 752

20 <170> SeqWin2010, versión 1.0

<210> 1

<211> 22

25 <212> ARN

<213> Homo sapiens

<400> 1

30 ugagguagua gguuguauag uu 22

<210> 2

<211> 23

<212> ARN

<213> Homo sapiens

35 <400> 2

uacccuguag auccgaauuu gug 23

<210> 3

40 <211> 22

<212> ARN

<213> Homo sapiens

<400> 3

45 aacccguaga uccgaacuug ug 22

<210> 4

<211> 22

<212> ARN

50 <213> Homo sapiens

<400> 4

cacccguaga accgaccuug cg 22

55 <210> 5

<211> 22

<212> ARN

<213> Homo sapiens

60 <400> 5

uccuguacug agcugccccg ag 22

<210> 6

<211> 21

65 <212> ARN

<213> Homo sapiens

	<400> 6 uucacagugg cuaaguucug c	21
5	<210> 7 <211> 22 <212> ARN <213> Homo sapiens	
10	<400> 7 uauugcacuu gucccggccu gu	22
15	<210> 8 <211> 23 <212> ARN <213> Homo sapiens	
20	<400> 8 caacggauc ccaaaagcag cug	23
25	<210> 9 <211> 22 <212> ARN <213> Homo sapiens	
30	<400> 9 uagcuuauca gacugauguu ga	22
35	<210> 10 <211> 22 <212> ARN <213> Homo sapiens	
40	<400> 10 ugagguagua aguuguauug uu	22
45	<210> 11 <211> 22 <212> ARN <213> Homo sapiens	
50	<400> 11 ugagguagua gauuguauag uu	22
55	<210> 12 <211> 22 <212> ARN <213> Homo sapiens	
60	<400> 12 uucaaguaau ccaggauagg cu	22
65	<210> 13 <211> 22 <212> ARN <213> Homo sapiens	
	<400> 13 uauugcacuc gucccggccu cc	22
	<210> 14 <211> 22 <212> ARN <213> Homo sapiens	
	<400> 14 ucggauccgu cugagcuugg cu	22
	<210> 15	

	<211> 23		
	<212> ARN		
	<213> Homo sapiens		
5	<400> 15		
	aacauucaac gcugucggug agu	23	
	<210> 16		
	<211> 24		
10	<212> ARN		
	<213> Homo sapiens		
	<400> 16		
15	uuuggcaaug guagaacuca cacu	24	
	<210> 17		
	<211> 22		
	<212> ARN		
	<213> Homo sapiens		
20	<400> 17		
	ugagguagua gguuguaugg uu	22	
	<210> 18		
25	<211> 21		
	<212> ARN		
	<213> Homo sapiens		
	<400> 18		
30	ugguagacua uggaacguag g	21	
	<210> 19		
	<211> 22		
	<212> ARN		
35	<213> Homo sapiens		
	<400> 19		
	ugagaacuga auuccauagg cu	22	
	<210> 20		
40	<211> 21		
	<212> ARN		
	<213> Homo sapiens		
	<400> 20		
45	caacaccagu cgaugggcug u	21	
	<210> 21		
	<211> 19		
	<212> ARN		
50	<213> Homo sapiens		
	<400> 21		
	aauggauuuu uggagcagg	19	
55	<210> 22		
	<211> 22		
	<212> ARN		
	<213> Homo sapiens		
60	<400> 22		
	ugagguagua guuugucug uu	22	
	<210> 23		
	<211> 17		
65	<212> ARN		
	<213> Homo sapiens		

	<400> 23 ccccggggag cccggcg	17
5	<210> 24 <211> 22 <212> ARN <213> Homo sapiens	
10	<400> 24 uauaggcacug guagaauuca cu	22
15	<210> 25 <211> 21 <212> ARN <213> Homo sapiens	
20	<400> 25 cuagacugaa gcuccuugag g	21
25	<210> 26 <211> 22 <212> ARN <213> Homo sapiens	
30	<400> 26 aaugcacccg ggcaaggauu cu	22
35	<210> 27 <211> 22 <212> ARN <213> Homo sapiens	
40	<400> 27 ugagguagga gguuguauag uu	22
45	<210> 28 <211> 22 <212> ARN <213> Homo sapiens	
50	<400> 28 ugagguagua gguugugugg uu	22
55	<210> 29 <211> 22 <212> ARN <213> Homo sapiens	
60	<400> 29 uagcagcacg uaaauauugg cg	22
65	<210> 30 <211> 22 <212> ARN <213> Homo sapiens	
	<400> 30 uguaaacauc cucgacugga ag	22
	<210> 31 <211> 22 <212> ARN <213> Homo sapiens	
	<400> 31 uguaaacauc cccgacugga ag	22

<210> 32
 <211> 23
 <212> ARN
 <213> Homo sapiens
 5
 <400> 32
 agguuacccg agcaacuuug cau 23
 <210> 33
 10 <211> 22
 <212> ARN
 <213> Homo sapiens
 <400> 33
 15 aagcugccag uugaagaacu gu 22
 <210> 34
 <211> 17
 <212> ARN
 20 <213> Homo sapiens
 <400> 34
 ggggcugggc gcgcgcc 17
 25 <210> 35
 <211> 24
 <212> ARN
 <213> Homo sapiens
 30 <400> 35
 uccugagac ccuuuaaccu guga 24
 <210> 36
 <211> 21
 <212> ARN
 35 <213> Homo sapiens
 <400> 36
 agcuacauu ggcuaucuggg u 21
 40 <210> 37
 <211> 21
 <212> ARN
 <213> Homo sapiens
 45 <400> 37
 ucgaggagcu cacagucuag u 21
 <210> 38
 <211> 23
 <212> ARN
 50 <213> Homo sapiens
 <400> 38
 aacauucauu gcugucggug ggu 23
 55 <210> 39
 <211> 22
 <212> ARN
 <213> Homo sapiens
 60 <400> 39
 accugcaua caauguagau uu 22
 <210> 40
 65 <211> 22
 <212> ARN

<213> Homo sapiens

<400> 40
5 caaagaauuc uccuuuuggg cu 22

<210> 41
<211> 23
<212> ARN
10 <213> Homo sapiens

<400> 41
15 ugaggggcag agagcgagac uuu 23

<210> 42
<211> 22
<212> ARN
15 <213> Homo sapiens

<400> 42
20 ucccugagac ccuaacuugu ga 22

<210> 43
<211> 22
<212> ARN
25 <213> Homo sapiens

<400> 43
30 ugagguagua guuuguacag uu 22

<210> 44
<211> 22
<212> ARN
35 <213> Homo sapiens

<400> 44
40 augcaccugg gcaaggauuc ug 22

<210> 45
<211> 22
40 <212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 45
45 uguaaacauc cuugacugga ag 22

<210> 46
<211> 21
<212> ARN
50 <213> Homo sapiens

<400> 46
55 uucacagugg cuaaguuccg c 21

<210> 47
<211> 22
<212> ARN
60 <213> Homo sapiens

<400> 47
65 gaauguugcu cggugaaccc cu 22

<210> 48
<211> 22
<212> ARN
65 <213> Homo sapiens

	<400> 48 ucagugcauc acagaacuuu gu	22
5	<210> 49 <211> 22 <212> ARN <213> Homo sapiens	
10	<400> 49 acggguuagg cucuugggag cu	22
15	<210> 50 <211> 21 <212> ARN <213> Homo sapiens	
20	<400> 50 aaauaaacac agauggccug u	21
25	<210> 51 <211> 22 <212> ARN <213> Homo sapiens	
30	<400> 51 uauacaaggg caagcucucu gu	22
35	<210> 52 <211> 22 <212> ARN <213> Homo sapiens	
40	<400> 52 aaccgguaga uccgaucuug ug	22
45	<210> 53 <211> 22 <212> ARN <213> Homo sapiens	
50	<400> 53 agagguagua gguugcauag uu	22
55	<210> 54 <211> 22 <212> ARN <213> Homo sapiens	
60	<400> 54 ucagugcacu acagaacuuu gu	22
65	<210> 55 <211> 21 <212> ARN <213> Homo sapiens	
	<400> 55 aucacauugc cagggauuuc c	21
	<210> 56 <211> 22 <212> ARN <213> Homo sapiens	
	<400> 56 cacuagauug ugagcuccug ga	22

<210> 57
 <211> 23
 <212> ARN
 5 <213> Homo sapiens

 <400> 57
 agcucggucu gagggcccuc agu 23

 10 <210> 58
 <211> 23
 <212> ARN
 <213> Homo sapiens

 15 <400> 58
 ucuuugguua ucuagcugua uga 23

 <210> 59
 <211> 21
 20 <212> ARN
 <213> Homo sapiens

 <400> 59
 aucacauugc cagggauuac c 21
 25
 <210> 60
 <211> 23
 <212> ARN
 <213> Homo sapiens
 30
 <400> 60
 caccggcgug ugugcacaug ugc 23

 <210> 61
 <211> 18
 35 <212> ARN
 <213> Homo sapiens

 <400> 61
 40 agggggcggg cuccggcg 18

 <210> 62
 <211> 23
 <212> ARN
 45 <213> Homo sapiens

 <400> 62
 agcagcauug uacagggcua uga 23

 50 <210> 63
 <211> 22
 <212> ARN
 <213> Homo sapiens

 55 <400> 63
 cauugcacuu gucucggucu ga 22

 <210> 64
 <211> 21
 60 <212> ARN
 <213> Homo sapiens

 <400> 64
 65 uuaauaucgg acaaccauug u 21
 <210> 65

	<211> 21		
	<212> ARN		
	<213> Homo sapiens		
5	<400> 65		
	acuggacuug gagucagaag g	21	
	<210> 66		
	<211> 23		
10	<212> ARN		
	<213> Homo sapiens		
	<400> 66		
	uguaaaacauc cuacacucuc agc	23	
15	<210> 67		
	<211> 20		
	<212> ARN		
	<213> Homo sapiens		
20	<400> 67		
	uaacggccgc gguaccuaa	20	
	<210> 68		
	<211> 22		
25	<212> ARN		
	<213> Homo sapiens		
	<400> 68		
	ucacaaguca ggcucuuggg ac	22	
30	<210> 69		
	<211> 21		
	<212> ARN		
	<213> Homo sapiens		
35	<400> 69		
	uccgguucuc agggcuccac c	21	
	<210> 70		
40	<211> 22		
	<212> ARN		
	<213> Homo sapiens		
	<400> 70		
45	uuaucagaau cuccaggggu ac	22	
	<210> 71		
	<211> 22		
	<212> ARN		
50	<213> Homo sapiens		
	<400> 71		
	cuuucagucg gauguuuaca gc	22	
55	<210> 72		
	<211> 22		
	<212> ARN		
	<213> Homo sapiens		
60	<400> 72		
	cuuggcaccu agcaagcacu ca	22	
	<210> 73		
	<211> 22		
65	<212> ARN		
	<213> Homo sapiens		

	<400> 73 ugagaaccac gucugcucug ag	22
5	<210> 74 <211> 22 <212> ARN <213> Homo sapiens	
10	<400> 74 uuauauaca accugauaag ug	22
15	<210> 75 <211> 22 <212> ARN <213> Homo sapiens	
20	<400> 75 ugagaccucu gguucugag cu	22
25	<210> 76 <211> 22 <212> ARN <213> Homo sapiens	
30	<400> 76 gcugacuccu aguccagggc uc	22
35	<210> 77 <211> 22 <212> ARN <213> Homo sapiens	
40	<400> 77 cuuucagucg gauguuugca gc	22
45	<210> 78 <211> 22 <212> ARN <213> Homo sapiens	
50	<400> 78 uagcagcaca uaugguuuu ca	22
55	<210> 79 <211> 23 <212> ARN <213> Homo sapiens	
60	<400> 79 agcuacauug ucugcugggu uuc	23
65	<210> 80 <211> 21 <212> ARN <213> Homo sapiens	
	<400> 80 aggcaaug cuggcauagc u	21
	<210> 81 <211> 23 <212> ARN <213> Homo sapiens	
	<400> 81	

	ucucacacag aaaucgcacc cgu	23
	<210> 82	
	<211> 22	
5	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 82	
10	caucaucguc ucaaaugagu cu	22
	<210> 83	
	<211> 22	
	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
15	<400> 83	
	ugaaggucua cugugugcca gg	22
	<210> 84	
	<211> 17	
20	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 84	
25	ucucgcuggg gccucca	17
	<210> 85	
	<211> 23	
	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
30	<400> 85	
	uggaagacua gugauuuugu ugu	23
	<210> 86	
35	<211> 22	
	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 86	
40	cagugcaaug augaaagggc au	22
	<210> 87	
	<211> 21	
	<212> ARN	
45	<213> Homo sapiens	
	<400> 87	
	cugaccuaug aaugacagc c	21
50	<210> 88	
	<211> 22	
	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
55	<400> 88	
	uuguacaugg uaggcuuua uu	22
	<210> 89	
	<211> 22	
60	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 89	
65	uucccuuugu cauccuaugc cu	22
	<210> 90	

	<211> 21		
	<212> ARN		
	<213> Homo sapiens		
5	<400> 90		
	uucaaguaau ucaggauagg u	21	
	<210> 91		
10	<211> 21		
	<212> ARN		
	<213> Homo sapiens		
	<400> 91		
15	ucgaccggac cucgaccggc u	21	
	<210> 92		
	<211> 22		
	<212> ARN		
	<213> Homo sapiens		
20	<400> 92		
	cuauacgacc ugcugccuuu cu	22	
	<210> 93		
25	<211> 22		
	<212> ARN		
	<213> Homo sapiens		
	<400> 93		
30	uuauaaagca augagacuga uu	22	
	<210> 94		
	<211> 22		
	<212> ARN		
	<213> Homo sapiens		
35	<400> 94		
	ugugacuggu ugaccagagg gg	22	
	<210> 95		
40	<211> 23		
	<212> ARN		
	<213> Homo sapiens		
	<400> 95		
45	ucuuggagua ggucuuuggg ugg	23	
	<210> 96		
	<211> 22		
	<212> ARN		
50	<213> Homo sapiens		
	<400> 96		
	uguaaacauc cuacacucag cu	22	
55	<210> 97		
	<211> 22		
	<212> ARN		
	<213> Homo sapiens		
60	<400> 97		
	aaaagcuggg uugagagggc ga	22	
	<210> 98		
	<211> 22		
65	<212> ARN		
	<213> Homo sapiens		

	<400> 98 caagcuugua ucuauaggua ug	22
5	<210> 99 <211> 22 <212> ARN <213> Homo sapiens	
10	<400> 99 ugcggggcua gggcuaacag ca	22
15	<210> 100 <211> 22 <212> ARN <213> Homo sapiens	
20	<400> 100 accaucgacc guugauugua cc	22
25	<210> 101 <211> 22 <212> ARN <213> Homo sapiens	
30	<400> 101 uggcaguguc uuagcugguu gu	22
35	<210> 102 <211> 22 <212> ARN <213> Homo sapiens	
40	<400> 102 accacugacc guugacugua cc	22
45	<210> 103 <211> 22 <212> ARN <213> Homo sapiens	
50	<400> 103 ugauauguuu gauauuuag gu	22
55	<210> 104 <211> 22 <212> ARN <213> Homo sapiens	
60	<400> 104 uaacagucua cagccauggu cg	22
65	<210> 105 <211> 22 <212> ARN <213> Homo sapiens	
	<400> 105 aacauucaac cugucgguga gu	22
	<210> 106 <211> 22 <212> ARN <213> Homo sapiens	
	<400> 106	

uagcaccauc ugaaaucggu ua 22

<210> 107
<211> 23
5 <212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 107
10 cagugcaaua guauugucua agc 23

<210> 108
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens
15 <400> 108
uaguagaccg uauagcguac g 21

<210> 109
<211> 21
20 <212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 109
25 ucacagugaa ccggucucuu u 21

<210> 110
<211> 17
<212> ARN
<213> Homo sapiens
30 <400> 110
gggagaaggg ucggggc 17

<210> 111
35 <211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 111
40 aaugacacga ucacucccg uga 23

<210> 112
<211> 21
<212> ARN
45 <213> Homo sapiens

<400> 112
50 acucuuuccc uguugcacua c 21

<210> 113
<211> 22
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 113
55 cagugcaaug uuaaaagggc au 22

<210> 114
<211> 22
60 <212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 114
65 cuuucaguca gauguuugcu gc 22

<210> 115

	<211> 22		
	<212> ARN		
	<213> Homo sapiens		
5	<400> 115		
	uggugggccg cagaacaugu gc	22	
	<210> 116		
	<211> 23		
10	<212> ARN		
	<213> Homo sapiens		
	<400> 116		
	caaagugcug uucgugcagg uag	23	
15	<210> 117		
	<211> 22		
	<212> ARN		
	<213> Homo sapiens		
20	<400> 117		
	aaucguacag ggucauccac uu	22	
	<210> 118		
	<211> 22		
25	<212> ARN		
	<213> Homo sapiens		
	<400> 118		
	ucaggcucag uccccuccg au	22	
30	<210> 119		
	<211> 22		
	<212> ARN		
	<213> Homo sapiens		
35	<400> 119		
	uggcucaguu cagcaggaac ag	22	
	<210> 120		
	<211> 22		
	<212> ARN		
	<213> Homo sapiens		
40	<400> 120		
	ucugugagac caaagaacua cu	22	
	<210> 121		
	<211> 23		
	<212> ARN		
50	<213> Homo sapiens		
	<400> 121		
	ucuggcuccg ugucuucacu ccc	23	
55	<210> 122		
	<211> 22		
	<212> ARN		
	<213> Homo sapiens		
60	<400> 122		
	uucaccaccu ucuccacca gc	22	
	<210> 123		
	<211> 23		
65	<212> ARN		
	<213> Homo sapiens		

	<400> 123 uuuggcacua gcacauuuuu gu	23
5	<210> 124 <211> 22 <212> ARN <213> Homo sapiens	
10	<400> 124 acucggcgug gcgucggucg ug	22
15	<210> 125 <211> 23 <212> ARN <213> Homo sapiens	
20	<400> 125 aggcagugua guuagcugau ugc	23
25	<210> 126 <211> 22 <212> ARN <213> Homo sapiens	
30	<400> 126 gccugcuggg guggaaccug gu	22
35	<210> 127 <211> 22 <212> ARN <213> Homo sapiens	
40	<400> 127 aaguucuguu auacacucag gc	22
45	<210> 128 <211> 23 <212> ARN <213> Homo sapiens	
50	<400> 128 ucaagagcaa uaacgaaaa ugu	23
55	<210> 129 <211> 23 <212> ARN <213> Homo sapiens	
60	<400> 129 gauugagacu aguagggcua ggc	23
65	<210> 130 <211> 22 <212> ARN <213> Homo sapiens	
	<400> 130 agggcuuagc ugcuuugag ca	22
	<210> 131 <211> 22 <212> ARN <213> Homo sapiens	
	<400> 131	

	aauugcacgg uauccaucug ua	22
	<210> 132	
	<211> 21	
5	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 132	
10	ugucuugcag gccgucaugc a	21
	<210> 133	
	<211> 20	
	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
15	<400> 133	
	guagaggaga uggcgcaggg	20
	<210> 134	
	<211> 23	
20	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 134	
25	agugccugag ggaguaagag ccc	23
	<210> 135	
	<211> 17	
	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
30	<400> 135	
	gcggggcugg gcgcgcg	17
	<210> 136	
35	<211> 22	
	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 136	
40	uggugggcac agaaucugga cu	22
	<210> 137	
	<211> 23	
	<212> ARN	
45	<213> Homo sapiens	
	<400> 137	
	uagggcuuuu cauuccaug uga	23
50	<210> 138	
	<211> 21	
	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
55	<400> 138	
	uaccacaggg uagaaccacg g	21
	<210> 139	
	<211> 24	
60	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 139	
	aauccuugga accuaggugu gagu	24
65	<210> 140	

<211> 21
 <212> ARN
 <213> Homo sapiens

5 <400> 140
 gcaguccaug ggcauauaca c 21

<210> 141
 <211> 22
 10 <212> ARN
 <213> Homo sapiens

<400> 141
 uuugugaccu gguccacuaa cc 22
 15 <210> 142
 <211> 21
 <212> ARN
 <213> Homo sapiens

20 <400> 142
 uacaguacug ugauaacuga a 21

<210> 143
 <211> 22
 25 <212> ARN
 <213> Homo sapiens

<400> 143
 auauauaca accugcuaag ug 22
 30 <210> 144
 <211> 22
 <212> ARN
 <213> Homo sapiens

35 <400> 144
 aaaguucuga gacacuccga cu 22

<210> 145
 40 <211> 23
 <212> ARN
 <213> Homo sapiens

<400> 145
 45 caaagugcuu acagugcagg uag 23

<210> 146
 <211> 23
 <212> ARN
 50 <213> Homo sapiens

<400> 146
 uaaagugcuu auagugcagg uag 23

55 <210> 147
 <211> 22
 <212> ARN
 <213> Homo sapiens

60 <400> 147
 cugcccuggc ccgagggacc ga 22

<210> 148
 <211> 22
 65 <212> ARN
 <213> Homo sapiens

	<400> 148 aacuggcccu caaagucccg cu	22
5	<210> 149 <211> 22 <212> ARN <213> Homo sapiens	
10	<400> 149 caaaaacugc aguuacuuu gc	22
15	<210> 150 <211> 22 <212> ARN <213> Homo sapiens	
20	<400> 150 aucauacaag gacaauuuc uu	22
25	<210> 151 <211> 23 <212> ARN <213> Homo sapiens	
	<400> 151 aucaacagac auuaauuggg cgc	23
30	<210> 152 <211> 22 <212> ARN <213> Homo sapiens	
35	<400> 152 aaggagcuca cagucuauug ag	22
40	<210> 153 <211> 22 <212> ARN <213> Homo sapiens	
45	<400> 153 gucauacacg gcucuccuc cu	22
50	<210> 154 <211> 23 <212> ARN <213> Homo sapiens	
55	<400> 154 ugaggcucug uuagccuugg cuc	23
60	<210> 155 <211> 22 <212> ARN <213> Homo sapiens	
	<400> 155 cgucccgggg cugcgcgagg ca	22
65	<210> 156 <211> 22 <212> ARN <213> Homo sapiens	
	<400> 156	

	ugccuacuga gcugaaacac ag	22
	<210> 157	
	<211> 23	
5	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 157	
10	aacauucauu guugucggug ggu	23
	<210> 158	
	<211> 21	
	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
15	<400> 158	
	cacauuacac ggucgaccuc u	21
	<210> 159	
	<211> 22	
20	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 159	
25	ccgcacugug gguacuugcu gc	22
	<210> 160	
	<211> 22	
	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
30	<400> 160	
	acaggugagg uucuugggag cc	22
	<210> 161	
35	<211> 22	
	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 161	
40	ucucugggcc ugugucuag gc	22
	<210> 162	
	<211> 17	
	<212> ARN	
45	<213> Homo sapiens	
	<400> 162	
	gugggggaga ggcuguc	17
50	<210> 163	
	<211> 23	
	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
55	<400> 163	
	ugugcaaauc caugcaaaac uga	23
	<210> 164	
	<211> 23	
60	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 164	
65	cagugcaaug auauugucaa agc	23
	<210> 165	

	<211> 22		
	<212> ARN		
	<213> Homo sapiens		
5	<400> 165		
	agaggcuggc cgugaugaau uc	22	
	<210> 166		
	<211> 23		
10	<212> ARN		
	<213> Homo sapiens		
	<400> 166		
	uagcaccuu ugaaucagu guu	23	
15	<210> 167		
	<211> 22		
	<212> ARN		
	<213> Homo sapiens		
20	<400> 167		
	aaggguucc ucucugcagg ac	22	
	<210> 168		
	<211> 22		
25	<212> ARN		
	<213> Homo sapiens		
	<400> 168		
	caggucgucu ugcaggguu cu	22	
30	<210> 169		
	<211> 23		
	<212> ARN		
	<213> Homo sapiens		
35	<400> 169		
	uagugcaua uugcuuauag ggu	23	
	<210> 170		
40	<211> 21		
	<212> ARN		
	<213> Homo sapiens		
	<400> 170		
45	uaaagugcug acagucaga u	21	
	<210> 171		
	<211> 19		
	<212> ARN		
50	<213> Homo sapiens		
	<400> 171		
	accgugcaaa gguagcaua	19	
55	<210> 172		
	<211> 22		
	<212> ARN		
	<213> Homo sapiens		
60	<400> 172		
	ugcuauugcca acauauugcc au	22	
	<210> 173		
	<211> 22		
65	<212> ARN		
	<213> Homo sapiens		

	<400> 173 cuuaucagau uguauuguua uu	22
5	<210> 174 <211> 22 <212> ARN <213> Homo sapiens	
10	<400> 174 aucaugaugg gcuccucggu gu	22
15	<210> 175 <211> 18 <212> ARN <213> Homo sapiens	
20	<400> 175 ggugggcuuc ccggaggg	18
25	<210> 176 <211> 21 <212> ARN <213> Homo sapiens	
30	<400> 176 ugagaugaag cacuguagcu c	21
35	<210> 177 <211> 23 <212> ARN <213> Homo sapiens	
40	<400> 177 ugugcaaauc uaugcaaaac uga	23
45	<210> 178 <211> 22 <212> ARN <213> Homo sapiens	
50	<400> 178 caugccuuga guguaggacc gu	22
55	<210> 179 <211> 22 <212> ARN <213> Homo sapiens	
60	<400> 179 aucaaggau uuaaacuuug cc	22
65	<210> 180 <211> 22 <212> ARN <213> Homo sapiens	
	<400> 180 gguggcccgg ccgugccuga gg	22
	<210> 181 <211> 24 <212> ARN <213> Homo sapiens	
	<400> 181	

	uugcagcugc cugggaguga cuuc	24
	<210> 182	
	<211> 22	
5	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 182	
10	uauuguggau gguaaacgc uu	22
	<210> 183	
	<211> 22	
	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
15	<400> 183	
	auaaagcuag auaacgaaa gu	22
	<210> 184	
	<211> 22	
20	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 184	
25	acugcaguga aggcacuugu ag	22
	<210> 185	
	<211> 21	
	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
30	<400> 185	
	aacauagagg aaauccacg u	21
	<210> 186	
35	<211> 22	
	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 186	
40	cagcagcaau ucauguuuug aa	22
	<210> 187	
	<211> 22	
	<212> ARN	
45	<213> Homo sapiens	
	<400> 187	
	uaccuugc auaucggagu ug	22
50	<210> 188	
	<211> 22	
	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
55	<400> 188	
	uugcauaguc acaaaaguga uc	22
	<210> 189	
	<211> 23	
60	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 189	
65	ugaggauuga uagcaaggaa gcc	23
	<210> 190	

<211> 24
 <212> ARN
 <213> Homo sapiens
 5 <400> 190
 cccggacagg cguucgugcg acgu 24
 <210> 191
 <211> 18
 10 <212> ARN
 <213> Homo sapiens
 <400> 191
 gggcucacau caccuccau 18
 15 <210> 192
 <211> 22
 <212> ARN
 <213> Homo sapiens
 20 <400> 192
 uaugugccuu uggacuacau cg 22
 <210> 193
 <211> 22
 25 <212> ARN
 <213> Homo sapiens
 <400> 193
 aaacauucgc ggugcacuuc uu 22
 30 <210> 194
 <211> 20
 <212> ARN
 <213> Homo sapiens
 35 <400> 194
 uaaagagccc uguggagaca 20
 <210> 195
 <211> 23
 40 <212> ARN
 <213> Homo sapiens
 <400> 195
 gcaaagcaca cggccugcag aga 23
 <210> 196
 <211> 21
 <212> ARN
 50 <213> Homo sapiens
 <400> 196
 aaauauacau gguugaucuu u 21
 55 <210> 197
 <211> 22
 <212> ARN
 <213> Homo sapiens
 60 <400> 197
 ugagaccagg acuggaugca cc 22
 <210> 198
 <211> 22
 65 <212> ARN
 <213> Homo sapiens

	<400> 198 aaaaguacuu gcggauuuug cu	22
5	<210> 199 <211> 22 <212> ARN <213> Homo sapiens	
10	<400> 199 ucaccagccc uguguuccu ag	22
15	<210> 200 <211> 21 <212> ARN <213> Homo sapiens	
20	<400> 200 cucccacaug cagguuugc a	21
25	<210> 201 <211> 22 <212> ARN <213> Homo sapiens	
	<400> 201 agagcuuagc uguuugguga ac	22
30	<210> 202 <211> 22 <212> ARN <213> Homo sapiens	
35	<400> 202 agagguugcc cuuggugaau uc	22
40	<210> 203 <211> 22 <212> ARN <213> Homo sapiens	
45	<400> 203 aaucauacag ggacauccag uu	22
50	<210> 204 <211> 23 <212> ARN <213> Homo sapiens	
	<400> 204 agguugggau cgguugcaau gcu	23
55	<210> 205 <211> 22 <212> ARN <213> Homo sapiens	
60	<400> 205 auguaggguu aaaagccaug gg	22
65	<210> 206 <211> 21 <212> ARN <213> Homo sapiens	
	<400> 206	

	uugugcuuga ucuaaccaug u	21
	<210> 207	
	<211> 23	
5	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 207	
10	uagccccag gcuucacuug gcg	23
	<210> 208	
	<211> 22	
	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
15	<400> 208	
	agggacggga cgcggugcag ug	22
	<210> 209	
	<211> 22	
20	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 209	
25	auauacaggg ggagacucuu au	22
	<210> 210	
	<211> 21	
	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
30	<400> 210	
	accacugcac uccagccuga g	21
	<210> 211	
35	<211> 21	
	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 211	
40	auccccagau acauggaca a	21
	<210> 212	
	<211> 22	
	<212> ARN	
45	<213> Homo sapiens	
	<400> 212	
	ggguuccug gggaugggau uu	22
50	<210> 213	
	<211> 22	
	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
55	<400> 213	
	cugggagagg guuguuuacu cc	22
	<210> 214	
	<211> 22	
60	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 214	
65	aacacaccug guuaaccucu uu	22
	<210> 215	

<211> 22
 <212> ARN
 <213> Homo sapiens

5 <400> 215
 cuccuauaug augccuuucu uc 22

<210> 216
 <211> 24
 10 <212> ARN
 <213> Homo sapiens

<400> 216
 caaagugaug aguaauacug gcug 24
 15 <210> 217
 <211> 22
 <212> ARN
 <213> Homo sapiens

20 <400> 217
 cuccugacuc cagguccugu gu 22

<210> 218
 <211> 23
 25 <212> ARN
 <213> Homo sapiens

<400> 218
 gaggcugaug ugaguagacc acu 23
 30 <210> 219
 <211> 23
 <212> ARN
 <213> Homo sapiens

35 <400> 219
 ugaguggggc ucccgggacg gcg 23

<210> 220
 40 <211> 21
 <212> ARN
 <213> Homo sapiens

<400> 220
 45 guuucaccau guuggucagg c 21

<210> 221
 <211> 21
 <212> ARN
 50 <213> Homo sapiens

<400> 221
 aaauuuauac agucaaccuc u 21

55 <210> 222
 <211> 21
 <212> ARN
 <213> Homo sapiens

60 <400> 222
 cuauacaauac uacugucuuu c 21

<210> 223
 <211> 22
 65 <212> ARN
 <213> Homo sapiens

	<400> 223 uagcagcaca uaaugguuug ug	22
5	<210> 224 <211> 22 <212> ARN <213> Homo sapiens	
10	<400> 224 uggagagaaa ggcaguuccu ga	22
	<210> 225 <211> 21 <212> ARN <213> Homo sapiens	
15		
20	<400> 225 aggcggagac uugggcaauu g	21
	<210> 226 <211> 23 <212> ARN <213> Homo sapiens	
25		
	<400> 226 ucaacaaaau cacugaugcu gga	23
	<210> 227 <211> 19 <212> ARN <213> Homo sapiens	
30		
35	<400> 227 acuggccugg gacuaccgg	19
	<210> 228 <211> 23 <212> ARN <213> Homo sapiens	
40		
	<400> 228 ugagcgccuc gacgacagag ccg	23
45	<210> 229 <211> 22 <212> ARN <213> Homo sapiens	
50	<400> 229 cuuagcaggu uguauuauca uu	22
	<210> 230 <211> 22 <212> ARN <213> Homo sapiens	
55		
	<400> 230 auggccagag cucacacaga gg	22
60	<210> 231 <211> 20 <212> ARN <213> Homo sapiens	
65	<400> 231	

	ggcuccuugg ucuaggggua	20
	<210> 232	
	<211> 17	
5	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 232	
10	cuccgggacg gcugggc	17
	<210> 233	
	<211> 22	
	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
15	<400> 233	
	gcuaggaag uccugugcuc ag	22
	<210> 234	
	<211> 22	
20	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 234	
25	ggagaaaua uccuuggugu gu	22
	<210> 235	
	<211> 20	
	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
30	<400> 235	
	aaaagugauu gcaguguuug	20
	<210> 236	
	<211> 21	
35	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 236	
40	ccaguccugu gccugccgcc u	21
	<210> 237	
	<211> 21	
	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
45	<400> 237	
	aucauagagg aaaauccacg u	21
	<210> 238	
	<211> 22	
50	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 238	
55	gaaguuguuc gugguggauu cg	22
	<210> 239	
	<211> 22	
	<212> ARN	
60	<213> Homo sapiens	
	<400> 239	
	cagcccggau cccagcccac uu	22
65	<210> 240	
	<211> 22	

	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
5	<400> 240 ugaaacauac acgggaaacc uc	22
	<210> 241	
	<211> 22	
10	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 241 aaacaaacau ggugcacuuc uu	22
15	<210> 242	
	<211> 22	
	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
20	<400> 242 ucagcaaaca uuuauugugu gc	22
	<210> 243	
	<211> 22	
25	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 243 caagcucgug ucuguggguc cg	22
30	<210> 244	
	<211> 21	
	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
35	<400> 244 uaggacacau ggucuacuuc u	21
	<210> 245	
40	<211> 21	
	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 245 cucacugaac aaugaaugca a	21
	<210> 246	
	<211> 23	
	<212> ARN	
50	<213> Homo sapiens	
	<400> 246 accuuggcuc uagacugcuu acu	23
55	<210> 247	
	<211> 22	
	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
60	<400> 247 caccuugcgc uacucagguc ug	22
	<210> 248	
	<211> 22	
65	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	

	<400> 248	
	uccgucucag uuacuuuaua gc	22
5	<210> 249	
	<211> 22	
	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
10	<400> 249	
	gcaugugaug aagcaauca gu	22
	<210> 250	
	<211> 23	
15	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 250	
20	ucccccaggu gugauucuga uuu	23
	<210> 251	
	<211> 17	
	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
25	<400> 251	
	ggcgggugcg ggggugg	17
	<210> 252	
30	<211> 22	
	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 252	
35	ccucccacac ccaaggcuug ca	22
	<210> 253	
	<211> 22	
	<212> ARN	
40	<213> Homo sapiens	
	<400> 253	
	cacgcucaug cacacacca ca	22
45	<210> 254	
	<211> 23	
	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
50	<400> 254	
	agcagcauug uacagggcua uca	23
	<210> 255	
	<211> 22	
55	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 255	
	cugaagcuca gagggcucug au	22
60	<210> 256	
	<211> 23	
	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
65	<400> 256	

	uaaggugcau cuagugcaga uag	23
	<210> 257	
	<211> 22	
5	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 257	
10	ccuauucuug auuacuuguu uc	22
	<210> 258	
	<211> 21	
	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
15	<400> 258	
	agggcccccc cucaauccug u	21
	<210> 259	
	<211> 21	
20	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 259	
25	agccgcgggg aucgccgagg g	21
	<210> 260	
	<211> 21	
	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
30	<400> 260	
	aaucauucac ggacaacacu u	21
	<210> 261	
35	<211> 22	
	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 261	
40	uacgcgcaga ccacaggaug uc	22
	<210> 262	
	<211> 21	
	<212> ARN	
45	<213> Homo sapiens	
	<400> 262	
	cuggauggcu ccuccauguc u	21
50	<210> 263	
	<211> 22	
	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
55	<400> 263	
	aguugccuuu uuguuccau gc	22
	<210> 264	
	<211> 18	
60	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 264	
65	gggugcgggc cggcgggg	18
	<210> 265	

<211> 22
 <212> ARN
 <213> Homo sapiens

5 <400> 265
 acccuaucaa uauugucucu gc 22

<210> 266
 <211> 23
 10 <212> ARN
 <213> Homo sapiens

<400> 266
 ccggucccag gagaaccugc aga 23
 15 <210> 267
 <211> 22
 <212> ARN
 <213> Homo sapiens

20 <400> 267
 ugaguauuac auggccaauc uc 22

<210> 268
 <211> 22
 25 <212> ARN
 <213> Homo sapiens

<400> 268
 ccaaaacugc aguuacuuu gc 22
 30 <210> 269
 <211> 27
 <212> ARN
 <213> Homo sapiens

35 <400> 269
 accuucuugu auaagcacug ugcuaaa 27

<210> 270
 40 <211> 24
 <212> ARN
 <213> Homo sapiens

<400> 270
 45 agccuggaag cuggagccug cagu 24

<210> 271
 <211> 22
 <212> ARN
 50 <213> Homo sapiens

<400> 271
 uuagggcccu ggcuccaucu cc 22

55 <210> 272
 <211> 23
 <212> ARN
 <213> Homo sapiens

60 <400> 272
 acuccauuug uuuugaugau gga 23

<210> 273
 <211> 23
 65 <212> ARN
 <213> Homo sapiens

	<400> 273 cccaguguuc agacuaccug uuc	23
5	<210> 274 <211> 22 <212> ARN <213> Homo sapiens	
10	<400> 274 gagggguuggg uggaggcucu cc	22
	<210> 275 <211> 21 <212> ARN <213> Homo sapiens	
15		
	<400> 275 ugcacggcac uggggacacg u	21
20		
	<210> 276 <211> 20 <212> ARN <213> Homo sapiens	
25		
	<400> 276 acugccccag gugcugcugg	20
	<210> 277 <211> 21 <212> ARN <213> Homo sapiens	
30		
	<400> 277 gaacggcuuc auacaggagu u	21
35		
	<210> 278 <211> 21 <212> ARN <213> Homo sapiens	
40		
	<400> 278 aggggugcua ucugugauug a	21
45		
	<210> 279 <211> 22 <212> ARN <213> Homo sapiens	
50		
	<400> 279 uaaugcccu aaaaauccu au	22
	<210> 280 <211> 15 <212> ARN <213> Homo sapiens	
55		
	<400> 280 aggagauccu ggguu	15
60		
	<210> 281 <211> 22 <212> ARN <213> Homo sapiens	
65		
	<400> 281	

	aaugcaccug ggcaaggauu ca	22
	<210> 282	
	<211> 22	
5	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 282	
10	cgucaacacu ugcugguuuc cu	22
	<210> 283	
	<211> 22	
	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
15	<400> 283	
	ugucuacuc ccucaggcac au	22
	<210> 284	
	<211> 21	
20	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 284	
25	gccccgggca gugugaucau c	21
	<210> 285	
	<211> 24	
	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
30	<400> 285	
	aaagacauag gauagaguca ccuc	24
	<210> 286	
35	<211> 22	
	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 286	
40	auaaauacaug guuaaccucu uu	22
	<210> 287	
	<211> 23	
	<212> ARN	
45	<213> Homo sapiens	
	<400> 287	
	uauucauuua uccccagccu aca	23
50	<210> 288	
	<211> 23	
	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
55	<400> 288	
	aggaagcccu ggaggggcug gag	23
	<210> 289	
	<211> 20	
60	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 289	
65	cggcucuggg ucugugggga	20
	<210> 290	

<211> 22
 <212> ARN
 <213> Homo sapiens
 5 <400> 290
 cuauacggcc uccuagcuu cc 22
 <210> 291
 <211> 18
 10 <212> ARN
 <213> Homo sapiens
 <400> 291
 cgggcguggu gguggggg 18
 15 <210> 292
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Homo sapiens
 20 <400> 292
 ggagauggag guugcagug 19
 <210> 293
 <211> 21
 25 <212> ARN
 <213> Homo sapiens
 <400> 293
 ugcaggacca agaugagccc u 21
 30 <210> 294
 <211> 24
 <212> ARN
 <213> Homo sapiens
 35 <400> 294
 uggcccugac ugaagaccag cagu 24
 <210> 295
 <211> 22
 40 <212> ARN
 <213> Homo sapiens
 <400> 295
 45 uaacacuguc ugguaaagau gg 22
 <210> 296
 <211> 21
 <212> ARN
 50 <213> Homo sapiens
 <400> 296
 cuccguuugc cuguuucgcu g 21
 55 <210> 297
 <211> 22
 <212> ARN
 <213> Homo sapiens
 60 <400> 297
 cuggcccucu cugcccuucc gu 22
 <210> 298
 <211> 21
 65 <212> ARN
 <213> Homo sapiens

<400> 298
 caaaacguga ggcgcugcua u 21

5 <210> 299
 <211> 20
 <212> ARN
 <213> Homo sapiens

10 <400> 299
 ggauccgagu cacggcacca 20

<210> 300
 <211> 17
 15 <212> ARN
 <213> Homo sapiens

<400> 300
 gagacugggg uggggcc 17

20 <210> 301
 <211> 21
 <212> ARN
 <213> Homo sapiens

25 <400> 301
 uuagugcaua gucuuugguc u 21

<210> 302
 30 <211> 22
 <212> ARN
 <213> Homo sapiens

<400> 302
 35 uuaauuuuuu guuucgguca cu 22

<210> 303
 <211> 23
 <212> ARN
 40 <213> Homo sapiens

<400> 303
 uaauccuugc uaccugggug aga 23

45 <210> 304
 <211> 22
 <212> ARN
 <213> Homo sapiens

50 <400> 304
 aaaaguaauu gugguuuugg cc 22

<210> 305
 <211> 24
 55 <212> ARN
 <213> Homo sapiens

<400> 305
 cugaagugau guguaacuga ucag 24

60 <210> 306
 <211> 22
 <212> ARN
 <213> Homo sapiens

65 <400> 306

	auucuaauuu cuccacgucu uu	22
	<210> 307	
	<211> 22	
5	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 307	
10	gacuaauagaa cuuucccccu ca	22
	<210> 308	
	<211> 21	
	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
15	<400> 308	
	aauggcgcca cuagguugu g	21
	<210> 309	
	<211> 20	
20	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 309	
25	accaggaggc ugaggcccu	20
	<210> 310	
	<211> 22	
	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
30	<400> 310	
	acuccagccc cacagccuca gc	22
	<210> 311	
35	<211> 23	
	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 311	
40	ccaguuaccg cuuccguac cgc	23
	<210> 312	
	<211> 22	
	<212> ARN	
45	<213> Homo sapiens	
	<400> 312	
	auccgcgcuc ugacucucug cc	22
50	<210> 313	
	<211> 22	
	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
55	<400> 313	
	uuuccggcuc gcgugggugu gu	22
	<210> 314	
	<211> 22	
60	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 314	
65	auauacaggg ggagacucuc au	22
	<210> 315	

<211> 22
 <212> ARN
 <213> Homo sapiens
 5 <400> 315
 accguggcuu ucgauuguua cu 22
 <210> 316
 <211> 22
 10 <212> ARN
 <213> Homo sapiens
 <400> 316
 ccaauuuac ugugcugcuu ua 22
 15 <210> 317
 <211> 23
 <212> ARN
 <213> Homo sapiens
 20 <400> 317
 caaagugcuc auagugcagg uag 23
 <210> 318
 <211> 21
 25 <212> ARN
 <213> Homo sapiens
 <400> 318
 ccucccaugc caagaacucc c 21
 30 <210> 319
 <211> 22
 <212> ARN
 <213> Homo sapiens
 35 <400> 319
 ugguuuaccg ucccacauac au 22
 <210> 320
 40 <211> 22
 <212> ARN
 <213> Homo sapiens
 <400> 320
 45 cugggaggug gauguuuacu uc 22
 <210> 321
 <211> 22
 <212> ARN
 50 <213> Homo sapiens
 <400> 321
 cugggagaag gcuguuuacu cu 22
 55 <210> 322
 <211> 20
 <212> ARN
 <213> Homo sapiens
 60 <400> 322
 uuggccaugg ggcugcgcg 20
 <210> 323
 <211> 21
 65 <212> ARN
 <213> Homo sapiens

	<400> 323 ucucucggcu ccucgcggcu c	21
5	<210> 324 <211> 22 <212> ARN <213> Homo sapiens	
10	<400> 324 ucaccugca uccgcaccc ag	22
	<210> 325 <211> 19 <212> ARN <213> Homo sapiens	
15		
	<400> 325 gacuggacaa gcugaggaa	19
20		
	<210> 326 <211> 24 <212> ARN <213> Homo sapiens	
25		
	<400> 326 gaaaugaug aguagugacu gaug	24
	<210> 327 <211> 22 <212> ARN <213> Homo sapiens	
30		
	<400> 327 uaguggauga ugcacucugu gc	22
35		
	<210> 328 <211> 17 <212> ARN <213> Homo sapiens	
40		
	<400> 328 acccacucc ugguacc	17
45		
	<210> 329 <211> 22 <212> ARN <213> Homo sapiens	
50		
	<400> 329 caccuccugu uuccuggccc ac	22
	<210> 330 <211> 21 <212> ARN <213> Homo sapiens	
55		
	<400> 330 acacaugggu ggcuguggcc u	21
60		
	<210> 331 <211> 22 <212> ARN <213> Homo sapiens	
65		
	<400> 331	

	ugugacagau ugauaacuga aa	22
	<210> 332	
	<211> 22	
5	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 332	
10	cagggaaaug ggaagaacua ga	22
	<210> 333	
	<211> 22	
	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
15	<400> 333	
	cgaaaacagc aaauaccuuu gc	22
	<210> 334	
	<211> 23	
20	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 334	
25	ugagugugug ugugugagug ugu	23
	<210> 335	
	<211> 21	
	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
30	<400> 335	
	ucuaguaaga guggcagucg a	21
	<210> 336	
35	<211> 22	
	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 336	
40	uagucugcu gaccaucacc uu	22
	<210> 337	
	<211> 23	
	<212> ARN	
45	<213> Homo sapiens	
	<400> 337	
	cugggaucuc cggggucuug guu	23
50	<210> 338	
	<211> 21	
	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
55	<400> 338	
	cugacuguug ccguccucca g	21
	<210> 339	
	<211> 22	
60	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 339	
	cuauacaacc uacugccuuc cc	22
65	<210> 340	

	<211> 26		
	<212> ARN		
	<213> Homo sapiens		
5	<400> 340		
	aaguaguugg uuuguagag augguu	26	
	<210> 341		
	<211> 23		
10	<212> ARN		
	<213> Homo sapiens		
	<400> 341		
	aggaugagca aagaaaguag auu	23	
15	<210> 342		
	<211> 22		
	<212> ARN		
	<213> Homo sapiens		
20	<400> 342		
	uugcuugaac ccaggaagug ga	22	
	<210> 343		
	<211> 23		
25	<212> ARN		
	<213> Homo sapiens		
	<400> 343		
	uggaguccag gaaucugcau uuu	23	
30	<210> 344		
	<211> 21		
	<212> ARN		
	<213> Homo sapiens		
35	<400> 344		
	ucagugcaug acagaacuug g	21	
	<210> 345		
40	<211> 22		
	<212> ARN		
	<213> Homo sapiens		
	<400> 345		
45	uguaacagca acuccaugug ga	22	
	<210> 346		
	<211> 21		
	<212> ARN		
50	<213> Homo sapiens		
	<400> 346		
	uagcagcaca gaaauauugg c	21	
55	<210> 347		
	<211> 23		
	<212> ARN		
	<213> Homo sapiens		
60	<400> 347		
	uaauacugcc ggguaaugau gga	23	
	<210> 348		
	<211> 21		
65	<212> ARN		
	<213> Homo sapiens		

	<400> 348 uaacagucuc cagucacggc c	21
5	<210> 349 <211> 22 <212> ARN <213> Homo sapiens	
10	<400> 349 cucaguagcc aguguagauc cu	22
15	<210> 350 <211> 23 <212> ARN <213> Homo sapiens	
20	<400> 350 ucagcaccag gauauuguug gag	23
25	<210> 351 <211> 20 <212> ARN <213> Homo sapiens	
30	<400> 351 auauggguuu acuaguuggu	20
35	<210> 352 <211> 22 <212> ARN <213> Homo sapiens	
40	<400> 352 ugagggacag augccagaag ca	22
45	<210> 353 <211> 23 <212> ARN <213> Homo sapiens	
50	<400> 353 uagugaguua gagaugcaga gcc	23
55	<210> 354 <211> 23 <212> ARN <213> Homo sapiens	
60	<400> 354 cgcauccccu agggcrauugg ugu	23
65	<210> 355 <211> 21 <212> ARN <213> Homo sapiens	
	<400> 355 gugcauugua guugcauugc a 21	
	<210> 356 <211> 22 <212> ARN <213> Homo sapiens	
	<400> 356	

	cucgugggcu cuggccacgg cc	22
	<210> 357	
	<211> 22	
5	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 357	
10	agaucgaccg uguuauauuc gc	22
	<210> 358	
	<211> 22	
	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
15	<400> 358	
	aucgggaug ucguguccgc cc	22
	<210> 359	
	<211> 17	
20	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 359	
25	gaagauggac guacuuu	17
	<210> 360	
	<211> 22	
	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
30	<400> 360	
	uggcggcggg aguuaugggc uu	22
	<210> 361	
35	<211> 22	
	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 361	
40	uuucuauuuc ucaguggggc uc	22
	<210> 362	
	<211> 22	
	<212> ARN	
45	<213> Homo sapiens	
	<400> 362	
	aggacuggac ucccggcagc cc	22
50	<210> 363	
	<211> 18	
	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
55	<400> 363	
	cggugagcgc ugcuggc	18
	<210> 364	
	<211> 22	
60	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 364	
65	aggaccuucc cugaaccaag ga	22
	<210> 365	

<211> 22
 <212> ARN
 <213> Homo sapiens
 5 <400> 365
 aggcggggcg ccgcgggacc gc 22
 <210> 366
 <211> 21
 10 <212> ARN
 <213> Homo sapiens
 <400> 366
 aaggcagggc cccgcucucc c 21
 15 <210> 367
 <211> 22
 <212> ARN
 <213> Homo sapiens
 20 <400> 367
 caagcucgcu ucuauagguc ug 22
 <210> 368
 <211> 21
 25 <212> ARN
 <213> Homo sapiens
 <400> 368
 agaggauacc cuuuguaugu u 21
 30 <210> 369
 <211> 22
 <212> ARN
 <213> Homo sapiens
 35 <400> 369
 ugagcccug ugccgcccc ag 22
 <210> 370
 <211> 21
 40 <212> ARN
 <213> Homo sapiens
 <400> 370
 uccuucugcu ccgucccca g 21
 <210> 371
 <211> 22
 <212> ARN
 50 <213> Homo sapiens
 <400> 371
 agaaggaaau ugaauucauu ua 22
 55 <210> 372
 <211> 21
 <212> ARN
 <213> Homo sapiens
 60 <400> 372
 agugaugau gguucugac c 21
 <210> 373
 <211> 19
 65 <212> ARN
 <213> Homo sapiens

	<400> 373 aucccaccac ugccaccau	19
5	<210> 374 <211> 25 <212> ARN <213> Homo sapiens	
10	<400> 374 gaacccauga gguugaggcu gcagu	25
15	<210> 375 <211> 19 <212> ARN <213> Homo sapiens	
20	<400> 375 uggauuuuug gaucagggga	19
25	<210> 376 <211> 18 <212> ARN <213> Homo sapiens	
	<400> 376 acguuggcuc ugguggug	18
30	<210> 377 <211> 18 <212> ARN <213> Homo sapiens	
35	<400> 377 cagggaggug aaugugau	18
40	<210> 378 <211> 22 <212> ARN <213> Homo sapiens	
45	<400> 378 cuccuggggc ccgcacucuc gc	22
50	<210> 379 <211> 23 <212> ARN <213> Homo sapiens	
	<400> 379 agcugguguu gugaaucaagg ccg	23
55	<210> 380 <211> 22 <212> ARN <213> Homo sapiens	
60	<400> 380 cagugguuuu acccuauugu ag	22
65	<210> 381 <211> 22 <212> ARN <213> Homo sapiens	
	<400> 381	

	ugcccugugg acucaguucu gg	22
	<210> 382	
	<211> 22	
5	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 382	
10	gccccaaaggu gaauuuuuug gg	22
	<210> 383	
	<211> 21	
	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
15	<400> 383	
	cggcgggggac ggcgauuggu c	21
	<210> 384	
	<211> 20	
20	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 384	
25	ccccagggcg acgcggcggg	20
	<210> 385	
	<211> 22	
	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
30	<400> 385	
	accuugccuu gcugcccggg cc	22
	<210> 386	
35	<211> 22	
	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 386	
40	aacuggccua caaaguccca gu	22
	<210> 387	
	<211> 23	
	<212> ARN	
45	<213> Homo sapiens	
	<400> 387	
	aguuuugcag guuugcaucc agc	23
50	<210> 388	
	<211> 22	
	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
55	<400> 388	
	auaagacgaa caaaagguuu gu	22
	<210> 389	
	<211> 22	
60	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 389	
65	uuggggaaac ggccgcugag ug	22
	<210> 390	

	<211> 22		
	<212> ARN		
	<213> Homo sapiens		
5	<400> 390		
	agaguugagu cuggacgucc cg	22	
	<210> 391		
10	<211> 22		
	<212> ARN		
	<213> Homo sapiens		
	<400> 391		
15	ccuguucucc auuacuuggc uc	22	
	<210> 392		
	<211> 23		
	<212> ARN		
	<213> Homo sapiens		
20	<400> 392		
	agaauugcgu uuggacaauc agu	23	
	<210> 393		
25	<211> 22		
	<212> ARN		
	<213> Homo sapiens		
	<400> 393		
30	acugauuucu uuugguguuc ag	22	
	<210> 394		
	<211> 22		
	<212> ARN		
	<213> Homo sapiens		
35	<400> 394		
	caucuggcau ccgucacaca ga	22	
	<210> 395		
40	<211> 21		
	<212> ARN		
	<213> Homo sapiens		
	<400> 395		
45	gcugcaccgg agacugggua a	21	
	<210> 396		
	<211> 21		
	<212> ARN		
50	<213> Homo sapiens		
	<400> 396		
	uacccagucu ccggugcagc c	21	
55	<210> 397		
	<211> 21		
	<212> ARN		
	<213> Homo sapiens		
60	<400> 397		
	accugaauua ccaaaagcuu u	21	
	<210> 398		
	<211> 21		
65	<212> ARN		
	<213> Homo sapiens		

	<400> 398 ccaggcucug caguggaac u	21
5	<210> 399 <211> 22 <212> ARN <213> Homo sapiens	
10	<400> 399 cugcccuagu cuagcugaag cu	22
15	<210> 400 <211> 22 <212> ARN <213> Homo sapiens	
20	<400> 400 uggggcggag cuuccggagg cc	22
25	<210> 401 <211> 23 <212> ARN <213> Homo sapiens	
30	<400> 401 agguuguccg uggugaguuc gca	23
35	<210> 402 <211> 23 <212> ARN <213> Homo sapiens	
40	<400> 402 ucccuguccu ccaggagcuc acg	23
45	<210> 403 <211> 22 <212> ARN <213> Homo sapiens	
50	<400> 403 caaucagcaa guauacugcc cu	22
55	<210> 404 <211> 22 <212> ARN <213> Homo sapiens	
60	<400> 404 caaucacuaa cuccacugcc au	22
65	<210> 405 <211> 22 <212> ARN <213> Homo sapiens	
	<400> 405 aaucacuaac cacacggcca gg	22
	<210> 406 <211> 22 <212> ARN <213> Homo sapiens	
	<400> 406	

uuuaagaaaa caccauggag au 22

<210> 407
<211> 23
5 <212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 407
10 agggacuuuu gggggcagau gug 23

<210> 408
<211> 20
<212> ARN
15 <213> Homo sapiens
<400> 408
ccguguuucc cccacgcuu 20

<210> 409
<211> 23
20 <212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 409
25 aguggaugau ggagacucgg uac 23

<210> 410
<211> 22
<212> ARN
30 <213> Homo sapiens
<400> 410
guagauucuc cuucuaugag ua 22

<210> 411
35 <211> 20
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 411
40 acugggcuug gagucagaag 20

<210> 412
<211> 22
<212> ARN
45 <213> Homo sapiens

<400> 412
uguccucuag ggccugcagu cu 22

<210> 413
50 <211> 22
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 413
55 ggaggaaccu uggagcuucg gc 22

<210> 414
60 <211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 414
65 uuucagauaa caguauuaca u 21

<210> 415

<211> 21
 <212> ARN
 <213> Homo sapiens
 5 <400> 415
 ugugcagcag gccaacccgag a 21
 <210> 416
 <211> 20
 10 <212> ARN
 <213> Homo sapiens
 <400> 416
 ggccggcggcg gaggcggggg 20
 15 <210> 417
 <211> 20
 <212> ARN
 <213> Homo sapiens
 20 <400> 417
 uguuccucug ucucccagac 20
 <210> 418
 <211> 18
 25 <212> ARN
 <213> Homo sapiens
 <400> 418
 cucgaguugg aagaggcg 18
 30 <210> 419
 <211> 22
 <212> ARN
 <213> Homo sapiens
 35 <400> 419
 ugaggauuug gagaaguggu ga 22
 <210> 420
 40 <211> 22
 <212> ARN
 <213> Homo sapiens
 <400> 420
 45 auggcaucgu cccugugg cu 22
 <210> 421
 <211> 23
 <212> ARN
 50 <213> Homo sapiens
 <400> 421
 agggaaaaaa aaaaggauuu guc 23
 55 <210> 422
 <211> 22
 <212> ARN
 <213> Homo sapiens
 60 <400> 422
 uccaggcagg agccggacug ga 22
 <210> 423
 <211> 22
 65 <212> ARN
 <213> Homo sapiens

<400> 423
 uaggggcagc agaggaccug gg 22

5 <210> 424
 <211> 26
 <212> ARN
 <213> Homo sapiens

10 <400> 424
 cacaggacug acuccucacc ccagug 26

<210> 425
 <211> 22
 15 <212> ARN
 <213> Homo sapiens

<400> 425
 20 cacacaagug gcccccaaca cu 22

<210> 426
 <211> 20
 <212> ARN
 <213> Homo sapiens

25 <400> 426
 cgccccuccu gccccacag 20

<210> 427
 30 <211> 24
 <212> ARN
 <213> Homo sapiens

<400> 427
 35 ggugggaugg agagaaggua ugag 24

<210> 428
 <211> 21
 <212> ARN
 40 <213> Homo sapiens

<400> 428
 aguggaccga ggaaggaagg a 21

45 <210> 429
 <211> 22
 <212> ARN
 <213> Homo sapiens

50 <400> 429
 aguggggaac ccuuccauga gg 22

<210> 430
 <211> 22
 55 <212> ARN
 <213> Homo sapiens

<400> 430
 60 aauccuuugu ccuggguga ga 22

<210> 431
 <211> 22
 <212> ARN
 <213> Homo sapiens

65 <400> 431

	aauccacgcu gagcuuggca uc	22
	<210> 432	
	<211> 25	
5	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 432	
10	aaaggauucu gcugucgguc ccacu	25
	<210> 433	
	<211> 23	
	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
15	<400> 433	
	ucggggauca ucaugucacg aga	23
	<210> 434	
	<211> 21	
20	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 434	
25	gcgacccaua cuugguuua g	21
	<210> 435	
	<211> 21	
	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
30	<400> 435	
	ucagcuacua ccucuauuag g	21
	<210> 436	
35	<211> 21	
	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 436	
40	uagauaaaau auugguaccu g	21
	<210> 437	
	<211> 22	
	<212> ARN	
45	<213> Homo sapiens	
	<400> 437	
	ucaguuccag gccaaccagg cu	22
50	<210> 438	
	<211> 24	
	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
55	<400> 438	
	ucagaacaaa ugccgguucc caga	24
	<210> 439	
	<211> 22	
60	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 439	
65	acucaaaacc cuucagugac uu	22
	<210> 440	

	<211> 22		
	<212> ARN		
	<213> Homo sapiens		
5	<400> 440		
	augcugacau auuuacuaga gg	22	
	<210> 441		
	<211> 21		
10	<212> ARN		
	<213> Homo sapiens		
	<400> 441		
	uggguuuacg uugggagaac u	21	
15	<210> 442		
	<211> 22		
	<212> ARN		
	<213> Homo sapiens		
20	<400> 442		
	uucuuugcc ucccagccua ca	22	
	<210> 443		
	<211> 24		
25	<212> ARN		
	<213> Homo sapiens		
	<400> 443		
	acuggcuagg gaaaugauu ggau	24	
30	<210> 444		
	<211> 23		
	<212> ARN		
	<213> Homo sapiens		
35	<400> 444		
	gcagcagaga auaggacuac guc	23	
	<210> 445		
40	<211> 22		
	<212> ARN		
	<213> Homo sapiens		
	<400> 445		
45	uauuaauau gguccacauc uu	22	
	<210> 446		
	<211> 22		
	<212> ARN		
50	<213> Homo sapiens		
	<400> 446		
	uauuaacau gguccacuaa cu	22	
55	<210> 447		
	<211> 22		
	<212> ARN		
	<213> Homo sapiens		
60	<400> 447		
	cgaaucauuu uuugcugcuc ua	22	
	<210> 448		
	<211> 23		
65	<212> ARN		
	<213> Homo sapiens		

	<400> 448 uuaaugcuaa ucgugauagg ggu	23
5	<210> 449 <211> 22 <212> ARN <213> Homo sapiens	
10	<400> 449 aucacacaaa ggcaacuuuu gu	22
	<210> 450 <211> 21 <212> ARN <213> Homo sapiens	
15		
20	<400> 450 gccccugggc cuauccuaga a	21
	<210> 451 <211> 21 <212> ARN <213> Homo sapiens	
25	<400> 451 augaccuauug aauugacaga c	21
	<210> 452 <211> 22 <212> ARN <213> Homo sapiens	
30		
35	<400> 452 aucauagagg aaaauccaug uu	22
	<210> 453 <211> 21 <212> ARN <213> Homo sapiens	
40		
45	<400> 453 cggggcagcu caguacagga u	21
	<210> 454 <211> 22 <212> ARN <213> Homo sapiens	
50	<400> 454 acugcugagc uagcacuucc cg	22
	<210> 455 <211> 18 <212> ARN <213> Homo sapiens	
55		
60	<400> 455 ucgaggagcu cacagucu	18
	<210> 456 <211> 22 <212> ARN <213> Homo sapiens	
65	<400> 456	

	gugaacgggc gccaucccga gg	22
	<210> 457	
	<211> 23	
5	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 457	
10	ccucagggcu guagaacagg gcu	23
	<210> 458	
	<211> 23	
	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
15	<400> 458	
	uaagugcuuc cauguuuuag uag	23
	<210> 459	
	<211> 22	
20	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 459	
25	aaaaacugag acuacuuuug ca	22
	<210> 460	
	<211> 23	
	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
30	<400> 460	
	uaagugcuuc cauguuugag ugu	23
	<210> 461	
35	<211> 22	
	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 461	
40	uacgucaucg uugucaucgu ca	22
	<210> 462	
	<211> 21	
	<212> ARN	
45	<213> Homo sapiens	
	<400> 462	
	cauuuuuacu uuugguacgc g	21
50	<210> 463	
	<211> 21	
	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
55	<400> 463	
	uaauuuuauug uauaagcuag u	21
	<210> 464	
	<211> 22	
60	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 464	
65	ucugggcaac aaagugagac cu	22
	<210> 465	

	<211> 23		
	<212> ARN		
	<213> Homo sapiens		
5	<400> 465		
	uaccuguag aaccgaauu gug	23	
	<210> 466		
10	<211> 23		
	<212> ARN		
	<213> Homo sapiens		
	<400> 466		
15	cugauaagaa cagaggcca gau	23	
	<210> 467		
	<211> 22		
	<212> ARN		
	<213> Homo sapiens		
20	<400> 467		
	agaauugugg cuggacau cu	22	
	<210> 468		
25	<211> 24		
	<212> ARN		
	<213> Homo sapiens		
	<400> 468		
30	agcgcgggcu gagcgugcc aguc	24	
	<210> 469		
	<211> 22		
	<212> ARN		
	<213> Homo sapiens		
35	<400> 469		
	uguuguacuu uuuuuuuugu uc	22	
	<210> 470		
40	<211> 22		
	<212> ARN		
	<213> Homo sapiens		
	<400> 470		
45	uaacugguug aacaacugaa cc	22	
	<210> 471		
	<211> 23		
	<212> ARN		
50	<213> Homo sapiens		
	<400> 471		
	aaaagugcuu acagugcagg uag	23	
55	<210> 472		
	<211> 22		
	<212> ARN		
	<213> Homo sapiens		
60	<400> 472		
	aaucauacac gguugaccua uu	22	
	<210> 473		
	<211> 22		
65	<212> ARN		
	<213> Homo sapiens		

	<400> 473 uagcaccauu ugaaaucggu ua	22
5	<210> 474 <211> 22 <212> ARN <213> Homo sapiens	
10	<400> 474 gcugcgcuug gauuucgucc cc	22
15	<210> 475 <211> 22 <212> ARN <213> Homo sapiens	
20	<400> 475 uaauacugcc ugguaaugau ga	22
25	<210> 476 <211> 23 <212> ARN <213> Homo sapiens	
	<400> 476 ugucacucgg cucggccac uac	23
30	<210> 477 <211> 22 <212> ARN <213> Homo sapiens	
35	<400> 477 ugagaacuga auuccauggg uu	22
40	<210> 478 <211> 22 <212> ARN <213> Homo sapiens	
45	<400> 478 cugugcgugu gacagcggu ga	22
50	<210> 479 <211> 21 <212> ARN <213> Homo sapiens	
	<400> 479 cagcagcaca cugugguug u	21
55	<210> 480 <211> 22 <212> ARN <213> Homo sapiens	
60	<400> 480 caacaaauca cagucugcca ua	22
65	<210> 481 <211> 22 <212> ARN <213> Homo sapiens	
	<400> 481	

	ugaccuggga cucggacagc ug	22
	<210> 482	
	<211> 22	
5	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 482	
10	uauguaacac gguccacuaa cc	22
	<210> 483	
	<211> 22	
	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
15	<400> 483	
	cugcgcaagc uacugccuug cu	22
	<210> 484	
	<211> 22	
20	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 484	
25	aacuagcucu guggauccug ac	22
	<210> 485	
	<211> 22	
	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
30	<400> 485	
	uuaugguuug ccugggacug ag	22
	<210> 486	
35	<211> 22	
	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 486	
40	cuguugccac uaaccucaac cu	22
	<210> 487	
	<211> 23	
	<212> ARN	
45	<213> Homo sapiens	
	<400> 487	
	uccaguacca cgugucaggg cca	23
50	<210> 488	
	<211> 22	
	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
55	<400> 488	
	uccugucuuu ccuuguugga gc	22
	<210> 489	
	<211> 23	
60	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 489	
	uuacaguugu ucaaccaguu acu	23
65	<210> 490	
	<211> 22	

	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
5	<400> 490 acgcccuucc cccccuucuu ca	22
	<210> 491	
	<211> 22	
10	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 491 gcucugacuu uauugcacua cu	22
15	<210> 492	
	<211> 22	
	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
20	<400> 492 uucugccucu guccaggucc uu	22
	<210> 493	
	<211> 22	
25	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 493 aaucagugaa ugccuugaac cu	22
30	<210> 494	
	<211> 22	
	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
35	<400> 494 acaguagucu gcacauuggu ua	22
	<210> 495	
40	<211> 22	
	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 495 aguucuucag uggcaagcuu ua	22
	<210> 496	
	<211> 23	
	<212> ARN	
50	<213> Homo sapiens	
	<400> 496 ccuccguguu accuguccuc uag	23
55	<210> 497	
	<211> 22	
	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
60	<400> 497 agaccuuggu cugcacucua uc	22
	<210> 498	
	<211> 22	
65	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	

	<400> 498 uucuggaauu cugugugagg ga	22
5	<210> 499 <211> 21 <212> ARN <213> Homo sapiens	
10	<400> 499 caucccuugc augguggagg g	21
	<210> 500 <211> 22 <212> ARN <213> Homo sapiens	
15		
20	<400> 500 cuagguaugg ucccagggau cc	22
	<210> 501 <211> 22 <212> ARN <213> Homo sapiens	
25		
	<400> 501 uagguuaucc uguugccuu cg	22
	<210> 502 <211> 23 <212> ARN <213> Homo sapiens	
30		
	<400> 502 acugcccuaa gugcuccuuc ugg	23
35		
	<210> 503 <211> 23 <212> ARN <213> Homo sapiens	
40		
	<400> 503 uaagugcuuc cauguuuugg uga	23
45		
	<210> 504 <211> 20 <212> ARN <213> Homo sapiens	
50		
	<400> 504 ccucugggcc cuuccuccag	20
	<210> 505 <211> 21 <212> ARN <213> Homo sapiens	
55		
	<400> 505 cuguacaggc cacugccuug c	21
60		
	<210> 506 <211> 22 <212> ARN <213> Homo sapiens	
65		
	<400> 506	

	ugccuacuga gcugauauca gu	22
	<210> 507	
	<211> 25	
5	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 507	
10	aaauaugaug aaacucacag cugag	25
	<210> 508	
	<211> 22	
	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
15	<400> 508	
	aagaugugga aaaauuggaa uc	22
	<210> 509	
	<211> 23	
20	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 509	
25	cucucaccac ugcccucca cag	23
	<210> 510	
	<211> 22	
	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
30	<400> 510	
	uggguuccug gcaugcugau uu	22
	<210> 511	
35	<211> 23	
	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 511	
40	acuaaaacgu ggauguacuu gcu	23
	<210> 512	
	<211> 22	
	<212> ARN	
45	<213> Homo sapiens	
	<400> 512	
	aaaucccuug uagauaaccg gg	22
50	<210> 513	
	<211> 22	
	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
55	<400> 513	
	cuguacagcc uccuagcuuu cc	22
	<210> 514	
	<211> 22	
60	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 514	
65	caaaauucgua ucuaggggaa ua	22
	<210> 515	

<211> 22
 <212> ARN
 <213> Homo sapiens
 5 <400> 515
 ugcuggauca gugguucgag uc 22
 <210> 516
 <211> 23
 10 <212> ARN
 <213> Homo sapiens
 <400> 516
 guccaguuuu cccaggauc ccu 23
 15 <210> 517
 <211> 24
 <212> ARN
 <213> Homo sapiens
 20 <400> 517
 gcugguuuca uauggugguu uaga 24
 <210> 518
 <211> 23
 25 <212> ARN
 <213> Homo sapiens
 <400> 518
 ucuggcaagu aaaaaacucu cau 23
 30 <210> 519
 <211> 20
 <212> ARN
 <213> Homo sapiens
 35 <400> 519
 gugcauugcu guugcauugc 20
 <210> 520
 <211> 22
 40 <212> ARN
 <213> Homo sapiens
 <400> 520
 uuuccuaccc uaccugaaga cu 22
 <210> 521
 <211> 21
 <212> ARN
 50 <213> Homo sapiens
 <400> 521
 acagggccgc agauggagac u 21
 55 <210> 522
 <211> 22
 <212> ARN
 <213> Homo sapiens
 60 <400> 522
 gaaaucaagc gugggugaga cc 22
 <210> 523
 <211> 22
 65 <212> ARN
 <213> Homo sapiens

	<400> 523 uuugaggcua cagugagaug ug	22
5	<210> 524 <211> 23 <212> ARN <213> Homo sapiens	
10	<400> 524 cggcccgggc ugcugcuguu ccu	23
15	<210> 525 <211> 22 <212> ARN <213> Homo sapiens	
20	<400> 525 aaccaucgac cguugagugg ac	22
25	<210> 526 <211> 22 <212> ARN <213> Homo sapiens	
30	<400> 526 ugggucuuug cgggcgagau ga	22
35	<210> 527 <211> 21 <212> ARN <213> Homo sapiens	
40	<400> 527 ugauugucca aacgcaauuc u	21
45	<210> 528 <211> 22 <212> ARN <213> Homo sapiens	
50	<400> 528 uaggauuaca agugucggcc ac	22
55	<210> 529 <211> 22 <212> ARN <213> Homo sapiens	
60	<400> 529 ugcccugccu guuuucuccu uu	22
65	<210> 530 <211> 22 <212> ARN <213> Homo sapiens	
	<400> 530 cggggagaga acgcagugac gu	22
	<210> 531 <211> 22 <212> ARN <213> Homo sapiens	
	<400> 531	

	aaucugagaa ggcgcacaag gu	22
	<210> 532	
	<211> 23	
5	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 532	
10	uugaagagga ggugcucugu agc	23
	<210> 533	
	<211> 24	
	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
15	<400> 533	
	gaugcgccgc ccacugcccc gcgc	24
	<210> 534	
	<211> 21	
20	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 534	
25	uaaagacuug cagugauguu u	21
	<210> 535	
	<211> 23	
	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
30	<400> 535	
	caaagacugc aaauacuuuu gcg	23
	<210> 536	
35	<211> 25	
	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 536	
40	ugggaacggg uuccggcaga cgug	25
	<210> 537	
	<211> 22	
	<212> ARN	
45	<213> Homo sapiens	
	<400> 537	
	cccugugccc ggcccacuuc ug	22
50	<210> 538	
	<211> 22	
	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
55	<400> 538	
	ccaauauugg cugugcugcu cc	22
	<210> 539	
	<211> 22	
60	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 539	
65	uuuaacaugg gguuaccugc ug	22
	<210> 540	

<211> 22
 <212> ARN
 <213> Homo sapiens
 5 <400> 540
 caaccucgac gaucuccuca gc 22
 <210> 541
 <211> 22
 10 <212> ARN
 <213> Homo sapiens
 <400> 541
 cccaauacac ggucgaccuc uu 22
 15 <210> 542
 <211> 22
 <212> ARN
 <213> Homo sapiens
 20 <400> 542
 uuuuucauuu uugcuccuga cc 22
 <210> 543
 <211> 20
 25 <212> ARN
 <213> Homo sapiens
 <400> 543
 acuguaaacg cuuucugaug 20
 30 <210> 544
 <211> 18
 <212> ARN
 <213> Homo sapiens
 35 <400> 544
 cuaagaaguu gacugaag 18
 <210> 545
 <211> 23
 40 <212> ARN
 <213> Homo sapiens
 <400> 545
 45 ugagcaccac acaggccggg cgc 23
 <210> 546
 <211> 21
 <212> ARN
 50 <213> Homo sapiens
 <400> 546
 auaggcacca aaaagcaaca a 21
 55 <210> 547
 <211> 22
 <212> ARN
 <213> Homo sapiens
 60 <400> 547
 uggcagugua uuguuagcug gu 22
 <210> 548
 <211> 22
 65 <212> ARN
 <213> Homo sapiens

<400> 548
 gaagaacugu ugcauuugcc cu 22

5 <210> 549
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Homo sapiens

10 <400> 549
 cauccguccg ucuguccac 19

<210> 550
 <211> 22
 15 <212> ARN
 <213> Homo sapiens

<400> 550
 20 gggagccagg aaguaugau gu 22

<210> 551
 <211> 22
 <212> ARN
 <213> Homo sapiens

25 <400> 551
 caaaacuggc aauuacuuu gc 22

<210> 552
 30 <211> 21
 <212> ARN
 <213> Homo sapiens

<400> 552
 35 uccucuucuc ccuccucca g 21

<210> 553
 <211> 23
 <212> ARN
 40 <213> Homo sapiens

<400> 553
 agcuucuuua cagugcugcc uug 23

45 <210> 554
 <211> 20
 <212> ARN
 <213> Homo sapiens

50 <400> 554
 cgggcguggu ggugggggug 20

<210> 555
 <211> 23
 55 <212> ARN
 <213> Homo sapiens

<400> 555
 60 cuggagauau ggaagagcug ugu 23

<210> 556
 <211> 22
 <212> ARN
 <213> Homo sapiens

65 <400> 556

	uggguggucu ggagauuugu gc	22
	<210> 557	
	<211> 19	
5	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 557	
10	gaugaucug cugaucug	19
	<210> 558	
	<211> 22	
	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
15	<400> 558	
	ucucccaacc cuuguaccag ug	22
	<210> 559	
	<211> 21	
20	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 559	
25	ugauauguuu gauauugggu u	21
	<210> 560	
	<211> 22	
	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
30	<400> 560	
	cgggguuuug agggcgagau ga	22
	<210> 561	
35	<211> 22	
	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 561	
40	acugcauuau gagcacuuaa ag	22
	<210> 562	
	<211> 22	
	<212> ARN	
45	<213> Homo sapiens	
	<400> 562	
	uaaucucagc uggcaacugu ga	22
50	<210> 563	
	<211> 23	
	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
55	<400> 563	
	caggcaguga cuguucagac guc	23
	<210> 564	
	<211> 22	
60	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 564	
65	agauguccag ccacaauucu cg	22
	<210> 565	

<211> 23
 <212> ARN
 <213> Homo sapiens
 5 <400> 565
 uguguacaca cgugccaggc gcu 23
 <210> 566
 <211> 20
 10 <212> ARN
 <213> Homo sapiens
 <400> 566
 aaaagcuggg uugagagggg 20
 15 <210> 567
 <211> 22
 <212> ARN
 <213> Homo sapiens
 20 <400> 567
 aggugguccg uggcgcuuc gc 22
 <210> 568
 <211> 22
 25 <212> ARN
 <213> Homo sapiens
 <400> 568
 caggcacggg agcucaggug ag 22
 30 <210> 569
 <211> 21
 <212> ARN
 <213> Homo sapiens
 35 <400> 569
 uaacgcauaa uauggacaug u 21
 <210> 570
 40 <211> 22
 <212> ARN
 <213> Homo sapiens
 <400> 570
 45 ucaggugugg aaacugaggc ag 22
 <210> 571
 <211> 22
 <212> ARN
 50 <213> Homo sapiens
 <400> 571
 aagcauacu guuaccugaa au 22
 55 <210> 572
 <211> 21
 <212> ARN
 <213> Homo sapiens
 60 <400> 572
 gaccgagagg gccucggcug u 21
 <210> 573
 <211> 23
 65 <212> ARN
 <213> Homo sapiens

	<400> 573 ugggccaggg agcagcuggu ggg	23
5	<210> 574 <211> 22 <212> ARN <213> Homo sapiens	
10	<400> 574 accgaagacu gugcguaau cu	22
15	<210> 575 <211> 22 <212> ARN <213> Homo sapiens	
20	<400> 575 acaacaguga cuugcucucc aa	22
25	<210> 576 <211> 22 <212> ARN <213> Homo sapiens	
30	<400> 576 ugcugggggc cacaugagug ug	22
35	<210> 577 <211> 21 <212> ARN <213> Homo sapiens	
40	<400> 577 ccaaauucuug aucagaagcc u	21
45	<210> 578 <211> 22 <212> ARN <213> Homo sapiens	
50	<400> 578 agggggaugg cagagcaaaa uu	22
55	<210> 579 <211> 21 <212> ARN <213> Homo sapiens	
60	<400> 579 auccuugcua ucugggugcu a	21
65	<210> 580 <211> 22 <212> ARN <213> Homo sapiens	
	<400> 580 aaaaguaauu gugguuuuug cc	22
	<210> 581 <211> 22 <212> ARN <213> Homo sapiens	
	<400> 581	

5 aaaaguaauu gcggauuuug cc 22
 <210> 582
 <211> 22
 <212> ARN
 <213> Homo sapiens

 10 <400> 582
 aaaaguaauu gcggucuuug gu 22
 <210> 583
 <211> 20
 <212> ARN
 <213> Homo sapiens
 15 <400> 583
 cgugccaccc uuuuccccag 20
 <210> 584
 <211> 17
 <212> ARN
 <213> Homo sapiens

 20 <400> 584
 ucccaccgcu gccaccc 17
 <210> 585
 <211> 21
 <212> ARN
 <213> Homo sapiens
 30 <400> 585
 uggacugccc ugaucuggag a 21
 <210> 586
 <211> 22
 <212> ARN
 <213> Homo sapiens
 35 <400> 586
 uuuagagacg gggucuugcu cu 22
 <210> 587
 <211> 22
 <212> ARN
 <213> Homo sapiens
 45 <400> 587
 ucuacagugc acgugucucc ag 22
 <210> 588
 <211> 21
 <212> ARN
 <213> Homo sapiens
 50 <400> 588
 agggagggac gggggcugug c 21
 <210> 589
 <211> 22
 <212> ARN
 <213> Homo sapiens
 55 <400> 589
 ccaguaauaa cugugcugcu ga 22
 <210> 590

	<211> 21	
	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
5	<400> 590 ugagugcccg ugccugcccu g	21
	<210> 591	
10	<211> 21	
	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 591 caagucacua gugguuccgu u	21
15	<210> 592	
	<211> 22	
	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
20	<400> 592 ucugcaagug ucagaggcga gg	22
	<210> 593	
25	<211> 22	
	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 593 auuguccuug cuguuuggag au	22
30	<210> 594	
	<211> 22	
	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
35	<400> 594 ugaccgauuu cuccuggugu uc	22
	<210> 595	
40	<211> 22	
	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 595 gauaucagcu caguaggcac cg	22
	<210> 596	
50	<211> 21	
	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 596 cacagcaagu guagacaggc a	21
55	<210> 597	
	<211> 22	
	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
60	<400> 597 agcuuuuggg aaucaggua gu	22
	<210> 598	
65	<211> 22	
	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	

	<400> 598 uauaaaauga gggcaguaag ac	22
5	<210> 599 <211> 22 <212> ARN <213> Homo sapiens	
10	<400> 599 aggauuucag aaauacuggu gu	22
15	<210> 600 <211> 22 <212> ARN <213> Homo sapiens	
20	<400> 600 cggguggauc acgaugcaau uu	22
25	<210> 601 <211> 22 <212> ARN <213> Homo sapiens	
30	<400> 601 ugggcuggca gggcaagugc ug	22
35	<210> 602 <211> 22 <212> ARN <213> Homo sapiens	
40	<400> 602 ugugggaucu ggaggcaucu gg	22
45	<210> 603 <211> 22 <212> ARN <213> Homo sapiens	
50	<400> 603 uuucuucuaa gacauaggca cg	22
55	<210> 604 <211> 22 <212> ARN <213> Homo sapiens	
60	<400> 604 uuagccaauu guccaucuuu ag	22
65	<210> 605 <211> 23 <212> ARN <213> Homo sapiens	
	<400> 605 uggagaucca gugcucgccc gau	23
	<210> 606 <211> 22 <212> ARN <213> Homo sapiens	
	<400> 606	

	ugaaacugga gcgccuggag ga	22
	<210> 607	
	<211> 21	
5	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 607	
10	agcggugcuc cugcgggccg a	21
	<210> 608	
	<211> 21	
	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
15	<400> 608	
	gagguuuggg gaggauuugc u	21
	<210> 609	
	<211> 22	
20	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 609	
25	ucaggacacu ucugaacuug ga	22
	<210> 610	
	<211> 23	
	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
30	<400> 610	
	uagcagcggg aacaguucug cag	23
	<210> 611	
35	<211> 24	
	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 611	
40	ucugggcaca ggcggaugga cagg	24
	<210> 612	
	<211> 22	
	<212> ARN	
45	<213> Homo sapiens	
	<400> 612	
	caaaaacugc aaauacuuuu gc	22
50	<210> 613	
	<211> 20	
	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
55	<400> 613	
	aaaacugcag uuacuuuugc	20
	<210> 614	
	<211> 22	
60	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 614	
65	ugugucacuc gaugaccacu gu	22
	<210> 615	

<211> 21
 <212> ARN
 <213> Homo sapiens
 5 <400> 615
 acagucugcu gagguuggag c 21
 <210> 616
 <211> 23
 10 <212> ARN
 <213> Homo sapiens
 <400> 616
 ugugcuugcu cgucccgccc gca 23
 15 <210> 617
 <211> 23
 <212> ARN
 <213> Homo sapiens
 20 <400> 617
 gggauuguag accggugacg ugc 23
 <210> 618
 <211> 21
 25 <212> ARN
 <213> Homo sapiens
 <400> 618
 cccaccucc ucucuccuca g 21
 30 <210> 619
 <211> 22
 <212> ARN
 <213> Homo sapiens
 35 <400> 619
 uggaguguga caaugguguu ug 22
 <210> 620
 <211> 21
 40 <212> ARN
 <213> Homo sapiens
 <400> 620
 gugggcgggg gcaggugugu g 21
 <210> 621
 <211> 22
 <212> ARN
 50 <213> Homo sapiens
 <400> 621
 acccgucccg uucgucccg ga 22
 55 <210> 622
 <211> 22
 <212> ARN
 <213> Homo sapiens
 60 <400> 622
 cggaugagca aagaaagugg uu 22
 <210> 623
 <211> 22
 65 <212> ARN
 <213> Homo sapiens

<400> 623
 cuggacugag ccaugcuacu gg 22
 5 <210> 624
 <211> 26
 <212> ARN
 <213> Homo sapiens
 10 <400> 624
 gaugaugaug gcagcaauu cugaaa 26
 <210> 625
 <211> 22
 15 <212> ARN
 <213> Homo sapiens
 <400> 625
 20 ggcgacaaaa cgagaccug uc 22
 <210> 626
 <211> 20
 <212> ARN
 <213> Homo sapiens
 25 <400> 626
 ucguuugccu uuucugcuu 20
 <210> 627
 30 <211> 22
 <212> ARN
 <213> Homo sapiens
 <400> 627
 35 ugugagguug gcauguugu cu 22
 <210> 628
 <211> 22
 <212> ARN
 40 <213> Homo sapiens
 <400> 628
 ccaccucccc ugcaaagcuc ca 22
 45 <210> 629
 <211> 23
 <212> ARN
 <213> Homo sapiens
 50 <400> 629
 uauggcuuuu uauuccuaug uga 23
 <210> 630
 <211> 23
 55 <212> ARN
 <213> Homo sapiens
 <400> 630
 60 uuauugcuua agaauacgcg uag 23
 <210> 631
 <211> 21
 <212> ARN
 <213> Homo sapiens
 65 <400> 631

	cauaaaguag aaagcacuac u	21
	<210> 632	
	<211> 22	
5	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 632	
10	ggugcagugc ugcaucucug gu	22
	<210> 633	
	<211> 22	
	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
15	<400> 633	
	caggccauau ugugcugccu ca	22
	<210> 634	
	<211> 22	
20	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 634	
25	cugccauuuc cauaggucac ag	22
	<210> 635	
	<211> 22	
	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
30	<400> 635	
	uaacacuguc ugguaacgau gu	22
	<210> 636	
35	<211> 21	
	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 636	
40	gcugggaagg caaagggacg u	21
	<210> 637	
	<211> 22	
	<212> ARN	
45	<213> Homo sapiens	
	<400> 637	
	acagcaggca cagacaggca gu	22
50	<210> 638	
	<211> 21	
	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
55	<400> 638	
	ucuggcuguu guggugugca a	21
	<210> 639	
	<211> 22	
60	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 639	
	ugccuggaac auaguaggga cu	22
65	<210> 640	

<211> 20
 <212> ARN
 <213> Homo sapiens
 5 <400> 640
 uagaggaagc uguggagaga 20
 <210> 641
 <211> 22
 10 <212> ARN
 <213> Homo sapiens
 <400> 641
 ucccccucug caggccugcu gg 22
 15 <210> 642
 <211> 22
 <212> ARN
 <213> Homo sapiens
 20 <400> 642
 uucagccagg cuagugcagu cu 22
 <210> 643
 <211> 22
 25 <212> ARN
 <213> Homo sapiens
 <400> 643
 agaaggggug aaauuaaac gu 22
 30 <210> 644
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Homo sapiens
 35 <400> 644
 aucgggcccu cggcgccgg 19
 <210> 645
 40 <211> 23
 <212> ARN
 <213> Homo sapiens
 <400> 645
 45 ccugggcagc guguggcuga agg 23
 <210> 646
 <211> 20
 <212> ARN
 50 <213> Homo sapiens
 <400> 646
 ucuggccagc uacgucccca 20
 55 <210> 647
 <211> 22
 <212> ARN
 <213> Homo sapiens
 60 <400> 647
 guggaguccu ggggaaugga ga 22
 <210> 648
 <211> 22
 65 <212> ARN
 <213> Homo sapiens

	<400> 648 aaaagcuggg uugagagggc aa	22
5	<210> 649 <211> 23 <212> ARN <213> Homo sapiens	
10	<400> 649 uuuaguguga uaauggcguu uga	23
15	<210> 650 <211> 22 <212> ARN <213> Homo sapiens	
20	<400> 650 ucagcaggca ggcuggugca gc	22
25	<210> 651 <211> 21 <212> ARN <213> Homo sapiens	
30	<400> 651 ugaguguugu cuacgagggc a	21
35	<210> 652 <211> 22 <212> ARN <213> Homo sapiens	
40	<400> 652 auuguagaac cuaagauugg cc	22
45	<210> 653 <211> 22 <212> ARN <213> Homo sapiens	
50	<400> 653 cuuuuuuuu gaaucuuca uc	22
55	<210> 654 <211> 22 <212> ARN <213> Homo sapiens	
60	<400> 654 uuuguucguu cggcucgcgu ga	22
65	<210> 655 <211> 19 <212> ARN <213> Homo sapiens	
	<400> 655 acuggacuug gaggcagaa	19
	<210> 656 <211> 22 <212> ARN <213> Homo sapiens	
	<400> 656	

	gagcaaugua gguagacugu uu	22
	<210> 657	
	<211> 22	
5	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 657	
10	uguguggauc cuggaggagg ca	22
	<210> 658	
	<211> 22	
	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
15	<400> 658	
	uuugggacug aucuugaugu cu	22
	<210> 659	
	<211> 20	
20	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 659	
25	gcucggacug agcagguggg	20
	<210> 660	
	<211> 23	
	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
30	<400> 660	
	uucgggcugg ccugcugcuc cgg	23
	<210> 661	
	<211> 22	
35	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 661	
40	uaauacuguc ugguaaaacc gu	22
	<210> 662	
	<211> 22	
	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
45	<400> 662	
	accugucugu ggaaaggagc ua	22
	<210> 663	
	<211> 17	
	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
50	<400> 663	
55	uuggaggcgu ggguuuu	17
	<210> 664	
	<211> 22	
	<212> ARN	
60	<213> Homo sapiens	
	<400> 664	
	ccaggaggcg gaggaggugg ag	22
65	<210> 665	
	<211> 22	

	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
5	<400> 665 cuagugcucu ccguuacaag ua	22
	<210> 666	
	<211> 22	
10	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 666 cgcgcgccg ugcucggagc ag	22
15	<210> 667	
	<211> 22	
	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
20	<400> 667 ugugacaaua gagaugaaca ug	22
	<210> 668	
	<211> 22	
25	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 668 uuuggacaga aaacacgcag gu	22
30	<210> 669	
	<211> 22	
	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
35	<400> 669 aacuguuugc agaggaaacu ga	22
	<210> 670	
40	<211> 22	
	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 670 aacucguguu caaagccuuu ag	22
	<210> 671	
	<211> 22	
	<212> ARN	
50	<213> Homo sapiens	
	<400> 671 uuucuucua gacauggcag cu	22
55	<210> 672	
	<211> 22	
	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
60	<400> 672 cuuccggucu gugagccccg uc	22
	<210> 673	
	<211> 23	
65	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	

	<400> 673 cugggggacg cgugagcgcg agc	23
5	<210> 674 <211> 21 <212> ARN <213> Homo sapiens	
10	<400> 674 auacauguca gauuguau gc	21
	<210> 675 <211> 22 <212> ARN <213> Homo sapiens	
15		
	<400> 675 aacgggaug caggcuguau cu	22
20		
	<210> 676 <211> 23 <212> ARN <213> Homo sapiens	
25		
	<400> 676 ucugaguucc uggagccugg ucu	23
	<210> 677 <211> 22 <212> ARN <213> Homo sapiens	
30		
	<400> 677 gagcaggcga ggcugggcug aa	22
35		
	<210> 678 <211> 22 <212> ARN <213> Homo sapiens	
40		
	<400> 678 agaagauugc agaguaaguu cc	22
45		
	<210> 679 <211> 25 <212> ARN <213> Homo sapiens	
50		
	<400> 679 agcggggagg aagugggcgc ugcuu	25
	<210> 680 <211> 22 <212> ARN <213> Homo sapiens	
55		
	<400> 680 ugagggcucc aggugacggu gg	22
60		
	<210> 681 <211> 25 <212> ARN <213> Homo sapiens	
65		
	<400> 681	

	caugcugacc ucccuccugc cccag	25
5	<210> 682 <211> 23 <212> ARN <213> Homo sapiens	
10	<400> 682 ucaggcaaag ggauauuuac aga	23
15	<210> 683 <211> 22 <212> ARN <213> Homo sapiens	
	<400> 683 aaggcccggg cuuuccucc ag	22
20	<210> 684 <211> 22 <212> ARN <213> Homo sapiens	
25	<400> 684 ugcggggaca ggccagggca uc	22
30	<210> 685 <211> 22 <212> ARN <213> Homo sapiens	
	<400> 685 agccaggcuc ugaaggga gu	22
35	<210> 686 <211> 21 <212> ARN <213> Homo sapiens	
40	<400> 686 cgccugccca gccuccugc u	21
45	<210> 687 <211> 21 <212> ARN <213> Homo sapiens	
50	<400> 687 auagcaauug cucuuuugga a	21
55	<210> 688 <211> 22 <212> ARN <213> Homo sapiens	
	<400> 688 aauugga uccucgcuag ag	22
60	<210> 689 <211> 23 <212> ARN <213> Homo sapiens	
65	<400> 689 ucgcacugu gaguuggcug gu	23

<210> 690
 <211> 21
 <212> ARN
 <213> Homo sapiens
 5
 <400> 690
 uugaaaggcu auuucuuggu c 21
 10
 <210> 691
 <211> 21
 <212> ARN
 <213> Homo sapiens
 <400> 691
 ugcuguauug ucagguagug a 21
 15
 <210> 692
 <211> 24
 <212> ARN
 <213> Homo sapiens
 20
 <400> 692
 agggcuggac ucagcggcgg agcu 24
 25
 <210> 693
 <211> 24
 <212> ARN
 <213> Homo sapiens
 30
 <400> 693
 aauuugguuu cugaggcacu uagu 24
 35
 <210> 694
 <211> 22
 <212> ARN
 <213> Homo sapiens
 <400> 694
 ugaggacagg gcaaaucac ga 22
 40
 <210> 695
 <211> 21
 <212> ARN
 <213> Homo sapiens
 45
 <400> 695
 uuucccuuc cauccuggca g 21
 50
 <210> 696
 <211> 23
 <212> ARN
 <213> Homo sapiens
 <400> 696
 cagggcucag ggauuggaug gag 23
 55
 <210> 697
 <211> 22
 <212> ARN
 <213> Homo sapiens
 60
 <400> 697
 auucugcauu uuagcaagu uc 22
 65
 <210> 698
 <211> 22
 <212> ARN

	<213> Homo sapiens	
	<400> 698	
5	aacggcaaug acuuuuguac ca	22
	<210> 699	
	<211> 22	
	<212> ARN	
10	<213> Homo sapiens	
	<400> 699	
	gaaaguaauu gcuguuuuug cc	22
	<210> 700	
	<211> 22	
15	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 700	
20	aaaaguaauu gcgguuuugg cu	22
	<210> 701	
	<211> 21	
	<212> ARN	
25	<213> Homo sapiens	
	<400> 701	
	aaaaguaauu gcgguuuuug c	21
	<210> 702	
30	<211> 22	
	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 702	
35	caagaaccuc aguugcuuuu gu	22
	<210> 703	
	<211> 22	
	<212> ARN	
40	<213> Homo sapiens	
	<400> 703	
	auauuaccuau uagcucaucu uu	22
45	<210> 704	
	<211> 22	
	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
50	<400> 704	
	uaaaacuuaa agugugccua gg	22
	<210> 705	
	<211> 22	
55	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 705	
	cagagugaca agcugguuaa ag	22
60	<210> 706	
	<211> 21	
	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
65	<400> 706	

	acuggcauuu gugggacuuu u	21
	<210> 707	
	<211> 24	
5	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 707	
10	uacagaugca gauucucuga cuuc	24
	<210> 708	
	<211> 22	
	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
15	<400> 708	
	cucauuuaag uagucugaug cc	22
	<210> 709	
20	<211> 19	
	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 709	
25	uuauugucac guucugauu	19
	<210> 710	
	<211> 22	
	<212> ARN	
30	<213> Homo sapiens	
	<400> 710	
	uucuggauaa caugcugaag cu	22
35	<210> 711	
	<211> 22	
	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
40	<400> 711	
	uugugucaau augcgaugau gu	22
	<210> 712	
	<211> 22	
45	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 712	
50	cacacacugc aauuacuuu gc	22
	<210> 713	
	<211> 21	
	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
55	<400> 713	
	cacaagguau ugguauuacc u	21
	<210> 714	
60	<211> 22	
	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 714	
65	uccauuacac uaccugccu cu	22

<210> 715
 <211> 22
 <212> ARN
 <213> Homo sapiens
 5
 <400> 715
 ugugcgcagg gagaccucuc cc 22
 10
 <210> 716
 <211> 17
 <212> ARN
 <213> Homo sapiens
 <400> 716
 cgcgccgggc ccggguu 17
 15
 <210> 717
 <211> 18
 <212> ARN
 <213> Homo sapiens
 20
 <400> 717
 cggggcggca ggggccuc 18
 25
 <210> 718
 <211> 18
 <212> ARN
 <213> Homo sapiens
 30
 <400> 718
 gaggcugaag gaagaugg 18
 35
 <210> 719
 <211> 17
 <212> ARN
 <213> Homo sapiens
 <400> 719
 gcugggcgag gcuggca 17
 40
 <210> 720
 <211> 22
 <212> ARN
 <213> Homo sapiens
 45
 <400> 720
 guggguacgg cccagugggg gg 22
 50
 <210> 721
 <211> 17
 <212> ARN
 <213> Homo sapiens
 <400> 721
 gcuucuguag uguaguc 17
 55
 <210> 722
 <211> 18
 <212> ARN
 <213> Homo sapiens
 60
 <400> 722
 cggcuggagg ugugagga 18
 65
 <210> 723
 <211> 21
 <212> ARN

<213> Homo sapiens
 <400> 723
 5 uuacaggcgu gaaccaccgc g 21
 <210> 724
 <211> 24
 <212> ARN
 <213> Homo sapiens
 10 <400> 724
 ugggcuaagg gagaugauug ggua 24
 <210> 725
 <211> 21
 15 <212> ARN
 <213> Homo sapiens
 <400> 725
 20 ccgucgccgc caccgagcc g 21
 <210> 726
 <211> 22
 <212> ARN
 <213> Homo sapiens
 25 <400> 726
 gguccagagg ggagauaggu uc 22
 <210> 727
 30 <211> 24
 <212> ARN
 <213> Homo sapiens
 <400> 727
 35 cauagcccgg ugcugguac auga 24
 <210> 728
 <211> 17
 <212> ARN
 40 <213> Homo sapiens
 <400> 728
 cccgccacc gccuugg 17
 45 <210> 729
 <211> 24
 <212> ARN
 <213> Homo sapiens
 50 <400> 729
 ugucagugac uccugcccu uggu 24
 <210> 730
 <211> 22
 55 <212> ARN
 <213> Homo sapiens
 <400> 730
 60 ucuggggaug aggacagugu gu 22
 <210> 731
 <211> 21
 <212> ARN
 <213> Homo sapiens
 65 <400> 731

	ucucaguaag uggcacucug u	21	
	<210> 732		
	<211> 18		
5	<212> ARN		
	<213> Homo sapiens		
	<400> 732		
10	agagcagaag gaugagau	18	
	<210> 733		
	<211> 22		
	<212> ARN		
15	<213> Homo sapiens		
	<400> 733		
	ucaggccagg cacaguggcu ca	22	
	<210> 734		
20	<211> 22		
	<212> ARN		
	<213> Homo sapiens		
	<400> 734		
25	acuuuccuca cucccgugaa gu	22	
	<210> 735		
	<211> 21		
30	<212> ARN		
	<213> Homo sapiens		
	<400> 735		
	ugacagcgcc cugccuggcu c	21	
35	<210> 736		
	<211> 17		
	<212> ARN		
	<213> Homo sapiens		
40	<400> 736		
	aagacugaga ggaggga	17	
	<210> 737		
45	<211> 23		
	<212> ARN		
	<213> Homo sapiens		
	<400> 737		
50	agaacucuug cagucuuaga ugu	23	
	<210> 738		
	<211> 57		
	<212> ADN		
55	<213> Homo sapiens		
	<220>		
	<223> secuencia genómica del precursor de miARN		
	<400> 738		
60	ggccgcgccc cgtttccag gacaaagggc actccgcacc ggaccctggt cccagcg	57	
	<210> 739		
	<211> 64		
	<212> ADN		
65	<213> Homo sapiens		

	<220>			
	<223>	secuencia genómica del precursor de miARN		
	<400>	739		
5		cccactccct ggcgccgctt gtggagggcc caagtccttc tgattgaggc ccaacccgtg gaag		60 64
	<210>	740		
	<211>	56		
10	<212>	ADN		
	<213>	Homo sapiens		
	<220>			
	<223>	secuencia genómica del precursor de miARN		
15	<400>	740		
		cgccgggacc ggggtccggg gcggagtgcc ctctctctg ggaaacgggg tgcggc	56	
	<210>	741		
	<211>	81		
20	<212>	ADN		
	<213>	Homo sapiens		
	<220>			
	<223>	secuencia genómica del precursor de miARN		
25	<400>	741		
		gcttcacgtc cccaccggcg gcggcgggcg tggcagtggc ggccggcgcg gcggtggcgg cgccggcggc ggccggcggt c		60 81
30	<210>	742		
	<211>	89		
	<212>	ADN		
	<213>	Homo sapiens		
35	<220>			
	<223>	secuencia genómica del precursor de miARN		
	<400>	742		
40		gccgcccccg ccgccgccgc cgccgccgcc gccgccgccg ccgcccgctt tcggctcggg cctcaggtga gtcggagggg ccgggcgcc		60 89
	<210>	743		
	<211>	22		
	<212>	ARN		
45	<213>	Homo sapiens		
	<400>	743		
		ggcggagugc ccuucuuccu gg	22	
50	<210>	744		
	<211>	22		
	<212>	ARN		
	<213>	Homo sapiens		
55	<400>	744		
		ggagggccca aguccuucug au	22	
	<210>	745		
	<211>	22		
60	<212>	ARN		
	<213>	Homo sapiens		

<400> 745
 gaccaggguc cggugcggag ug 22

 5 <210> 746
 <211> 17
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

 10 <220>
 <223> secuencia genómica del cebador

 <400> 746
 agggtccggt gcggagt 17

 15 <210> 747
 <211> 12
 <212> ARN
 <213> Bos taurus

 20 <400> 747
 ggguccggug cg 12

 <210> 748
 <211> 20
 25 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <223> secuencia genómica del cebador
 30 <400> 748
 tgcgagtg ccttgcct 20

 <210> 749
 <211> 22
 35 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <223> secuencia genómica del cebador
 40 <400> 749
 ggagggccca agtcctctg at 22

 45 <210> 750
 <211> 14
 <212> ARN
 <213> Caenorhabditis remanei

 50 <400> 750
 cccaagugcu ucug 14

 <210> 751
 <211> 18
 55 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <223> secuencia genómica del cebador
 60 <400> 751
 cggagtgccc ttctcct 18

 <210> 752
 65 <211> 12
 <212> ARN

<213> Zea mays

<400> 752

gugcccuucu uc 12

5

Reivindicaciones

1. Una micropartícula de células madre neurales, que comprende uno, dos, tres o cuatro de hsa-miR-1246, hsa-miR-4492, hsa-miR-4488 y hsa-miR-4532.
2. La micropartícula de células madre neurales de la reivindicación 1, en la que la micropartícula es un exosoma, microvesícula, partícula de membrana, vesícula de membrana, vesícula de tipo exosoma, vesícula de tipo ectosoma, ectosoma o exovesícula.
3. La micropartícula de células madre neurales de la reivindicación 1 o 2, en la que la micropartícula se deriva de una línea de células madre neurales, que opcionalmente se inmortaliza condicionalmente y/o crece en medio sin suero, y opcionalmente en la que la línea de células madre neurales es CTX0E03 que tiene el número de acceso de ECACC 04091601, STR0C05 que tiene el número de acceso de ECACC 04110301 o HPC0A07 que tiene el número de acceso de ECACC 04092302.
4. La micropartícula de células madre neurales de cualquier reivindicación precedente, en la que la micropartícula tiene:
 - (a) un tamaño de entre 30 nm y 1.000 nm, o entre 30 y 200 nm, o entre 30 y 100 nm, como se determina por microscopía electrónica; o
 - (b) una densidad en sacarosa de 1,1-1,2 g/mL.
5. La micropartícula de células madre neurales de cualquier reivindicación precedente, que comprende ARNm.
6. La micropartícula de células madre neurales de cualquier reivindicación precedente, que comprende uno o más de:
 - (a) un lípido seleccionado de ceramida, colesterol, esfingomielina, fosfatidilserina, fosfatidilinositol y/o fosfatidilcolina;
 - (b) miARN seleccionado de hsa-let-7g, hsa-miR-101, hsa-miR-10a, hsa-miR-10b, hsa-miR-126, hsa-miR-128, hsa-miR-129-5p, hsa-miR-130a, hsa-miR-134, hsa-miR-137, hsa-miR-155, hsa-miR-15a, hsa-miR-15b, hsa-miR-16, hsa-miR-17, hsa-miR-182, hsa-miR-183, hsa-miR-185, hsa-miR-18b, hsa-miR-192, hsa-miR-194, hsa-miR-195, hsa-miR-20a, hsa-miR-20b, hsa-miR-210, hsa-miR-218, hsa-miR-301a, hsa-miR-302a, hsa-miR-302c, hsa-miR-345, hsa-miR-375, hsa-miR-378, hsa-miR-7, hsa-miR-9, hsa-miR-93, hsa-miR-96 y hsa-miR-99a;
 - (c) una tetraspanina, opcionalmente seleccionada de CD63, CD81, CD9, CD53, CD82 y/o CD37;
 - (d) TSG101, Alix, CD109 y/o thy-1; y/o
 - (e) CD133.
7. La micropartícula de células madre neurales de cualquier reivindicación anterior, para uso en terapia.
8. La micropartícula de células madre neurales para su uso de acuerdo con la reivindicación 7, en la que la terapia:
 - (a) es terapia regenerativa;
 - (b) es para a:
 - (i) Trastorno, enfermedad o déficit neurológico, tal como enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, accidente cerebrovascular o ALS;
 - (ii) Trastornos de almacenamiento lisosomal;
 - (iii) Trastornos cardiovasculares, tales como infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad arterial periférica, úlceras diabéticas, cicatrización de heridas;
 - (iv) Enfermedades del pulmón, que incluyen fibrosis pulmonar idiopática, síndrome de dificultad respiratoria, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, hipertensión pulmonar idiopática, fibrosis quística y asma;
 - (v) Trastornos metabólicos o inflamatorios, como diabetes (I o II), artritis reumatoide, osteoartritis, lupus, enfermedad de Crohn, enfermedad inflamatoria intestinal o enfermedad de injerto contra huésped;
 - (vi) Trastornos psiquiátricos, tales como depresión, trastorno bipolar, esquizofrenia o un trastorno del síndrome autista tal como autismo, síndrome de Asperger o síndrome de Rett;
 - (vii) Enfermedades de la retina que causan ceguera, tales como la degeneración macular relacionada con la edad, enfermedad de Stargardt, retinopatía diabética, retinitis pigmentosa; y
 - (viii) Enfermedades desmielinizantes, como esclerosis múltiple, parálisis cerebral, mielínolisis central pontina, tabes dorsal, mielitis transversa, enfermedad de Devic, leucoencefalopatía multifocal progresiva, neuritis óptica, leucodistrofias, síndrome de Guillain-Barre, neuropatía periférica anti-MAG y enfermedad de Charcot-Marie-Tooth; y/o
 - (c) mejora la recuperación funcional y/o cognitiva.

9. La micropartícula de células madre neurales para uso de acuerdo con la reivindicación 7 o la reivindicación 8, en la que la terapia es para accidente cerebrovascular, enfermedad arterial periférica o enfermedades de la retina que causan ceguera.

5 10. La micropartícula de células madre neurales para uso de acuerdo con la reivindicación 7 o la reivindicación 8, en la que:

(i) la micropartícula es un exosoma y la terapia es de una enfermedad o afección que requiere reemplazo, regeneración o reparación del tejido; o

10 (ii) la micropartícula es una microvesícula y la terapia es de una enfermedad que requiere angiogénesis o una enfermedad, trastorno o déficit neurológico.

11. Un método para producir una micropartícula de células madre neurales como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-6, que comprende aislar la micropartícula de un medio acondicionado de células madre neurales.

15 12. Un método para producir una micropartícula de célula madre, que comprende aislar una micropartícula de un medio acondicionado de células madre en el que:

(i) el medio acondicionado de células madre comprende uno o más componentes que inducen la liberación de micropartículas por las células madre en el medio, en el que uno o más componentes se seleccionan entre: factor de crecimiento transformante beta (TGF- β), interferón gamma (INF- γ) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α);

(ii) las células madre se cultivaron en condiciones hipóxicas;

(iii) las células madre se cocultivaron con un tipo de célula diferente, opcionalmente en el que el tipo de célula diferente es una célula endotelial; y/o

25 (iv) las células madre se cultivaron en un biorreactor de múltiples compartimientos;

opcionalmente en el que la célula madre es una célula madre neural, opcionalmente como se define en la reivindicación 3.

30 13. Una composición que comprende una micropartícula de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6 y un excipiente, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

14. Un método de selección para un agente que altera la tasa de producción de una micropartícula por una célula madre, que comprende poner en contacto una célula madre con un agente candidato y observar si la tasa de producción de micropartículas por la célula madre contactada aumenta o disminuye en comparación con un control.

35

Figura 1

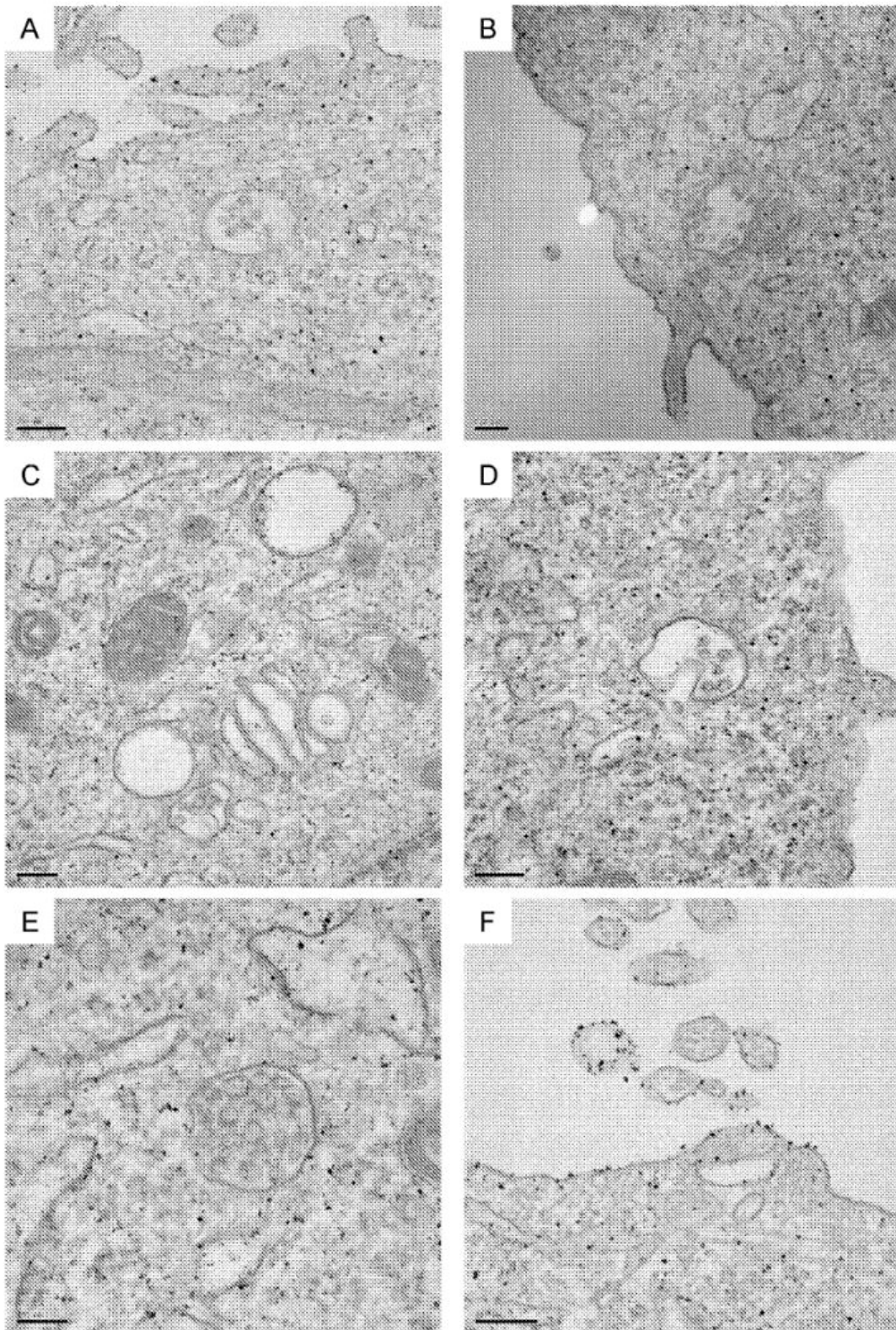


Figura 2

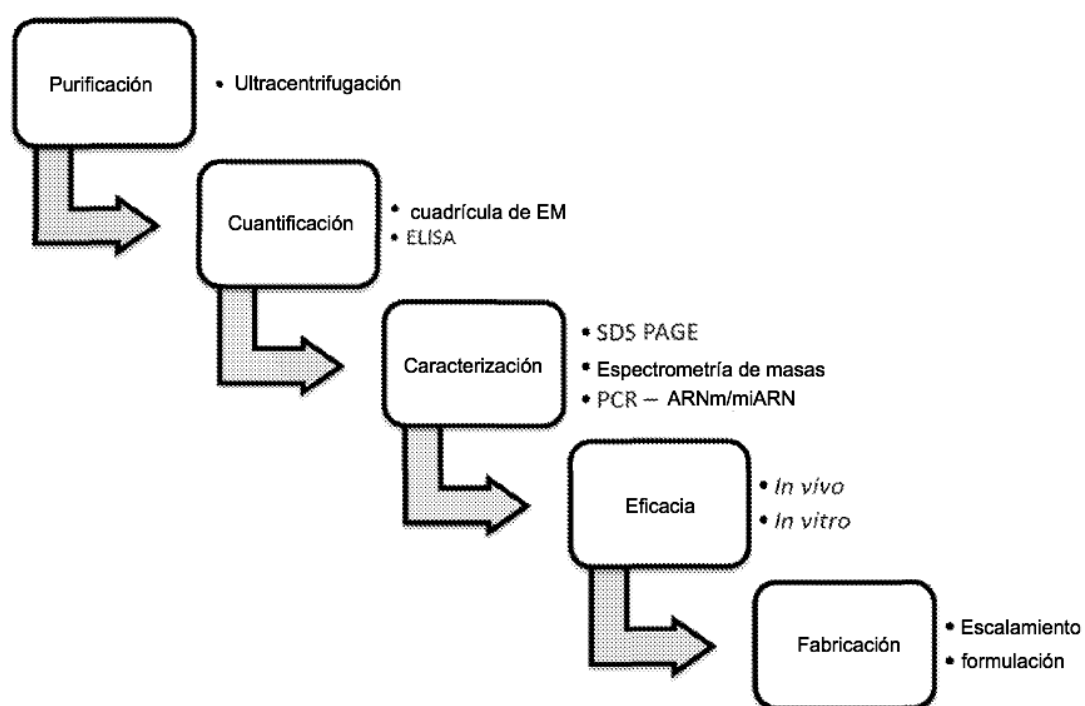


Figura 3

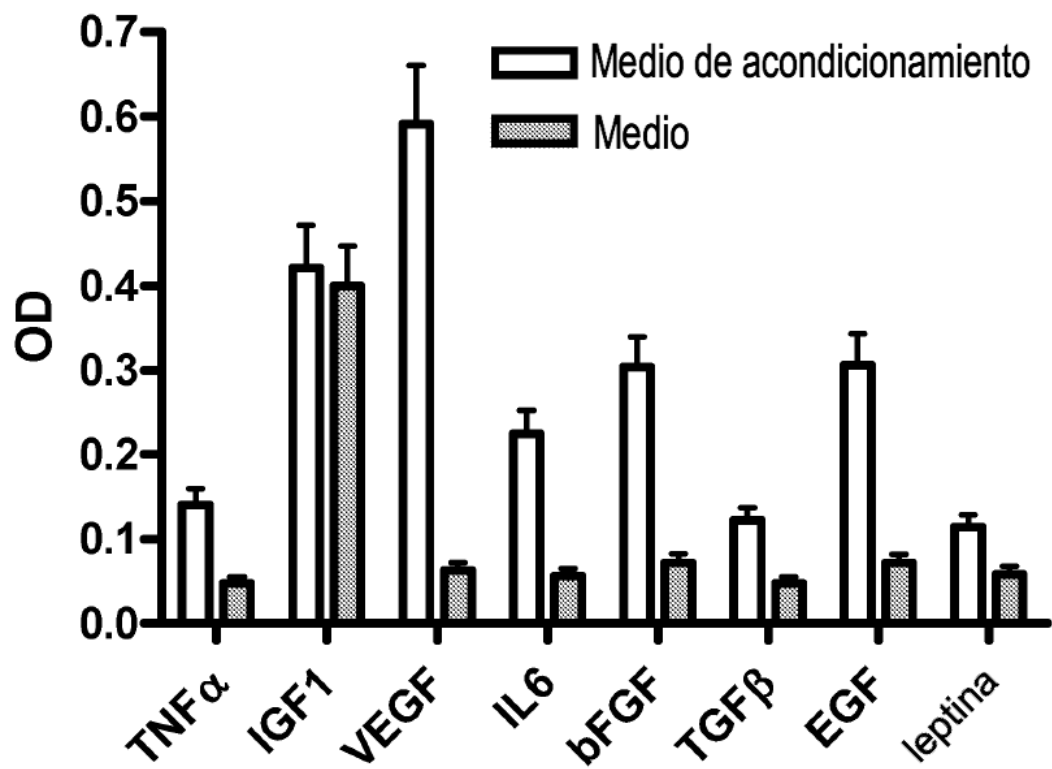


Figura 4A

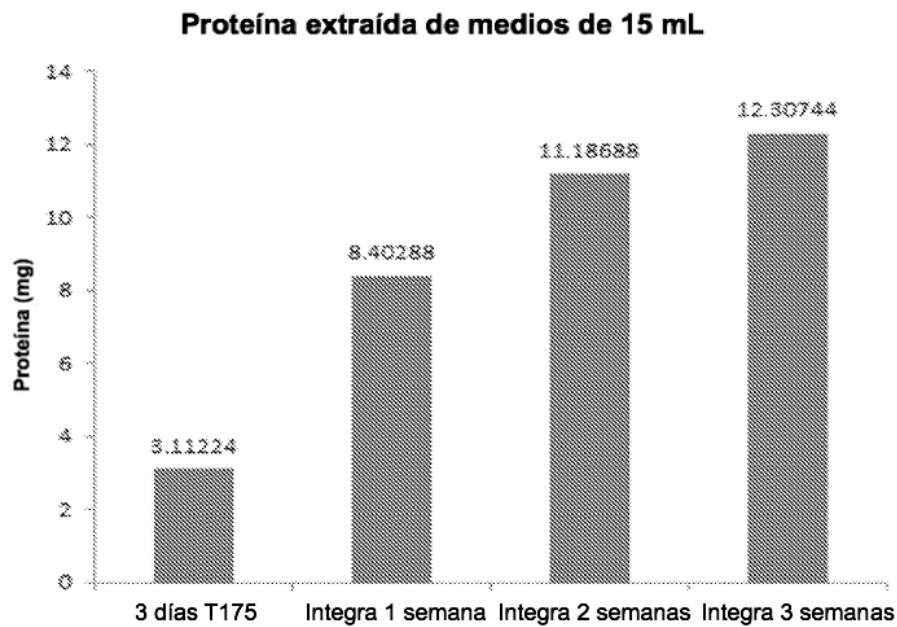


Figura 4B

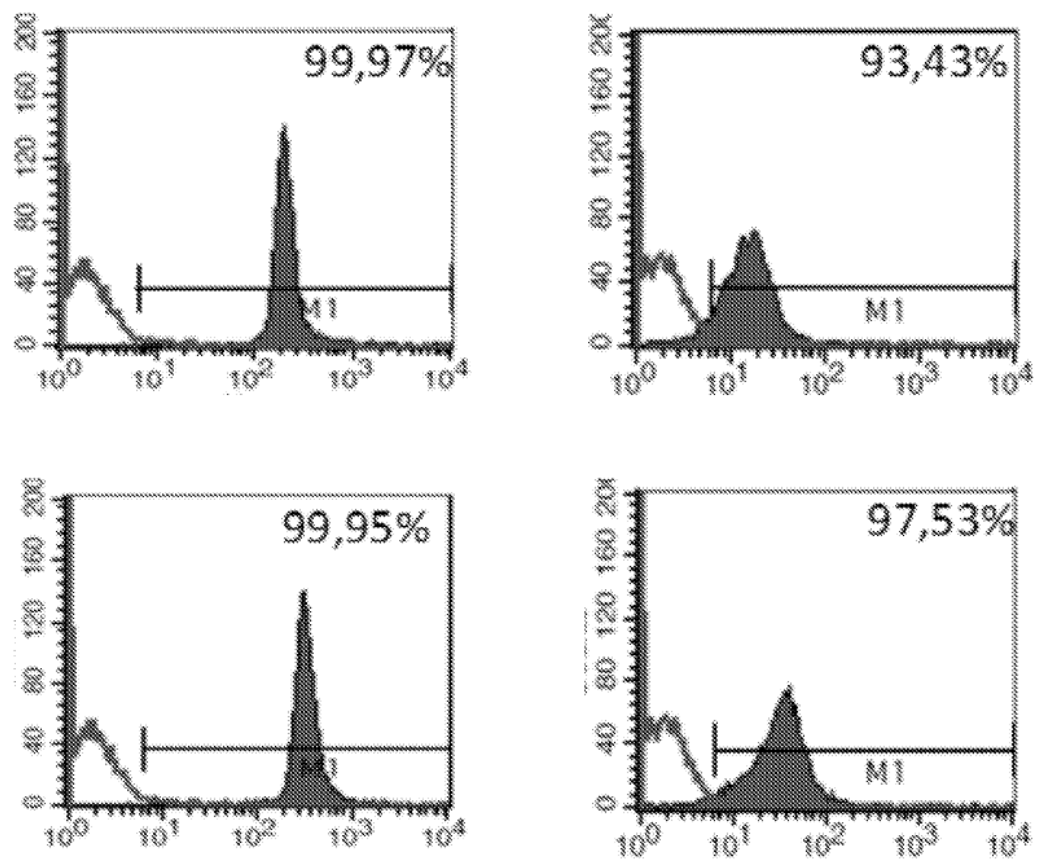


Figura 5

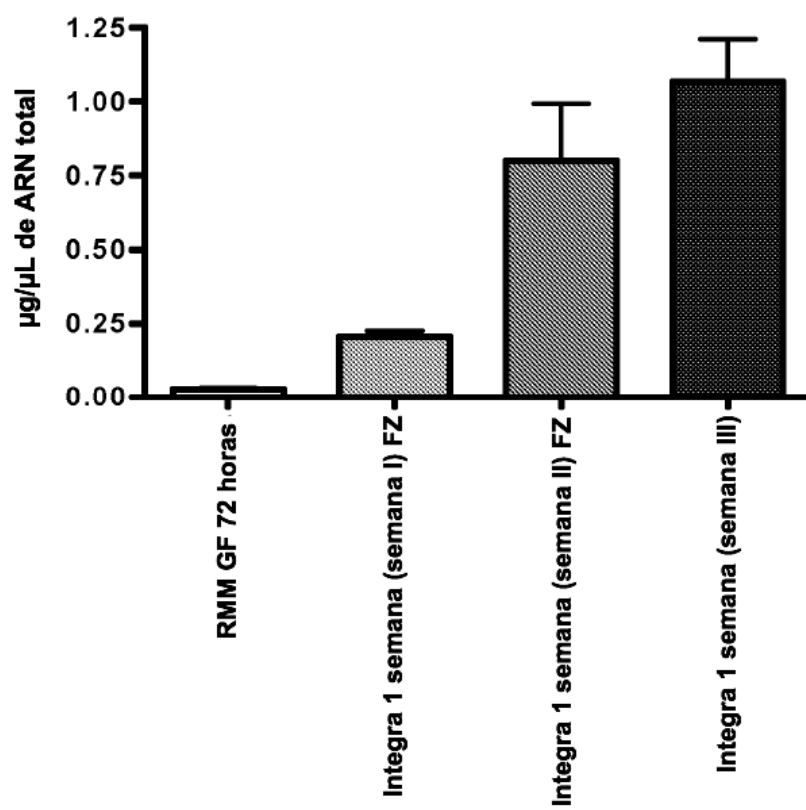


Figura 6A

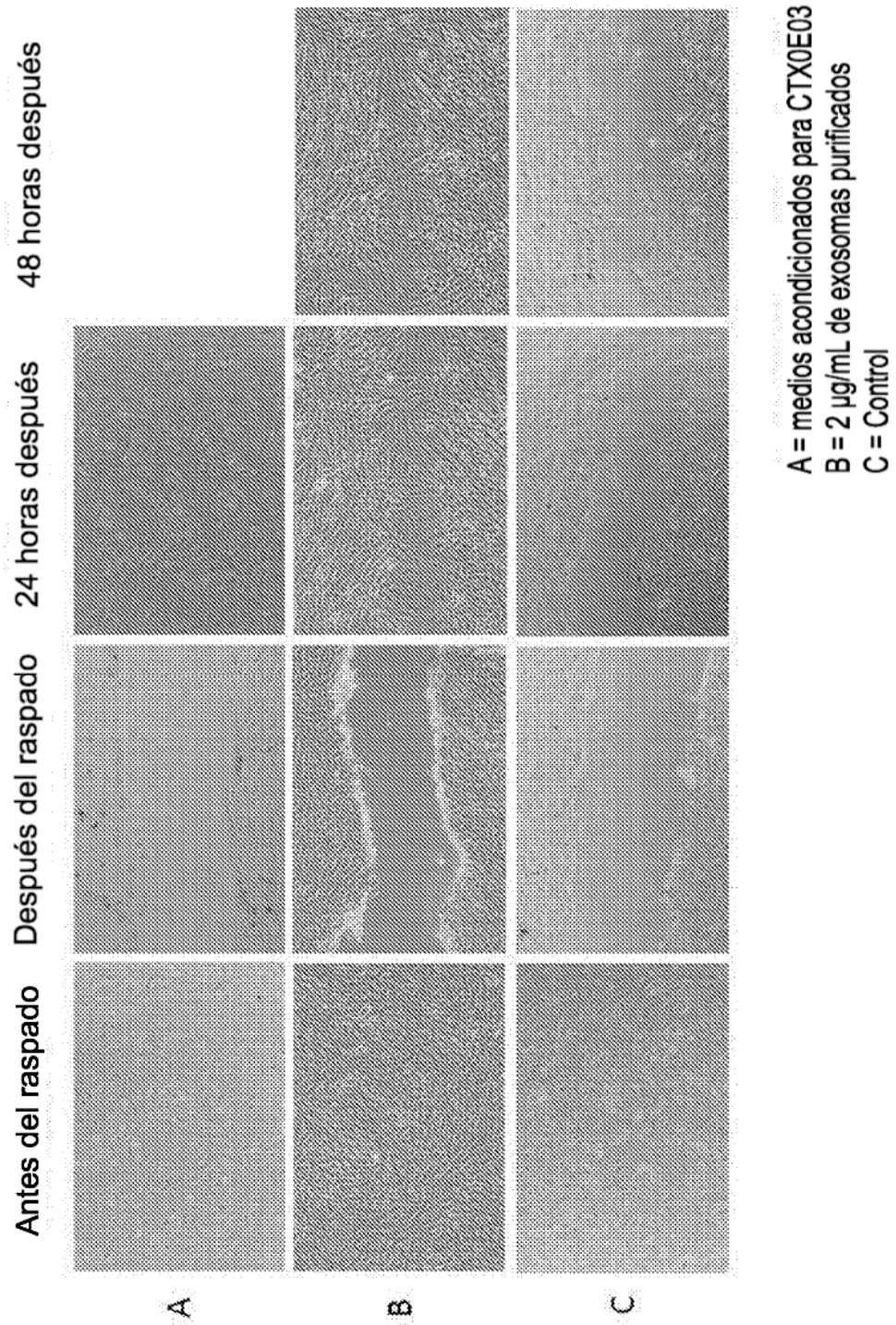


Figura 6B

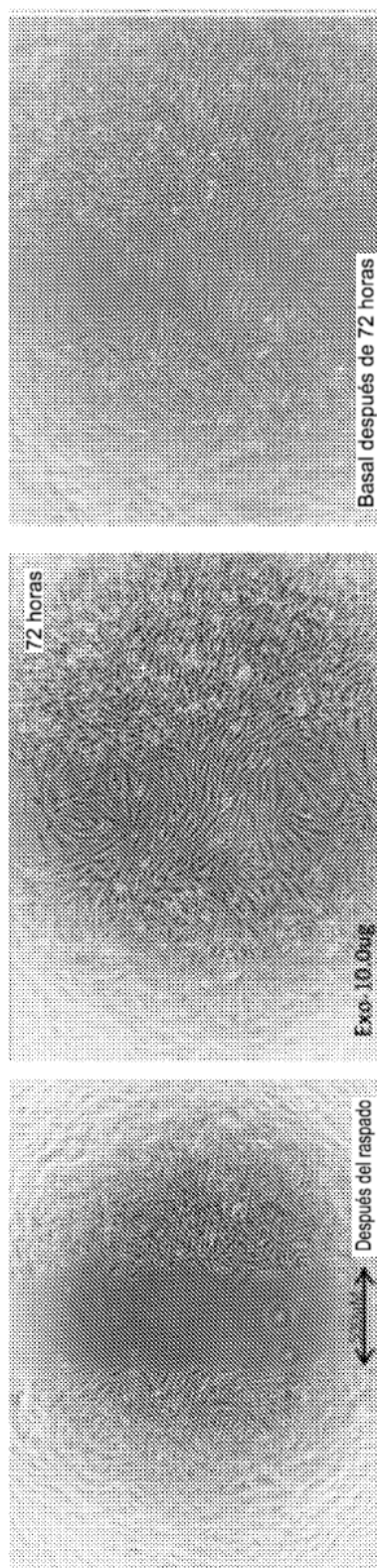


Figura 6C

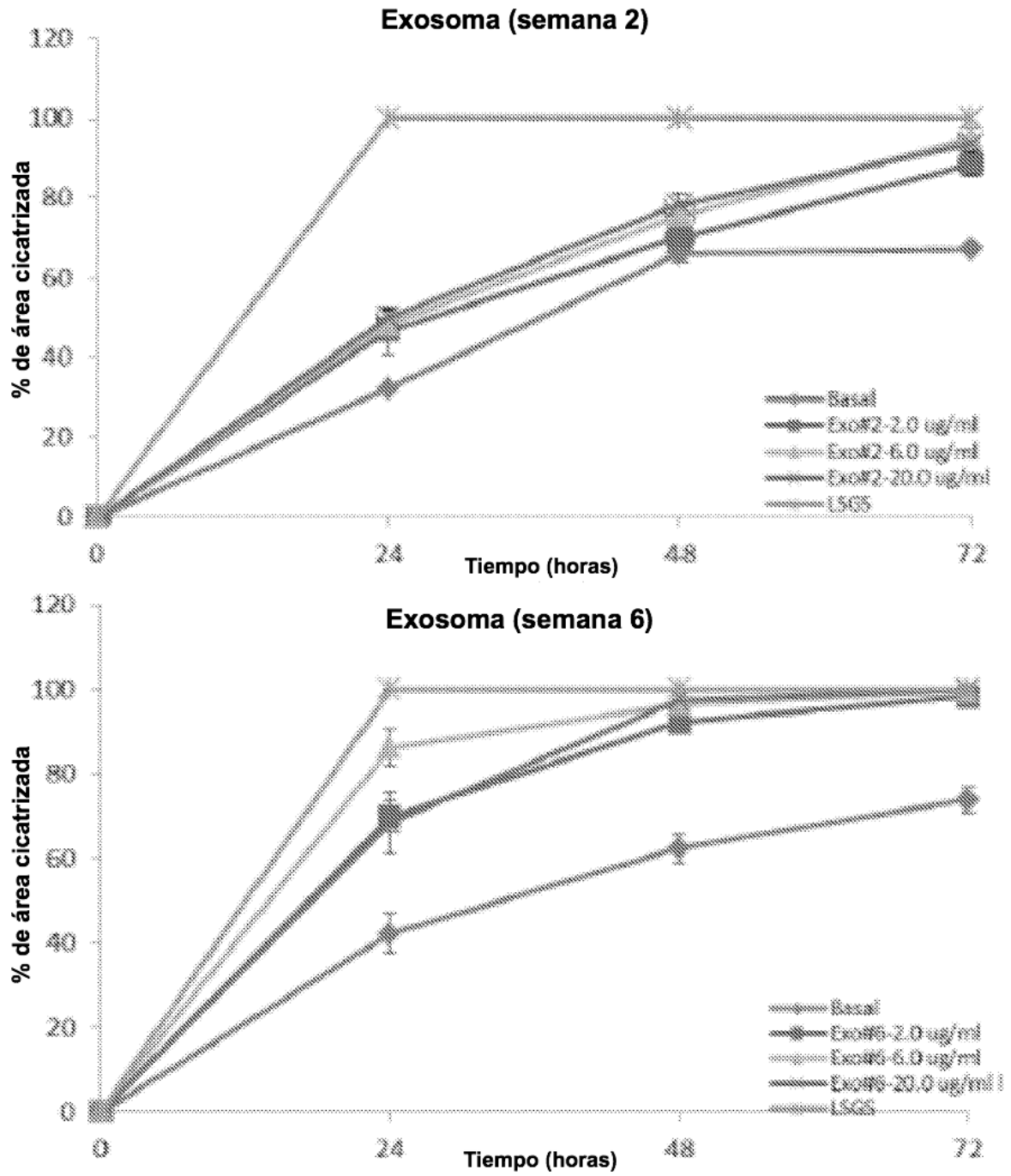


Figura 6D

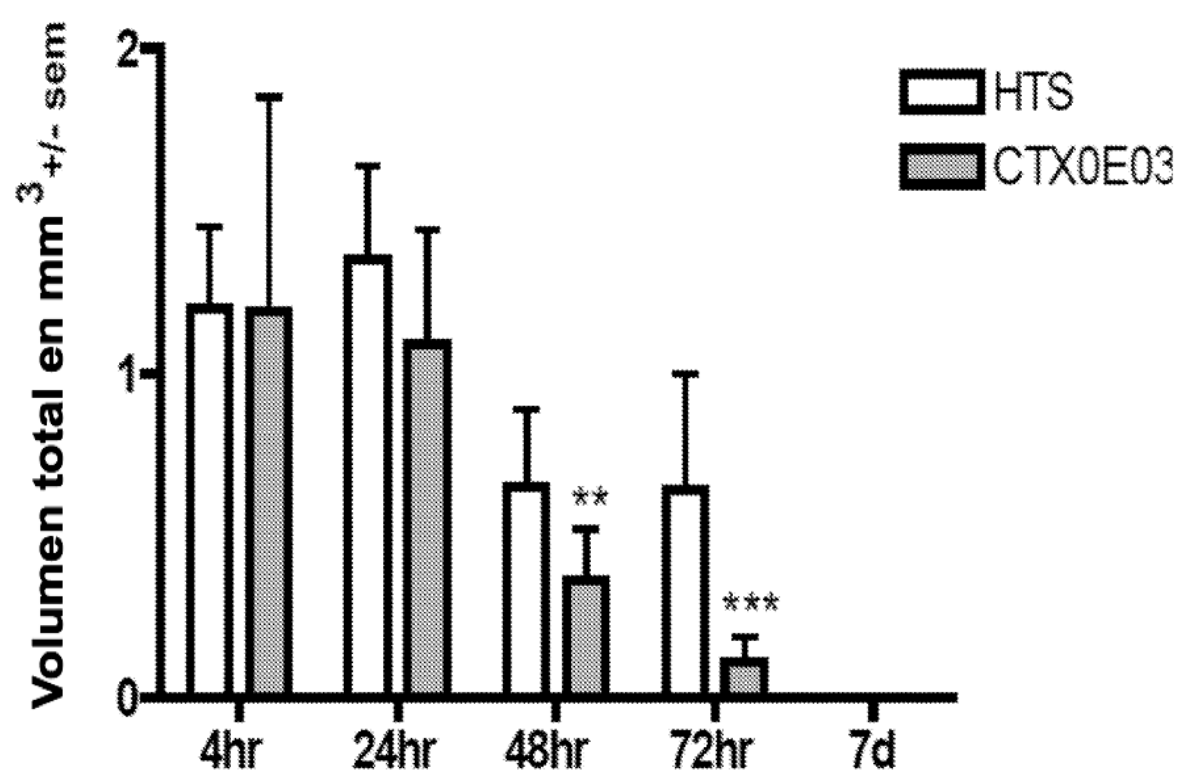


Figura 7

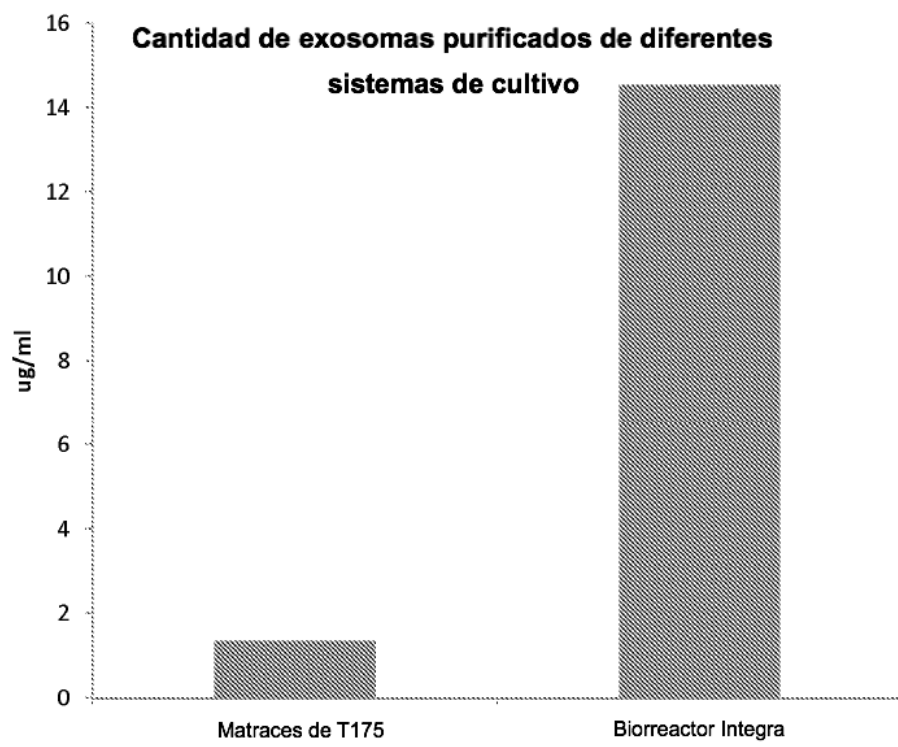


Figura 8A

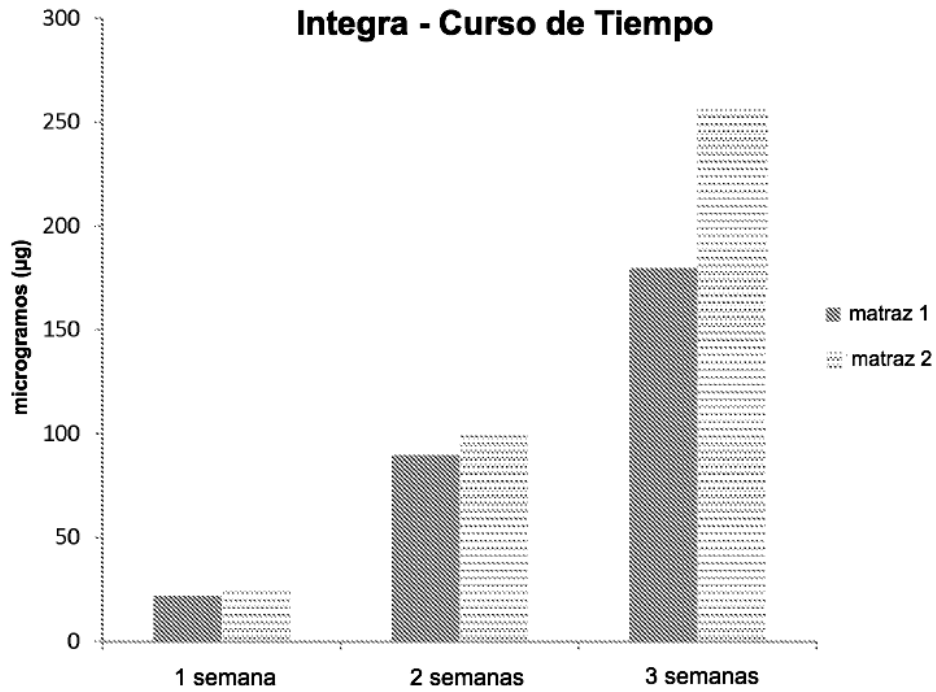


Figura 8B

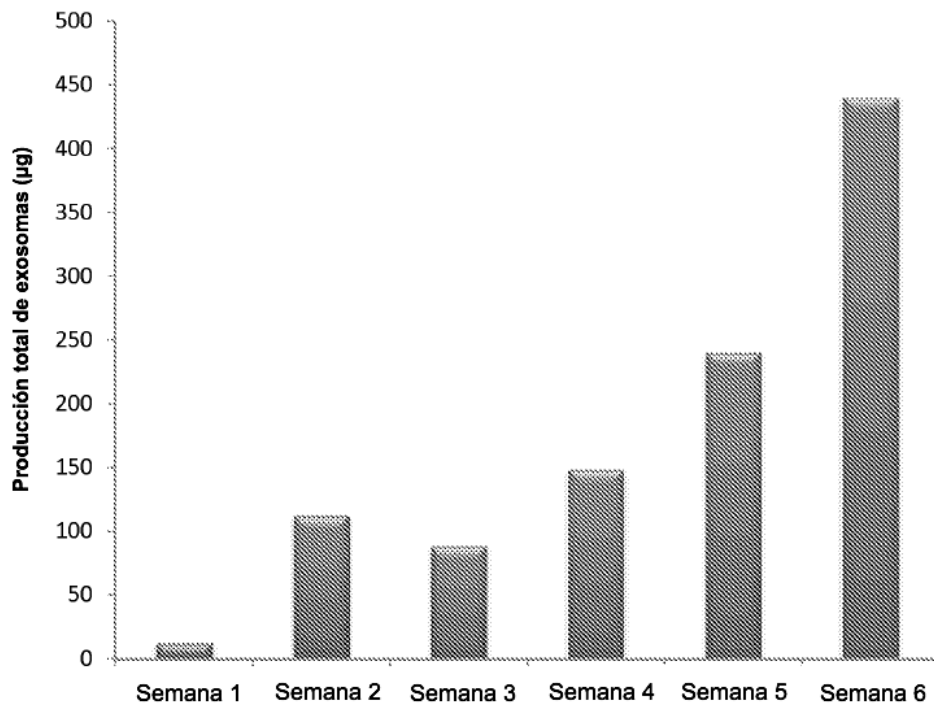


Figura 9

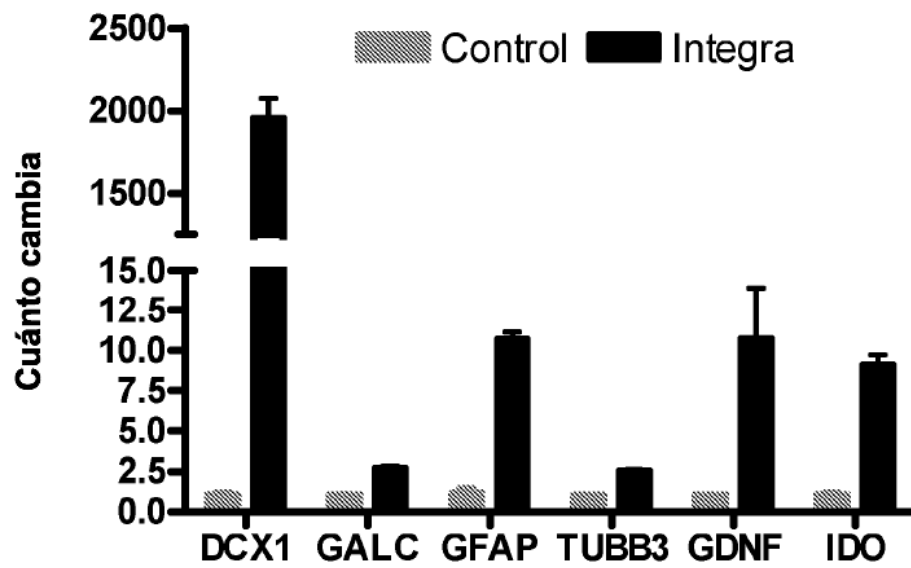


Figura 10

Cuánto se Regula el miARN en las Micropartículas

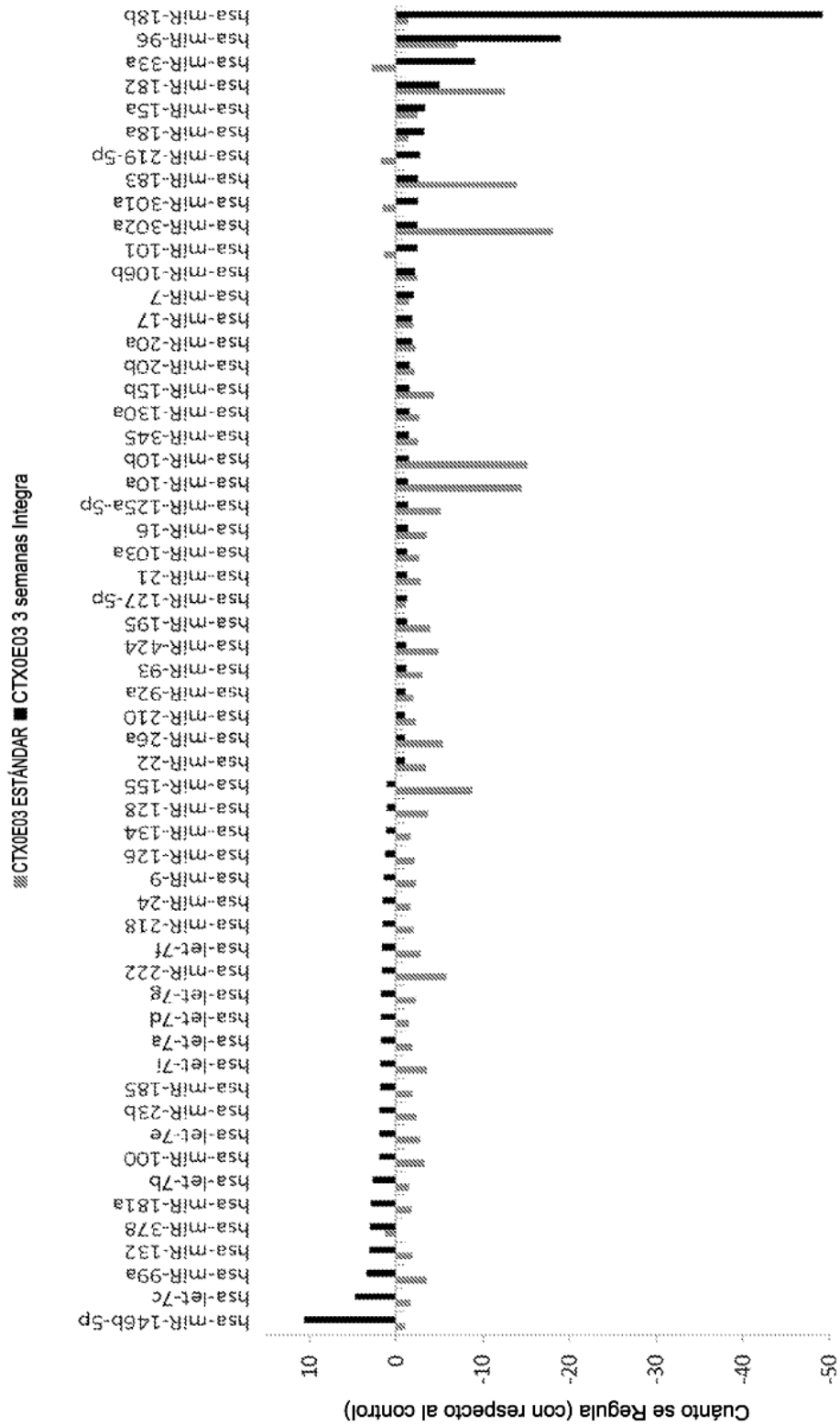
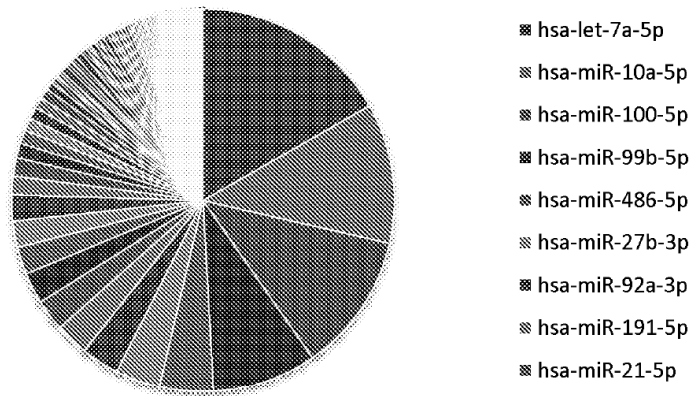
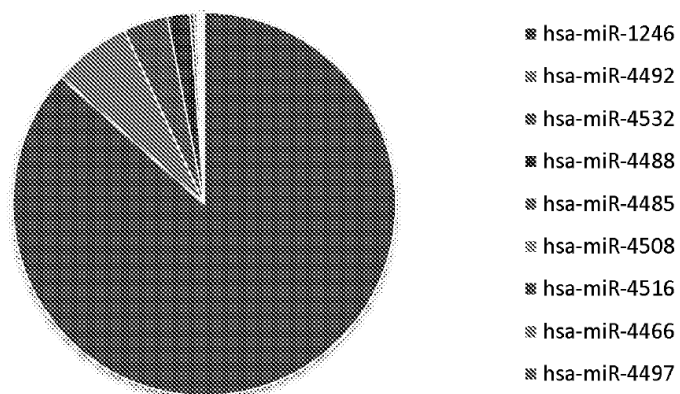


Figura 11a

RECuentos de lectura de CTX0E03 07EH



RECuentos de lectura de MVCTX0E03 07EH



RECuentos de lectura de EXO CTX0E03 07EH

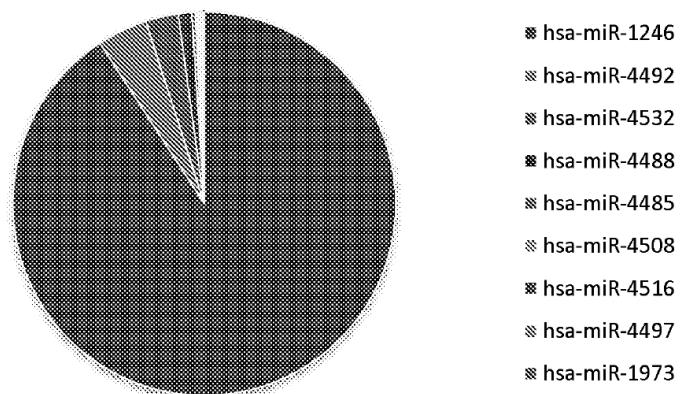
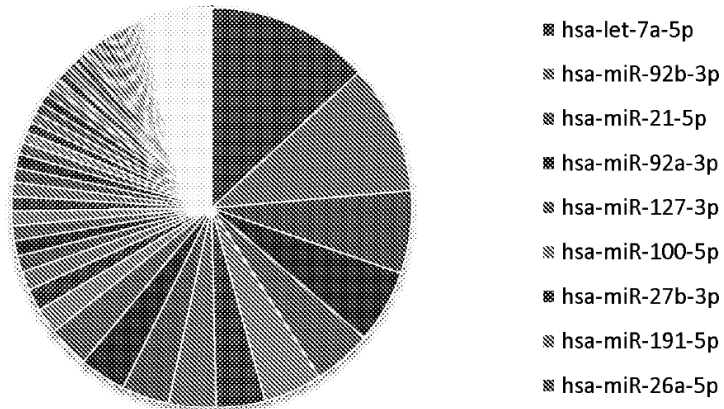
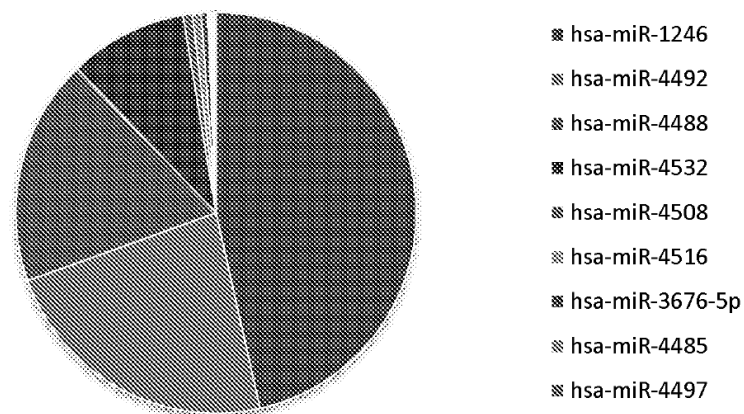


Figura 11b

RECuentos de lectura de CTX0E03 07EI



RECuentos de lectura de MVCTX0E03 07EI



RECuentos de lectura de EXO CTX0E03 07EI

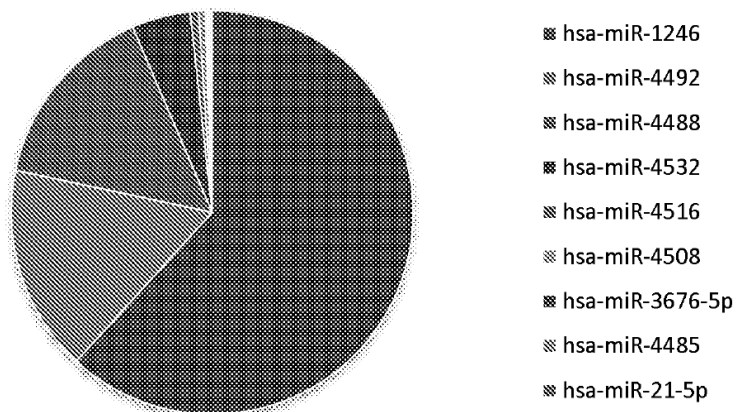


Figura 12A

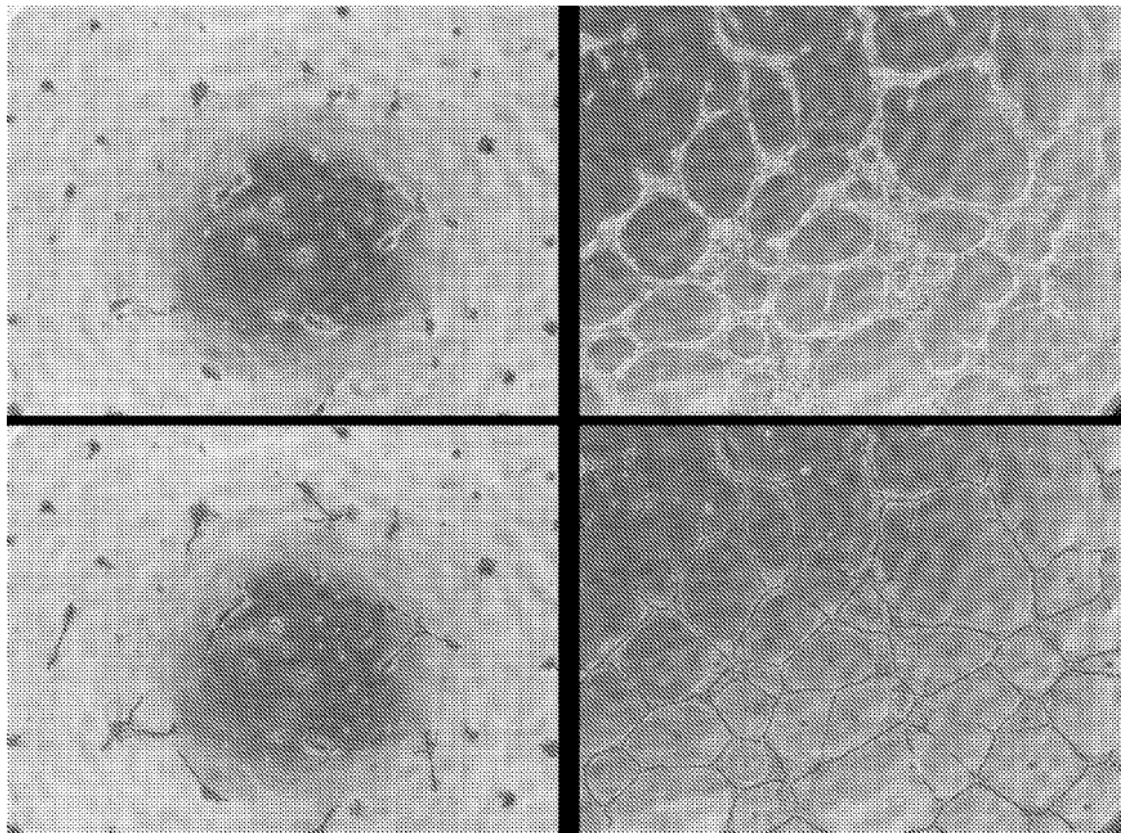


Figura 12B

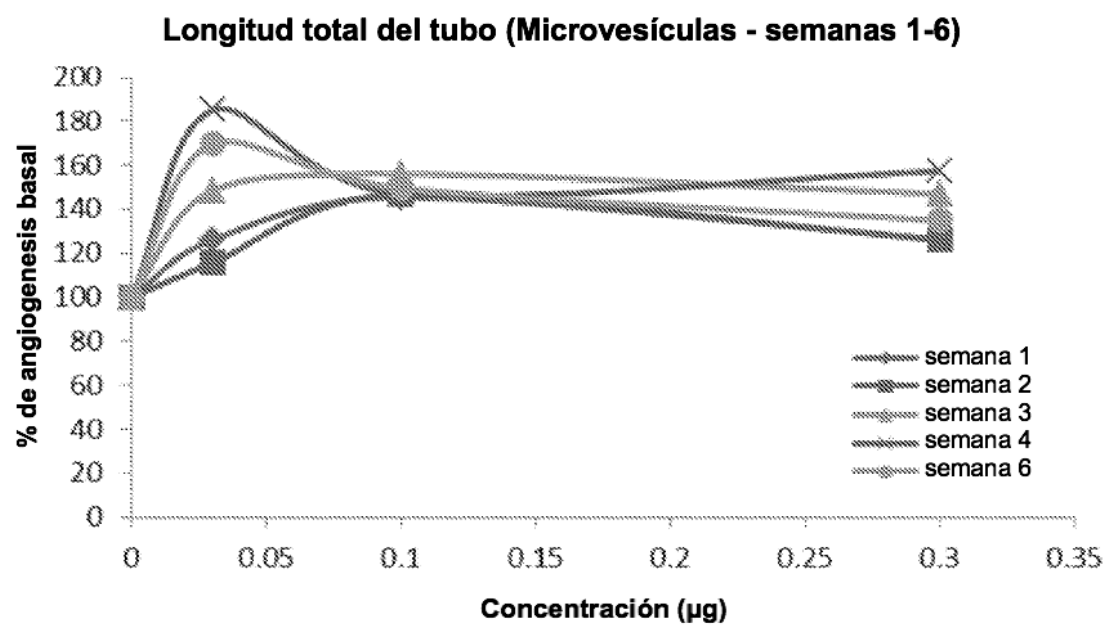


Figura 12C

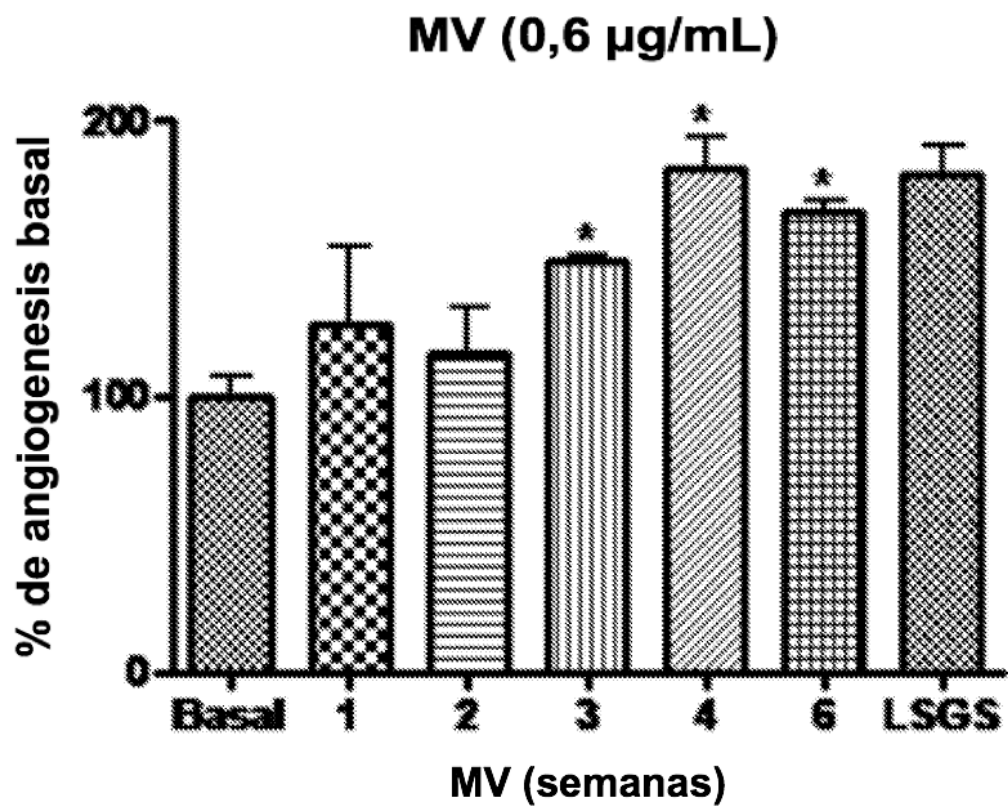
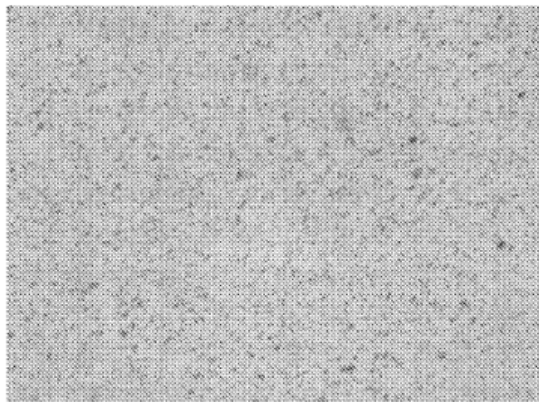
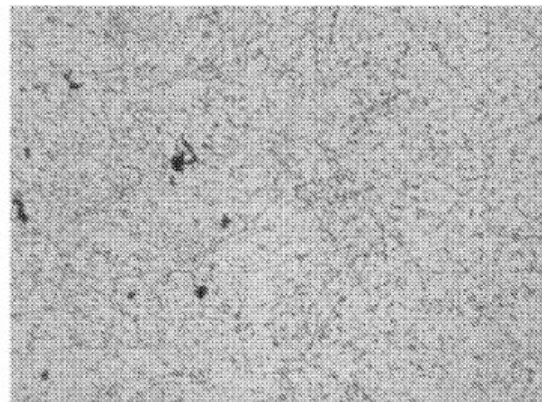


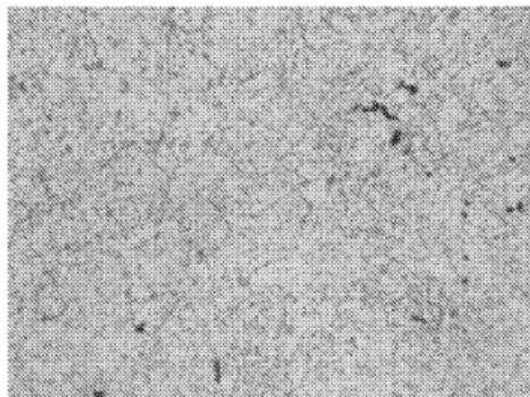
Figura 13



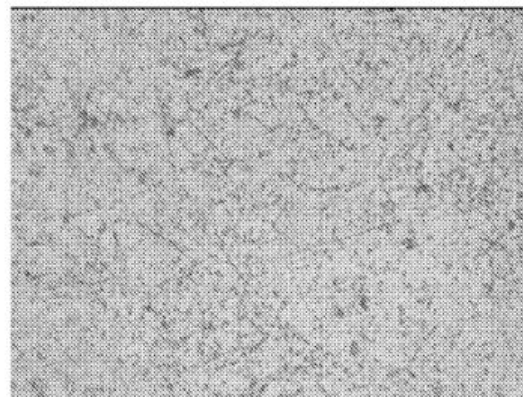
Basal



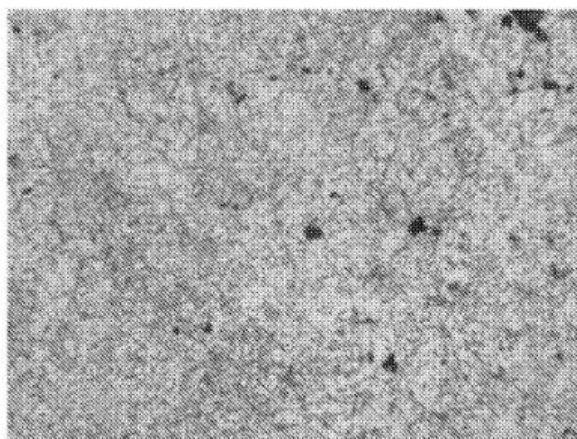
100ng/ml NGF



0,03 µg semana 2 Integra microvesículas
+ 100ng/ml NGF



0,03 µg semana 2 Integra microvesículas
+ 100ng/ml NGF



0,03 µg semana 2 Integra microvesículas + 100ng/ml NGF

Figura 14

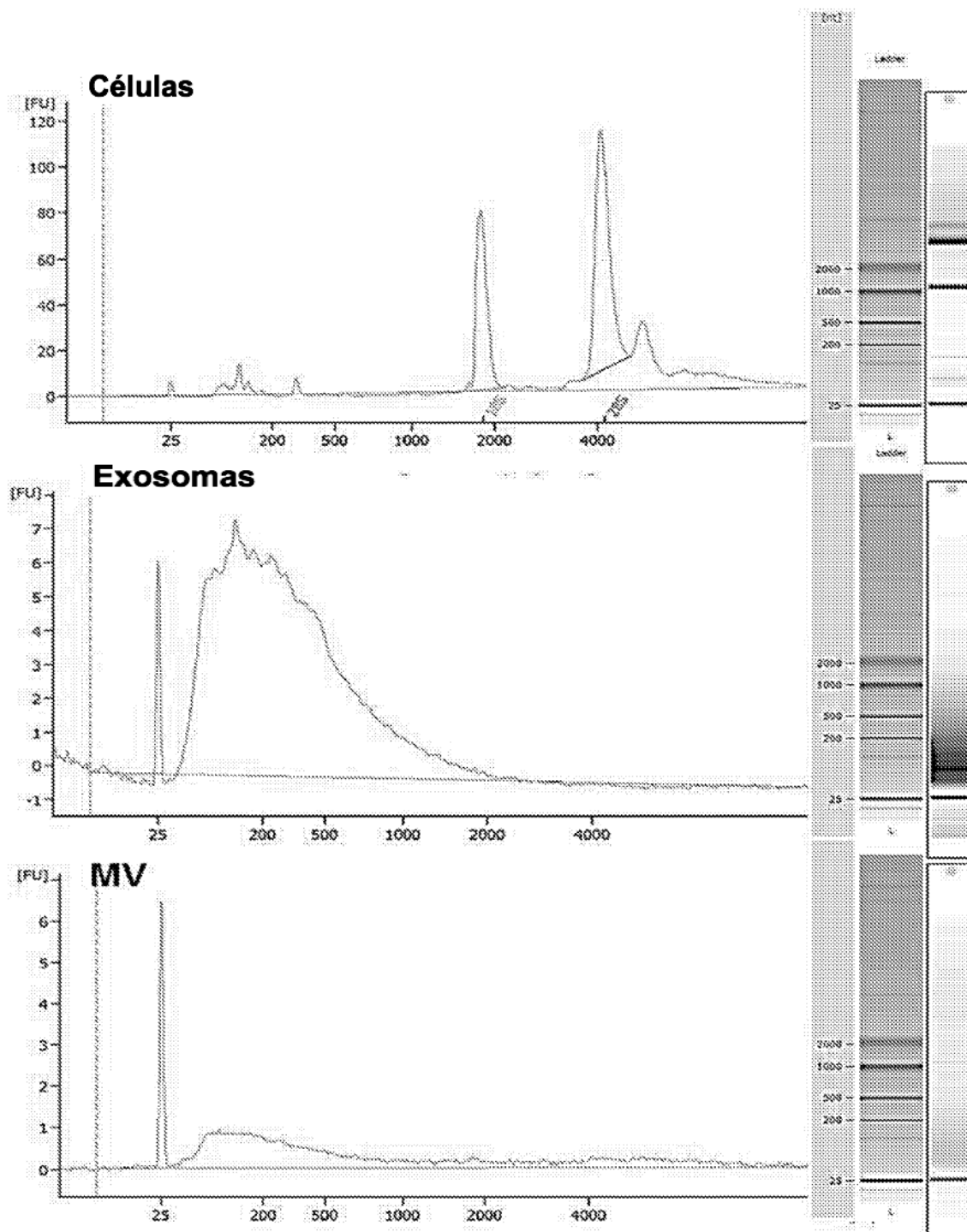


Figura 15

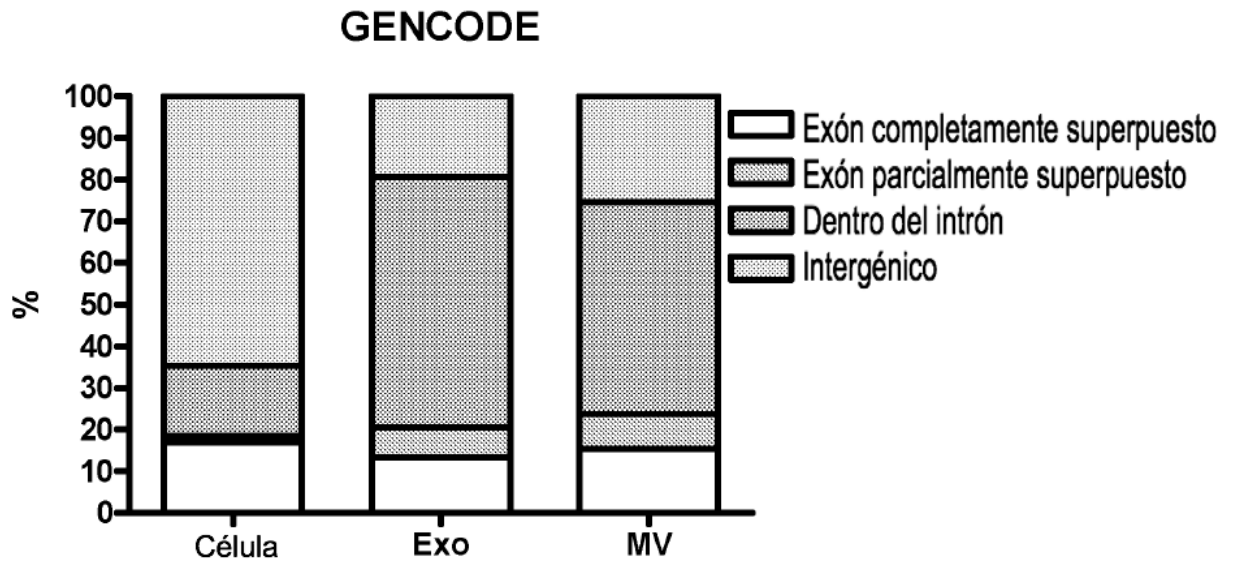


Figura 16

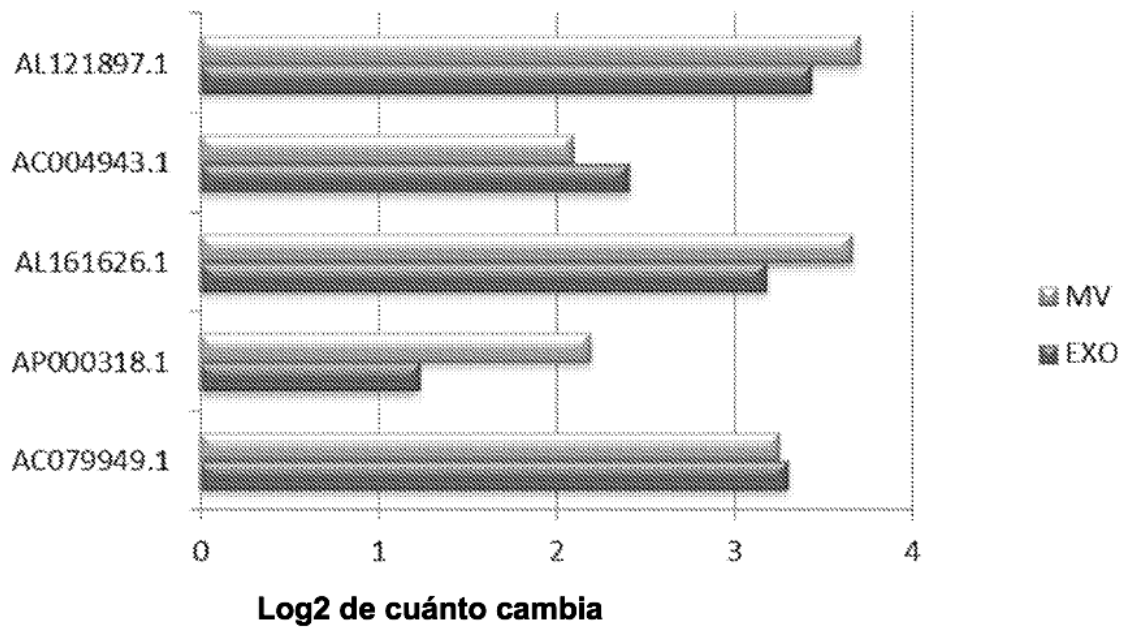


Figura 17A

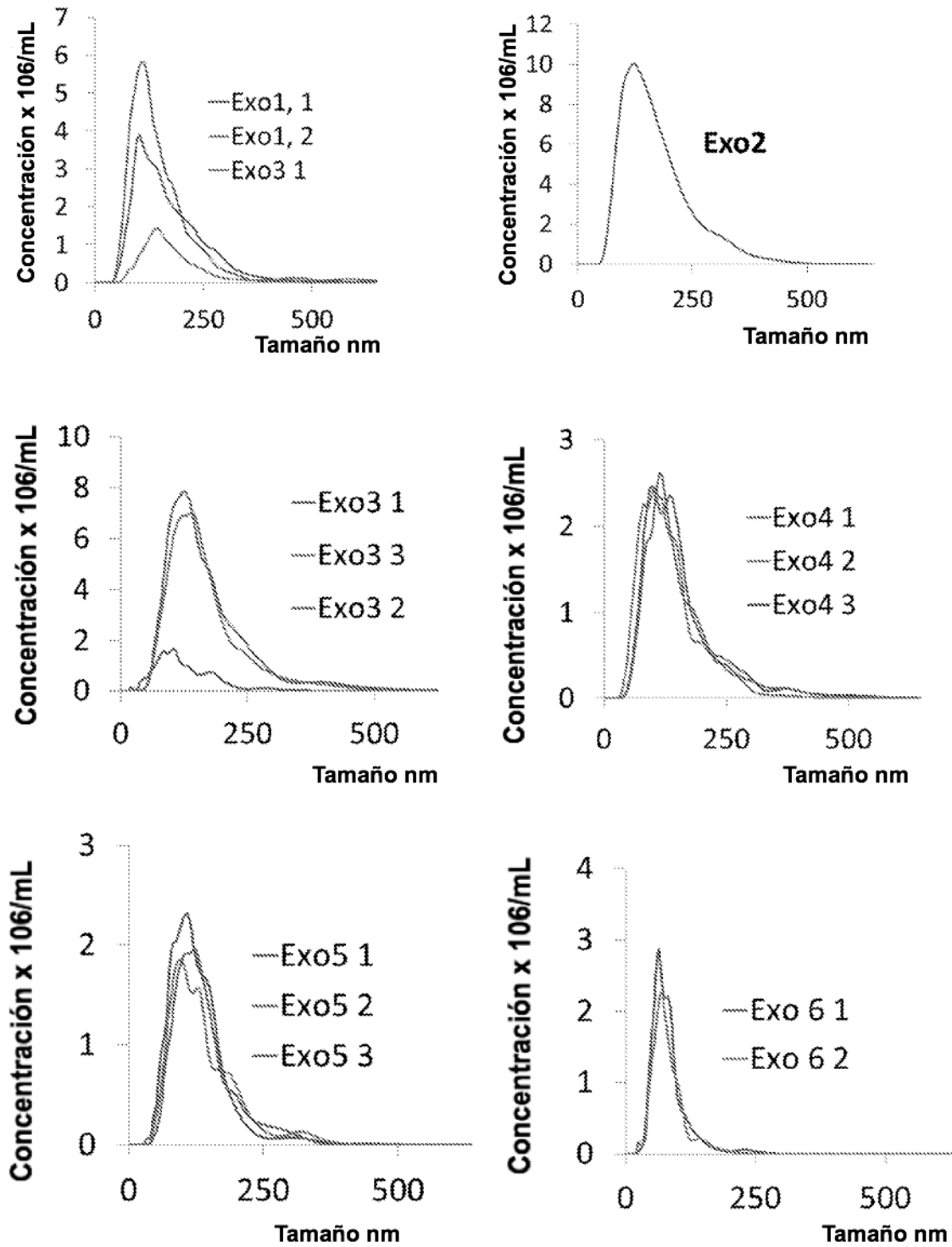


Figura 17B

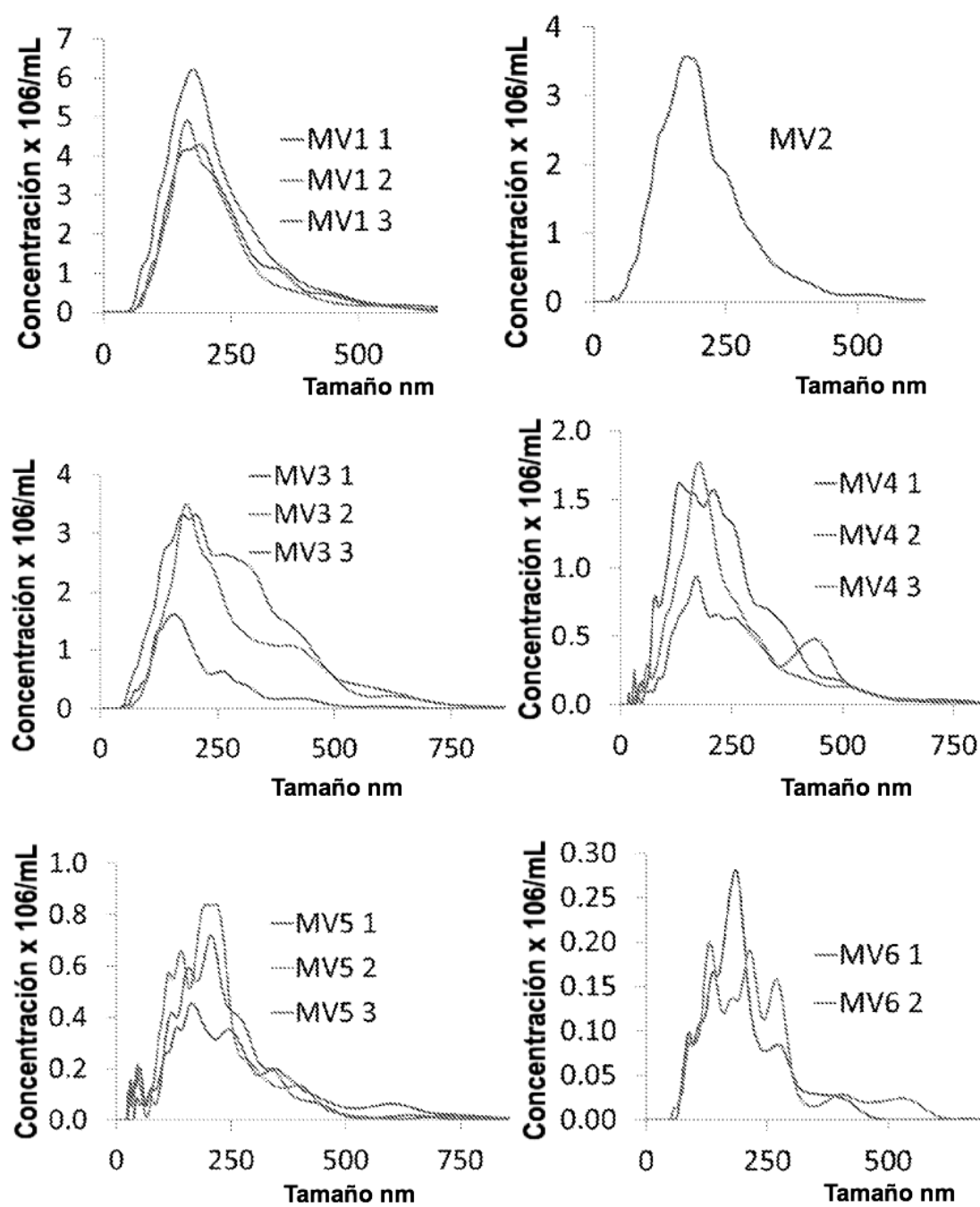


Figura 18A

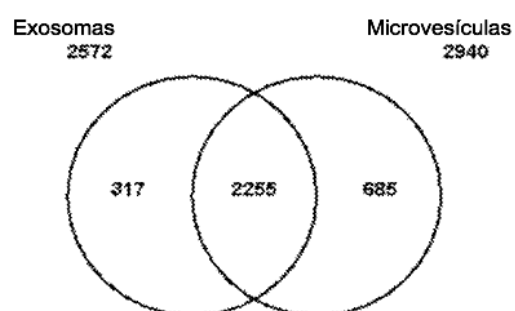


Figura 18B

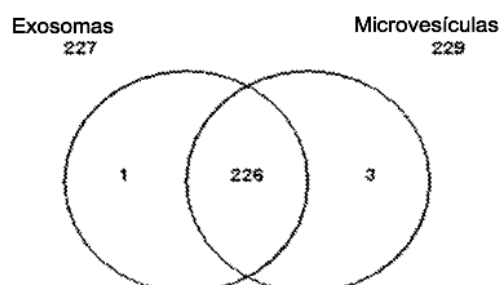


Figura 18C



Figura 18D

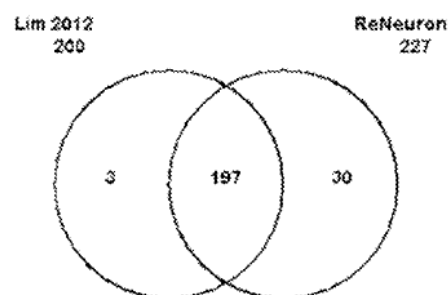


Figura 19

